

Potencialidades do laser de baixa potência no reparo de defeitos ósseos em ratos: uma revisão sistemática

Potential of low-level laser in the repair of bone defects in rats: a systematic review

Giovana Almeida Pereira¹, Stephany Bitencurt Chagas Araujo², Isabela Cerqueira Barreto³ e Laise Monteiro Campos Moraes^{4*}

¹Acadêmica de Odontologia, Universidade Federal da Bahia (UFBA); ²Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA); ³Professora Associada Doutora de Bioquímica, Departamento de Bioquímica e Biofísica, Universidade Federal da Bahia (UFBA); ⁴Professora Adjunta Doutora de Anatomia, Departamento de Biomorfologia, Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Resumo

Introdução: o laser de baixa potência (LBP) é definido como uma radiação eletromagnética não ionizante e considerado uma alternativa terapêutica vantajosa para fomentar o reparo ósseo, uma vez que apresenta baixo custo, não é invasivo e não gera danos térmicos teciduais. Assim, o LBP acelera e intensifica a regeneração óssea em ratos, a partir da intensificação da proliferação de osteoblastos, de fibroblastos e angiogênese, o que pode ser observado pela avaliação tecidual microscópica e radiográfica. Por densitometria óssea é possível quantificar a densidade mineral óssea. Sendo assim, no âmbito celular, o LBP ativa citocromos, promove aumento do ATP e aceleração da atividade celular, além de modular a inflamação. O objetivo desta revisão sistemática da literatura foi analisar a eficiência de diferentes experimentos e protocolos para a regeneração óssea em ratos, a partir do LBP. **Metodologia:** realizou-se uma busca no período de 2023 e 2024 por artigos completos originais publicados entre 2004 e 2024 (indexados nas bases eletrônicas Pubmed, SciELO, EMBASE e LILACS a partir da plataforma BVS). Os descritores utilizados foram “Bone repair”, “Low-level laser therapy” e “Wistar rats”. O protocolo PRISMA foi seguido para o desenvolvimento deste estudo. **Resultados:** entre 242 trabalhos rastreados, foram selecionados 9 artigos em síntese qualitativa. Dos 9 artigos incluídos na revisão, 8 relatam que o LBP é eficaz para promover o reparo ósseo. **Conclusão:** a literatura científica investigada classifica o LBP como uma alternativa terapêutica eficiente para a regeneração de calvária de ossos longos (tíbia e fêmur) em ratos, desde que apresente parâmetros adequados de comprimento de onda, tempo e potência.

Palavras-chave: Ratos Wistar; regeneração óssea; revisão sistemática; terapia com luz de baixa intensidade.

Abstract

Introduction: Low-level laser therapy (LLLT) is defined as non-ionizing electromagnetic radiation. It is considered an advantageous therapeutic alternative to promote bone repair since it is low-cost, non-invasive and does not cause thermal tissue damage. Thus, LLLT accelerates and enhances bone regeneration in rats by stimulating osteoblast and fibroblast proliferation and angiogenesis, which can be observed through microscopic and radiographic tissue evaluation. Bone densitometry can be used to quantify bone mineral density. Thus, at the cellular level, LLLT activates cytochromes and promotes an increase in ATP and acceleration of cellular activity, in addition to modulating inflammation. This systematic literature review aimed to analyse the efficiency of different experiments and protocols for bone regeneration in rats using LLLT. **Methodology:** a search was conducted between 2023 and 2024 for original full-text articles published between 2004 and 2024 (indexed in the electronic databases Pubmed, SciELO, EMBASE and LILACS from the BVS platform). The descriptors used were “Bone repair”, “Low-level laser therapy”, and “Wistar rats”. The PRISMA protocol was followed for the development of this study. **Results:** Of the 242 studies screened, nine articles were selected for qualitative synthesis. Eight of the nine articles in the review reported that LBP effectively promotes bone repair. **Conclusion:** the scientific literature classifies LLLT as an efficient therapeutic alternative for regenerating calvaria and long bones (tibia and femur) in rats, provided that LLLT parameters such as wavelength, time, and power parameters.

Keywords: Wistar rats; Bone regeneration; Systematic review; Low-level light therapy.

INTRODUÇÃO

Diversas estratégias têm sido utilizadas na consolidação e no reparo ósseo em ratos. A implantação de biomateriais, como as biocerâmicas de fosfato de cálcio e como a hidroxiapatita sintética, parece satisfatória¹.

Mas, apesar de serem materiais biocompatíveis, bioativos e osteocondutores, demandam muito tempo e um alto custo de produção. O ranelato de estrôncio, associado ou não a biomateriais, também tem demonstrado um papel importante no reparo ósseo²⁻⁵, porém produz diversos efeitos adversos, tais como tromboembolismo venoso e a síndrome DRESS (*Drug Rash With Eosinophilia And Systemic Symptoms*), que se caracteriza pela presença de sinais e sintomas de *rash* cutâneo, febre,

Correspondente/ Corresponding: *Laise Monteiro Campos Moraes – End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Canela, Salvador - BA, 40231-300 – E-mail: laiseufba@gmail.com e laise.campos@ufba.br

anormalidades hematológicas, linfadenopatia e grave envolvimento de órgãos internos, especialmente, o fígado^{6,7}.

Diante de tal contexto, o uso de laser de baixa potência (LBP) surge como uma alternativa terapêutica promissora para fomentar a consolidação e o reparo ósseo. Desse modo, o LBP é uma terapia elegível para intensificar o processo de regeneração óssea, uma vez que é acessível e dispensa o uso associado de drogas, além de não ser invasivo ou promover danos térmicos ao tecido⁸.

No âmbito celular, a partir da irradiação do LBP, os fótons desse equipamento são absorvidos por componentes celulares do organismo sensíveis a tal radiação, o que proporciona o aumento da síntese de ATP e de fatores de crescimento, além de promover a queda do nível de estresse oxidativo⁹. Tais efeitos do LBP são relevantes para a regeneração óssea, haja vista que ATP e prostaglandinas fomentam o reparo tecidual¹⁰ e promovem a formação precoce de colágeno¹¹.

A eficácia do LBP para a aceleração e a intensificação da regeneração do osso, tanto na fase de inflamação quanto na fase de reparo, já foi estudada^{12,13}. O nível de resposta inflamatória após a osteotomia é menor quando ocorre o tratamento com o LBP em ratos. Além disso, o LBP estimula a proliferação de osteoblastos e a angiogênese, o que favorece a remodelação da calvária e de ossos longos^{8,13}. Além disso, ainda não existem protocolos padronizados para a realização de pesquisas com o LBP^{13,14}. Nesse sentido, o objetivo desta revisão sistemática da literatura foi analisar diferentes experimentos em *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar e os diversos protocolos de uso do LBP no reparo de defeitos ósseos nesse modelo experimental.

METODOLOGIA

Método do estudo

Este estudo constitui uma revisão de literatura que está de acordo com as orientações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA*, disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>. Está registrado na plataforma PROSPERO pelo número CRD42023271478.

Foram identificados os artigos originais indexados em quatro bases de dados: PubMed, SciELO, LILACS (a partir da plataforma BVS) e EMBASE. Em todas as buscas efetuadas, não foram aplicados filtros de língua e foram incluídos artigos publicados nos últimos 20 anos. Os descritores utilizados, detectados no "MESH", "DECS" e "ALL TERMS", foram os mesmos nas diferentes bases de dados: "low level laser therapy", "wistar rats" e "bone repair". Eles foram articulados através dos operadores booleanos "AND" e "OR", nas quatro bases eletrônicas. As buscas foram realizadas entre 2023 e 2024.

Crítérios de busca e seleção

Primeiramente, foram identificados artigos originais indexados na PubMed, a partir da combinação de descritores: ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR ("low level"[All Fields] AND "light"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "low level light therapy"[All Fields] OR ("low"[All Fields] AND "level"[All Fields] AND "laser"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "low level laser therapy"[All Fields]) AND ("rats, wistar"[MeSH Terms] OR ("rats"[All Fields] AND "wistar"[All Fields]) OR "wistar rats"[All Fields] OR ("wistar"[All Fields] AND "rats"[All Fields])) AND (("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("repairability"[All Fields] OR "repairable"[All Fields] OR "repare"[All Fields] OR "repaired"[All Fields] OR "repairment"[All Fields] OR "wound healing"[MeSH Terms] OR ("wound"[All Fields] AND "healing"[All Fields]) OR "wound healing"[All Fields] OR "repair"[All Fields] OR "repairing"[All Fields] OR "repairs"[All Fields])).

Na base de dados eletrônica LILACS, por meio da plataforma BVS, foram utilizados, como descritores: (low level laser therapy) AND (bone repair) AND (wistar rats) AND (db:(LILACS)).

A busca na Embase foi desenvolvida a partir dos descritores: ("low level laser therapy"/exp OR "low level laser therapy") AND (bone AND repair) AND (wistar AND rats).

Por fim, foi realizada uma busca complementar na SciELO com os descritores: ((low level laser therapy) AND (bone repair)) AND (wistar rats).

Após a etapa de identificação de artigos e eliminação de duplicatas, foram iniciados os processos de elegibilidade e seleção de trabalhos. Para isso, foram atendidos os critérios de exclusão e inclusão pré-estabelecidos no protocolo registrado na PROSPERO. Foi feita a leitura dos títulos, posteriormente a leitura dos resumos e, em seguida, a leitura dos textos na íntegra, por dois examinadores cegos e, posteriormente, revisado por um terceiro examinador. Sendo assim, os principais critérios de elegibilidade foram: artigos completos e originais de experimentos com o LBP em *Rattus norvegicus albinus* da linhagem Wistar adultos e saudáveis. Os trabalhos deveriam apresentar, além do grupo experimental, o grupo de controle, sendo que ambos deveriam ter sido submetidos à criação de defeito ósseo em ossos longos ou calvária. Foram excluídos os estudos que apresentavam a associação de outras terapias ao laser de baixa potência, os estudos em que a amostra apresentava comorbidades, como diabetes, trabalhos de experimentação *in vitro* e literatura cinzenta também foram excluídos. Ainda foram excluídos os artigos que analisaram os efeitos do LBP em osso alveolar.

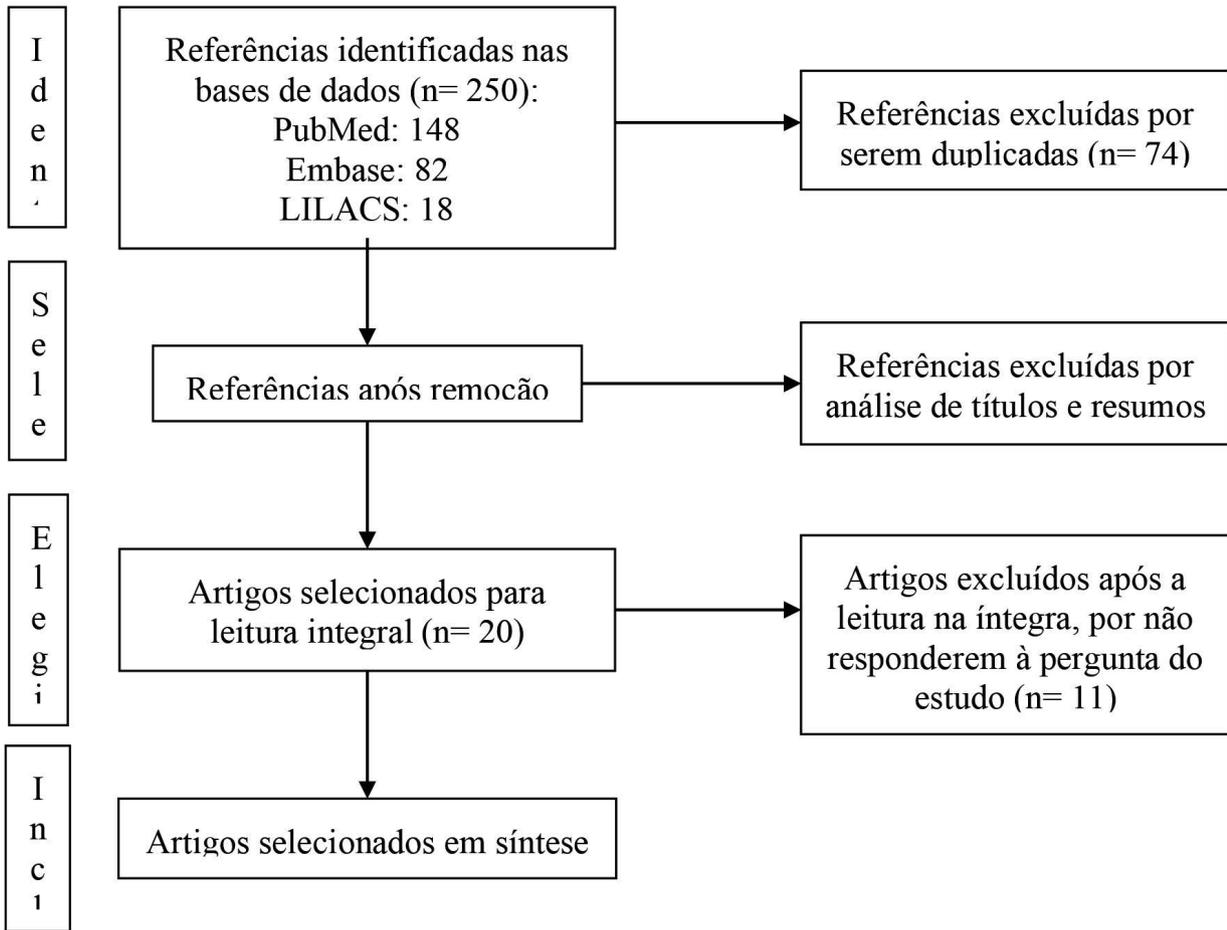
Além disso, o risco de viés dos artigos incluídos na revisão sistemática foi avaliado a partir da SYRCLC.

RESULTADOS

A partir das buscas realizadas nas bases de dados, foram encontrados 250 artigos no total, sendo 148 deles rastreados na PubMed, 82 na Embase, 18 na LILACS e 2 na SciELO. Sendo assim, dos 250 trabalhos, 74 foram excluídos por serem duplicatas e 156 excluídos após a leitura de títulos e resumos. A partir disso, 20 artigos foram selecionados para a leitura na íntegra, dos quais 9 foram

incluídos na revisão sistemática, por serem condizentes com os critérios de elegibilidade aplicados para a seleção de estudos a serem incluídos nesta revisão sistemática. Dessa forma, foram excluídos, no total, 233 trabalhos. A seguir, apresenta-se o fluxograma PRISMA, que apresenta as etapas da escolha de estudos elegíveis para o presente trabalho (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção PRISMA



Fonte: arquivo dos autores (2024).

A amostra, a divisão dos grupos experimentais e o defeito ósseo criado em cada artigo selecionado são fatores apresentados na Tabela 1. Desse modo, para o

preenchimento dessa tabela, considerou-se a ordem alfabética do nome dos autores.

Tabela 1 – Amostra e métodos

AUTOR/ANO	AMOSTRA	GRUPOS EXPERIMENTAIS	DEFEITO ÓSSEO
ATASOY et al., 2017	48 ratas fêmeas, pesando entre 250 e 300g.	A amostra foi dividida em quatro grupos de 7 ratas: L5, L10, L20 (submetidos a 5 J/cm ² , 10 J/cm ² e 20 J/cm ² , respectivamente) e o grupo de controle, que não foi submetido à terapia.	Foi realizado um defeito ósseo retangular de 5x2mm na tíbia direita de cada rato.
BARBOSA et al., 2013	45 ratos machos, pesando entre 240 e 250g.	A amostra foi dividida em três grupos de 15 ratos: grupo I (controle), grupo II (tratado com laser vermelho) e grupo III (tratado com laser infravermelho). Esses grupos foram subdivididos em três grupos de 5 ratos, de acordo com a duração do tratamento (7, 14 ou 21 dias).	Foi realizada uma osteotomia no fêmur direito de cada rato.
BARBOSA et al., 2014	45 ratos machos, pesando entre 250 e 270g.	A amostra foi dividida em três grupos de 15 ratos: G1 (não foi submetido à terapia - controle), G2(submetido ao laser vermelho - 660nm) e G3 (submetido ao laser infravermelho - 830nm). Esses grupos foram subdivididos em três grupos de 5 ratos, de acordo com a duração do tratamento (7, 14 ou 21 dias).	Foi realizada uma osteotomia no fêmur direito de cada rato.
BLAYA et al., 2008	18 ratos machos, pesando entre 300 e 400g.	A amostra foi dividida em três grupos de 6 ratos: GI (não foi submetido à terapia - controle), GII (submetido ao laser infravermelho - 830nm) e o GIII (submetido ao laser vermelho - 685nm). Esses grupos foram divididos em três subgrupos, de acordo com a duração do tratamento (15, 21 ou 30).	Foi realizado um defeito ósseo de 5mm na epífise femoral de cada rato.
BRITEÑO-VÁZQUEZ et al., 2015	20 ratos machos, pesando entre 160 e 200g.	A amostra foi alocada em dois grupos de 10 ratos: grupo A (não foi submetido à terapia - grupo controle) e grupo B (foi submetido à terapia com o LBP - grupo experimento).	Foi criado um defeito ósseo induzido na crista da tíbia.
GARAVELLO-FREITAS et al., 2003	36 ratos machos, pesando entre 250 e 280g.	A amostra foi dividida em dois grupos de 18 ratos: o grupo controle, que não foi submetido à terapia, e o grupo experimento, que foi submetido à terapia. O Segundo grupo foi dividido em dois grupos, de acordo com a quantidade de dias de irradiação do LBP (7 ou 14). Esses dois grupos ainda foram subdivididos em 3 grupos de 3 ratos, de acordo com o tempo (0,5; 5 ou 15 min) e a dose diária da intervenção (0,3; 0,03 ou 0,9 J).	Foi criado um defeito ósseo de 1,6 mm de diâmetro na região medial da diáfise da tíbia.
MOTA et al., 2013	63 ratos adultos machos de 300g.	A amostra foi dividida em três grupos de 21 ratos: T1(submetido ao protocolo de aplicação com o dispositivo desligado - grupo de controle), T2 (submetido ao tratamento a partir de 24h após a cirurgia - fase aguda) e T4 (submetido ao tratamento a partir do quinto dia após a cirurgia - fase crônica). Tais grupos foram alocados em três subgrupos de 7 ratos para analisar o resultado de acordo com o tempo depois da cirurgia (9, 17 e 28). Além disso, 7 animais foram alocados no grupo T4, o qual pode ser definido como um padrão fisiológico para a análise bioquímica da fosfatase alcalina sérica.	Foi criado um defeito ósseo de 2 mm de diâmetro na tíbia proximal.
OLIVEIRA et al., 2014	30 ratos adultos machos, pesando entre 250 e 300g.	A amostra foi dividida em dois grupos: GI (controle) e GII (irradiado). Sendo assim, esses grupos ainda foram subdivididos em três grupos com 5 ratos cada, de acordo com o tempo de experimento (2, 4 e 8 semanas).	Foi executada uma craniotomia bicortical na região interparietal, expondo a dura-máter; após a retirada do fragmento, a aba foi colocada novamente e feita a sutura.
SELLA et al., 2015	60 ratos machos de 350g.	A amostra foi dividida em grupo de controle (Sham) e em três grupos de 7 ratos: G4, que foi submetido a uma aplicação de 4 J/cm ² ; G8, submetido a 8 J/cm ² ; e G16, submetido a 16 J/cm ² .	Foi realizada uma fratura óssea completa no terço médio da diáfise femoral.

Fonte: dados da pesquisa.

A Tabela 2 elenca os resultados dos estudos incluídos na revisão, divididos em: avaliação tecidual, imaginologia e densitometria. Sendo assim, dos 9 artigos, 5 avaliaram apenas o tecido; 2 submeteram os experimentos à análise

tecidual e imaginológica; e 2 apresentaram análise apenas da densitometria óssea. Portanto, observou-se o reparo ósseo em 8 dos 9 trabalhos selecionados em síntese qualitativa, como pode ser observado na referida Tabela.

Tabela 2 – Reparo ósseo: resultados.

ESTUDO	AVALIAÇÃO TECIDUAL	IMAGINOLOGIA	DENSITOMETRIA
ATASOY et al., 2017	O LBP não acelera o reparo ósseo em nenhuma das suas fases, não tendo apresentado efeitos significativos na proliferação de osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos nem de vasos sanguíneos.	—	—
BARBOSA et al., 2013	—	—	O LBP acelera o processo de reparo ósseo, dependendo de dois fatores: comprimento de onda e tempo de irradiação do LBP. Sendo assim, o LBP infravermelho é mais eficaz para promover uma maior densidade óssea após 14 dias do que o vermelho.
BARBOSA et al., 2014	—	—	O LBP é eficaz para fomentar o reparo ósseo, sendo que o comprimento de onda infravermelho (830nm) é mais eficaz do que o vermelho (660 nm), o qual não é eficaz após 14 dias de terapia.
BLAYA et al., 2008	O LBP melhora o reparo ósseo através da aceleração da neoformação óssea. Não foram observadas diferenças significativas de resultado entre os diferentes grupos de experimentação.	—	—
BRITEÑO-VÁZQUEZ et al., 2015	O LBP promove a maior proliferação de fibroblastos, matriz osteoide e, em alguns casos, vasos sanguíneos.	O LBP acelera a consolidação do calo ósseo.	—
GARAVELLO-FREITAS et al., 2003	O LBP fomenta a neoformação óssea trabecular, através da proliferação de osteoblastos, vasos sanguíneos e osteoclastos, além de uma maior organização das fibras colágenas.	—	—
MOTA et al., 2013	O LBP fomenta a consolidação óssea, especialmente quando o tratamento é iniciado na fase aguda da inflamação, promovendo aumento da ossificação endocondral.	—	—
OLIVEIRA et al., 2014	O LBP é uma terapia eficiente para promover uma neoformação óssea mais intensa, tanto trabecular, quanto cortical, além de fomentar a angiogênese e a proliferação osteoblástica.	O LBP promove a aceleração da neoformação óssea	—
SELLA et al., 2015	O LBP acelera o reparo ósseo, através da redução da inflamação e intensificação da neoformação óssea, melhorando o reparo nas fases de inflamação e reparo, respectivamente.	—	—

Fonte: dados da pesquisa.

A Tabela 3 mostra os principais parâmetros do LBP a serem avaliados nos artigos, como comprimento de onda, tempo de aplicação, densidade de energia, potência de

saída, frequência, tempo de tratamento e tipo de laser irradiado nos animais.

Tabela 3 – Parâmetros do laser de baixa potência

ESTUDO	λ	TEMPO DE APLICAÇÃO	DENSIDADE DE ENERGIA (J/cm ²)	POTÊNCIA(mW)	FREQUÊNCIA (h)	TEMPO DE TRATAMENTO	TIPO DE LASER
ATASOY et al., 2017	940 nm	10 s	5 J/cm ² , 10 J/cm ² e 20 J/cm ²	1500 mW, 3000 mW e 6000 mW	48 - 48h	12 dias	GaAIAs
BARBOSA et al., 2013	660nm e 830nm	40 s	140 J/cm ²	100 mW	48 - 48h	7, 14 e 21 dias	InGaAIP e Ga-AIAs
BARBOSA et al., 2014	660nm e 830nm	40 s	4 J/cm ²	100 mW	48 - 48h	7, 14 e 21 dias	InGaAIP e GaAI
BLAYA et al., 2008	830 nm e 685nm	---	10 J/cm ²	50 mW e 35 mW	48 - 48h	15, 21 e 30 dias	GaAIAs e Laser de índio-gálio-alumínio-fosfeto
BRITEÑO-VÁZQUEZ et al., 2015	850 nm	64 s	8 J/cm ²	100 mW	24 - 24h	10 dias	(Ar-Ga)/ AsGa
GARAVELLO-FREITAS et al., 2003	633 nm	0,5; 5 ou 15 minutos	---	1 mW	24 - 24h	7 ou 14 dias	He-Ne
MOTA et al., 2013	670 nm	4 min e 36 s	90 J/cm ²	30 mW	---	9, 7 ou 28 dias	InGaAIP
OLIVEIRA et al., 2014	830 nm	45 s	2.5 J/cm ²	50 mW	48 - 48h	2, 4 e 8 semanas	GaAIAs
SELLA et al., 2015	808 nm	5 s	37 J/cm ²	---	24 - 24h	8 dias	GaAIAs

Legenda – λ : Comprimento de onda

Fonte: dados da pesquisa.

Por fim, a Tabela 4 mostra resultados relativos à avaliação do risco de viés dos artigos. Para esse fim, foi utilizada a ferramenta SYRCL, destinada ao estudo da qualidade metodológica dos trabalhos experimentais em animais incluídos em uma revisão sistemática. Para o

preenchimento da seguinte tabela, primeiramente, dois avaliadores foram cegados e a completaram individualmente. Depois disso, promoveu-se uma reunião, com um terceiro avaliador, para a construção da tabela final.

Tabela 4 – Ferramenta SYRCL para análise de risco de viés

ESTUDO	Geração de sequência (alocação)	Características de base (como eram os grupos)	Ocultação de alocação (randomização cega) *	Habitação aleatória (alojamento dos animais)	Cegueira (cuidadores)	Resultado aleatório	Cegueira (avaliadores dos resultados)	Dados de resultados incompletos	Relatório de resultados seletivos	Outras fontes de viés
ATASOY et al., 2017	SIM	SIM	SIM	SIM	NA	NA	SIM	SIM	SIM	SIM
BARBOSA et al., 2013	SIM	SIM	NA	SIM	NA	NA	NA	SIM	SIM	NA
BARBOSA et al., 2014	SIM	SIM	NA	SIM	NA	NA	NA	SIM	SIM	NA
BLAYA et al., 2008	SIM	SIM	NA	NA	NA	NA	NA	SIM	SIM	NA
BRITEÑO-VÁZQUEZ et al., 2015	NA	SIM	NA	SIM	NA	NA	NÃO	SIM	SIM	SIM
GARAVELLO-FREITAS et al., 2003	NA	SIM	NA	NA	NA	NA	NA	SIM	SIM	NA
MOTA et al., 2013	SIM	SIM	NA	SIM	NA	NA	SIM	SIM	SIM	SIM
OLIVEIRA et al., 2014	SIM	SIM	NA	SIM	NA	NA	SIM	SIM	SIM	NÃO
SELLA et al., 2015	SIM	SIM	NA	SIM	NA	NA	SIM	SIM	SIM	SIM

Legenda – SIM: baixo risco de viés. NÃO: alto risco de viés. NA: não se aplica

Fonte: dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Efeitos teciduais

Atasoy et al.¹⁵ (2017) avaliaram histopatologicamente os efeitos do LBP no reparo ósseo na tíbia de ratas fêmeas. O estudo utilizou um laser do tipo GA-AI-As, com comprimento de onda de 940 nm, variando com densidades de energia de 5 J/cm² a 20 J/cm² e potência de 1.5 W e 6 W. As ratas foram divididas em um grupo de controle e três grupos experimentais, submetidos a 5 J/cm², 10 J/cm² ou 20 J/cm².

Os resultados demonstraram que o LBP não acelerou nem intensificou a regeneração óssea em nenhuma das fases do reparo. A análise histopatológica avaliou os efeitos da fotobiomodulação em osteócitos, osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos e na angiogênese, concluindo que não houve melhora na regeneração óssea nos grupos tratados, em comparação com o grupo de controle¹⁵.

O estudo apresentou resultados divergentes em relação aos outros oito artigos incluídos nesta revisão sistemática, sendo o único a não demonstrar evidências de que o LBP acelera o reparo ósseo. Esses achados podem estar associados às particularidades dos parâmetros utilizados, como o comprimento de onda elevado (940 nm), o tempo de aplicação do laser (10 segundos) e a potência empregada, conforme é detalhado na Tabela 3. Além disso, diferenças relacionadas a sexo podem ter influenciado os resultados, uma vez que este foi o único estudo realizado em ratas fêmeas, que apresentou respostas discrepantes¹⁵. Essa discrepância pode ser atribuída à deficiência estrogênica característica em fêmeas, que está associada à redução da atividade osteoblástica e ao aumento da reabsorção óssea¹⁶.

Os outros seis estudos que investigaram a possibilidade de aceleração e melhora do reparo ósseo através da irradiação do LBP, por meio de avaliação tecidual, concluíram que essa terapia é capaz de contribuir para o reparo de defeitos ósseos em ratos.

Nesse sentido, segundo Blaya et al.¹⁷ (2008), a melhoria da regeneração do tecido ósseo ocorre devido à aceleração do processo de neoformação óssea. Além disso, esse estudo constatou que não há diferenças significativas entre o laser aplicado a 685 nm e 830 nm.

Briteño-Vázquez et al.¹⁴ (2015) classificaram os efeitos do uso do laser de baixa potência para o reparo ósseo na tíbia de ratos machos como positivos, na medida em que observaram histopatologicamente uma maior proliferação de fibroblastos, matriz osteoide e angiogênese nos grupos experimentais, em comparação com o grupo de controle. Nesse estudo, o laser foi irradiado por 10 dias, com comprimento de onda de 850 nm, densidade energética de 8 J/cm² e potência de 100 mW por 64 segundos.

Garavello-Freitas et al.¹⁸ (2003) também avaliaram histopatologicamente as consequências da irradiação do LBP para a regeneração de um defeito ósseo criado na tíbia de ratos. Nesse caso, os parâmetros da laserterapia utilizados foram: 633 nm, potência de 1 mW e tempo

de aplicação que variou de 0,5 a 15 minutos. A partir desse experimento, os autores concluíram que o LBP é uma terapia eficaz para fomentar a regeneração óssea trabecular, o que foi observado por meio de uma avaliação tecidual, a qual confirmou uma maior proliferação osteoblástica, osteoclástica e angiogênica em ratos do grupo experimental do que no grupo de controle.

Mota et al.¹⁹ (2013) confirmaram, através de avaliação tecidual, bioquímica e biomecânica que a regeneração da tíbia, em ratos machos, é acelerada pelo laser de baixa potência, quando aplicado por 4 minutos e 36 segundos, com comprimento de onda de 670 nm e potência de 30mW, por 9, 7 ou 28 dias. Sendo assim, tal estudo comparou como o laser influencia o reparo ósseo nas fases aguda e crônica. A partir dessa comparação, os autores concluíram que ambas as fases são fomentadas pelo LBP, especialmente quando a terapia tem início desde a fase aguda.

A partir do experimento de Oliveira et al.⁸ (2014), foi constatada a eficiência do uso do LBP a 830 nm, por 45 segundos e 50 mW, para fomentar o processo de reparo ósseo em calvária de ratos machos. De acordo com esse experimento, o laser possibilita aumento da regeneração intramembranosa tanto trabecular quanto cortical, através da intensificação da neoformação de vasos sanguíneos e proliferação de osteoblastos, o que foi constatado pelos autores por meio de análise histológica.

Sella et al.¹³ (2015) concluíram que o uso do LBP a 808 nm por 5 segundos é uma terapia eficaz para promover o reparo ósseo de modo mais rápido. Desse modo, tais autores confirmaram a eficácia do laser no processo de remodelação óssea, por meio de avaliação tecidual do tipo histológica e imuno-histoquímica. A partir do primeiro tipo de análise, foi constatado que o LBP acelera a resolução da resposta inflamatória, a formação do perioste, osso trabecular e, conseqüentemente, a neoformação óssea. Ademais, foi percebido, do ponto de vista imuno-histoquímico, um aumento da expressão dos marcadores de mineralização óssea (osteocalcina e osteonectina) nos grupos experimentais, quando comparados ao grupo de controle.

Com base nesses dados, é possível concluir que os seis estudos analisados indicam resultados positivos do LBP para o reparo de defeitos ósseos em ratos. No entanto, os parâmetros utilizados para a aplicação do LBP variam significativamente entre os trabalhos, incluindo comprimento de onda, tempo de aplicação, densidade de energia, potência, frequência, duração do tratamento e tipos de laser empregados. Além disso, as variáveis histopatológicas utilizadas para avaliar o reparo tecidual, assim como as fases do reparo analisadas, não foram uniformes entre os estudos. Outra fonte de variação foi o tipo de osso avaliado, que diferiu entre as investigações. Esses fatores destacam a necessidade urgente de se desenvolver um protocolo específico para o uso do LBP, que contemple todos os parâmetros relevantes e critérios padronizados para a avaliação do reparo ósseo. Essa pa-

dronização é essencial para garantir a reprodutibilidade, a comparabilidade entre estudos e a confiabilidade dos resultados futuros.

Efeitos radiográficos

Dois dos oito artigos incluídos na revisão avaliaram a consolidação óssea em ratos machos, após o tratamento com o LBP, por meio de radiografia. Sendo assim, ambos os trabalhos evidenciaram o LBP como uma alternativa terapêutica capaz de acelerar a neoformação óssea^{8,14}.

Briteño-Vázquez et al.¹⁴ (2015) compararam a consolidação óssea em ratos do grupo experimental (tratado com o LBP) e do grupo de controle, através da observação de radiografias. A partir de tal método, os autores concluíram, por meio da escala de Montoya, que os animais submetidos à laserterapia apresentaram um reparo ósseo mais intenso do que os que não foram tratados com o laser. Sendo assim, na maioria dos animais do grupo experimental, foi verificado um desaparecimento da linha de fratura e as três corticais ósseas consolidadas, o que representa a maior nota da escala de Montoya. Enquanto isso, na maior parte dos animais do grupo de controle, verificou-se a presença de formação de calo ósseo com traço de fratura, representando a terceira nota da escala de Montoya (II).

Oliveira et al.⁸ (2014) concluíram, através da avaliação da densidade óptica de radiografias digitais, que os animais submetidos à terapia com o laser GaAlAs apresentaram uma neoformação óssea mais intensa, quando comparados ao grupo de controle, sendo notada uma diferença significativa entre os grupos, principalmente na oitava semana.

Os estudos analisados demonstram que a radiografia é uma ferramenta eficaz para o monitoramento do reparo de defeitos ósseos em diferentes fases, nos modelos experimentais com ratos, complementando e corroborando os achados histopatológicos. Além disso, acredita-se que a metodologia empregada por Oliveira et al.⁸ (2014) seja essencial para o acompanhamento contínuo de defeitos ósseos em ensaios pré-clínicos, especialmente nas semanas subsequentes à indução da lesão.

Efeitos na densitometria óssea

Entre os oito artigos incluídos na revisão sistemática, dois analisaram o reparo ósseo em ratos machos, após o tratamento com o LBP, através da densitometria óssea. Nesse sentido, ambos concluíram que o LBP representa uma alternativa terapêutica eficiente para acelerar a neoformação óssea^{20,21}.

Barbosa et al.²⁰ (2013) e Barbosa et al.²¹ (2014), a partir da avaliação do nível de cinza (densidade óptica), consideraram que o LBP fomenta o reparo ósseo em ratos, sendo que o laser com comprimento de onda vermelho é eficiente apenas até o sétimo dia de tratamento, uma vez que essa terapia depende do tempo e do comprimento de onda do laser. Desse modo, ambos os estudos

também concluíram que, quando o laser é utilizado no comprimento de onda infravermelho, é capaz de promover efeitos mais intensos no processo de regeneração do osso do que quando utilizado o vermelho. Assim, Barbosa et al.²¹ (2014) ainda concluíram que, a partir do décimo quarto dia de tratamento, apenas o LBP infravermelho terá efeitos para intensificar a regeneração do fêmur.

Embora os experimentos tenham utilizado diferentes valores de densidade de energia, ambos demonstraram a eficácia do LBP no reparo de defeitos ósseos. Além disso, os achados confirmam que a densitometria óssea, por sua capacidade de fornecer informações tanto qualitativas quanto quantitativas, é uma ferramenta eficiente para o monitoramento do processo de reparo ósseo. Esses resultados destacam a relevância do uso da densitometria como método complementar para avaliar a regeneração tecidual em estudos pré-clínicos.

Apesar de o LBP ser uma terapia clinicamente bem estabelecida e amplamente utilizada para o reparo ósseo em homens e mulheres, a literatura científica pré-clínica apresenta grande variabilidade nos parâmetros utilizados, sem um padrão definido, além da ausência de comprovação científica sólida quanto à eficácia do LBP em ratas fêmeas. Essa lacuna ressalta a necessidade de estudos mais direcionados e padronizados para validar o uso da terapia em diferentes contextos biológicos.

Com o objetivo de aumentar a precisão na apresentação dos resultados desta revisão sistemática, foi considerada a realização de uma metanálise. No entanto, esse método estatístico mostrou-se inviável devido à significativa variabilidade nos métodos de análise quantitativa adotados pelos estudos incluídos. Apenas cinco dos nove estudos forneceram dados quantitativos suficientes para serem considerados na metanálise, o que impossibilitou uma análise abrangente. Além disso, a disparidade nos parâmetros do LBP utilizados, como comprimento de onda, densidade de energia e potência, resultou em dados inconsistentes, inviabilizando sua inclusão em uma metanálise.

Os estudos incluídos destacaram a necessidade de investigações futuras para elucidar os mecanismos de ação e os efeitos do LBP no reparo ósseo. Embora a metanálise não tenha sido realizada, os dados qualitativos fornecidos pelos estudos analisados contribuíram com informações valiosas que podem direcionar futuras pesquisas na área.

CONCLUSÃO

O LBP, portanto, é uma terapia eficaz para acelerar e intensificar o reparo ósseo em ratos, nas fases de inflamação e reparo, a depender dos parâmetros do laser. Ademais, essa terapia apresentou melhor desempenho quando aplicada em comprimento de onda infravermelho. Estudos futuros devem realizar experimentos com ratas fêmeas, pois apenas um utilizou essa amostra e apresentou resultados divergentes em comparação com os outros artigos incluídos. Além disso, são necessários

mais estudos para melhor entendimento dos mecanismos, parâmetros e efeitos do LBP.

REFERÊNCIAS

- Silva JA, Santos GG, Ribeiro IIA, Silva AMGB, Barreto IC, Matos MA, et al. Histomorphometric Study of Non-critical Bone Defect Repair after Implantation of Magnesium-substituted Hydroxyapatite Microspheres. *Rev Bras Ortop.* 2024 Apr; 59(4):519–25. doi: 10.1055/s-0044-1787768
- Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine.* 2007 Dec;74(6):590-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.01.034>
- Rosa JA, Sakane KK, Santos KCP, Corrêa VB, Arana-Chavez VE, Oliveira JX. Strontium Ranelate Effect on the Repair of Bone Defects and Molecular Components of the Cortical Bone of Rats. *Braz Dent J.* 2016;27(5):502-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201600693>
- Lourenço AH, Neves N, Ribeiro-Machado C, Sousa SR, Lamghari M, Barrias CC, et al. Injectable hybrid system for strontium local delivery promotes bone regeneration in a rat critical-sized defect model. *Sci Rep.* 2017 July 11; 5098(7):1-17. doi: 10.1038/s41598-017-04866-4
- You J, Zhang Y, Zhou Y. Strontium Functionalized in Biomaterials for Bone Tissue Engineering: A Prominent Role in Osteoimmunomodulation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2022 July 6;928799(10):1-22. doi: 10.3389/fbioe.2022.928799
- Adwan MH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(3):1–9. doi: 10.1007/s11926-017-0626-z
- Oliveira CD, Pereira ESC, Barreto IC, Moraes LMC. Evaluation of hepatic morphology in rats after administration of strontium ranelate. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2020 set-dez;19 (3):449-56. doi: <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v19i3.38031>
- Oliveira AM, Castro-Silva II, Fernandes GVO, Melo BR, Alves ATNN, Silva Júnior A, et al. Effectiveness and acceleration of bone repair in critical-sized rat calvarial defects using low-level laser therapy. *Lasers Surg Med.* 2014 Jan; 46: 61-7. doi: 10.1002/lsm.22198
- Karu, T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *IEEE J Quantum Electronics.* 2003 Jan 6;23(10):1703-17. doi: 10.1109/JQE.1987.1073236
- Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med.* 1985;5(1):31(9). doi: <https://doi.org/10.1002/lsm.1900050105>
- Amaral AC, Parizotto, NA, Salvini TF. Dose-dependency of low-energy HeNe laser effect in regeneration of skeletal muscle in mice. *Lasers Med Sci.* 2001;16 (1):44-51. doi: 10.1007/pl00011336
- Merli LAS, Santos MTBR, Genovese WJ, Faloppa F. Effect of low-intensity laser irradiation on the processo of bone repair. *Photomed Laser Surg.* 2005 Apr; 23(2): 212-5. doi: 10.1089/pho.2005.23.212
- Sella VRG, Bonfim FRC do, Machado PCD, Morsoleto MJM da S, Chohfi M, Plapler H. Effect of Low-Level Laser Therapy on Bone Repair: A Randomized Controlled Experimental Study. *Lasers Med Sci.* 2015;30(3): 1061–8. doi: 10.1007/s10103-015-1710-0
- Briteño-Vázquez M, Santillán-Díaz G, González-Pérez M, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Marín D, Plaza-Manzano G, et al. Low Power Laser Stimulation of the Bone Consolidation in Tibial Fractures of Rats: A Radiologic and Histopathological Analysis. *Lasers in Medical Science.* 2015 Jan; 30(1):333–8. doi: 10.1007/s10103-014-1673-6
- Atasoy KT, Korkmaz YT, Odaci E, Hanci H. The efficacy of low-level 940 nm laser therapy with different energy intensities on bone healing. *Braz Oral Res.* 2017;31(7):1-9. doi: 10.1590/1807-3107BOR
- Sartori AR, Moreira J, Santos AMM, Cintra DEC, Sartori LR, Baraúna MA, Canto RST. Bone repair process in normal and osteopenic female rats. tibiae: a comparative study. *Acta Ortop Bras.* 2008 Mar; 16 (1):37-40. doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-78522008000100007>
- Blaya DS, Guimarães MB, Pozza DH, Weber JBB, Oliveira MG. Histologic study of the effect of laser therapy on bone repair. *J Contemp Dent Pract.* 2008 Sep 1;9(6):41–8. doi:10.5005/jcjd-9-6-41
- Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, Cruz-Höfling MA. Low-Power Laser Irradiation Improves Histomorphometrical Parameters and Bone Matrix Organization during Tibia Wound Healing in Rats. *J Photochem Photobiol B.* 2003 May-June;70 (2):81–9. doi: 10.1016/S1011-1344(03)00058-7
- Mota FCD, Belo MAA, Beletti ME, Okubo R, Prado EJR, Casale RVP. Low-Power Laser Therapy for Repairing Acute and Chronic-Phase Bone Lesions. *Res Vet Sci.* 2013 Feb;94(1):105–10. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.07.009
- Barbosa D, Souza RA, Xavier M, Silva FF, Arisawa EAL, Villaverde AGJB. Effects of low-level laser therapy (LLLT) on bone repair in rats: optical densitometry analysis. *Lasers Med Sci.* 2013 Feb;2(2): 651-6. doi: 10.1007/s10103-012-1125-0
- Barbosa D, Villaverde AGJB, Arisawa EAL, Souza RA. Laser therapy in bone repair in rats: analysis of bone optical density. *Acta Ortop Bras.* 2014; 22(2):71–4. doi: 10.1590/1413-78522014220200438

Submetido em 06/12/2024

Aceito em 29/01/2025