

**MICHELE MARIÁ ARAUJO ELOI DE MARIA**

**Conhecimentos atuais sobre uso da terapia com laser  
em baixa intensidade para promoção do reparo ósseo**

**Araçatuba – SP  
2015**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

**MICHELE MARIÁ ARAUJO ELOI DE MARIA**

## **Conhecimentos atuais sobre uso da terapia com laser em baixa intensidade para promoção do reparo ósseo**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Adjunto Maria José Hitomi Nagata

**Araçatuba – SP  
2015**

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu irmão Caio César, minha avó Maria Julia, meus pais Ailton e Devanir, minha madrinha Dirce, meu namorado Rafael, meus tios Orlando, Vânia e minha prima Fernanda. Agradeço à compreensão de todos vocês, o auxílio e apoio dia após dia desde o início do curso até o término deste trabalho. Eu não teria chegado até aqui sem vocês. Não existem palavras que traduzem minha gratidão. Obrigada.

## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, na pessoa do Diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Titular Wilson Roberto Poi e do Vice-diretor Prof. Titular João Eduardo Gomes Filho.

A Prof<sup>a</sup> Adjunto Maria José Hitomi Nagata que, nos três anos de uma ótima convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual. Agradeço a atenção e apoio durante o processo de definição e orientação do Trabalho de Conclusão de Curso e por fazer crescer o amor pela Periodontia no meu coração.

A Mestranda Eliana A. Caliente por toda a ajuda, paciência e apoio na construção do TCC desde reunião de artigos até a construção da aula. Obrigada por ceder seu tempo para me ajudar não só no TCC como em outros momentos da graduação.

A Prof<sup>a</sup> Carolina Santinoni por todo companheirismo e paciência no início da Periodontia na graduação. Agradeço toda ajuda em clínica, pois você muito me ensinou e incentivou a sempre buscar o conhecimento.

A minha amiga Nayara Hano por cada momento de ajuda e companheirismo. Foi muito bom passar o período da graduação e do estágio contigo. Obrigada pelas risadas e ajuda sempre que precisei. Sabemos que não foi nada fácil, mas conseguimos.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Doutor Edilson Ervolino e ao Prof. Doutor Juliano Milanezi por se disporem a participar da banca examinadora do meu TCC. Agradeço pelos momentos na graduação e o incentivo desde sempre com o aprendizado, mostrando-se disponíveis sempre que precisei. Obrigada.

A minha grande amiga Morganna Souza que esteve ao meu lado desde o início da graduação. Obrigada pela ajuda nos dias de prova, pelo companheirismo em todas as clínicas durante estes cinco anos e pela amizade que, com certeza levarei para sempre comigo. Não existem palavras que expressem o quão grata serei por ter encontrado uma amiga tão fiel e cuidadosa como você. Obrigada.

Aos meus amigos Fred Lucas, Larissa Gonçalves, Janaina Dias, Thamires Cavazzana, Denise Rós, Lais Ribas e João Martins, agradeço pela amizade durante todos esses anos, pelo apoio quando mais precisei e por todas as risadas. Mesmo distantes sei que vamos lembrar com carinho uns dos outros. Obrigada por tudo.

A Prof<sup>a</sup> Sônia Panzarini, pelo ajuda no início da graduação e pela confiança ao conceder uma iniciação científica logo no segundo ano de graduação. Agradeço por estes momentos que me auxiliaram a crescer como aluna e profissional. Obrigada.

A meus tios Elaine e Orestes que estiveram sempre presentes durante estes cinco anos de graduação. Com certeza não estaria aqui se não fosse o seu auxílio na escolha de um cursinho pré-vestibular Tia, e com o seu apoio no primeiro ano do curso Tio. Mesmo não tendo laços sanguíneos, vocês são a minha família e serão para sempre.

***“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”***

***Charles Chaplin***

MARIA, M. M. A. E. **Conhecimentos atuais sobre uso da terapia com laser em baixa intensidade para promoção do reparo ósseo.** 2015. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

## RESUMO

A terapia com laser em baixa intensidade (LLLT) tem sido proposta para melhorar o reparo ósseo. O propósito deste estudo é realizar uma revisão de literatura dos estudos realizados para avaliar o potencial terapêutico da LLLT no reparo ósseo. Estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos, publicados nos últimos 5 anos, foram o foco desta revisão. Os estudos *in vitro* têm demonstrado resultados promissores em relação ao uso da LLLT para a estimulação da proliferação e diferenciação de células pré-osteoblásticas e osteoblásticas. A grande maioria dos estudos *in vivo* mostrou resultados promissores com o uso da LLLT para promoção da regeneração óssea, inclusive em casos de osteoporose, além da melhora na estabilidade de implantes. Os estudos clínicos também têm demonstrado efeitos positivos da LLLT na regeneração óssea, principalmente em tratamentos de pacientes nas áreas da Ortodontia, Implodontologia e Cirurgia. Não existe, atualmente, um protocolo universalmente aceito para a aplicação da LLLT com o objetivo de promoção da regeneração óssea. Nos estudos avaliados, constatou-se a grande variabilidade nos protocolos de LLLT e nos modelos experimentais utilizados, o que dificulta muito a comparação dos resultados destes estudos. Portanto, pode-se concluir que a maioria dos estudos apresentados nesta revisão demonstrou que a LLLT exerceu influência positiva sobre o metabolismo ósseo, favorecendo a angiogênese e a proliferação e diferenciação de células osteogênicas, resultando assim, em aumento na formação óssea.

Palavras-Chave: Terapia com laser em baixa intensidade. Regeneração óssea. Revisão de literatura.

MARIA, M. M. A. E. **Current knowledge about the use of low-level laser therapy for promotion of bone repair.** 2015. 32 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015.

## **ABSTRACT**

Low-level laser therapy (LLLT) has been proposed for promotion of bone regeneration. The aim of this study is to perform a literature review of the studies conducted to evaluate the therapeutic potential of LLLT on bone regeneration. *In vitro*, *in vivo* and clinical studies, published in the last 5 years, were the focus of this review. *In vitro* studies have demonstrated that the use of LLLT has presented promising results in the stimulation of proliferation and differentiation of pre-osteoblastic and osteoblastic cells. The great majority of *in vivo* studies have shown promising results with the use of LLLT to promote bone regeneration, including in cases of osteoporosis and in the stability of implants. Clinical studies have also demonstrated the positive effects of LLLT on bone regeneration, especially in the treatment of patients in the Orthodontics, Implantology and Surgery fields. To present, there is no universally accepted protocol for the application of LLLT to promote bone regeneration. The studies evaluated in this review showed a great variability in the LLLT protocols and experimental models used as well. These variations make the comparisons of their results very difficult. Therefore, it may be concluded that the majority of the studies presented in this review have demonstrated that LLLT has positively influenced bone metabolism, favoring angiogenesis and the proliferation and differentiation of osteogenic cells, thus resulting in increased bone formation.

Keywords: Low-level laser therapy. Bone regeneration. Literature review.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALP = Fosfatase alcalina  
AMO = Aspirado de medula óssea  
AMP-c = Monofosfato cíclico de adenosina  
ATP = Adenosina trifosfato  
BMP-2 = Proteína óssea morfogenética -2  
BMP-4 = Proteína óssea morfogenética -4  
BMP-7 = Proteína óssea morfogenética -7  
BSP = Cialoproteína óssea  
COX-2 = Enzima da ciclo-oxigenase -2  
GaAIs = Laser diodo arseneto gálio alumínio  
GaAs = Laser diodo arseneto gálio  
HeNe = Laser de hélio néon  
InGaAIP = Laser diodo índio gálio alumínio fósforo  
J = Joule  
J/cm<sup>2</sup> = Joule por centímetro quadrado  
LED = Diodo emissor de luz  
LIPUS = Ultrassom em baixa intensidade  
LLLT = Terapia com laser em baixa intensidade  
MG-63 = Linha celular de osteosarcoma humano  
mW = Miliwatts  
Nd:YAG = Neodímio: ítrio-alumínio-granada  
nm = nanômetro  
OC = Osteocalcina  
ONJ = Osteonecrose dos maxilares  
OPG = Osteoprotegerina  
OPN = Osteopontina  
OVX = Ovariectomia  
PCNA = Antígeno nuclear de proliferação celular  
PRP = Plasma rico em plaquetas  
RTG = Regeneração tecidual guiada  
RUNX-2 = Fator de transcrição relacionado com Runt 2  
s = Segundos

Saos-2 = Linhagem de células derivadas de osteossarcoma humano

VEGF = Fator de crescimento vascular endotelial

$\beta$ -TCP = Beta tricálcio fosfato

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 HISTÓRICO .....	12
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 Estudos <i>in vitro</i> .....	13
3.2 Estudos <i>in vivo</i> - estudos em animais .....	15
3.3 Estudos clínicos .....	20
4 CONCLUSÃO .....	23
REFERÊNCIAS .....	24
ANEXOS .....	29

# 1 INTRODUÇÃO

O tecido ósseo e o tecido embrionário são os únicos tecidos do corpo humano que conseguem regenerar-se sem deixar cicatrizes. Defeitos ósseos extensos provocados por traumas, infecções, neoplasias e anomalias de desenvolvimento não se regeneram espontaneamente, representando um problema atual na medicina e odontologia. Além de fatores relacionados ao paciente como idade, nutrição e presença de doenças sistêmicas que afetam o processo de regeneração.

Atualmente, a reconstrução óssea pode ser obtida, basicamente, com a aplicação de estímulos químicos tais como biomateriais e proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs) e físicos, tais como ultrassom, campos eletromagnéticos e a terapia com laser em baixa intensidade (LLLT).

A LLLT é utilizada devido aos efeitos bioestimuladores do laser, que ajudam na regeneração dos tecidos. Porém, a literatura apresenta duas vertentes em relação aos efeitos da LLLT sobre a regeneração óssea. Um número grande de estudos destaca aspectos positivos em relação à regeneração óssea, enquanto alguns trabalhos mostram que a LLLT não trouxe benefícios adicionais ao reparo ósseo. As opiniões conflitantes na literatura certamente são causadas pela falta de um modelo de estudo estabelecido e, especialmente, pela ausência de um protocolo exclusivo universalmente aprovado e aplicado.

Portanto, o propósito deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o potencial terapêutico da LLLT no reparo ósseo.

## 2 HISTÓRICO

O primeiro aparelho de laser foi produzido por Maiman em 1960 (ISHIKAWA et al., 2009). O laser em baixa intensidade fornece baixa energia não térmica com comprimentos de ondas que estimulam a circulação e a atividade celular (MIDDA, M. 1991). São variados os tipos de emissores de laser em baixa intensidade e cada um deles fornece energia pulsátil ou contínua, além de apresentar diferentes comprimentos de onda. Dentre eles estão: laser de hélio-néon (HeNe), laser diodo arseneto de gálio alumínio (GaAlAs), laser diodo arseneto de gálio (GaAs) e laser diodo índio-gálio-alumínio-fósforo (InGaAlP) (COBB, 2006).

Com o aumento das pesquisas, mais características da LLLT foram conhecidas. A irradiação do laser absorvida pelos citocromos da mitocôndria desencadeia uma cascata de eventos que resultam em produção aumentada de ATP, provendo assim, melhores condições para proliferação celular, estimulando o processo de renovação tecidual (MARQUES et al., 2015), a síntese de colágeno e a angiogênese (DOGNA et al., 2014).

Inicialmente, a LLLT era mais utilizada em tecidos moles. Contudo, vários estudos realizados ao longo dos anos demonstraram que seu uso pode potencializar o reparo de defeitos ósseos e fraturas (FÁVARO-PÍPI et al., 2011; FERNANDES et al., 2013; HUERTAS et al., 2014; MARQUES et al., 2015; PINTO et al., 2013), acelerar a maturação óssea (BOLDRINI et al., 2013); aumentar as atividades dos macrófagos e a proliferação fibroblástica (YOUNG et al., 1989), aumentar a deposição de cálcio (GORDJESTANI et al., 1994; YAMADA, 1991); proporcionar neovascularização (TRELLES; MAYAYO, 1987); promover a diferenciação de células mesenquimais e o aumento das células pré-osteogênicas e melhorar as propriedades mecânicas do tecido ósseo (TAJALI et al., 2010). O emprego da LLLT para promoção da regeneração óssea tem sido investigado em modelos *in vitro*, modelos animais e em estudos clínicos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão de literatura apresenta dados de estudos *in vitro* e *in vivo* (estudos em animais e estudos clínicos), publicados no período de 2010 a 2015. Os dados resumidos desses estudos utilizados nesta revisão encontram-se nas Tabelas 1, 2 e 3. Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed, onde foram utilizadas as palavras-chave: LLLT AND BONE REGENERATION. Foram encontrados um total de 115 artigos, onde todos foram analisados e escolhidos apenas aqueles relevantes e condizentes com o objetivo desta revisão de literatura.

#### 3.1 Estudos *in vitro*

Um estudo realizado por Petri et al. (2010) investigou o efeito da LLLT em células osteoblásticas ao redor de implantes de titânio. Analisou-se a expressão de ALP (fosfatase alcalina), OC (osteocalcina), BSP (cialogoproteína óssea), BMP-7 (proteína óssea morfogenética-7), Runx-2 (fator de transcrição relacionado com Runt 2), OPN (osteopontina) e OPG (osteoprotegerina). Os resultados indicaram que o laser aumentou a expressão gênica relacionada à ALP, OC, BSP e BMP-7 e reduziu a expressão de genes ligados à Runx-2, OPN e OPG. Os autores concluíram que a LLLT estimulou a expressão de genes ligados à proliferação osteoblástica em cultura de células.

Bloise et al. (2013) realizaram um estudo onde o objetivo foi examinar os efeitos *in vitro* da LLLT sobre a proliferação e diferenciação de uma linhagem celular de osteoblastos humanos (Saos-2). Os efeitos do laser sobre a proliferação foram avaliados diariamente, por sete dias, em cultura de células irradiadas durante um ou três dias consecutivos com doses de laser (AlGaInP) de 1 ou 3 J/cm<sup>2</sup>. Os resultados obtidos mostraram que a estimulação do laser aumentou o potencial de proliferação de células Saos-2 sem alterar o padrão de telomerase ou características morfológicas. Foram observadas melhorias na secreção de proteínas específicas para diferenciação de células osteoblásticas, deposição de cálcio e na atividade da fosfatase alcalina. A irradiação consecutiva foi capaz de modular a inflamação, cicatrização e proliferação celular. Tomados em conjunto, estes resultados indicam que o tratamento com laser

aumentou a proliferação *in vitro* de células Saos-2 e, também, influenciou a maturação osteogênica.

Estudo realizado por Pacheco et al. (2013) avaliou os efeitos da LLLT usando espectro de luz vermelho ou infravermelho (Protocolo 1: InGaAlP, comprimento de onda 660 nm, densidade de energia 90 J/cm<sup>2</sup>; Protocolo 2: GaAlAs, comprimento de onda 780 nm, densidade de energia 150 J/cm<sup>2</sup>) sobre a proliferação de pré-osteoblastos em cultura de células e concluíram que o uso do laser não aumentou a proliferação celular e a produção de fosfatase alcalina. Os autores comentaram que a falta de efeitos da LLLT sobre a proliferação celular foi devida, possivelmente, à aplicação única da LLLT, pois os efeitos da irradiação são limitados por um único período de tempo.

Jawad et al. (2013) realizaram um estudo *in vitro* para avaliar os efeitos de diferentes potências (100 mW, 200 mW e 300 mW) de LLLT de 940 nm (GaAlAs) em células osteoblásticas durante os estágios de proliferação e diferenciação. Os autores concluíram que o uso da LLLT pode ter um importante papel na estimulação da formação óssea por células osteoblásticas, particularmente quando a potência não exceda 200 mW e um tempo de exposição de 6 minutos, em LLLT com 940 nm.

HUERTAS et al. (2014) avaliaram os efeitos da LLLT na proliferação de células MG-63. Após 24 horas de cultivo, as células foram submetidas à terapia com laser (GaAlAs; comprimento de onda 940 nm e energia de 1-5 J) e analisadas após 24 horas desta aplicação por meio de espectrofotômetro. Os grupos que receberam a LLLT apresentaram maior proliferação celular quando comparados ao controle.

Portanto, os estudos *in vitro* têm demonstrado resultados promissores em relação ao uso da LLLT para a estimulação da proliferação e diferenciação de células pré-osteoblásticas e osteoblásticas. A LLLT promoveu aumento na produção de proteínas que contribuem para esses processos.

### 3.2 Estudos *in vivo* - estudos em animais

Durante o período abrangido por esta revisão de literatura, os estudos *in vivo* foram a maioria, com resultados muito satisfatórios com relação aos efeitos da LLLT na promoção da regeneração óssea.

Esses estudos avaliaram diferentes protocolos de aplicação da LLLT em diversos modelos de estudo (diferentes espécies animais e metodologias) ou compararam os efeitos da LLLT com outras terapias, tais como o uso de ultrassom em baixa intensidade e terapia com ozônio.

Estudo realizado por Fávaro-Pípi et al. (2010) comparou os resultados do uso de ultrassom de baixa intensidade (LIPUS) e da LLLT durante o processo de reparo ósseo em defeitos ósseos criados cirurgicamente em tíbias de ratos. Os resultados indicaram que os animais expostos à LLLT apresentaram área de osso neoformado significativamente maior quando comparado ao grupo controle (sem terapia) e ao grupo tratado com LIPUS, aos 13 e 25 dias pós-operatórios.

Após a comparação da LLLT com o LIPUS, Kazancioglu et al. (2013) realizaram um estudo para avaliar os efeitos da LLLT e da terapia com ozônio no reparo de defeitos ósseos de tamanho crítico criados cirurgicamente em calvária de ratos. Os resultados mostraram que a área total de osso neoformado foi estatisticamente maior no grupo ozônio que nos grupos controle e LLLT. Além disso, o grupo LLLT apresentou área total de osso neoformado maior que o controle, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa. Os autores concluíram que ambas as terapias, com ozônio e laser, aumentaram a formação óssea quando comparadas com o grupo controle. Contudo, a terapia com ozônio foi mais efetiva na promoção do reparo ósseo que a LLLT. Os autores ressaltaram que avaliações experimentais e clínicas adicionais são necessárias.

Estudo realizado por Barbosa et al. (2013) avaliou o processo de reparo ósseo após osteotomia femoral em ratos submetidos a dois diferentes protocolos de LLLT, através de densitometria óssea. Os resultados mostraram significativo aumento no grau de mineralização em ambos os grupos tratados com LLLT (Grupo 2: laser com espectro de onda vermelho e comprimento de onda de 660-690 nm, Grupo 3: laser com espectro de onda infravermelho e comprimento de onda de 790-830 nm), aos 7 dias

pós-operatórios, quando comparado ao grupo controle sem tratamento (Grupo 1). Aos 14 dias pós-operatórios, apenas o grupo tratado com espectro de onda infravermelho (Grupo 3) apresentou aumento de densidade óssea. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos após 21 dias. Tais resultados sugerem que o efeito positivo da LLLT no reparo ósseo é dependente do tempo e do comprimento de onda.

Estudos com o objetivo de testar novos protocolos de aplicação da LLLT também têm sido realizados, como o estudo realizado por Marques et al. (2015), que teve como objetivo propor um protocolo mais rápido de aplicação da LLLT para promoção da regeneração óssea. Utilizou-se o modelo de defeito de tamanho crítico cirurgicamente criado em calvárias de ratos. Foram utilizados dois protocolos diferentes (Protocolo 1: aplicações transcutâneas na região do defeito ósseo, com fluência de 16 J/cm<sup>2</sup> a cada 48 horas, por 15 dias; Protocolo 2: consistiu de três sessões: a primeira aplicação diretamente no sítio do defeito com fluência de 3,7 J/cm<sup>2</sup> durante o procedimento cirúrgico, seguida por duas aplicações transcutâneas, 48 e 120 horas pós-operatórias). Foram feitas análises imunoistoquímicas das expressões de VEGF, OC e OPN. Os resultados sugeriram que a LLLT, usando o Protocolo 2, acelerou o processo de reparo ósseo nos períodos precoces após a cirurgia.

Bossini et al. (2012) investigaram o uso da LLLT na regeneração óssea de defeitos em tibia de ratas com osteoporose por meio de análises histopatológica subjetiva, deposição de colágeno na área da fratura, propriedades biomecânicas e imunoistoquímica para COX-2, Cbfa-1 e VEGF. Os animais foram divididos em três grupos: controle, L60 (densidade energética de 60 J/cm<sup>2</sup>) e L120 (densidade energética de 120 J/cm<sup>2</sup>). Nos grupos tratados com laser, com ambas as fluências, um maior quantidade de tecido ósseo neoformado bem como de tecido de granulação. A análise de Picrosirius demonstrou que os animais irradiados apresentaram maior deposição de fibras colágenas e melhor organização dessas fibras, quando comparados aos outros grupos, principalmente no grupo que utilizou 120 J/cm<sup>2</sup>. A imunorreatividade a COX-2, Cbfa-1 e VEGF foi detectada de forma similar nas fluências de 60 J/cm<sup>2</sup> e 120 J/cm<sup>2</sup>. Contudo, diferenças não foram observadas na análise biomecânica. Tomados em conjunto, os resultados suportam que a LLLT promoveu o reparo ósseo em tíbias de ratas osteoporóticas como um resultado da estimulação de formação de novo osso, fibrovascularização e angiogênese.

Poppi et al. (2011) avaliaram os efeitos osteogênicos da LLLT sobre o processo de reparo ósseo de defeitos criados em fêmures de ratas ovariectomizadas. Os animais foram divididos em três grupos: controle, LLLT GaAIs (comprimento de onda de 660 nm) e LLLT InGaAlP (comprimento de onda de 880 nm). Os resultados de 14 e 21 pós-operatórios mostraram que os animais irradiados apresentaram densidade aumentada de osteoblastos, fibroblastos e osteócitos imaturos na superfície do tecido comparados com os animais controle (não irradiados). Ambos os comprimentos de onda inibiram o processo inflamatório e induziram a proliferação de células responsáveis pela remodelação e reparo ósseos, aos 14 e 21 dias pós-operatórios. Concluiu-se, portanto, que a LLLT induziu a osteogênese e melhorou o reparo de defeitos ósseos.

Com o desenvolvimento dos implantes de titânio em odontologia, várias técnicas para melhorar a osseointegração têm sido investigadas, entre as quais a LLLT. Estudo realizado por Boldrini et al. (2013) avaliou o torque de remoção de implantes de titânio colocados em superfícies previamente irradiadas ou não com laser em baixa intensidade. A superfície das tíbias dos ratos onde os implantes foram instalados recebeu duas aplicações de laser GaAIs, com comprimento de onda de 808 nm, com densidade energética de  $11 \text{ J/cm}^2$ . O torque de remoção foi avaliado aos 30 e 45 dias pós-operatórios. Os resultados sugeriram que uma única sessão de LLLT foi benéfica para melhorar a força na interface osso-implante, contribuindo para o processo de osseointegração.

Vasconcellos et al. (2014) avaliaram, histomorfometricamente, o reparo ósseo em fêmures de ratas normais e com osteopenia, submetidas à instalação de implantes de titânio e aplicação da LLLT (GaAIs, comprimento de onda de 780 nm, potência de 40 mW) no local, antes e após a colocação dos implantes. Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais: controle (sham), grupo laser/sham, grupo ovariectomizadas (OVX), grupo laser/OVX, com eutanásias após 2, 4 e 6 semanas. Os resultados mostraram que a LLLT melhorou a osseointegração de implantes em ratas normais e com osteopenia, particularmente nas fases iniciais da formação óssea.

Pinto et al. (2013) avaliaram a estabilidade de mini-implantes (*self-threading* e *self-perforating*) em tíbias de coelhos após a terapia com LLLT (GaAIs, com comprimento de onda de 808 nm, fluência de  $90 \text{ J/cm}^2$  e energia de 2,5 J), sendo que a tíbia direita recebeu a colocação de implante mais LLLT e a tíbia esquerda apenas a colocação do implante. Os animais foram submetidos à aplicação da LLLT após a

colocação dos implantes e durante dez sessões com intervalo de 48 horas entre cada sessão, com aplicação da LLLT em dois pontos, totalizando 25 segundos (12,5 segundos por ponto) com eutanásia aos 21 dias pós-operatórios. Conclui-se que (1) o laser em baixa intensidade foi capaz de aumentar a estabilidade dos mini-implantes ortodônticos *self-threading*; 2) todos os tipos de mini-implantes mostraram estabilidade satisfatória para uso clínico, a despeito do uso da terapia com laser.

A LLLT tem sido proposta como terapia adjunta para melhorar a cicatrização de enxertos ósseos. Garcia et al. (2014) analisaram os efeitos da associação de LLLT e enxertos ósseos autógenos em defeitos ósseos criados em calvárias de ratos imunossuprimidos. Os animais foram divididos em cinco grupos experimentais: controle, preenchido com coágulo sanguíneo; grupo tratado com dexametasona e defeito preenchido com coágulo sanguíneo; grupo tratado com dexametasona e defeito preenchido com osso autógeno; grupo tratado com dexametasona e defeito recebeu aplicação da LLLT (InGaAlP, comprimento de onda de 660 nm, potência de 35 mW e área de spot de 0,0283 cm<sup>2</sup>); e grupo tratado com dexametasona e osso autógeno e aplicação de LLLT, com eutanásia aos 30 dias pós-operatórios. Os resultados histológicos e histométricos mostraram que o uso da LLLT com osso autógeno estimulou efetivamente a formação óssea em defeitos de tamanho crítico em calvárias de ratos imunossuprimidos.

Batista et al. (2015) analisaram o efeito da LLLT no reparo ósseo fora do campo irradiado em defeitos ósseos criados em fêmures de ratos. Foi realizada aplicação direta da LLLT (GaAlAs, comprimento de onda de 830 nm, 50 mW de potência, densidade de energia de 210 J/cm<sup>2</sup>) na área do defeito no fêmur esquerdo e aplicação da LLLT na região do fêmur direito onde não houve criação de defeito cirúrgico. Os animais foram submetidos à eutanásia aos 7,15 e 21 dias pós-operatórios. Neste trabalho, a aplicação local da LLLT foi comparada com a aplicação à distância. Os resultados mostraram que a LLLT teve efeito positivo sobre a regeneração óssea quando aplicada localmente, mas não teve efeitos adicionais à distância.

A LLLT também tem sido associada a biomateriais e medicamentos para promoção da regeneração óssea. Rosa et al. (2012) avaliaram os efeitos da combinação da LLLT (GaAlAs, comprimento de onda 780 nm, 60 mW, 120 J/cm<sup>2</sup>) com BMP-2 (proteína óssea morfogenética-2) no reparo de defeitos ósseos criados cirurgicamente em calvária de ratos. Os resultados indicaram que o grupo que utilizou a

LLLT associada à BMP-2 conseguiu melhores resultados no reparo ósseo quando comparados com os grupos onde a LLLT e a BMP-2 foram utilizadas isoladamente.

Fávaro–Pípi et al. (2011) mediram a expressão de genes osteogênicos em defeitos criados em tíbias de ratos após o uso da LLLT (GaAIIAs, comprimento de onda 830 nm, 30 mW, 50 J/cm<sup>2</sup>) aos 7, 13 e 25 dias pós-injúria. Os resultados histológicos mostraram intensa neoformação óssea circundada por tecido conjuntivo altamente vascularizado, apresentando leve atividade osteogênica, com deposição primária de osso no grupo exposto ao laser nos estágios intermediários (13 dias) e tardios (25 dias) do reparo. Houve aumento na expressão de BMP-4 aos 13 dias pós-operatórios e de ALP, Runx-2 e BMP-4 aos 25 dias pós-operatórios. Os resultados indicaram que a terapia com laser melhorou o reparo ósseo em ratos, principalmente nos estágios tardios da recuperação.

Estudo realizado por Fernandes et al. (2013) analisou os efeitos da LLLT (GaAIIAs, comprimento de onda de 830 nm, 30 mW, 100 J/cm<sup>2</sup>) nas modificações histológicas e expressão temporal dos genes osteogênicos durante a fase inicial do reparo ósseo de defeitos criados cirurgicamente em tíbias de ratos. Os tratamentos com laser foram iniciados imediatamente após a cirurgia e realizados por uma (12 horas), duas (36 horas), três (3 dias) ou cinco (5 dias) sessões, com um intervalo de 24 horas. Foram feitas análises histopatológicas e de PCR *real time* quantitativa (expressão de mRNA de Runx-2, ALP e OC). Os autores concluíram que a LLLT modulou o processo inflamatório e acelerou o reparo ósseo e este padrão avançado de reparo nos grupos tratados com laser pode ser relacionado a uma expressão mais alta de mRNA de genes apresentados por esses animais.

Garcia et al. (2013) avaliaram os efeitos da LLLT (GaAIIAs, comprimento de onda de 660 nm, 24 J, 0,4285 W/cm<sup>2</sup>) combinada com bisfosfonatos na regeneração de defeitos ósseos criados em calvárias de ratas ovariectomizadas (OVX). Os resultados indicaram que nos grupo OVX/LLLT e OVX/LLLT+bisfosfonatos, houve neoformação óssea significativa em relação aos grupos sham, OVX e OVX/bifosfonatos, aos 30 e 60 dias pós-operatórios. Foi possível concluir que a LLLT, associada ou não a tratamento com bisfosfonatos, foi eficaz para estimular a formação óssea em defeitos de tamanho crítico em calvária de ratas submetidas à ovariectomia.

Nagata et al. (2013) avaliaram a influência do aspirado de medula óssea (AMO), LLLT (InGaAIP, comprimento de onda 660 nm, 0,035 W, 4,9 J/cm<sup>2</sup>/ponto) e da associação de ambos no reparo ósseo em defeitos de tamanho crítico criados cirurgicamente em calvária de ratos. Os resultados indicaram que no grupo AMO/LLLT, houve maior formação óssea quando comparado aos grupos controle, AMO e LLLT e que o grupo LLLT não apresentou diferença estatisticamente significativa com relação à formação óssea quando comparado ao grupo controle.

Tim et al. (2014) avaliaram os efeitos da LLLT na formação óssea, imunoexpressão de fatores osteogênicos e propriedades biomecânicas em defeitos ósseos criados em tíbias de ratos. Os resultados mostraram que, no grupo LLLT, os animais não apresentaram infiltrado inflamatório e a organização tecidual foi melhor que o controle, aos 15 e 30 dias pós cirúrgicos. Além disso, houve maior neoformação óssea no grupo tratado, aos 15 dias pós-operatórios. Concluiu-se que a LLLT melhorou o reparo ósseo por acelerar o desenvolvimento da formação de novo osso e por ativar os fatores osteogênicos em defeitos em tíbia, porém, não houve melhora nas propriedades biomecânicas no grupo tratado com laser.

Portanto, considerando-se os estudos *in vivo* apresentados nesta revisão, pode-se constatar que a grande maioria destes mostrou resultados promissores com o uso da LLLT para promoção da regeneração óssea, inclusive em casos de osteoporose, além da melhora na estabilidade de implantes. Utilizando diferentes metodologias, estes estudos demonstraram que a LLLT favorece a angiogênese, bem como promove o aumento do número de células que atuam na formação e maturação da matriz óssea.

### **3.3 Estudos clínicos**

Os estudos *in vitro* e *in vivo* são de fundamental importância para proporcionar uma sólida base científica para que a LLLT possa ser utilizada de forma apropriada em tratamentos de pacientes tanto na medicina como na odontologia. A partir dos resultados promissores observados nesses estudos que avaliaram o uso da LLLT para promoção da regeneração óssea, estudos clínicos têm sido desenvolvidos para avaliar esta abordagem terapêutica em um contexto mais abrangente.

Grande parte desses estudos clínicos foi realizada para avaliar o reparo ósseo na sutura palatina ou em outras estruturas ósseas da face submetidas à LLLT. O estudo de Angeletti et al. (2010) avaliou o efeito da LLLT (GaAlAs, comprimento de onda de 830 nm, 100 mW de potência, densidade de energia de 420 J/cm<sup>2</sup>) na regeneração óssea da sutura palatina mediana anterior após expansão rápida da maxila. Participaram do estudo 13 pacientes, que foram divididos em grupo tratado com LLLT e grupo não tratado. Após o tratamento com o laser, radiografias foram usadas para acompanhamento em 1, 2, 3, 4 e 7 meses após o início do tratamento. Os resultados indicaram que a LLLT acelerou a regeneração óssea da sutura palatina mediana anterior após expansão rápida da maxila.

Outro estudo realizado para avaliar o uso da LLLT (GaAlAs, comprimento de onda de 780 nm, 40 mW, 10 J/cm<sup>2</sup>) na expansão rápida da maxila foi realizado por Cepera et al. (2012). Vinte e sete crianças foram divididas em 2 grupos, sendo que um grupo recebeu irradiação com laser e o outro não. Os resultados indicaram que a LLLT acelerou a regeneração óssea. Os autores concluíram que a LLLT associada à expansão da maxila auxilia na abertura eficiente da sutura intermaxilar e acelera o processo de regeneração óssea.

A LLLT também tem sido usada para estimular a regeneração óssea em casos de cirurgias ortognáticas. Abd-Elaal et al. (2015) avaliaram o efeito da LLLT (GaAs, comprimento de onda de 905 nm, 500 mW, 20 J/cm<sup>2</sup>) aplicada durante a consolidação óssea mandibular em humanos. Participaram deste estudo 10 pacientes com retrusão mandibular bilateral, sendo que a LLLT foi aplicada em um dos lados da mandíbula (direito). Foram realizadas radiografias panorâmicas em 6, 12, 24 e 54 dias após consolidação do defeito. Diferenças estatisticamente significativas na densidade óssea foram observadas entre os dois grupos. O grupo tratado com laser mostrou diferenças na consolidação e crescimento ósseo em todos os tempos analisados. Os resultados mostraram que o uso da LLLT na distração osteogênica aumentou a qualidade e quantidade de osso e diminuiu o período de consolidação, permitindo a remoção precoce do distrator, resultando, assim, em diminuição da morbidade e relapso.

Além do uso da LLLT para promoção da regeneração óssea em casos de expansão maxilar e cirurgias ortognáticas, estudos clínicos também têm sido desenvolvidos para avaliar o efeito desta terapia na osseointegração de implantes de titânio. García-Morales et al. (2012) analisaram a estabilidade de implantes após a

utilização da LLLT, por meio de análise de frequência de ressonância. Trinta implantes foram distribuídos bilateralmente na mandíbula posterior, em 8 pacientes. No lado experimental, os implantes foram submetidos à LLLT (GaAIs, comprimento de onda de 830 nm, 86 mW, 92,1 J/cm<sup>2</sup>) e no lado contralateral, a irradiação foi simulada (placebo). Os resultados não indicaram diferenças estatisticamente significativas no quociente de estabilidade inicial do implante entre o grupo tratado com LLLT e o grupo não tratado. Os autores concluíram que nenhuma evidência foi encontrada de qualquer efeito da LLLT na estabilidade de implantes quando medida por análise de frequência de ressonância. Como a alta estabilidade primária e boa qualidade de osso são os fatores de maior relevância para uma interface-implante rígida, a LLLT adicional pode ter pouco impacto macroscopicamente.

Alguns autores analisaram a ação da LLLT no reparo alveolar em pacientes de alto risco a osteonecrose dos maxilares (ONJ). Vescovi et al. (2015) propuseram um protocolo bem sucedido envolvendo LLLT (Nd: YAG, comprimento de onda 1064 nm, 1,25 W, 7 J/cm<sup>2</sup>) para extração de dentes em pacientes sob terapia com bisfosfonatos. Na continuidade, Vescovi et al. (2015) realizaram um estudo clínico com o objetivo de validar a segurança e eficácia deste protocolo, relatando os dados relacionados a sua aplicação em uma categoria particular de pacientes sob uso de bisfosfonatos, com alto risco para ONJ, e que foram previamente afetados por esta patologia. Foram realizadas 82 extrações em 36 pacientes previamente afetados com ONJ. Tratamento antibiótico foi administrado 3 dias antes e 2 semanas após a extração. Além disso, os pacientes foram tratados com LLLT NdYAG, 5 aplicações de 1 minuto cada. Eles foram avaliados 3 dias e uma vez por semana, por 2 meses, após as extrações, e todas as vezes receberam LLLT. O acompanhamento clínico foi realizado a cada 4 meses e o acompanhamento radiológico foi recomendado a cada 6 meses. Das 82 extrações realizadas, exposição óssea mínima foi observada em 2 casos, tratados com LLLT, que então cicatrizaram completamente. Os dados confirmaram a bioestimulação com laser é uma técnica confiável que pode ser considerada no protocolo cirúrgico para pacientes sob terapia com bisfosfonatos.

Portanto, pode-se constatar que, assim como observado nos estudos *in vitro* e *in vivo*, os estudos clínicos realizados nos últimos 5 anos também têm demonstrado efeitos positivos da LLLT na regeneração óssea, principalmente em tratamentos de pacientes nas áreas da Ortodontia, Implantodontia e Cirurgia.

## 4 CONCLUSÃO

Não existe, atualmente, um protocolo universalmente aceito para a aplicação da LLLT com o objetivo de promoção da regeneração óssea. Os protocolos de LLLT utilizados nos estudos apresentados nesta revisão, diferem em relação aos parâmetros utilizados, tais como o tipo de laser, comprimento de onda, densidade de energia e tempo de aplicação do laser. Além disso, diferentes modelos de estudo foram empregados nesses estudos. Todos esses fatores dificultam, em muito, a comparação dos resultados. Não obstante, a maioria dos estudos apresentados nesta revisão demonstrou que a LLLT exerceu influência sobre o metabolismo ósseo, favorecendo a angiogênese e a proliferação e diferenciação de células osteogênicas, resultando em aumento na área de osso neoformado. Contudo, é importante ressaltar que alguns estudos, tanto *in vitro* como *in vivo*, não mostraram efeito significativo da LLLT na estimulação de células osteogênicas, na regeneração de defeitos ósseos e na estabilidade de implantes (GARCÍA-MORALES et al., 2012; NAGATA et al., 2013; PACHECO et al., 2013).

## REFERÊNCIAS

ABD-ELAAL, A. Z.; EL-MEKAWII, H. A.; SAAFAN, A. M.; EL GAWAD, L. A.; EL-HAWARY, Y. M.; ABDELRAZIK, M. A.. Evaluation of the effect of lowlevel diode laser therapy applied during the bone consolidation period following mandibular distraction osteogenesis in the human. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 44, n. 8, p. 989-997, Aug. 2015.

ANGELETTI, P.; PEREIRA, M. D.; GOMES, H. C.; HINO, C. T.; FERREIRA, L. M. Effect of low-level laser therapy (GaAlAs) on bone regeneration in midpalatal anterior suture after surgically assisted rapid maxillary expansion. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 109, n. 3, p. e38-e46, Mar. 2010.

BARBOSA, D.; DE SOUZA, R. A.; XAVIER, M.; DA SILVA, F. F.; ARISAWA, E. A.; VILLAVERDE, A. G. Effects of low-level laser therapy (LLL) on bone repair in rats: optical densitometry analysis. **Lasers Med. Sci.**, v. 28, n. 2, p. 651-656, Feb. 2013.

BATISTA, J. D.; SARGENTI-NETO, S.; DECHICHI, P.; ROCHA, F. S., PAGNONCELLI, R.M. Low-level laser therapy on bone repair: is there any effect outside the irradiated field? **Lasers Med. Sci.**, v. 30, n. 5, p. 1569-1574, Jul. 2015.

BLOISE, N.; CECCARELLI, G.; MINZIONI, P.; VERCELLINO, M.; BENEDETTI, L.; DE ANGELIS, M. G.; IMBRIANI, M.; VISAI, L. Investigation of low-level laser therapy potentiality on proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells in the absence/presence of osteogenic factors. **J. Biomed. Optics**, v. 18, n. 12, p. 14, Dec. 2013.

BOLDRINI, C.; DE ALMEIDA, J. M.; FERNANDES, L. A.; RIBEIRO, F. S.; GARCIA, V. G.; THEODORO, L. H.; PONTES, A. E. Biomechanical effect of one session of low-level laser on the bone–titanium implant interface. **Lasers Med. Sci.**, v. 28, n. 1, p. 349-352, Jan. 2013.

BOSSINI, P. S.; RENNÓ, A. C.; RIBEIRO, D. A.; FANGEL, R.; RIBEIRO, A. C.; LAHOZ M. A.; PARIZOTTO N. A. Low level laser therapy (830nm) improves bone repair in osteoporotic rats: similar outcomes at two different dosages. **Exp. Gerontol.**, v. 47, n. 11, p. 1141-1378, Nov. 2012.

CEPERA, F.; TORRES, F. C.; SCANAVINI M, A.; PARANHOS, L. R.; CAPELOZZA FILHO, L.; CARDOSO, M. A.; SIQUEIRA, D. C.; SIQUEIRA, D. F. Effect of a low-level laser on bone regeneration after rapid maxillary expansion. **Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.**, v. 141, n.4, p. 444-450, Apr. 2012.

COBB, C.M. Lasers in periodontics: a review of the literature. **J. Periodontol.**, v. 77, n. 4, p. 545-564, Apr. 2006

DOGNA, G. E.; DEMIR, T.; ORBAK, R. Effect of low-level laser on guided tissue regeneration performed with equine bone and membrane in the treatment of intrabony defects: a clinical study. **Photomed. Laser Surg.**, v. 32, n.4, p. 226-231, Mar. 2014.

FÁVARO-PÍPI, E.; FEITOSA, S. M.; RIBEIRO, D. A.; BOSSINI, P.; OLIVEIRA, P.; PARIZOTTO, N. A.; RENNO, A. C. Comparative study of the effects of low-intensity pulsed ultrasound and low-level laser therapy on bone defects in tibias of rats. **Lasers Med Sci.**, v. 25, n. 5, p. 727-732, Sept. 2010.

FÁVARO-PÍPI, E.; RIBEIRO, D. A.; RIBEIRO, J. U.; BOSSINI, P.; OLIVEIRA, P.; PARIZOTTO, N. A.; TIM, C.; DE ARAÚJO, H. S.; RENNO, A. C. Low-level laser therapy induces differential expression of osteogenic genes during bone repair in rats. **Photomed. Laser Surg.**, v.29, n. 5, p. 311-317, May. 2011.

FERNANDES, K. R.; RIBEIRO, D. A.; RODRIGUES, N. C.; TIM, C.; SANTOS, A. A.; PARIZOTTO, N. A.; DE ARAUJO, H. S.; DRIUSSO, P.; RENNÓ A. C. Effects of low-level laser therapy on the expression of osteogenic genes related in the initial stages of bone defects in rats. **J. Biomed. Optics**, v. 18, n. 3, p. 7, Mar. 2013.

GARCIA, V. G.; CONCEIÇÃO, J. M.; FERNANDES, L. A.; DE ALMEIDA, J. M.; NAGATA, M. J.; BOSCO, A. F.; THEODORO, L. H. Effects of LLLT in combination with bisphosphonate on bone healing in critical size defects: a histological and histometric study in rat calvaria. **Lasers Med. Sci.**, v.28, n. 2, p. 407-414, Feb. 2013.

GARCIA, V. G.; SAHYON, A. S.; LONGO, M.; FERNANDES, L. A.; GUALBERTO JUNIOR, E. C.; NOVAES, V. C.; ERVOLINO, E.; DE ALMEIDA, J. M.; THEODORO L. H. Effect of LLLT on autogenous bone grafts in the repair of critical size defects in the calvaria of immunosuppressed rats. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v.42, n. 7, p. 1196-1202, Oct. 2014.

GARCÍA-MORALES, J. M.; TORTAMANO-NETO, P.; TODESCAN, F. F.; DE ANDRADE, J. C. JR.; MAROTTI, J.; ZECELL, D. M. Stability of dental implants after irradiation with an 830nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study. **Lasers Med. Sci.**, v.27, n. 4, p. 703-711, Jul. 2012.

GORDJESTANI, M.; DERMAUT, L.; THIERENS, H. Infrared laser and bone metabolism: a pilot study. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 23, n.1, p. 54-56, Feb. 1994.

HUERTAS, R. M.; LUNA-BERTOS, E. D.; RAMOS-TORRECILLAS, J.; LEYVA, F. M.; RUIZ, C.; GARCÍA-MARTÍNEZ, O. Effect and clinical implications of the low-energy diode laser on bone cell proliferation. **Biol. Res. Nurs.**, v. 16, n. 2, p. 191-196, Apr. 2014.

ISHIKAWA, I.; AOKI, A.; TAKASAKI, A. A.; MIZUTANI, K.; SASAKI, K. M.; IZUMI, Y. Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? **Periodontol.** 2000, v. 50, p. 90-126, May 2009.

JAWAD, M. M.; HUSEIN, A.; AZLINA, A.; ALAM, M. K.; HASSAN, R.; SHAARI, R. Effect of 940nm low-level laser therapy on osteogenesis in vitro. **J. Biomed. Optics**, v. 18, n. 12, p. 7, Dec. 2013.

KAZANCI OGLU, H. O.; EZIRGANLI, S.; AYDIN, M. S. Effects of Laser and Ozone Therapies on Bone Healing in the Calvarial Defects. **J. Craniofac. Surg.**, v. 24, n. 6, p. 2141-2146, Nov. 2013.

LOPES, C. B.; PACHECO, M. T.; SILVEIRA, L. JR.; CANGUSSÚ, M. C.; PINHEIRO, A.L. The effect of the association of near infrared laser therapy, bone morphogenetic proteins, and guided bone regeneration on tibial fractures treated with internal rigid fixation: a Raman spectroscopic study. **J. Biomed. Mater. Res.**, v. 94, n. 4, p. 1257-1263, Sep. 2010.

MARQUES, L.; HOLGADO, L. A.; FRANCISCHONE, L. A.; XIMENEZ, J. P.; OKAMOTO, R.; KINOSHITA, A. New LLLT protocol to speed up the bone healing process-histometric and immunohistochemical analysis in rat calvarial bone defect. **Lasers Med. Sci.**, v. 30, n. 4, p.1225-1230, May. 2015.

NAGATA, M. J.; SANTINONI, C. S.; POLA, N. M.; DE CAMPOS, N.; MESSORA, M. R.; BOMFIM, S. R.; ERVOLINO, E.; FUCINI, S. E.; FALEIROS, P. L.; GARCIA, V. G.; BOSCO, A. F. Bone marrow aspirate combined with low-level laser therapy: a new therapeutic approach to enhance bone healing. **J. Photochem. Photobiol. B.**, v. 121, n. 2, p. 6-14, Apr. 2013.

PACHECO, P. S.; DE OLIVEIRA, F. A.; OLIVEIRA, R. C.; SANT'ANA, A. C.; DE REZENDE, M. L.; GREGHI, S. L.; DAMANTE, C. A. Laser phototherapy at high energy densities do not stimulate pre-osteoblast growth and differentiation. **Photomed. Laser Surg.**, v. 31, n.5, p. 225-229, May 2013.

PASSARELLA, S.; CASAMASSIMA, E.; MOLINARI, S.; PASTORE, D.; QUAGLIARIELLO, E.; CATALANO, I. M.; CINGOLANI, A. Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser. **FEBS Letters**, v. 175, n. 1, p. 95-99, Sep. 1984.

PETRI, A. D.; TEIXEIRA, L. N.; CRIPPA, G. E.; BELOTI, M. M.; DE OLIVEIRA, P. T.; ROSA, A. L. Effects of low-level laser therapy on human osteoblastic cells grown on titanium. **Braz. Dent. J.**, v. 2, n. 6, p. 491-498, Nov. 2010.

PINHEIRO, A. L.; MEIRELES, G. C.; CARVALHO, C. M.; BARROS VIEIRA, A. L.; SANTOS, J. N., RAMALHO, L. M. Biomodulative effects of polarized light on the healing of cutaneous wounds on nourished and undernourished Wistar rats. **Photomed. Laser Surg.**, v. 24, n. 5, p. 616-624, Oct. 2006.

PINTO, M. R.; SANTOS, R. L.; PITHON, M. M.; ARAÚJO, M. T.; BRAGA, J. P.; NOJIMA, L. I. Influence of low-intensity laser therapy on the stability of orthodontic mini-implants: a study in rabbits. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v.115, n. 2, p. e26-e30, May. 2013

POPPI, R.; DA SILVA, A. L.; NACER, R. S.; VIEIRA, R. P.; DE OLIVEIRA, L. V.; SANTOS DE FARIA JÚNIOR, N.; DE TARSO CAMILO CARVALHO, P. Evaluation of the osteogenic effect of low-level laser therapy (808nm and 660nm) on bone defects induced in the femurs of female rats submitted to ovariectomy. **Lasers Med. Sci.**, v. 26, n. 4, p. 515-522, Jul. 2011.

ROSA, A. P.; SOUSA, L. G.; REGALO, S. C.; ISSA, J. P.; BARBOSA, A. P.; PITOL, D. L.; DE OLIVEIRA, R. H.; DE VASCONCELOS, P. B.; DIAS F. J.; CHIMELLO, D. T.; SIÉSSERE, S. Effects of the combination of low-level laser irradiation and recombinant human bone morphogenetic protein-2 in bone repair. **Lasers Med. Sci.**, v. 27, n. 5, p. 971-977, Sept. 2012.

TAJALI, S. B.; MACDERMID, J. C.;HOUGHTON, P.;GREWAL, R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis. **J. Orthop. Surg. Res.**, v. 5, n. 1, p. 1-10, Jan. 2010.

TIM, C. R.; PINTO, K. N.; ROSSI, B. R.; FERNANDES, K.; MATSUMOTO, M. A.; PARIZOTTO, N. A.; RENNÓ, A. C. Low-level laser therapy enhances the expression of osteogenic factors during bone repair in rats. **Lasers Med. Sci.**, v. 29, n. 1, p.147-156, Jan. 2014.

TRELLES, M. A.; MAYAYO, E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. **Lasers Surg. Med.**, v. 7, n. 1, p. 36-45, 1987.

VASCONCELLOS, L. M.; BARBARA, M. A.; DECO, C. P.; JUNQUEIRA, J. C.; DO PRADO, R. F.; ANBINDER, A. L.; DE VASCONCELLOS, L. G.; CAIRO, C. A.; CARVALHO, Y. R. Healing of normal and osteopenic bone with titanium implant and low-level laser therapy (GaAlAs): a histomorphometric study in rats. **Lasers Med. Sci.**, v. 29, n. 2, p. 575-580, Mar. 2014.

VESCOVI, P.; GIOVANNACCI, I.; MERIGO, E.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; FORNAINI, C.; NAMMOUR, S. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. **J. Craniofac. Surg.**, v.. 26, n. 3, p. 696-699, May 2015.

YAMADA, K. Biological effects of low power laser irradiation on clonal osteoblastic cells (MC3T3-E1). **Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi**, v. 65, n. 9, p. 787-799, Sep. 1991.

YOUNG, S.; BOLTON, P.; DYSON, M.; HARVEY, W.; DIAMANTOPOULOS, C. Macrophage responsiveness to light therapy. **Lasers Surg. Med.**, v. 9, n. 5, p. 497-505, 1989.

## ANEXOS

Autores	Modelo Experimental	Tipo de laser	Potência	Comprimento de onda	Densidade de energia	Período de aplicação	Período de Avaliação	Resultado
PETRI et al., 2010	cultura de células osteoblásticas ao redor de implantes de titânio	GaAlAs	70 mW	780 nm	3 J/cm <sup>2</sup>	3 e 7 dias	10 e 14 dias	Positivo
BLOISE et al., 2013	cultura de células Saos-2	AlGaInP	130 mW	659 nm	1 J/cm <sup>2</sup> 3 J/cm <sup>2</sup>	Grupo 1: sem exposição Grupo 2 e 3: aplicação dia 0. Grupo 4 e 5: 3 aplicações nos dias 0, 1 e 2.	1, 2, 3 e 7 dias	Positivo
JAWAD et al., 2013	cultura de osteoblastos	GaAlAs	100 mW 200 mW 300 mW	940 nm	45,85 J/cm <sup>2</sup> 91,79 J/cm <sup>2</sup> 137,57 J/cm <sup>2</sup>	7 dias	1, 3 e 7 dias	Positivo
PACHECO et al., 2013	Cultura de pré-osteoblastos	InGaAlP GaAlAs	40 mW	660 nm 780 nm	90 J/cm <sup>2</sup> 150 J/cm <sup>2</sup>	Não especificado	72h, 96h, 7 dias e 14 dias	ALLT não estimulou a proliferação celular
HUERTAS et al., 2014	cultura de células MG-63	GaAlAs	70 mW	940 nm	1, 2, 3, 4 ou 5 J/cm <sup>2</sup>	única	24 h	Positivo

Tabela 1: Estudos *in vitro*.

<b>Autores</b>	<b>Modelo Experimental</b>	<b>Tipo de laser</b>	<b>Potência</b>	<b>Comprimento de onda</b>	<b>Densidade de energia</b>	<b>Período de Aplicação</b>	<b>Período de Avaliação</b>	<b>Resultado</b>
FÁVARO-PIPI et al., 2011	Defeitos ósseos criados em tíbias de ratos	GaAAs	30 mW	830 nm	50 J/cm <sup>2</sup>	24 h pós operatórias seguidas de 3, 6 e 12 sessões com intervalo de 48 h	7, 13 e 25 dias pós operatórios	Positivo
POPPI et al., 2011	Fêmures de ratas	InGaAIP	100 mW	660 nm 880 nm	133 J/cm <sup>2</sup>	pós cirúrgico e durante 4 dias, com uma aplicação por dia	14 e 21 dias	Positivo
ROSA et al., 2012	Defeitos ósseos criados em calvária de ratos	GaAAs	60 mW	780 nm	120 J/cm <sup>2</sup>	Não especificado	15 dias	Positivo
BOSSINI et al., 2012	Defeitos ósseos criados em tíbias de ratas	GaAAs	100 mW	830 nm	60 J/cm <sup>2</sup> 120 J/cm <sup>2</sup>	2, 4, 6, 8, 10, 12 dias pós operatórios	14 dias	Positivo
BARBOSA et al., 2013	Osteolomia femoral em ratos	InGaAIP GaAAs	100 mW	660 e 690 nm 790 a 830 nm	140 J/cm <sup>2</sup>	3 vezes por semana com intervalos de 48 h durante 7, 14 e 21 dias.	7, 14 e 21 dias	Positivo
BOLDRINI et al., 2013	Defeitos ósseos criados em tíbias de ratos	GaAAs	50 mW	808 nm	22 J/cm <sup>2</sup>	2 aplicações pós cirúrgicas	30 e 45 dias	Positivo
FERNANDES et al., 2013	Defeitos ósseos criados em tíbias de ratos	GaAAs	30 mW	830 nm	2,8 J/cm <sup>2</sup>	1 sessão (12 h), 2 sessões (36 hr), 3 sessões (3 dias), 5 sessões (5 dias) intervalos de 24 h	12 h, 36 h, 3 dias 5 dias	Positivo
GARCIA et al., 2013	Defeitos ósseos criados em calvárias de ratos	GaAAs	0,03 W	660 nm	24 J/cm <sup>2</sup>	8 vezes, totalizando 32 J de energia	30 e 60 dias	Positivo
NAGATA et al., 2013	Defeitos de tamanho crítico criados em calvária de ratos	InGaAIP	0,035 W	660 nm	39,2 J/cm <sup>2</sup>	durante a cirurgia em 8 pontos (4 s por ponto) por duas vezes	30 dias	Não houve benefícios adicionais
PINTO et al., 2013	Defeitos ósseos em tíbias de coelhos	GaAAs	Não especificada	808 nm	90 a 120 J/cm <sup>2</sup>	pós-cirúrgico, 10 sessões, com intervalo de 48h	21 dias	Positivo
KAZANCIOLU et al., 2013	Defeitos ósseos criados em calvária de ratos	diodo	0,1 W	808 nm	4 J/cm <sup>2</sup>	3 vezes a cada 7 dias	14 dias	Positivo
GARCIA et al., 2014	Defeitos ósseos criados em calvárias de ratos	InGaAIP	35 mW	660 nm	24,7 J/cm <sup>2</sup>	4 aplicações	30 dias	Positivo
TIM et al., 2014	Defeitos ósseos criados em tíbias de ratos	GaAAs	100 mW	830 nm	120 J/cm <sup>2</sup>	8, 15 e 23 sessões	15, 30 e 45 dias	Positivo
VASCONCELLOS et al., 2014	Fêmures de ratas com osteopenia	GaAAs	40 mW	780 nm	112 J/cm <sup>2</sup>	2 semanas sendo a primeira aplicação pós cirúrgica	1, 4 ou 6 semanas	Positivo
BATISTA et al., 2015	Defeitos ósseos criados em fêmures de ratos	GaAAs	50 mW	830 nm	210 J/cm <sup>2</sup>	4, 8 e 11 sessões	7, 15 e 21 dias	Positivo
MARQUES et al., 2015	Defeitos ósseos criados em calvárias de ratos	Não foi especificado	50 mW	830 nm	16 J/cm <sup>2</sup> (Protocolo 1) 3,7 J/cm <sup>2</sup> (Protocolo 2)	P1: 24 h pós cirúrgicas e a cada 48 h por 15 dias. P2: No momento cirúrgico, 48 h e 96 h pós cirúrgicas	7, 15 e 45 dias	Positivo

Tabela 2: Estudos *in vivo* (modelos animais)

<b>Autores</b>	<b>n</b>	<b>tipo de laser</b>	<b>Potência</b>	<b>Comprimento de onda</b>	<b>Densidade de energia</b>	<b>Período de aplicação</b>	<b>Período de avaliação</b>	<b>Resultado</b>
<b>ANGELETTI et al., 2010</b>	13 pacientes	GaAlAs	100 mW	830 nm	420 J/cm <sup>2</sup>	8 sessões com intervalos de 48 h	1, 2, 3, 4 e 7 meses	Positivo
<b>CEPERA et al., 2012</b>	27 pacientes	GaAlAs	40 mW	780 nm	10 J/cm <sup>2</sup>	Início da expansão maxilar, 5 dias após. Final da expansão maxilar: 3 dias consecutivos, após 3 e 7 dias	7 dias	Positivo
<b>GARCIA-MORALLES et al., 2012</b>	8 pacientes	GaAlAs	86 mW	830 nm	92,1 J/cm <sup>2</sup>	Pós operatório e a cada 48 h durante 14 dias	10 dias, 3, 6, 9, 12 semanas	Não houve benefícios adicionais
<b>ABD-ELAAL et al., 2015</b>	10 pacientes	GaAs	500 mW	905 nm	20 J/cm <sup>2</sup>	12 sessões	6, 12, 24 e 54 dias	Positivo
<b>VESCOVI et al., 2015</b>	36 pacientes	Nd:YAG	1.25 W	1064 nm	7 J/cm <sup>2</sup>	6 semanas	6 dias, 2 meses, 4 meses e 6 meses	Positivo

**Tabela 3: Estudos *in vivo* (trabalhos clínicos).**