

Bioefeitos da fotobiomodulação no movimento dentário ortodôntico em modelos animais – Revisão Sistemática

Priscilla Claudine Mauricette Reine Isabelle BASSET

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (ciclo integrado)

Gandra, 27 de maio de 2022

Priscilla BASSET

Bioefeitos da fotobiomodulação no movimento dentário ortodôntico em  
modelos animais – Revisão Sistemática

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária  
(ciclo integrado)

Trabalho realizado sob a orientação da Mestre Aline dos Santos  
Gonçalves e coorientação da Mestre Francisca Monteiro

## Declaração de Integridade

Eu, acima identificada, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho e confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração, não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro, que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



## Agradecimentos

A todas as pessoas importantes na minha vida, aqueles que me apoiam, me fazem rir, elas vão se reconhecer. Um muito grande obrigada.

À minha orientadora, Aline Gonçalves, que me ajudou, me apoiou e me acompanhou o tempo todo, um sincero agradecimento. À Francisca Monteiro, a minha co-orientadora, que também me incentivou a dar o melhor de mim neste trabalho. Sem vocês, teria sido muito diferente. Obrigado por sua gentileza, todo o tempo e toda a energia que vocês me dedicaram.



## Resumo

**Introdução:** A procura de tratamentos ortodônticos eficazes e de curta duração levou ao desenvolvimento de técnicas de aceleração do movimento dentário ortodôntico, sendo a fotobiomodulação uma das abordagens mais promissoras graças à sua eficiência e ao facto de ser uma técnica não-invasiva.

**Objetivo:** Este trabalho visa estabelecer o estado da arte da utilização da fotobiomodulação para aumentar a velocidade do movimento ortodôntico em modelos animais, destacando os seus bioefeitos e os melhores parâmetros de estimulação.

**Métodos:** Esta revisão foi conduzida de acordo com as indicações PRISMA. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Cochrane, a partir da qual foram seleccionados 21 artigos.

**Resultados:** A fotobiomodulação permite uma diminuição do tempo de tratamento ortodôntico em animais. A partir do um aumento da síntese de ATP decorrem a melhoria da função celular, aceleração da regeneração e cicatrização tecidual. De facto, a fotobiomodulação estimula a remodelação óssea, induzindo a proliferação de osteoblastos (aposição óssea) no lado da tensão e de osteoclastos (reabsorção óssea) no lado da pressão.

**Conclusão:** A fotobiomodulação, ao permitir estimular a resposta biológica do tecido irradiado, intensifica e acelera a remodelação óssea, acelerando assim o movimento dentário ortodôntico. Os parâmetros ideais para este fim parecem ser: comprimento de onda de 650 a 980 nm; (2) potência de saída de 40 mW até 100 mW; (3) densidade de energia entre 4 até 54 J/cm<sup>2</sup>; (4) tempo de irradiação entre 3 e 9 min; (5) número mínimo de sete sessões aplicadas diariamente.

**Palavras-chave:** *fotobiomodulação, modelos animais, movimento dentário ortodôntico, remodelação óssea.*



## Abstract

**Introduction:** The search for effective and short-term orthodontic treatments led to the development of techniques to accelerate orthodontic tooth movement. Photobiomodulation has been suggested as one of the most promising approaches thanks to its efficiency and non-invasiveness.

**Objective:** This work reflects the state of the art of the use of photobiomodulation to accelerate the orthodontic movement in animal models, highlighting its bioeffects and the best stimulation parameters.

**Methods:** This systematic review was conducted according to PRISMA guidelines. A bibliographical research in the databases PubMed, Scopus and Cochrane was performed, from which 21 articles were selected.

**Results:** Photobiomodulation is effective in accelerating the orthodontic treatment in animals. The absorption of photons by the cytochrome c oxidase enzyme promotes an increase in ATP synthesis, with consequent improvement of cellular function, acceleration of tissue regeneration and healing. Indeed, photobiomodulation stimulates bone remodeling, inducing the proliferation of osteoblasts (bone apposition) on the tension side and osteoclasts (bone resorption) on the pressure side.

**Conclusion:** Photobiomodulation, by stimulating the biological response of irradiated tissue, intensifies and accelerates bone remodeling, thus accelerating orthodontic tooth movement. The ideal parameters for this purpose seem to be: (1) a wavelength of 650 to 980 nm; (2) an output power of 40 mW up to 100 mW; (3) energy density values between 4 and 54 J/cm<sup>2</sup>; (4) an irradiation time between 3 and 9 min, (5) minimum number of seven sessions daily applied.

**Keywords:** *animal models, bone remodeling, photobiomodulation, orthodontic tooth movement.*



## Índice Geral

Resumo.....	v
Abstract .....	vii
Índice de Figuras .....	xi
Índice de tabelas .....	xiii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....	xv
1. Introdução .....	1
2. Materiais e métodos .....	3
2.1. Critérios de Elegibilidade.....	3
2.2. Fontes de informação .....	4
2.3. Seleção dos artigos .....	5
3. Resultados .....	7
3.1. Seleção dos artigos .....	7
3.2. Síntese dos dados extraídos.....	8
4. Discussão.....	18
4.1. Efeito da PBM na quantidade/velocidade de OTM .....	18
4.2. Bioefeitos da PBM no OTM .....	19
4.3. Parâmetros ideais para aplicação clínica de PBM.....	21
5. Limitações .....	24
6. Conclusão .....	26
7. Referências Bibliográficas .....	28
Apêndice I. ....	33



## Índice de Figuras

Figura 2.1. Diagrama de fluxo do método PRISMA.....	7
---	---



## Índice de tabelas

**Tabela 2.1.** Estratégia PICOS adotada.....3

**Tabela 3.1.** Dados e resultados extraídos dos estudos incluídos.....9

**Tabela A1.** Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta SYRCLE'S, apresentada pelo nome do primeiro autor, ano de publicação e grau de risco de viés para cada tópico.....31



## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

$\alpha\beta_3$ : Alfa-v beta-3

ALP: *Alkaline Phosphatase* - Fosfatase Alcalina

ATP: *Adenosine triphosphate* - Adenosina trifosfato

BMD: *Bone Mineral Density* - Densidade mineral óssea

BV/TV: *Bone Volume / Total Volume* – Volume Ósseo / Volume Total

CCO: Citocromo C Oxidase

COL-1: Colagénio tipo 1

GaAIAs: *Gallium-Aluminum-Arsenide Semiconductor* – Semicondutor de Gálio-Alumínio-Arseniato

HC: *Histochemistry* - Histoquímica

HM: *Histomorphometry* - Histomorfometria

IHC: *Immunohistochemistry* - Imunohistoquímica

IL: Interleucina

InGaAsP: *Indium-Gallium-Arsenide-Phosphide Semiconductor* – Semicondutor de Índio-Gálio-Arseniato-Fosforeto

LED: *Light-Emitting Diode* - Díodos emissores de luz

LLLT: *Low-level laser therapy* - Terapia laser de baixa intensidade

Micro-CT: *Micro Computed Tomography* - Microtomografia computadorizada

MMP: Metaloproteinase

NBF: *New-Bone Formation* - Formação de Novo Osso

NO: *Nitric Oxide* - Óxido Nítrico

NR: Não referido

OB: Osteoblasto

OC: Osteoclasto

OPG: Osteoprotegerina

OTM: *Orthodontic Tooth Movement* - Movimento Dentário Ortodôntico

PBM: *Photobiomodulation* - Fotobiomodulação

PCNA: *Proliferating Cell Nuclear Antigen* - Antígeno Nuclear de Proliferação Celular

PDL: *Periodontal Ligament* - Ligamento periodontal

**RANK:** *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B* - Recetor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

**RANKL:** *Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand* - Recetor Ativador do Ligando do Fator Nuclear Kappa-B

**RT-PCR:** *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* - Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

**RUNX-2:** *Runt-related Ttranscription Factor 2* - Fator de Transcrição 2 Relacionado com Runt

**SOFAT:** *Secreted Osteoclastogenic Factor of Activated T Cells* - Fator Osteoclastogénico Secretado por Células T Ativadas

**TIMPs:** *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases* - Inibidores Tecidulares de Metaloproteinases

**TNF- $\alpha$ :** *Tumor Necrosis Factor Alpha* - Fator de Necrose Tumoral Alfa

**TRAP:** *Tartrate-Resistant Acid Phosphatase* - Fosfatase Ácida Resistente ao Tártaro

**VEGF:** *Vascular Endothelial Growth Factor* - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

**WB:** *Western blot*

## 1. Introdução

Uma das maiores preocupações dos pacientes que têm indicação de tratamento ortodôntico é a longa duração do tratamento e a dor que poderão sofrer durante o processo (1).

Atualmente, existe uma enorme demanda por tratamentos ortodônticos mais rápidos, com os mesmos resultados satisfatórios dos sistemas tradicionais, justificando-se desta forma a existência de vários estudos científicos sobre o tema. Muitos destes estudos sustentam ainda que a diminuição do tempo de tratamento ortodôntico reduz os efeitos adversos, tais como inflamação gengival, desenvolvimento de doença cárie, hialinização e reabsorção radicular (2–4).

Estes estudos têm vindo a focar-se em diferentes soluções para acelerar o movimento dentário ortodôntico (OTM, do inglês, *orthodontic tooth movement*), tanto cirúrgicas como não cirúrgicas. As técnicas cirúrgicas são invasivas englobam a corticotomia, micro-osteoperfurações, piezocisão e a ortodontia osteogénica acelerada. Por outro lado, as técnicas não cirúrgicas são não-invasivas e incluem métodos que utilizam agentes químicos (e.g., ácido acetilsalicílico, dihidroxicolecalciferol, óxido nítrico, cortisona, prostaglandinas, citocinas inflamatórias, osteocalcina), e métodos alternativos as que usam agentes físicos, como a aplicação de campos eletromagnéticos, correntes elétricas, vibrações, luz, entre outros (4–9).

De entre estas técnicas, a fotobiomodulação (PBM, do inglês, *photobiomodulation*) é uma das que tem suscitado maior interesse clínico e científico já que, além de ser eficaz na aceleração do OTM, também tem sido apontada como uma alternativa para reduzir a dor associada ao tratamento. Além disso, trata-se de um processo estimulatório de fácil aplicação e sem potencial destrutivo, nem associação com efeitos sistêmicos (9)(4)(5)(8)(6). De facto, vários efeitos colaterais têm sido relatados nas outras técnicas, incluindo a redução na quantidade de atividade celular nos tecidos periodontais adjacentes, o que não se verifica no caso da PBM (4–8).

De forma sumária, a PBM consiste na aplicação direta de luz vermelha e infra-vermelha a partir de uma fonte de radiação, seja um laser ou um sistema de diodo electroluminescente (LED), a fim de induzir efeitos biológicos estimulantes e inibidores nas

células-alvo. Apresenta inúmeros benefícios documentados, nomeadamente a aceleração da cicatrização e regeneração de tecidos, redução da inflamação, além de uma ação analgésica sem aquecimento tecidual, entre muitas outras (10,11).

O mecanismo de ação da fotobiomodulação ainda não é totalmente compreendido. A luz infravermelha é absorvida pelo principal recetor mitocondrial, o citocromo C oxidase, o que aumentaria a produção de ATP, com conseqüente aumento de proliferação celular, síntese de colagénio e libertação de fatores de crescimento e outras citocinas. Estes fenómenos estimulam a atividade de osteoblastos, osteoclastos e fibroblastos envolvidos na remodelação óssea, resultando no aumento do OTM (1,4,8,12–14).

Apesar das evidências que têm vindo a ser apresentadas no que respeita à eficácia da PBM para acelerar o movimento ortodôntico, existe uma grande variabilidade entre os resultados apresentados após tratamentos semelhantes, assim como entre protocolos de estimulação, nomeadamente quanto aos parâmetros testados (e.g., comprimento de onda, fluência, densidade de potência, tempo de processamento, estrutura dos impulsos). Assim, e tendo em conta que a experimentação em modelos animais constituiu o principal ponto de partida para o desenvolvimento científico para fins clínicos, propusemo-nos a realizar uma revisão sistemática que compila e discute os dados existentes na literatura sobre a utilização da PBM em conjunto com o tratamento ortodôntico em animais. Este trabalho propõe ainda os parâmetros ótimos de estimulação de acordo com o OTM pretendido, visando uma melhor aplicabilidade clínica no futuro.

## 2. Materiais e métodos

A presente revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (15).

### 2.1. Critérios de Elegibilidade

Como ponto de partida, formularam-se três questões norteadoras que visam dar resposta ao objetivo deste trabalho:

1. Quais são os principais resultados da PBM no que diz respeito à aceleração do OTM em modelos animais?
2. Quais são os principais efeitos do PBM nas alterações celulares e moleculares do tecido periodontal animal ocorridas durante o OTM?
3. Quais protocolos de estimulação por PBM mais eficazes para estimular o OTM?

Com o intuito de responder de forma objetiva e orientada a estas questões, foi implementada a estratégia PICOS (do inglês, *Population, Intervention, Comparison, Outcomes e Study design*), da qual resultou a **Tabela 2.1**.

**Tabela 2.1.** Estratégia PICOS adotada.

População	Animais.
Intervenção	Tratamento ortodôntico acompanhado por PBM ou irradiação com LLLT.
Comparação	Grupo não irradiado ou condição inicial.
Resultados	Bioefeitos da PBM a nível celular, molecular e da aceleração do OTM.
Design de estudo	Qualquer tipo de estudo pré-clínico conduzido em animais.

**Caption** – LLLT: *low-level laser/light therapy*; OTM: *orthodontic tooth movement*; PBM: *photobiomodulation*.

Com base no método descrito, foram definidos os critérios de elegibilidade para a seleção dos artigos a incluir nesta revisão sistemática. Assim, consideraram-se os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos realizados em modelos animais em que os mesmos foram submetidos a um tratamento ortodôntico combinado com PBM;
- Estudos que abordam as implicações da PBM na quantidade/velocidade do OTM;
- Estudos que abordam os bioefeitos da PBM no periodonto e osso alveolar;
- Artigos publicados em inglês.

Adicionalmente, foram excluídos os seguintes casos:

- Artigos que não estejam disponíveis na íntegra (*full-text*);
- Estudos conduzidos em modelos *in vitro* ou humanos (i.e., clínicos);
- Artigos sem publicação em inglês;
- Estudos conduzidos em modelos animais de qualquer tipo de patologia/doença;
- Estudos que utilizam PBM combinado com outra intervenção/atividade (por exemplo, terapia farmacológica);
- Estudos que não caracterizam claramente os animais em estudo, os tratamentos e cuidados dispensados aos animais, ou os protocolos ortodônticos e de estimulação empregados;
- Todos os tipos de artigos, exceto artigos de pesquisa originais (e.g., revisões, meta-análises, *conference proceedings*, cartas, comentários)
- Teses e dissertações.

## 2.2. Fontes de informação

De seguida, foi realizada uma extensiva pesquisa bibliográfica nas bases de dados: PubMed (via National Library of Medicine), Cochrane Library e Scopus. Foram apenas considerados artigos publicados em inglês e não foi definido qualquer limite temporal. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave e termos MeSH: (photobiomodulation OR phototherapy OR "light therapy" OR "laser therapy" OR "light stimulus" OR "light stimuli" OR "light stimulation" OR "photic stimulus" OR "photic stimulation" OR "photic stimuli" OR photostimulation OR "near infrared light" OR "near infra-red light" OR low power light OR low power laser OR low intensity laser OR low

intensity light OR "laser irradiation" OR "light irradiation" OR "laser biostimulation" OR "light biostimulation") AND (orthodontic tooth movement OR "orthodontic movement" OR orthodontics OR OTM OR "dental movement" OR "tooth movement").

### **2.3. Seleção dos artigos**

Após a introdução da chave de pesquisa nas bases de dados e remoção dos duplicados, as publicações cujos títulos e resumos iam de encontro aos objetivos deste trabalho foram filtrados para uma análise mais minuciosa. Seguiu-se a leitura integral dos estudos para verificação dos critérios de elegibilidade definidos na revisão sistemática. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual nas referências bibliográficas dos artigos considerados a fim de identificar estudos ausentes nas bases de dados, mas pertinentes no contexto desta revisão.

Finalmente, os artigos a incluir na revisão sistemática foram selecionados. Os dados relativos aos autores e ano de publicação, população sob estudo, parâmetros e modo de aplicação da estimulação, características do tratamento ortodôntico, e os bioefeitos da PBM no OTM foram extraídos e organizados em forma de tabela (**Tabela 3.1**).



### 3. Resultados

#### 3.1. Seleção dos artigos

Da pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados resultou um total de 441 artigos, dos quais 34 eram duplicados. Após a leitura dos títulos e resumos dos restantes, 68 artigos foram selecionados para posterior análise, os quais foram lidos na íntegra e analisados individualmente. Destes, 47 foram excluídos por não satisfazerem os critérios de elegibilidade definidos, resultando na inclusão de 21 artigos na presente revisão sistemática (ver Figura 2.1).

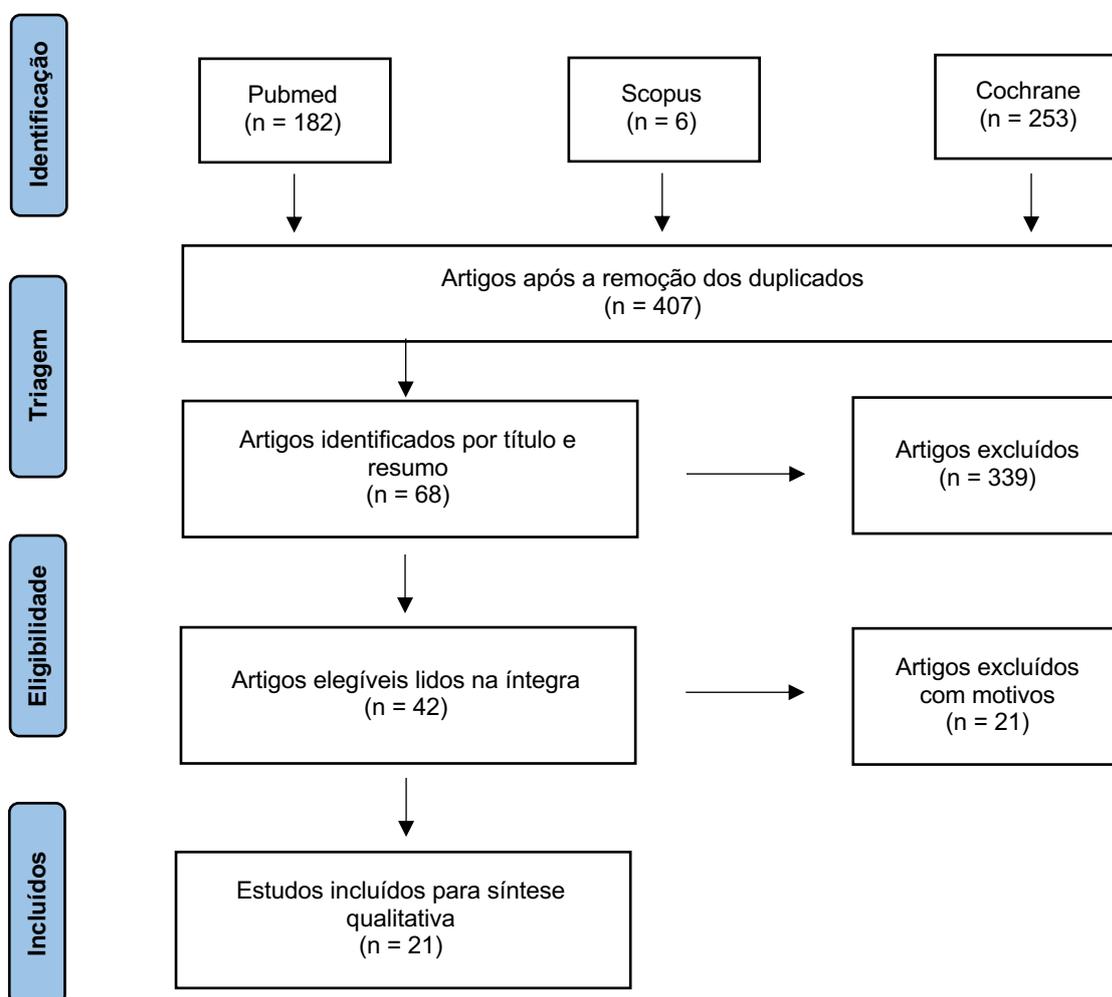


Figura 2.1. Diagrama de fluxo do método PRISMA.

### 3.2. Síntese dos dados extraídos

De forma a facilitar a comparação direta e intuitiva dos métodos utilizados e respetivos resultados obtidos nos artigos revistos, os dados e informações de cada artigo foram organizados de forma sistemática na **Tabela 3.1**.

**Tabela 3.1.** Dados e resultados extraídos dos estudos incluídos.

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
<i>Kawasaki, et al.</i> (2000) (16)	Ratos Wistar (n = 48)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAlAs</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 830 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 54 J/cm<sup>2</sup></p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 3 min/cada ponto/dia, 9 min no total (grupo experimental) (dia 0 até 12)</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> laser colocado em contato com as faces mesial, vestibular e palatina da gengiva, localizada na região do 1º molar superior esquerdo</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> mesialização do 1º molar superior esquerdo</p> <p><b>Força:</b> 10 g</p> <p><b>Duração:</b> 13 dias</p>	<p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ a distância no grupo irradiado, significativamente maior no dia 2, 4 e 12</li> </ul> <p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ NBB no grupo irradiado</li> <li>- ↑ de osteoclastos no grupo irradiado nos dias 0 a 2, e ↓ no dia 4 em ambos os grupos</li> <li>- ↑ de células com PCNA no grupo irradiado nos dias 1 e 2</li> </ul>
<i>Seifi et al.</i> (2007) (17)	Coelhos albinos (n = 18)	<p><b>Tipo de laser:</b> Lasers Optodan e KLO3</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 630 nm (Grupo 1) e 850 nm (Grupo 2)</p> <p><b>Potência de saída:</b> 10 mW, modo contínuo (grupo 1); e 5 mW, modo pulsado a 3 Hz (grupo 2)</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 27 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 1); e 8.1 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 2) (total)</p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 5 min/dia (Grupo 1) e 3 min/dia (Grupo 2), ambos por 9 dias, monitorados 16 dias após o término do tratamento</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> laser direcionado para o lado lingual dos 1ºs molares inferiores, em contato com a mucosa oral</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> inclinação</p> <p><b>Força:</b> ~ 113 g</p> <p><b>Duração:</b> 25 dias</p>	<p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ distância de OTM em ambos os grupos irradiados</li> <li>- Não houve diferenças significativas na distância OTM entre os grupos irradiados</li> </ul>
<i>Yoshida et al.</i> (2009) (18)	Ratos Wistar (n = 60)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAlAs</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 810 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 54 J/cm<sup>2</sup></p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 9 min/dia (2,25 min/região: mesial, distal, vestibular, distal), com sessões nos dias 0-6, 13 e 20</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> irradiação mesial, distal, vestibular, distal no local do 1º molar superior direito</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> mesialização do 1º molar</p> <p><b>Força:</b> 10 g</p> <p><b>Duração:</b> 21 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ expressão de MMP-13, maior no grupo 1 (RT-qPCR)</li> <li>- ↑ expressão de RANKL, maior no grupo 2 (RT-qPCR)</li> <li>- Não houve diferenças significativas na expressão de MMP-13 e RANKL entre os grupos irradiados (RT-qPCR)</li> <li>- ↑ número de células epiteliais redondas e pequenas, com espessamento das camadas epiteliais e queratinizadas, sugerindo hiperplasia e ↑ da proliferação de células da camada basal no grupo 2</li> <li>- ↑ número de fibroblastos em ambos os grupos irradiados (coloração de Masson's Trichrome)</li> </ul> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p>

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
				- ↑ da distância de OTM no grupo irradiado, significativamente maior nos dias 3, 7, 14 e 21
<b>Gama et al. (2010) (19)</b>	Ratos Wistar (n = 30)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 790 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 40 mW</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 20 J/cm<sup>2</sup> cada sessão (180 J/cm<sup>2</sup> no total)</p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 9 sessões realizadas a cada 2 dias até ao dia 19, monitorizado nos dias 0, 7, 13 e 19</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> irradiação de 4.5 J/cm<sup>2</sup> nos locais mesial e distal e irradiação de 11 J/cm<sup>2</sup> na zona vestibular do 1º molar superiores</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> inclinação</p> <p><b>Força:</b> 40 g</p> <p><b>Duração:</b> 19 dias</p>	<p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <p>- Não houve diferenças significativas da distância de OTM em qualquer ponto de tempo no grupo irradiado em comparação com o controlo</p>
<b>Yamaguchi et al. (2010) (20)</b>	Ratos Wistar (n = 50)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIAs</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 810 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 54 J/cm<sup>2</sup> cada sessão (432 J no total)</p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 3 min/ponto (3 pontos) /dia durante 7 dias, monitorizado nos dias 0, 1, 2, 3, 4 e 7</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> laser colocado em contato com os lados mesial, bucal e palatino da gengiva, localizado na área do 1º molar superior direito</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> inclinação</p> <p><b>Força:</b> 10 g</p> <p><b>Duração:</b> 7 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <p>- Não houve diferenças significativas em inflamação no PDL (IHC)</p> <p>- Disposição grosseira e irregular de fibras e fibroblastos no PDL com vasos sanguíneos mais longos no dia 1 (IHQ)</p> <p>- Disposição grosseira das fibras no PDL com vasos sanguíneos dilatados no dia 3 (IHQ)</p> <p>- ↑ lacunas de reabsorção na superfície óssea alveolar de forma tempo-dependente e significativa para todos os momentos (IHQ)</p> <p>- ↑ MMP-9, catepsina K-positiva e subunidades de osteoclastos <math>\alpha\beta_3</math>-positivos em todos os <i>time-points</i>, embora de forma não significativa para células <math>\alpha\beta_3</math>-positivas no dia 2 (IHC)</p> <p>- ↑ osteoclastos multinucleados, células TRAP-positivas, MMP-9, catepsina K e subunidades de osteoclastos <math>\alpha\beta_3</math>-positivos do dia 2 ao 7</p> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <p>- ↑ distância de OTM nos dias 3, 4 e 7</p>
<b>Duan, et al. (2012) (21)</b>	Ratos Wistar (n = 40)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIAs</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 830 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 180 mW, modo contínuo (Grupo 1); e 90 mW, modo pulsado a 2 Hz (Grupo 2); 4 Hz (Grupo 3) e 8 Hz (Grupo 4)</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> mesialização do 1º molar superior esquerdo</p> <p><b>Força:</b> 10 g</p>	<p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <p>- ↑ distância de OTM em todos os grupos irradiados</p> <p>- Sem diferenças significativas na distância de OTM entre os Grupos 2, 3 &amp; 4</p>

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
		<p><b>Densidade de energia:</b> 3.6 J/cm<sup>2</sup>  <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 4 s/ponto/dia (palatino mesial vestibular) durante 3 dias (Grupo 1); e 8 s/ponto (palatino mesial vestibular) durante 3 dias (Grupo 2, 3 &amp; 4), monitorizados nos dias 3, 7 e 14  <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação aplicada a 1 mm de distância da gengiva e movida em movimento circular sobre as superfícies radiculares mesial, palatina e vestibular dos primeiros molares superiores</p>	<p><b>Duração:</b> 14 dias</p>	
Altan <i>et al.</i> (2012) (22)	Ratos Wistar (n = 38)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAlAs  <b>Comprimento de onda:</b> 820 nm  <b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo  <b>Densidade de potência:</b> 3.18 W/cm<sup>2</sup>  <b>Densidade de energia:</b> 1717.2 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 1) e 477 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 2) (total)  <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 108 s/ponto (Grupo 1) e 30 s/ponto (Grupo 2) (5 pontos) diariamente durante os primeiros 3 dias, monitorados nos dias 3 e 8  <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação perpendicular, em contato com a mucosa radicular na raiz do incisivo superior direito em dois pontos no distovestibular, um no distal proximal e dois no lado distopalatino</p>	<p><b>Movimento dentário:</b>  inclinação  <b>Força:</b> 20 g  <b>Duração:</b> 8 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ de osteoclastos no Grupo 1 nos dias 3 e 8 (HC)</li> <li>- ↑ de osteoblastos nos Grupos 1 e 2 no dia 8 (HC)</li> <li>- ↑ da vascularização em todos os grupos, principalmente no dia 8 (HC)</li> <li>- ↑ das células inflamatórias, principalmente no Grupo 1 (HC)</li> <li>- ↑ formação óssea, principalmente no Grupo 1 (HC)</li> <li>- ↑ número e da intensidade de fibroblastos com RANKL no PDL, principalmente no Grupo 1 (IHC)</li> <li>- ↑ imunorreatividade de OPG dos fibroblastos, osteoblastos e osteoclastos (IHC)</li> <li>- ↑ de fibroblastos, osteoblastos e osteoclastos com PCNA, principalmente no Grupo 1 (IHC)</li> </ul> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve diferenças significativas da distância de OTM entre grupos</li> <li>- Tendência a ↑ a distância de OTM no Grupo 1 dos dias 3 a 8</li> </ul>
Cossetin <i>et al.</i> (2013) (23)	Ratos Wistar (n = 42)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAlAs  <b>Comprimento de onda:</b> 808 nm  <b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo  <b>Densidade de potência:</b> NR  <b>Densidade de energia:</b> 1926 J/cm<sup>2</sup> cada lado (5778, 17334 e 40446 J/cm<sup>2</sup> no total)  <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 3 min/lado (3 lados): grupo que recebeu 7 dias de estimulação, um subgrupo foi irradiado no dia 1 (Grupo 1) e outro nos dias 1, 3 e 5 (Grupo 2), e nos grupos de 14 dias, um subgrupo foi irradiado no dia 1 (Grupo 3), outro nos dias 1, 3 e 5 (Grupo 4) e outro grupo</p>	<p><b>Movimento dentário:</b>  inclinação  <b>Força:</b> 25 g  <b>Duração:</b> 7 ou 14 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ atividade celular de osteoclastos no Grupo 2 em relação ao Grupo 1 e ao controlo</li> <li>- Não houve diferenças significativas na atividade celular de osteoclastos entre os Grupo 3, 4 &amp; 5 e o controlo</li> <li>- ↑ perda óssea no Grupo 2 em relação aos restantes grupos</li> <li>- Não houve diferenças significativas na perda óssea entre os Grupos 1, 3, 4 &amp; 5 e o controlo</li> </ul>

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
		nos dias 1, 3, 5, 7, 9, 11 e 13 (Grupo 5), monitorizado nos dias 7 (Grupos 1 & 2) ou 14 (Grupos 3, 4 & 5) <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação dos lados vestibular, palatino e mesiocervical do 1º molar superior esquerdo		
Ekizer <i>et al.</i> (2013) (6)	Ratos Wistar (n = 20)	<b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIs <b>Comprimento de onda:</b> 618 nm <b>Potência de saída:</b> 20 mW, modo contínuo <b>Densidade de potência:</b> NR <b>Densidade de energia:</b> 4 J/cm <sup>2</sup> <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 20 min/dia durante 10 dias, monitorizado no dia 10 <b>Método e região de aplicação:</b> em contato com a mucosa palatina na linha média e no ponto mediano entre as bordas anteriores do incisivos e papila incisiva	<b>Movimento dentário:</b> expansão da sutura interpremaxilar <b>Força:</b> 50 g <b>Duração:</b> 10 dias	<b>Movimento dentário ortodôntico:</b> - ↑ distância da sutura interpremaxilar  <b>Molecular e celular:</b> - ↑ NBF, número de osteoblastos, osteoclastos e vasos sanguíneos
Shirazi <i>et al.</i> (2015) (24)	Wistar ratos (n = 30)	<b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de InGaAlP <b>Comprimento de onda:</b> 660 nm <b>Potência de saída:</b> modo contínuo, 25 mW <b>Densidade de potência:</b> NR <b>Densidade de energia:</b> 7.5 J/cm <sup>2</sup> (no total) <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 5 min/sessão, 6 sessões com 48-h intervalo ao longo de 14 dias, monitorizado no dia 14 <b>Método e região de aplicação:</b> laser colocado em contato com a face vestibular da gengiva ao redor dos 1 <sup>as</sup> molares superiores	<b>Movimento dentário:</b> inclinação <b>Força:</b> 60 g <b>Duração:</b> 14 dias	<b>Molecular e celular:</b> - ↑ número de osteoclastos no lado de pressão em grupo irradiados (análise histológica) - Tendência para ↑ reabsorção óssea alveolar no lado da pressão em grupo irradiado, embora não significativa (análise histológica) - Tendência para ↑ largura do PDL no lado da pressão, embora não significativa (análise histológica)  <b>Movimento dentário ortodôntico:</b> - ↑ distancia de OTM no grupo irradiado
Aras <i>et al.</i> (2015) (25)	Ratos Wistar albinos (n = 30)	<b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIs <b>Comprimento de onda:</b> 808 nm <b>Potência de saída:</b> 250 mW <b>Densidade de potência:</b> NR <b>Densidade de energia:</b> 5 J/cm <sup>2</sup> cada sessão (20 J/cm <sup>2</sup> no total) <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 20 s/dia nos dias 1-4, monitorizado depois de 7 dias (período de expansão), e 17 dias (dias 8-17, período de retenção) <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação a 1 cm de distância das regiões pré-maxilares	<b>Movimento dentário:</b> expansão das suturas pré-maxilares <b>Força:</b> 30 g <b>Duração:</b> 17 dias	<b>Molecular e celular:</b> - Não houve diferenças significativas no número de osteoblastos (HM) - ↑ número osteoclastos no dia 7 (HM) - Não houve diferenças significativas no número de vasos sanguíneos (HM) - ↑ osteoblastos no osso trabecular no dia 7 (análise histológica) - ↓ inflamação no dia 7 (análise histológica)

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
				- ↑ formação de osso trabecular e ossificação no dia 17 (análise histológica)
Gonçalves <i>et al.</i> (2016) (5)	Ratos Wistar (n = 72)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIAs  <b>Comprimento de onda:</b> 780 nm  <b>Potência de saída:</b> 40 mW, modo contínuo  <b>Densidade de potência:</b> NR  <b>Densidade de energia:</b> 10 J/cm<sup>2</sup> cada sessão (10 e 30 J/cm<sup>2</sup> no total)  <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 10 s/sessão, numa única sessão antes da aplicação ortodôntica (Grupo 1) ou numa antes da aplicação ortodôntica e nos dias 3 e 5 (Grupo 2) -, monitorizadas nos dias 7 e 14  <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação dos incisivos centrais superiores</p>	<p><b>Movimento dentário:</b>  inclinação  <b>Força:</b> 70 g  <b>Duração:</b> 7 ou 14 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b>  - ↑ número de osteoblastos no lado de tensão no Grupo 2 no dia 7 (coloração com hematoxilina e eosina)  - ↑ NBF no Grupo 1 no dia 7 (técnica de Masson)  - ↑ expressão de colágeno no lado da tensão no Grupo 2 no dia 14 (coloração com <i>picrosirius red</i>)</p> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b>  - ↑ da distância interincisal 7 e 14 dias após a irradiação, principalmente no Grupo 2</p>
Milligan, <i>et al.</i> (2017) (26)	Ratos Wistar (n = 27)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIAs  <b>Comprimento de onda:</b> 810 nm  <b>Potência de saída:</b> 500 mW (Grupo 1) e 1000 mW (Grupo 2), modo contínuo  <b>Densidade de potência:</b> NR  <b>Densidade de energia:</b> 19098.6 J/cm<sup>2</sup> por molar (38197.2 J/cm<sup>2</sup> no total)  <b>Duração, periodicidade e seguimento:</b> 24 s/dia (Grupo 2) e 48 s/dia (Grupo 1) em dias alternados ao longo de 14 dias, monitorizados no final do tratamento  <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação aplicada a 1 mm de distância da gengiva e movida em movimentos circulares sobre as superfícies radiculares palatina (Grupo 2) e vestibular (Grupo 1) dos 1º molares superiores</p>	<p><b>Movimento dentário:</b>  inclinação  <b>Força:</b> 10 g  <b>Duração:</b> 14 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b>  - ↑ expressão de MMP-13, principalmente no Grupo 1 (RT-qPCR)  - ↑ expressão de RANKL, principalmente no Grupo 2 (RT-qPCR)  - Não houve diferenças significativas na expressão de MMP-13 e RANKL entre os grupos irradiados (RT-qPCR)  - ↑ número de células epiteliais redondas e pequenas, com espessamento das camadas epiteliais e queratinizadas, sugerindo hiperplasia e ↑ proliferação de células da camada basal no Grupo 2 (coloração com hematoxilina e eosina)  - ↑ número de fibroblastos em ambos os grupos irradiados (coloração Trichrome de Masson)</p> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b>  - ↑ distância de OTM no Grupo 1  - Não houve diferenças significativas na distância de OTM no Grupo 2</p>
Jettar <i>et al.</i> (2018) (27)	Ratos Wistar	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAIAs  <b>Comprimento de onda:</b> 810 nm  <b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo</p>	<p><b>Movimento dentário:</b>  inclinação  <b>Força:</b> 2.5 g</p>	<p><b>Molecular e celular:</b>  - ↑ número de osteoclastos após 5 e 7 dias de irradiação</p>

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
	(n = 24)	<p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 75 J/cm<sup>2</sup> por lado (450 e 600 J/cm<sup>2</sup> no total)</p> <p><b>Duração, periodicidade e seguimento:</b> 15 s/lado (2 lados) em dias alternados por 5 ou 7 dias, monitorizados nos mesmos dias</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> laser em contato com a gengiva de rato nas faces labial e palatina dos 1<sup>os</sup> molares superiores</p>	<b>Duração:</b> 5 ou 7 dias	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ dimensão fractal devido ao aumento da irregularidade nas bordas ósseas alveolares devido ao maior número de osteoclastos nos sítios ativos de reabsorção (análise da dimensão fractal)</li> <li>- ↑ expressão de SOFAT após 5 e 7 dias de irradiação (WB)</li> <li>- ↑ expressão de RANKL nos dias 5 e 7 de irradiação (WB)</li> </ul> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tendência a ↑ distância de OTM nos dias 5 e 7</li> </ul>
<b>Cordeiro et al. (2018) (28)</b>	Ratos Wistar (n = 35)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAlAs</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 808 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> NR</p> <p><b>Densidade de potência:</b> 1.2 W/cm<sup>2</sup></p> <p><b>Densidade de energia:</b> 177 J/cm<sup>2</sup> por ponto (1593 J/cm<sup>2</sup> no total)</p> <p><b>Duração, periodicidade e seguimento:</b> 50 s/ponto (3 pontos), durante 3 dias consecutivos (imediatamente, 24 e 48 h após a colocação ortodôntica), monitorados nos dias 3, 5 e 7</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> irradiação das faces vestibular mesial, vestibular distal e palatina do tecido gengival ao redor da região molar</p>	<p><b>Movimento dentário:</b></p> <p>Inclinação</p> <p><b>Força:</b> 250 g</p> <p><b>Duração:</b> 7 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ expressão de IL-1 e IL-10 nos lados de tensão e pressão no dia 5 (IHC)</li> <li>- ↑ expressão de COL-1 no lado de pressão no dia 3 e no lado de tensão no dia 7 (coloração de <i>picrosírius red</i>)</li> <li>- ↓ expressão de COL-1 no lado da tensão no dia 7 (coloração de <i>picrosírius red</i>)</li> </ul>
<b>Hsu et al. (2018) (29)</b>	Ratos Wistar (n = 59)	<p><b>Tipo de Laser:</b> Arts K-laser</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 970 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 500 mW, modo pulsado a 5 Hz</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1250 J/cm<sup>2</sup> (Experiência 1)</li> <li>750 J/cm<sup>2</sup> (Experiência 2)</li> <li>15000 J/cm<sup>2</sup> (Experiências 3 e 4) por lado</li> </ul> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5 s/lado (2 lados) nos dias 0, 1, 4, 7 e 11 (Experiência 1)</li> <li>3 s/lado de cada lado nos dias 0, 3, 6, 9 e 12 (Experiência 2)</li> <li>60 s/lado nos dias 0, 3, 6, 9 e 12 (Experiência 3)</li> <li>60 s/dias laterais 0, 1, 2, 3 e 4 (Experiência 4)</li> </ul> <p><b>Método e região de aplicação:</b> irradiação da raiz do 1<sup>o</sup> molar superior esquerdo nas faces vestibular e palatina</p>	<p><b>Movimento dentário:</b></p> <p>inclinação</p> <p><b>Força:</b> 10 g</p> <p><b>Duração:</b> 14 dias (Experiência 1) ou 15 dias (Experiências 2, 3 e 4)</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ expressão de TRAP no dia 15, maior nos Experimentos 3 (IHC)</li> <li>- ↑ expressão de osteocalcina nos lados de pressão e tensão no dia 14 no Experimento 1 (IHC)</li> <li>- ↑ expressão de VEGF no Experimento 4, principalmente no dia 1 (IHC)</li> <li>- ↑ expressão de VEGF foi correlacionada com ↑ expressão de osteoclastos no lado da tensão, embora o efeito tenha desaparecido gradualmente com o tempo (IHQ)</li> <li>- Tendência a ↓ densidade mineral óssea e o rácio entre o volume de osso e o volume total na Experiência 1 (quantificação por Micro-CT)</li> <li>- ↑ desmineralização óssea na Experiência 3 (quantificação por Micro-CT)</li> </ul> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p>

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ distância de OTM no dia 14 na Experiência 1</li> <li>- Não houve diferenças significativas na aceleração do OTM no dia 15 nas Experiências 2 e 4</li> <li>- ↑ aceleração do OTM no dia 15 na Experiência 3 em comparação com controles na Experiência 4</li> </ul>
<b>Deynek <i>et al.</i> (2019) (30)</b>	Ratos Wistar (n = 18)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser de diodo InGaAsP</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 940 nm</p> <p><b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo</p> <p><b>Densidade de potência:</b> NR</p> <p><b>Densidade de energia:</b> 18 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 1), 42 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 2) e 60 J/cm<sup>2</sup> (Grupo 3)</p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 3 minutos, 2 vezes/semana após o período de expansão de 1 semana</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> o laser foi aplicado em uma área de 1cm<sup>2</sup> através da papila incisiva na linha média entre as bordas anteriores dos dentes e paralela à sutura mediana</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> expansão da sutura palatina</p> <p><b>Força:</b> 70 g</p> <p><b>Duração:</b> 7 ou 21 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ osteoblastos, osteoclastos, NBF e da proporção entre área de osso recém-formado e área óssea total no Grupo 1</li> <li>- ↑ inflamação no Grupo 3, principalmente no dia 21</li> <li>- Não houve diferença no número de vasos sanguíneos entre os grupos no dia 7, mas no dia 21 verificou-se uma tendência para ↑ no Grupo 1</li> </ul> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ distância de OTM no Grupo 1</li> <li>- Não houve diferenças significativas na distância OTM entre os Grupos 2 e 3 e relativamente ao controlo</li> </ul>
<b>Yang <i>et al.</i> (2019) (31)</b>	Ratos Sprague-Dawley (n = 50)	<p><b>Tipo de laser:</b> Laser diodo</p> <p><b>Comprimento de onda:</b> 660 nm (Grupo 1) e 830 nm (Grupo 2)</p> <p><b>Potência de saída:</b> 50 mW</p> <p><b>Densidade de potência:</b> 0.1 W/cm<sup>2</sup></p> <p><b>Densidade de energia:</b> 5 J/cm<sup>2</sup> por lado (120 J/cm<sup>2</sup> no total)</p> <p><b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 50 s/dia nos dias 0, 1, 2, 3, 5 e 7, monitorizados nos dias 1, 3, 5, 7 e 14</p> <p><b>Método e região de aplicação:</b> irradiação do laser a 2mm de distância da mucosa gengival, nas faces mesiovestibular, distovestibular, mesiopalatina e distopalatina do 1º molar superior direito</p>	<p><b>Movimento dentário:</b> inclinação</p> <p><b>Força:</b> 10-15 g</p> <p><b>Duração:</b> 14 dias</p>	<p><b>Molecular e celular:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ osteoclastos multinucleados TRAP-positivos nos dias 3 e 5 no Grupo 1, embora ↓ com o tempo do dia 3 ao 14</li> <li>- Tendência para ↑ de osteoclastos multinucleados TRAP-positivos nos dias 3 no Grupo 2, também ↓ com o tempo do dia 3 ao 14</li> <li>- ↑ expressão de IL-1β nos fibroblastos do PDL, células endoteliais vasculares, osteoblastos, osteoclastos e estroma da membrana periodontal no dia 3 em ambos os grupos, mas a diferença entre esses grupos não foi estatisticamente significativa</li> <li>- ↑ expressão de RANKL e OPG em células mesenquimais, osteoblastos e fibroblastos do PDL e osteoclastos nos dias 5 e 7 em ambos os grupos, principalmente no Grupo 1 (IHQ)</li> </ul> <p><b>Movimento dentário ortodôntico:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ distância de OTM no Grupo 1 ao longo do tempo, significativa apenas do dia 7 ao 14</li> </ul>

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros/aplicação do laser	Tratamento ortodôntico	Resultados primários produzidos pela fotobiomodulação
				- ↑ distância de OTM no Grupo 2 ao longo do tempo, significativa apenas no dia 14.
Conti <i>et al.</i> (2019) (32)	Ratos Wistar (n = 20)	<b>Tipo de laser:</b> Laser díodo de GaAlAs <b>Comprimento de onda:</b> 810 nm <b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo <b>Densidade de potência:</b> NR <b>Densidade de energia:</b> 75 J/cm <sup>2</sup> (no total) <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 15 s/ponto, com 48 h de intervalo, 4 sessões nos dias 7, 9, 11 e 13, monitorizados no dia 14 <b>Método e região de aplicação:</b> dois pontos, um no lado labial e outro no lado palatino da mucosa que cobre as raízes do dente	<b>Movimento dentário:</b> mesialização do 1º molar <b>Força:</b> 50 g <b>Duração:</b> 14 dias	<b>Molecular e celular:</b> - ↑ OPG nos lados de tensão e pressão - ↓ RANKL no lado da tensão - ↓ lacunas de reabsorção radicular no lado da pressão
Keklikci <i>et al.</i> (2020) (1)	Ratos Wistar albinos (n = 45)	<b>Tipo de laser:</b> Lasers díodos <b>Comprimento de onda:</b> 405 nm (Grupo 1), 532 nm (Grupo 2), 650 nm (Grupo 3) e 940 nm (Grupo 4) <b>Potência de saída:</b> 100 mW, modo contínuo <b>Densidade de potência:</b> NR <b>Densidade de energia:</b> 54 J/cm <sup>2</sup> (no total) <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 3 min cada superfície (9 min total), com 48 h de intervalo entre sessões, 7 sessões nos dias 1, 3, 5, 7, 9, 11 e 13, monitorizado dia 14 <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação das superfícies bucal, palatina e mesial	<b>Movimento dentário:</b> mesialização do 1º molar <b>Força:</b> 50 g <b>Duração:</b> 14 dias	<b>Molecular e celular:</b> - ↓ TRAP nos Grupos 1 e 3 - Tendência para ↑ ALP no Grupo 3, embora sem diferenças significativas - Tendência para ↑ NBF nos grupos irradiados, principalmente no Grupo 3 <b>Movimento dentário ortodôntico:</b> - ↑ da taxa de OTM em todos os grupos relativamente ao controlo - ↑ da mesialização do 1º molar foi significativamente maior no Grupo 3, embora sem diferença significativa entre os outros grupos
Karabel <i>et al.</i> (2020) (4)	Ratos Wistar albinos (n = 30)	<b>Tipo de laser:</b> Laser díodo <b>Comprimento de onda:</b> 980 nm <b>Potência de saída:</b> 30 mW, modo contínuo <b>Densidade de potência:</b> NR <b>Densidade de energia:</b> NR <b>Duração, periodicidade e acompanhamento:</b> 9 min/dia (54 J no total) durante 7 dias (Grupo 1); e 12 min/dia (72 J no total) durante 7 dias (Grupo 2), todos os dias <b>Método e região de aplicação:</b> irradiação da superfície distopalatina, distal e distovestibular na região do incisivo superior direito	<b>Movimento dentário:</b> expansão da sutura palatina <b>Força:</b> 20 g <b>Duração:</b> 8 dias	<b>Molecular e celular:</b> - ↓ atividade dos osteoblastos em ambos os grupos irradiados, principalmente no Grupo 1 - ↑ osteoclastos no Grupo 2 relativamente ao Grupo 1, mas ↓ quando comparado com o grupo controlo <b>Movimento dentário ortodôntico:</b> - ↑ distância de OTM, principalmente no Grupo 1



## 4. Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo primário averiguar se a fotobiomodulação é capaz de acelerar o movimento dentário em animais sujeitos a um tratamento ortodôntico, bem como analisar os diversos bioefeitos da PBM envolvidos no movimento ortodôntico, recorrendo a evidências recolhidas em estudos pré-clínicos realizados em animais.

### 4.1. Efeito da PBM na quantidade/velocidade de OTM

Um dos objetivos desta revisão sistemática era analisar os principais resultados do efeito da PBM em combinação com o tratamento ortodôntico no que respeita à quantidade de OTM, em estudos realizados em modelos animais rigorosamente selecionados.

A quantidade de OTM é determinada pela remodelação óssea, que ocorre em resposta a uma reação inflamatória induzida pelas forças ortodônticas aplicadas nos dentes (33). Mais concretamente, o processo ortodôntico envolve uma grande variedade de vias de transdução de sinal que promovem a remodelação do ligamento periodontal e do osso alveolar. O sistema RANKL-RANK-OPG está envolvido em vários processos de diferenciação e ativação celular, particularmente em osteoclastos e osteoblastos e, portanto, desempenha um papel significativo na remodelação óssea (4,31). De facto, o RANKL promove a produção, fusão, diferenciação, ativação e sobrevivência de osteoclastos, resultando em aumento da reabsorção óssea. Ao ligar-se à proteína RANKL e bloquear a conexão do RANKL ao recetor RANK, a principal resposta biológica é o aumento da expressão de osteoprotegerina (OPG), o que leva à diminuição da diferenciação dos osteoclastos e da função de reabsorção, bem como a apoptose (32).

Como resultado, a estimulação da remodelação óssea pode ser a responsável pelo aumento da velocidade do movimento dentário (18). De facto, os estudos aqui revistos demonstram que a PBM promove a remodelação óssea, estimulando a proliferação de osteoblastos (i.e., produção óssea) no lado da tensão e a proliferação de osteoclastos (i.e., reabsorção óssea) no lado da pressão (5,18,34,35).

De facto, vários estudos mostraram o aumento de pelo menos um dos marcadores RANKL (18,22,26,27,31), OPG (22,32), OC (4,6,20,22–25,27,29–31) e OB (4–6,25,30,31), o que pôde ser correlacionado com o aumento da velocidade do OTM. Em linha com estes resultados, 15 dos 21 estudos incluídos observaram um aumento na velocidade/quantidade do OTM (1,4–6,16,18,20–

22,24,26,27,29–31), cinco estudos não especificam (23,25,28,32,36), e apenas um verificou uma diminuição da taxa de movimento após aplicação da PBM (17).

A causa desta divergência de resultados pode resultar da diferença entre os parâmetros óticos utilizados, a sua forma de aplicação (e.g., intra ou extra oral), o tempo de irradiação fornecido e sua periodicidade, entre outros.

#### 4.2. Bioefeitos da PBM no OTM

Na fase inicial do movimento ortodôntico, é exercida uma pressão e alongamento das fibras e células do ligamento periodontal. A quantidade de OTM é determinada pela remodelação óssea, que ocorre como resultado de uma resposta inflamatória induzida por forças ortodônticas aplicadas nos dentes (33). De entre os estudos revistos, vários observaram um aumento da expressão de IL-1 $\beta$ , OPG e TIMPs no lado de tensão, e um aumento da produção de RANKL, RANK e MMPs no lado de pressão (7,10).

De facto, quando a luz vermelha e no infravermelho próximo penetra no tecido, esta é absorvida pelo principal recetor mitocondrial, a enzima citocromo C oxidase (CCO), dando início a um conjunto de processos bioquímicos que resultam na ativação da cadeia mitocondrial e, consequentemente, no aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP - do inglês, *Adenosine Triphosphate*), óxido nítrico (NO- do inglês, *Nitric Oxide*) e uma pequena quantidade de espécies reativas de oxigénio (ROS- do inglês, *Reactive Oxygen Species*) (1,4,8,14). O ATP estimula a atividade metabólica intracelular e a remodelação do tecido periodontal, estimulando a proliferação de osteoblastos no lado de tensão e a proliferação de osteoclastos no lado de pressão e, portanto, a remodelação óssea, determinando no sucesso e velocidade do OTM. Como resultado, a PBM acelera as atividades celulares e tem impacto nos processos teciduais e na aceleração do OTM (1,4,8,14).

Em linha com estes resultados, vários estudos reportaram um aumento do recrutamento de osteoblastos (4,5,22,25,31,37), o que se reflete num aumento da formação óssea (38,39). De facto, foram também encontradas maiores quantidades de fosfatase alcalina (ALP) (1) e colágeno tipo I (26,28,34) após a aplicação da PBM, dois mediadores conhecidos para o desenvolvimento de osteoblastos. Além disso, um dos artigos revistos verificou que a PBM também promove o aumento do nível de uma proteína não-colagenosa, a osteocalcina, a qual é conhecida por promover a formação de hidroxiapatite, refletindo diretamente o grau de osteogénese (29,40,41).

Apesar de nenhum dos estudos incluídos nesta revisão ter monitorizado variações na expressão do fator de transcrição 2 relacionado com Runt (RUNX-2 – do inglês, *Runt-related Transcription Factor 2*) esta proteína não-colagenosa constitui também um fator essencial para a diferenciação dos osteoblastos (40,42).

Por outro lado, Cossetin *et al.* (2013) observaram maior número de osteoclastos durante o período inicial de 7 dias com aplicação de OBM e força ortodôntica, enquanto após 14 dias encontraram uma diminuição da quantidade destas células (23). Isto sugere que a PBM é capaz de ativar os pré-osteoclastos do PDL para se tornarem maduros, mas não induz a diferenciação das células da medula óssea em novos pré-osteoclastos com rapidez suficiente (23). De facto, também houve aumento de proteínas que destroem a matriz extracelular, como as metaloproteinases MMP-9 e MMP-13, em grupos de animais irradiados comparativamente com os controlos (20,26).

Quanto ao processo inflamatório associado ao OTM, acredita-se que a analgesia induzida por laser funcione através de vários mecanismos locais e sistémicos, incluindo inibição da despolarização axonal, redução seletiva de mediadores inflamatórios agudos como prostaglandinas, diferentes interleucinas (e.g., IL-1 $\beta$ , IL-6), o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$  – do inglês, *Tumor Necrosis Factor Alpha*), indução de vasodilatação e melhoria da drenagem linfática, entre outras respostas (30). De facto, vários estudos monitorizaram a resposta inflamatória ao tratamento ortodôntico com e sem PBM, tendo verificado um aumento da expressão de marcadores/células inflamatórias nos primeiros dias após início do tratamento (22,30,31) nos grupos irradiados relativamente aos de controlo, ou uma diminuição destes marcadores a partir do quinto dia após aplicação ortodôntica (25,28). Mais concretamente, Yang *et al.* (2019) observaram um aumento da expressão de IL-1 no grupo irradiado no terceiro dia de tratamento (31), enquanto Cordeiro e os seus colegas (2018) verificaram que o tratamento com luz (808 nm) reduz a expressão de IL-1 e IL-10, sendo que estes valores atingiram um pico no grupo irradiado no dia 3, mas apenas no dia 5 no grupo controlo (28). Estes dados sugerem, de facto, que a PBM promove uma antecipação do pico da inflamação, e conseqüentemente do processo de reparo.

### 4.3. Parâmetros ideais para aplicação clínica de PBM

A terapia de fotobiomodulação segue o princípio da lei de Arndt-Schulz (8,43). De facto, Ekizer *et al.* (2013) verificou que, ao aplicar PBM com um laser de 618 nm, a partir de uma determinada dosagem, o efeito da PBM começava a ser detrimental, enquanto dosagens abaixo desse valor podiam produzir efeitos estimulatórios altamente significativos (6). Por exemplo, Gonçalves *et al.* (2016) realizaram sessões de irradiação com um laser de 780 nm e potência de saída de 40 mW, testando diferentes números de sessões; o primeiro grupo recebeu uma única sessão antes da aplicação do aparelho ortodôntico, enquanto o outro grupo recebeu três sessões, uma antes e duas depois da aplicação ortodôntica. O aumento da quantidade de OTM foi maior no grupo que recebeu três sessões de PBM, o que revela a importância do número e timing das sessões de irradiação (5).

Por outro lado, com a análise dos estudos incluídos, foi possível notar que dosagens diferentes também podem induzir efeitos semelhantes. Por exemplo, Deynek *et al.* (2019), bem como Keklikci e colaboradores (2020) testaram o efeito da PBM no OTM utilizando laser de 940 nm, com uma potência de saída de 100 mW, mas com frequência de irradiação diferente; enquanto Keklikci *et al.* (2020) utilizaram um intervalo de 48 h entre estimulações (1), Deynek *et al.* (2019) optaram pela irradiação menos amíúde, apenas duas vezes por semana (30). Ambos os estudos relataram uma aceleração do OTM para esses parâmetros (1,30). Mais ainda, Shirazi *et al.* (2015) utilizaram um laser com parâmetros diferentes (660 nm e 25 mW), com uma frequência semelhante a Keklikci e colegas (2020) - 48 h entre estimulações, e também relataram um aumento na quantidade de OTM (24).

Outros estudos, desta vez com irradiação diária, mostraram resultados semelhantes para aumentar a quantidade/velocidade do OTM com diferentes parâmetros e tempos de irradiação (4,16,18,20,21,26). No entanto, Seifi *et al.* (2007) utilizaram dois lasers e dois protocolos de estimulação distintos; o primeiro (630 nm e 10 mW aplicado em modo contínuo) durante 5 min/dia (19), e o segundo (850 nm, 5 mW aplicado em modo pulsado - 3 Hz) com um tempo de irradiação de 3 min/dia (17). Em ambos os casos, os autores detetaram uma diminuição na velocidade/quantidade do OTM nos dois grupos experimentais em relação ao grupo controlo (17), o que demonstra a ineficácia dos dois protocolos de estimulação.

No que toca à análise do efeito do comprimento de onda na aceleração do OTM, foi possível notar que uma grande amplitude de comprimentos de onda pode estar associada a efeitos benéficos na aceleração do movimento ortodôntico. Por exemplo, Keklikci *et al.* (2020) compararam os efeitos dos lasers de 405, 532, 650 e 940 nm e concluíram que todos os comprimentos de onda permitiram aumentar a taxa de OTM relativamente ao grupo de controlo (1). Mais ainda, o laser de 650 nm promoveu um aumento da velocidade de OTM superior aos restantes grupos, embora sem diferença estatisticamente significativa (1). No entanto, foram encontrados resultados divergentes nas publicações de Deynek *et al.* (2019), bem como Karabel *et al.* (2020), que utilizaram lasers de 940 nm e 980 nm respetivamente, e obtiveram um aumento significativo da OTM (4,30). Surpreendentemente, Seifi *et al.* (2007) encontraram uma diminuição estatisticamente significativa na velocidade do OTM após 9 dias de exposição a lasers de 630 nm e 850 nm (17). Segundo os autores, essa diminuição pode ser devido aos efeitos inibitórios da PBM sobre as prostaglandinas intermediárias da resposta celular à movimentação dentária (17).

Além dos casos apresentados, Yang *et al.* (2019) compararam três grupos experimentais com a mesma potência de saída (0.05 mW), mas comprimentos de onda diferentes (660 e 830 nm) e verificaram que ambos os grupos experimentais obtiveram um aumento significativo da taxa de OTM (31). Mais concretamente, nos dias 7 e 14 no grupo de 660 nm, e apenas no dia 14 no grupo de 830 nm. De notar que no dia 14 não houve diferenças significativas no número de osteoclastos, nem no aumento da OTM entre esses dois grupos experimentais. No entanto, os autores observaram que nos primeiros dias, principalmente nos dias 3 e 5, o grupo do laser de 660 nm apresentou maior número de osteoclastos (31). Estes dados podem indiciar uma maior eficácia na aceleração da remodelação óssea precoce relativamente à estimulação de 830 nm.

Mais ainda, relativamente à fonte luminosa utilizada para a PBM (comummente, lasers ou LEDs), todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram lasers com comprimento de onda a variar entre 405 e 980 nm. Tanto a luz vermelha como na região do infravermelho próximo pode ser utilizada na aplicação da PBM, embora tenha sido demonstrado que a esta última região do espectro eletromagnético tem maior capacidade de penetração, atingindo zonas dos tecidos mais profundas do que a luz vermelha (19,22). Ainda assim, Chaves *et al.* (2014) verificaram que os efeitos biológicos induzidos por laser e LEDs com os mesmos parâmetros óticos são muito semelhantes, com base em 68 ensaios pré-clínicos (i.e., *in vitro* e em animais) (44). Sumariamente, e tendo em conta que, de entre os artigos aqui revistos, todos utilizaram *set-*

*ups* de estimulação com lasers, esta deverá ser a fonte luminosa mais apropriada para a aceleração do movimento ortodôntico.

Posto isto, é possível notar que os estudos apresentam vários aspetos que variam nos diferentes protocolos, como parâmetros de irradiação (por exemplo, comprimento de onda e potência de emissão), parâmetros de dose de energia (por exemplo, densidade de energia, tempo de tratamento, frequência de radiação), método de aplicação (por exemplo, contato ou não contato aplicação, ângulo de radiação) e tipo de tecido, de acordo com a análise da literatura disponível incluída nesta revisão sistemática (por exemplo, condições fisiológicas e propriedades óticas do tecido). Devido as essas diferenças, algumas pesquisas anteriores usando tratamento de PBM para aceleração do movimento dentário produziram resultados inconsistentes.

De uma forma geral, sugere-se que os parâmetros mais adequados tendo em conta os resultados reportados nos artigos revistos são: (1) comprimento de onda de 650 a 980 nm; (2) potência de saída de 40 mW até 100 mW; (3) densidade de energia entre 4 até 54 J/cm<sup>2</sup>; (4) tempo de irradiação entre 3 e 9 min; (5) número mínimo de sete sessões aplicadas diariamente. Assim, as gamas de valores apresentadas constituem os intervalos ótimos a considerar no protocolo de PBM em modelos animais com vista ao aumento da velocidade/quantidade de OTM.

## 5. Limitações

A principal limitação identificada nos estudos analisados prende-se com o facto de, em média, os estudos pré-clínicos realizados em animais terem uma duração que varia de 7 a 14 dias, até um máximo de 25 dias. É por isso notória a necessidade da realização de estudos com maior duração e períodos de *follow-up* mais extensos, de forma a monitorizar os efeitos pós-aplicação da PBM a longo prazo, assim como para averiguar se estimulações mais prologadas no tempo possam constituir algum risco para a saúde do tecido periodontal e do osso alveolar.

Além disso, as gamas de valores propostas para a aplicação de PBM em modelos animais são um pouco alargadas, incluindo um grande conjunto de valores. No entanto, isto é o reflexo da enorme variabilidade entre os parâmetros de estimulação reportados, uma vez que existe uma grande amplitude de parâmetros de PBM associados a efeitos benéfico na aceleração do OTM.

Apesar destas limitações, existem já fortes evidências da eficácia da PBM na aceleração do OTM em modelos animais, e esta revisão surge no sentido de sistematizar o amplo e profundo conhecimento teórico já existente na literatura sobre o tema. Por isso, esta revisão certamente auxiliará e facilitará uma melhor compreensão dos métodos utilizados e aplicados, constituindo um passo importante para um conhecimento científico maior e mais consolidado e uma base para o futuro sucesso clínico da PBM como método de aceleração do OTM.



## 6. Conclusão

Esta revisão sistemática demonstrou que a PBM apresenta efeitos positivos reais na aceleração do OTM, constituindo assim uma alternativa a outros métodos de aceleração menos conservadores. De facto, os artigos revistos demonstram que, quando a luz infravermelha é absorvida pela enzima CCO, ocorre um aumento na produção de ATP. Estimula assim uma proliferação de osteoclastos no lado de pressão e uma proliferação de osteoblastos no lado de tensão e, portanto, uma remodelação óssea, sendo esta a explicação mais plausível para a aceleração do OTM induzida pela PBM.

Mais ainda, a análise dos estudos pré-clínicos em animais publicados até à data revela que parâmetros mais adequados para aplicar a PBM durante o OTM seriam: comprimento de onda de 650 a 980 nm; (2) potência de saída de 40 mW até 100 mW; (3) densidade de energia entre 4 até 54 J/cm<sup>2</sup>; (4) tempo de irradiação entre 3 e 9 min; (5) número mínimo de sete sessões aplicadas diariamente. Apesar de estes parâmetros apresentarem alguma variabilidade entre estudos, as evidências moleculares, celulares e ao nível da quantidade de OTM apontam para que as gamas de valores indicadas ofereçam resultados bastante satisfatórios.

Assim, espera-se que as evidências reveladas nos estudos pré-clínicos aqui revistos sirvam de ponto de partida para os desenvolvimentos a realizar no futuro, de forma a potenciar a eficácia da PBM na aceleração do OTM em contexto clínico.



## 7. Referências Bibliográficas

1. Baser Keklikci H, Yagci A, Yay AH, Goktepe O. Effects of 405-, 532-, 650-, and 940-nm wavelengths of low-level laser therapies on orthodontic tooth movement in rats. *Prog Orthod*. 2020;21(1).
2. Camacho AD, Montoya Guzmán D, Velásquez Cujar SA. Effective Wavelength Range in Photobiomodulation for Tooth Movement Acceleration in Orthodontics: A Systematic Review. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg*. 2020;38(10):581–90.
3. Moresca R. Orthodontic treatment time: Can it be shortened? *Dental Press J Orthod* [Internet]. 2018;23(6):90–105. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-94512018000600090&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-94512018000600090&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
4. Karabel MA, Doğru M, Doğru A, Karadede Mİ, Tuncer MC. Evaluation of the effects of diode laser application on experimental orthodontic tooth movements in rats. *Histopathological analysis*. *Acta Cir Bras*. 2020;35(12):1–11.
5. Gonçalves CF, Desiderá A de C, do Nascimento GC, Issa JPM, Leite-Panissi CRA. Experimental tooth movement and photobiomodulation on bone remodeling in rats. *Lasers Med Sci*. 2016;31(9):1883–90.
6. Ekizer A, Türker G, Uysal T, Güray E, Taşdemir Z. Light emitting diode mediated photobiomodulation therapy improves orthodontic tooth movement and miniscrew stability: A randomized controlled clinical trial. *Lasers Surg Med*. 2016;48(10):936–43.
7. Carvalho-Lobato P, Garcia VJ, Kasem K, Ustrell-Torrent JM, Tallón-Walton V, Manzanares-Céspedes MC. Tooth movement in orthodontic treatment with low-level laser therapy: A systematic review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(5):302–9.
8. AlShahrani I, Togoo RA, Hosmani J, Alhaizaey A. Photobiomodulation in acceleration of orthodontic tooth movement: A systematic review and meta analysis. *Complement Ther Med* [Internet]. 2019;47:102220. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102220>
9. Kacprzak A, Strzecki A. Methods of accelerating orthodontic tooth movement: A review of contemporary literature | Metody przyspieszania ortodontycznego przesuwania zębów – Przegląd współczesnego piśmiennictwa. *Dent Med Probl*. 2018;55(2):197–206.
10. Gomes MF, Goulart MDGV, Giannasi LC, Hiraoka CM, Melo GDFS, Zangaro RA, et al. Effects of the photobiomodulation using different energy densities on the periodontal tissues under orthodontic force in rats with type 2 diabetes mellitus. *Braz Oral Res*. 2018;32:1–13.
11. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dent Mater*. 2014;30(5):465–75.
12. Peplow P V., Chung TY, Ryan B, Baxter GD. Laser photobiomodulation of gene expression and release of growth factors and cytokines from cells in culture: A review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg*. 2011;29(5):285–304.
13. Domínguez A, Velásquez SA. Tooth movement in orthodontic treatment with low-level laser therapy: Systematic review imprecisions. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(8):476–7.

14. Borzabadi-Farahani A, Cronshaw M. Lasers in Orthodontics. *Lasers Dent Concepts* [Internet]. 2017 [cited 2022 May 28];247–71. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-51944-9\\_12](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-51944-9_12)
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;151(4):264–9. Available from: doi:10.1371/journal.pmed1
16. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med*. 2000;26(3):282–91.
17. Seifi M, Shafeei HA, Daneshdoost S, Mir M. Effects of two types of low-level laser wave lengths (850 and 630 nm) on the orthodontic tooth movements in rabbits. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2007 Nov;22(4):261–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-007-0447-9>
18. Yoshida T, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Kato M, Arai Y, Kaneda T, et al. Low-energy laser irradiation accelerates the velocity of tooth movement via stimulation of the alveolar bone remodeling. *Orthod Craniofacial Res*. 2009;12(4):289–98.
19. Gama SKCSKC, Habib FALFALFAL, De Carvalho Monteiro JSJSJS, Paraguassú GMGM, Araújo TMTMTM, Cangussú MCTMCT, et al. Tooth movement after infrared laser phototherapy: Clinical study in rodents. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2010;28(SUPPL. 2). Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2009.2618>
20. Yamaguchi M, Hayashi M, Fujita S, Yoshida T, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha(v) beta(3) integrin in rats. *Eur J Orthod*. 2010;32(2):131–9.
21. Duan J, Na Y, Liu Y, Zhang Y. Effects of the pulse frequency of low-level laser therapy on the tooth movement speed of rat molars. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(11):663–7.
22. Altan BA, Sokucu O, Ozkut MM, Inan S. Metrical and histological investigation of the effects of low-level laser therapy on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2012 Jan;27(1):131–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-010-0853-2>
23. Cossetin E, Janson G, Carvalho MGF, Carvalho RAD, Henriques JFC, Garib D. Influence of low-level laser on bone remodeling during induced tooth movement in rats. *Angle Orthod* [Internet]. 2013 Nov;83(6):1015–21. Available from: [http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/83/6/1015/1396539/100812-789\\_1.pdf](http://meridian.allenpress.com/angle-orthodontist/article-pdf/83/6/1015/1396539/100812-789_1.pdf)
24. Shirazi M, Ahmad Akhoundi MS, Javadi E, Kamali A, Motahhari P, Rashidpour M, et al. The effects of diode laser (660 nm) on the rate of tooth movements: an animal study. *Lasers Med Sci*. 2015;30(2):713–8.
25. Aras MH, Erkilic S, Demir T, Demirkol M, Kaplan DS, Yolcu U. Effects of low-level laser therapy on osteoblastic bone formation and relapse in an experimental rapid maxillary expansion model. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(5):607–11.
26. Milligan M, Arudchelvan Y, Gong S-GG. Effects of two wattages of low-level laser therapy

- on orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol.* 2017;80:62–8.
27. Jettar V, Napimoga MH, Freitas F, Clemente-Napimoga JT, Suzuki SS, Montalli VA, et al. Effects of Photobiomodulation on SOFAT, A T-cell-derived Cytokine, May Explain Accelerated Orthodontic Tooth Movement. *Photochem Photobiol* [Internet]. 2018;94(3):604–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/php.12878>
  28. Cordeiro JM, Sahad MG, Cavalcanti MFXB, Marcos RL, Diomedea F, Trubiani O, et al. Laser Photobiomodulation over Teeth Subjected to Orthodontic Movement. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2018;36(12):647–52. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2018.4532>
  29. Hsu LF, Tsai MH, Chang BE, Chen YJ, Yao CCJ. 970 Nm Low-Level Laser Affects Bone Metabolism in Orthodontic Tooth Movement. *J Photochem Photobiol B Biol* [Internet]. 2018;186(March):41–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.011>
  30. Deynek GT, Ramoglu SI. Effects of different settings for 940 nm diode laser on expanded suture in rats. *Angle Orthod.* 2019;89(3):446–54.
  31. Yang H, Liu J, Yang K. Comparative Study of 660 and 830 nm Photobiomodulation in Promoting Orthodontic Tooth Movement. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg* [Internet]. 2019 Jun;37(6):349–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31188090/>
  32. de Melo Conti C, Suzuki H, Garcez AS, Suzuki SS. Effects of Photobiomodulation on Root Resorption Induced by Orthodontic Tooth Movement and RANKL/OPG Expression in Rats. *Photochem Photobiol.* 2019;95(5):1249–57.
  33. Asiry MA. Saudi Journal of Biological Sciences Biological aspects of orthodontic tooth movement : A review of literature. *Saudi J Biol Sci.* 2018;
  34. Maia LGM, Alves AVF, Bastos TS, Moromizato LS, Lima-Verde IB, Ribeiro MAG, et al. Histological analysis of the periodontal ligament and alveolar bone during dental movement in diabetic rats subjected to low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2014;135:65–74.
  35. Habib FAL, Gama SKC, Ramalho LMP, Cangussú MCT, Neto FPS, Lacerda JA, et al. Laser-induced alveolar bone changes during orthodontic movement: A histological study on rodents. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(6):823–30.
  36. Gama SKC, Habib FAL, De Carvalho Monteiro JS, Paraguassú GM, Araújo TM, Cangussú MCT, et al. Tooth movement after infrared laser phototherapy: Clinical study in rodents. *Photomed Laser Surg.* 2010;28(SUPPL. 2).
  37. Ekizer A, Uysal T, Güray E, Yüksel Y. Light-emitting diode photobiomodulation: Effect on bone formation in orthopedically expanded suture in rats - Early bone changes. *Lasers Med Sci.* 2013;28(5):1263–70.
  38. Suzuki SS, Garcez AS, Reese PO, Suzuki H, Ribeiro MS, Moon W. Effects of corticopuncture (CP) and low-level laser therapy (LLLT) on the rate of tooth movement and root resorption in rats using micro-CT evaluation. *Lasers Med Sci.* 2018;33(4):811–21.
  39. Suzuki SS, Garcez AS, Suzuki H, Ervolino E, Moon W, Ribeiro MS. Low-level laser therapy stimulates bone metabolism and inhibits root resorption during tooth movement in a

- rodent model. *J Biophotonics*. 2016;9(11–12):1222–35.
40. Ampornaramveth Salingcarnboriboon R, Pavasant P, Noda M. Cbl-b enhances Runx2 protein stability and augments osteocalcin promoter activity in osteoblastic cell lines. *J Cell Physiol* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 May 28];224(3):743–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.22176>
  41. Carvalho Vasconcelos R, Ferreira C, Medeiros De Araújo E, Motta F, Bomio M, Fernandes De Araújo Júnior R, et al. Zirconia/hydroxyapatite (80/20) scaffold repair in critical size calvarial defect increased FGF-2, osteocalcin and OPG immunostaining and IL-10 levels. *Am J Transl Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 May 28];12(6):2439. Available from: </pmc/articles/PMC7344105/>
  42. Jawad MM, Husein A, Alam MK, Hassan R, Shaari R, Azlina A, et al. Effect of 940nm low level laser therapy on bone remodelling during orthodontic tooth movement in rats. *J Int Dent Med Res*. 2019;12(3):886–93.
  43. Mahmood M, Alazzawi J, Husein A, Alam MK, Hassan R, Shaari R, et al. Effect of low level laser and low intensity pulsed ultrasound therapy on bone remodeling during orthodontic tooth movement in rats. [cited 2022 May 28]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s40510-018-0208-2>
  44. Chaves ME de A, Piancastelli ACC, de Araújo AR, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. *An Bras Dermatol*. 2014;89(4):616–23.



## Apêndice I.

Tabela A1. Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta SYRCLE'S, apresentada pelo nome do primeiro autor, ano de publicação e grau de risco de viés para cada tópico.

	<i>Selection bias</i>			<i>Performance bias</i>		<i>Detection bias</i>		<i>Attrition bias</i>	<i>Reporting bias</i>	<i>Other sources of bias</i>
	<i>Sequence generation</i>	<i>Baseline characteristics</i>	<i>Allocation concealment</i>	<i>Random housing</i>	<i>Blinding</i>	<i>Random outcome assessment</i>	<i>Blinding</i>	<i>Incomplete outcome data</i>	<i>Selective outcome reporting</i>	
<b>Kawasaki <i>et al.</i> (2000) (16)</b>	Risco elevado	Risco baixo	Risco elevado	Risco moderado	Elevado risco	Elevado risco	Elevado risco	Baixo risco	Baixo risco	Risco moderado
<b>Seifi <i>et al.</i> (2007) (17)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Yoshida <i>et al.</i> (2009) (18)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco elevado	Risco elevado	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Gama <i>et al.</i> (2010) (19)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco elevado
<b>Yamaguchi <i>et al.</i> (2010) (20)</b>	Risco elevado	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco elevado	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado
<b>Duan, <i>et al.</i> (2012) (21)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco elevado
<b>Altan <i>et al.</i> (2012) (22)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo
<b>Cossetin <i>et al.</i> (2013) (23)</b>	Risco elevado	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco elevado
<b>Ekizer <i>et al.</i> (2013) (6)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Shirazi <i>et al.</i> (2015) (24)</b>	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado

<b>Aras <i>et al.</i> (2015)</b> (25)	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco elevado
<b>Gonçalves <i>et al.</i> (2016)</b> (5)	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Milligan <i>et al.</i> (2017)</b> (26)	Risco elevado	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Jettar <i>et al.</i> (2018)</b> (27)	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Cordeiro <i>et al.</i> (2018)</b> (28)	Risco elevado	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco elevado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco elevado
<b>Hsu <i>et al.</i> (2018)</b> (29)	Risco elevado	Risco moderado	Risco elevado	Risco moderado	Risco moderado	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Deynek <i>et al.</i> (2019)</b> (30)	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco elevado	Risco baixo	Risco elevado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Yang <i>et al.</i> (2019)</b> (31)	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo
<b>Conti <i>et al.</i> (2019)</b> (32)	Risco elevado	Risco baixo	Risco elevado	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado	Risco moderado	Risco baixo	Risco elevado
<b>Keklikci <i>et al.</i> (2020)</b> (1)	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco baixo	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco baixo	Risco baixo	Risco moderado
<b>Karabel <i>et al.</i> (2021)</b> (4)	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco moderado	Risco elevado	Risco moderado	Risco baixo	Risco moderado