

Bioefeitos da fotobiomodulação no movimento dentário ortodôntico em modelos celulares: uma revisão sistemática.

Alejandro Estévez Estévez

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 29 de setembro de 2022



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Alejandro Estévez Estévez

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Bioefeitos da fotobiomodulação no movimento dentário ortodôntico em modelos celulares: uma revisão sistemática.

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

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, 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.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Agradecimentos

Esta dissertação representa o fim de uma etapa maravilhosa e a culminação de um sonho.

Agradeço a todos os meus familiares e amigos que sempre acreditaram em mim. Os meus companheiros, Jaime del Álamo, Jaime Maira, Alex, Lete, Félix, Mathias, María, Ana Nuñez, Ana González e Paula, que fizeram a minha estadia em Portugal como se estivesse na minha casa.

Agradeço a minha namorada Olalla a força que depositou em min, por toda a paciência e todo o amor com que me tem brindado desde há mais de 9 anos.

Agradeço ao meu amigo e irmão da faculdade, meu binómio Jaime Maira, que compartilhou comigo tudo desde o primeiro ano.

Queria agradecer de forma especial os meus pais, por todo o apoio e a confiança desde o início e por acreditarem em mim por vezes mais que eu. Obrigado pela educação e por todo o amor que me deram ao longo da minha vida e que me permitiu chegar onde estou.

Agradeço à minha orientadora Aline Gonçalves e minha co-orientadora Francisca Monteiro, pela sua disponibilidade, dedicação e supervisão ao longo da redação da minha dissertação.

A todos os que me rodeiam, recebam o meu respeito e meus mais sinceros agradecimentos.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Resumo

Introdução: Múltiplos esforços têm sido feitos para encontrar tratamentos ortodônticos eficazes e de curto prazo. Uma das abordagens mais promissoras para este efeito é a fotobiomodulação, por se tratar de uma técnica não-invasiva, fácil de aplicar e eficaz.

Objetivo: Este trabalho visa estabelecer o estado da arte da utilização da fotobiomodulação para aumentar a velocidade do movimento ortodôntico em modelos celulares, 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 selecionados 7 artigos.

Resultados: De entre os artigos revistos, foi possível verificar que a utilização de radiação entre os 850 e 980 nm está associada a um aumento da produção de ATP, que por sua vez está associado a um aumento da atividade metabólica intracelular. Este fenómeno promove o crescimento de osteoblastos no lado da tensão e osteoclastos no lado da pressão, o que estimula a regeneração do tecido periodontal e a remodelação óssea alveolar.

Conclusão: Esta revisão sistemática esclarece que a PBM tem efeitos positivos reais ao nível das células e dos tecidos envolvidos no movimento ortodôntico, o que se pode refletir na sua aceleração. Graças às suas numerosas vantagens no que respeita à não-invasividade e custo-efetividade relativamente a métodos alternativos, a PBM poderá constituir um excelente coadjuvante do OTM para acelerar o tratamento e evitar efeitos adversos de um tratamento prolongado.

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



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Abstract

Introduction: Multiple efforts have been made to find effective and short-term orthodontic treatments. One of the most promising approaches for this effect is photobiomodulation, as it is a non-invasive, easy to apply and effective technique.

Objective: This work aims to establish the state of the art in the use of photobiomodulation to increase the speed of orthodontic movement in cellular models, highlighting its bioeffects and the best stimulation parameters.

Methods: This review was conducted according to PRISMA guidelines. A bibliographic search was carried out in PubMed, Scopus and Cochrane databases, from which 7 articles were selected.

Results: Among the articles reviewed, it was possible to verify that the use of radiation between 850 and 980 nm is associated with an increase in ATP production, which in turn is associated with an increase in intracellular metabolic activity. This phenomenon promotes the growth of osteoblasts on the tension side and osteoclasts on the pressure side, which stimulates periodontal tissue regeneration and alveolar bone remodeling.

Conclusion: This systematic review clarifies that PBM has real positive effects on the cells and tissues involved in orthodontic movement, which can be reflected in its acceleration. Thanks to its numerous advantages in terms of non-invasiveness and cost-effectiveness over alternative methods, PBM could be an excellent adjunct to OTM to accelerate treatment and avoid adverse effects of prolonged treatment.

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



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Índice Geral

Resumo.....	v
Abstract	vii
Índice de Figuras e Gráficos.....	xi
Índice de tabelas.....	xiii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	xv
1. Introdução	1
2. Material e Métodos	3
2.1. Critérios de elegibilidade	3
2.1.1. Critérios de inclusão	3
2.1.2. Critérios de exclusão	4
2.2. Estratégia de pesquisa.....	4
2.3. Seleção de artigos e extração de dados	4
2.4. Avaliação da qualidade.....	5
3. Resultados.....	7
3.1. Seleção dos artigos.....	7
3.2. Perfil dos artigos incluídos.....	8
3.3. Avaliação da qualidade.....	8
3.4. Síntese dos dados extraídos	9
4. Discussão.....	13
5. Conclusão	17
6. Referências.....	19
Apêndices.....	25



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Índice de Figuras e Gráficos

Figura 3.1 - Diagrama de fluxo PRISMA.

Figura 3.2 - Distribuição dos artigos incluídos por ano de publicação.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Índice de tabelas

Tabela 2.1 - Estratégia PICOS adotada.

Tabela 3.1 - Dados e resultados extraídos dos estudos incluídos.

Tabela A1 - Dados do *quality assessment* dos artigos revistos.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINES - Anti-inflamatórios não esteróides

ALP: *Alkaline Phosphatase* - Fosfatase Alcalina

ATP: *Adenosine triphosphate* - Adenosina trifosfato

BMP-2 - Proteína morfogénica 2

BMP-4 - Proteína morfogénica 4

CCO: Citocromo C Oxidase

COX-2: Ciclo-oxigenase 2

DNA: *Deoxyribonucleic acid* - Ácido Desoxirribonucleico

Er: YAG laser: *Erbium-doped:Yttrium-Aluminium-Garnet*

GaAlAs: *Gallium-Aluminum-Arsenide Semiconductor* - Semicondutor de Gálio-Alumínio-Arsenieto

GC - Grupo Controlo

GE - Grupo Experimental

IL: Interleucina

IL-1 - Interleucina 1

IL-1 β - Interleucina 1 β

IL-6 - Interleucina 6

MMP: Metaloproteinase

NR: Não referido

Nd: YAG laser: *Neodymium-doped Yttrium-Aluminium-Garnet laser*

OB: Osteoblasto

OC: Osteoclasto

OPG: Osteoprotegerina

OTM: *Orthodontic Tooth Movement* - Movimento Dentário Ortodôntico

PA: *plasminogen activator* - Ativador do plasminogénio

PBM: *Photobiomodulation* - Fotobiomodulação

PDL: *Periodontal Ligament* - Ligamento periodontal

PGE₂ - Prostaglandina E₂

PLA₂ - *Phospholipase A2* - Fosfolipase A2

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

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

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor Alpha* - Fator de Necrose Tumoral Alfa

WB: *Western blot*

1. Introdução

O tratamento ortodôntico tem por objetivo corrigir maloclusões e melhorar a estética dentária e facial (1,2). Do ponto de vista biológico, o movimento dentário ortodôntico (OTM - do inglês, *orthodontic tooth movement*) ocorre com a ação simultânea dos osteoclastos (OC) na zona de pressão, causando reabsorção óssea, e dos osteoblastos (OB) na zona de tensão, com consequente aposição óssea (2–4). A coocorrência destes fenómenos induz à remodelação óssea e consequentemente ocorre o movimento dentário (5).

Em média, o tratamento ortodôntico demora de 20 a 30 meses (6). Existe um enorme interesse em encontrar estratégias que permitam reduzir o tempo de tratamento ortodôntico sem comprometer a precisão do OTM, tanto por parte dos ortodontistas como dos pacientes. De facto, tratamentos ortodônticos prolongados estão várias vezes associados a lesões de cárie dentária, doenças periodontais e reabsorções radiculares, entre outros, o que poderia ser evitado ou reduzido com a aceleração do OTM (4,7–10).

Os métodos encontrados na literatura atual para tentar reduzir o tempo de tratamento podem dividir-se em métodos cirúrgicos, como corticotomia ou piezocisão, e métodos não-cirúrgicos. De entre os métodos não-cirúrgicos, destaca-se a fotobiomodulação (PBM - do inglês, *photobiomodulation*) (11–13). Trata-se de uma modalidade terapêutica minimamente invasiva que utiliza luz vermelha e na região do infravermelha próximo (NIR - do inglês, *near-infrared*), com comprimentos de onda de 600 a 1200 nm (10,14,15). As fontes de radiação utilizadas na medicina são também diversas; lasers de alta intensidade apresentam um potencial destrutivo já que aumentam a temperatura e, como tal, são normalmente utilizados em procedimentos cirúrgicos. Por outro lado, os lasers de baixa intensidade como os utilizados na PBM têm um potencial estimulatório, graças à sua capacidade de penetração nos tecidos e de aumentar a produção de adenosina trifosfato (ATP - do inglês, *adenosine triphosphate*), resultando numa maior atividade celular, melhorando a capacidade de remodelação tecidual e de regulação imunológica. Esta capacidade de modular a atividade metabólica

e a diferentes vias de sinalização celular tem vindo a ser explorada para diversas aplicações biomédicas (16–19), incluindo a aceleração do OTM.

De facto, nos últimos anos a PBM tem sido fortemente apontada como uma técnica com potencial para acelerar o OTM em contexto clínico (20–24), com capacidade de reduzir a dor e o desconforto associados ao tratamento (13,25,26). No entanto, as evidências científicas presentes na literatura são abundantes e muitas vezes contraditórias, com uma enorme variedade de parâmetros de radiação implementados. Por esse motivo, interessa retomar ao mais fundamental do processo estimulatório da PBM e estudar as alterações biológicas ao nível das células e dos tecidos envolvidos no processo do OTM, nomeadamente do ligamento periodontal (PDL - do inglês, *periodontal ligament*) e do osso alveolar.

Neste sentido, o objetivo desta revisão sistemática é estabelecer o estado da arte no que respeita à utilização da PBM em modelos celulares submetidos a cargas e tensões que simulem o movimento ortodôntico, destacando os seus bioefeitos e os melhores parâmetros de estimulação.

2. Material 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*) (27).

2.1. Critérios de elegibilidade

Como ponto de partida desta revisão sistemática integrativa, formularam-se as seguintes questões norteadoras:

1) Quais são os principais resultados da PBM no que respeita ao crescimento, proliferação e diferenciação celular no periodonto?

2) Que parâmetros de luz estão associados aos protocolos mais eficazes para estimular as células envolvidas no OTM?

Com o intuito de responder às questões apontadas, implementou-se a estratégia PICOS “*Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study*” (Tabela 2.1) (27).

Tabela 2.1. Estratégia PICOS adotada.

População	Células ou tecidos envolvidos no OTM
Intervenção	PBM aplicadas a células ou tecidos submetidos a forças que simulem o OTM
Comparação	Grupo não-irradiado ou condição inicial
Resultados	Bioefeitos da PBM a nível celular, molecular e da aceleração do OTM
Desenho experimental	Qualquer tipo de estudo <i>in vitro</i>

2.1.1. Critérios de inclusão

- Estudos realizados em modelos celulares;
- Estudos que abordam as implicações da PBM na quantidade/velocidade do OTM;
- Estudos que abordam os bioefeitos da PBM no periodonto;
- Artigos publicados em inglês.

2.1.2. Critérios de exclusão

- Artigos que não estejam disponíveis na íntegra (*full-text*);
- Estudos *in vivo*;
- Artigos que não estejam disponíveis em inglês;
- Estudos que utilizam PBM combinada com outra intervenção/atividade que interfira com o movimento ortodôntico (e.g., terapia farmacológica);
- Todos os tipos de artigos, exceto artigos de pesquisa originais (e.g., revisões, meta-análises, *conference proceedings*, cartas, comentários)
- Teses e dissertações.

2.2. Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scopus e Cochrane. Não foi adotado qualquer limite temporal de publicação e apenas artigos escritos em inglês foram considerados. A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: (“bone cells” OR osteoclast OR osteoblast OR “bone tissue” OR “periodontal ligament” OR “periodontal fiber” OR “periodontal cell” OR “gingival cell” OR fibroblast) AND (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 “laser therapy” OR light therapy” 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 de artigos e extração de dados

Foi realizada uma pesquisa avançada utilizando as palavras-chave nas bases de dados com uma única expressão de pesquisa. Foram removidos os artigos duplicados, usando

a ferramenta de citações Mendeley e analisando manualmente. Os estudos potencialmente elegíveis, que respeitam os critérios de inclusão, foram lidos na íntegra e avaliados quanto à sua elegibilidade. 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**).

2.4. Avaliação da qualidade

Conforme descrito anteriormente (17,28,29), os autores desenvolveram uma *checklist* de critérios customizados para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados. A mesma lista de verificação foi aplicada a todos os estudos e cada critério foi pontuado com valor 2 (quando os critérios foram totalmente atendidos), valor 1 (quando os critérios não foram totalmente atendidos ou atendidos com algumas limitações) ou valor 0 (quando os estudos não cumpriram os critérios). Cada estudo foi avaliado de forma independente por dois autores (AE e AG) utilizando essa metodologia e, em caso de discordância, o artigo original foi reavaliado até chegar a um consenso. Os critérios da lista de verificação de qualidade estabelecidos e as pontuações atribuídas a cada estudo são apresentados na **Tabela A1**.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

3. Resultados

3.1. Seleção dos artigos

Da pesquisa bibliográfica e manual utilizada na presente revisão sistemática integrativa, foram encontrados 210 artigos, dos quais 57 duplicados. Após a remoção dos duplicados e aplicação dos critérios de exclusão, resultou um total de 153 artigos. Uma vez realizada a leitura dos títulos e resumos dos restantes, 89 artigos foram selecionados para posterior análise, os quais foram lidos na íntegra e analisados individualmente. Destes, 82 foram excluídos por não satisfazerem os critérios de elegibilidade definidos, resultando num total de 7 artigos para a presente revisão sistemática. O processo de seleção encontra-se representado na **Figura 3.1**.

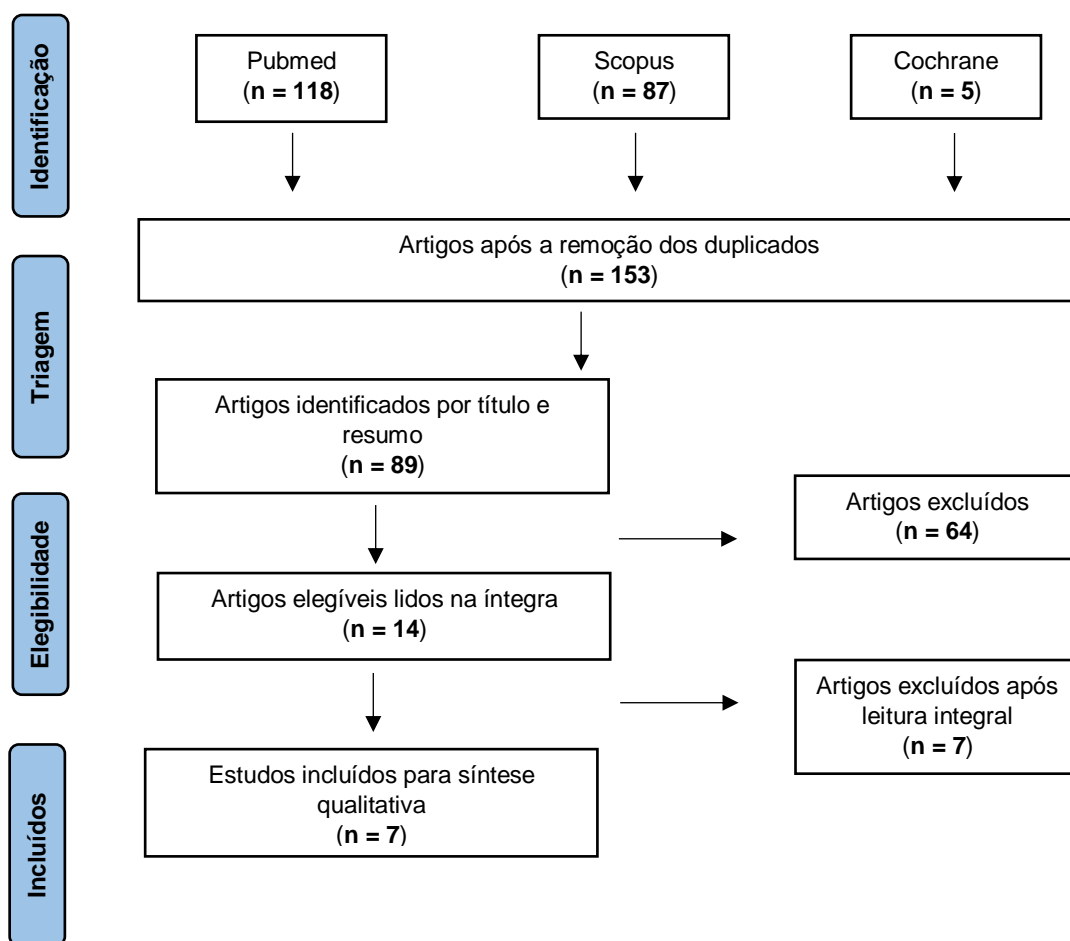


Figura 3.1. Diagrama de fluxo PRISMA.

3.2. Perfil dos artigos incluídos

Relativamente ao período de publicação, o ano de 2020 registou maior número de artigos sobre o tema em questão, apresentando dois artigos (29%) e, os restantes anos 1995, 1997, 2010, 2012 e 2013 com um artigo cada (14%).

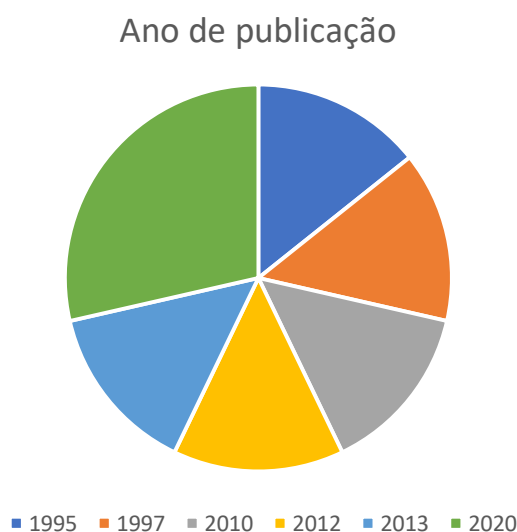


Figura 3.2 - Distribuição dos artigos incluídos por ano de publicação.

3.3. Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade metodológica permitiu a classificação dos estudos revisados como: i) elevada qualidade quando a pontuação variou de 80% a 100% ($n = 2$), ii) qualidade moderada para pontuações entre 65% e 79% ($n = 5$), e iii) baixa qualidade quando a pontuação é menor ou igual a 64% ($n = 0$). Os dados gerais sobre a avaliação da qualidade metodológica são fornecidos na **Tabela A1**. A classificação dos critérios Q4 e Q6 apresentara elevada heterogeneidade em relação ao restante dos critérios, refletindo que muitos dos estudos incluídos i) não descrevem de forma clara e completa os parâmetros da carga mecânica que simula o OTM utilizados (30,31), e que ii) nem sempre as conclusões advêm dos resultados apresentados (30–33). Além disso, em nenhum dos estudos analisados as amostras foram avaliadas sem que o investigador soubesse a que grupo pertenciam (experimental ou controlo).

3.4. Síntese dos dados extraídos

Os resultados mais pertinentes foram extraídos e agrupados em categorias. De seguida, foram organizados numa tabela de forma a propiciar uma análise mais dinâmica, interativa e estruturada das metodologias e evidências reportadas (**Tabela 3.1**).



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Tabela 3.1 Dados e resultados extraídos dos estudos incluídos.

Dados de publicação	População sob estudo	Parâmetros e aplicação do laser	Parâmetros mecânicos do tratamento ortodôntico	Resultados biológicos primários
Shimizu et al. (1995) (33)	Células PDL humanas <i>(de extração de pré-molares)</i>	Tipo de laser: laser de diodo GaAIAs Comprimento de onda: 830 nm Potência de saída: 60 mW Densidade de potência: 0.64 W/cm ² Densidade de energia: 346 a 1152 J/cm ² Duração e periodicidade: 3, 6 e 10 min/dia durante 1, 3 e 5 dias Método de aplicação: laser colocado a 50 mm da amostra e direcionado para 3 pontos	Intervenção: deformação de uma placa de cultura de fundo flexível com vácuo de -10 kPa Duração: 6 ciclos/min (5 alongamentos alternados com 5 s de relaxamento) por 1, 3 e 5 dias	Molecular e Celular: - Sem diferenças significativas no número de células entre os grupos (Coulter Counter); - Não houve diferenças significativas nas contagens de células entre os grupos em períodos específicos; - Inibição marcada da regulação positiva de PGE ₂ induzida por tensão após 10 min de exposição aplicada durante 3 dias (radioimunoensaio); - Inibição marcada da regulação positiva de PGE ₂ induzida por tensão após 6 e 10 min de exposição aplicada durante 5 dias (radioimunoensaio); - Inibição do aumento de IL-1 β induzida por tensão em 30 e 40% após irradiação durante 3 e 5 dias, respetivamente (imunoensaio); - \downarrow níveis de PGE ₂ e IL-1 β nos grupos irradiados de forma dependente do tempo.
Ozawa et al. (1997) (34)	Células PDL humanas <i>(da extração de pré-molar)</i>	Tipo de laser: Laser de diodo GaAIAs Comprimento de onda: 830 nm Potência de saída: 700 mW Densidade de potência: 0.64 W/cm ² Densidade de energia: 3.95-7.90 J/cm ² Duração e periodicidade: 10 min/dia por 5 dias Método de aplicação: irradiação numa área circular com 130 mm de diâmetro ao nível da camada celular	Intervenção: deformação de uma placa de cultura de fundo flexível, sujeitas a um alongamento de 18% Duração: 6 ciclos/min (ou seja, 5 alongamentos alternados com 5 s de relaxamento) por 5 dias	Molecular e Celular: \uparrow atividade da PA em resposta ao alongamento, que foi significativamente inibido por uma irradiação a laser de forma dependente de dose (55-86%).
Mayahara et al. (2010) (32)	Células PDL humanas <i>(de extração de pré-molares)</i>	Tipo de laser: laser de diodo GaAIAs Comprimento de onda: 830 nm Potência de saída: 500 mW, modo contínuo Densidade de potência: 6.5 mW Densidade de energia: 3.82 J/cm ² Duração e periodicidade: sessão única de 10 min aplicada 6 h antes (Grupo 1), 1 h antes (Grupo 2) ou imediatamente após a compressão (Grupo 3), monitorada 3, 6, 12, 24 e 48 h após a sessão Método de aplicação: laser colocado a 280 mm da base do prato	Intervenção: força compressiva de 2.0 g/cm ² Duração: 24 h	Molecular e Celular: - \downarrow expressão de COX-2 de 40% no Grupo 1, 50% no Grupo 2 e 85% no Grupo 3 (RT-PCR); - \downarrow cPLA2- α de 31% no Grupo 1, 15% no Grupo 2 e 90% no Grupo 3 (RT-PCR).
Pyo et al. (2012) (30)	Linhas celulares de osteoblastos humanos	Tipo laser: laser de diodo GaAIAs Comprimento de onda: 808 nm Potência de energia: 100 mW Densidade de potência: NR	Intervenção: força compressiva centrípeta de 250 g Duração: 1 h	Molecular e Celular: - \uparrow taxa de recuperação de osteoblastos danificados no grupo irradiado (MTT); - Núcleos distorcidos e citoplasma estalado logo após a compressão, tanto em grupos irradiados como não irradiados (análise histológica);

		<p>Densidade de energia: NR Duração e periodicidade: 3 min/dia (60 s cada ponto) ao longo de 3 dias consecutivos, monitorizados no final de cada dia Método de aplicação: laser colocado a 1 cm de distância, cobrindo toda a superfície do prato, em três pontos (dois pontos sobre os pratos para coloração e um ponto sobre os poços para MTT)</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Citoesqueletos mais espessos e mais curtos após células pós-comprimidas em grupos irradiados e não irradiados (análise histológica); - ↑ recuperação da morfologia celular e proliferação com distribuição celular uniforme e densa após irradiação (análise histológica).
Huang et al. (2013) (35)	Linhas celulares humanas PDL	<p>Tipo laser: laser de diodo GaAlAs Comprimento de onda: 670nm Saída de energia: modo contínuo, 500 mW Densidade de potência: NR Densidade energética: 5 J/cm² (Grupo 1) e 10 J/cm² (Grupo 2) Duração & periodicidade: sessão única de 2.5 s (Grupo 1) e 5 s (Grupo 2), monitorizada nos dias 1, 5 e 7 Método de aplicação: laser direcionado para cobrir bem o fundo da cultura</p>	<p>Intervenção: -100 kPa numa incubadora de tensão Duração: 1 dia</p>	<p>Molecular e Celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ taxa de viabilidade no PDL no dia 1 em grupos irradiados (MTT); - ↓ taxa de viabilidade no PDL nos dias 1 e 5 do grupo irradiado cultivado com MA, mas apenas no dia 1 em células cultivadas em MB (MTT); - Não há diferenças significativas na viabilidade celular entre os grupos 1 e 2 nas células cultivadas em MA (MTT); - Taxa de viabilidade em células cultivadas em MB no Grupo 2 em comparação com o Grupo 1 nos dias 5 e 7 (MTT); - ↑ expressão iNOS, COX-2 e IL-1 no dia 1 nas células irradiadas cultivadas em MA e MB, mas ↓ no dia 7 (WB); - ↑ Expressão MMP-3 dos dias 1 a 7 (WB); - ↑ Expressão MMP-3 no Grupo 2 (WB); - ↑ Expressão ALP em células cultivadas em MB no dia 5 (WB); - ↑ OC células cultivadas em MB no Grupo 2 em comparação com o Grupo 1 no dia 7 (WB).
Tsuka et al. (2020) [a] (31)	Linha celular semelhante a osteoblastos humanos	<p>Tipo laser: laser Nd: YAG Comprimento de onda: 1064 nm Saída de potência: modo pulsante (20-30 Hz, 2.0W Densidade de potência: NR Densidade energética: 17.23 J/cm² Duração & periodicidade: sessão única de 15 s monitorizada após as 24 e 48 h Método de aplicação: laser colocado a 2.4 cm do prato de cultura</p>	<p>Intervenção: força centrífuga carregando 489 rpm Duração: 20 min</p>	<p>Molecular e Celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ↑ expressão RANKL e ALP, bem como a relação RANKL/OPG, após 24 h no grupo irradiado em comparação com o grupo tenso (qPCR em tempo real); - Inibição da regulação do OPG induzida por tensões no grupo irradiado (RT-PCR).
Tsuka et al. (2020) [b] (36)	Fibroblastos gengivais humanos	<p>Tipo laser: laser Er: YAG Comprimento de onda: 2940 nm Saída de energia: 1.2 W Densidade de potência: NR Densidade energética: 3.75 J/cm² Duração & periodicidade: sessão única de 30 s, monitorizada 24 h após a sessão Método de aplicação: NR</p>	<p>Intervenção: força centrífuga a 500 rpm Duração: 20 min</p>	<p>Molecular e Celular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sem diferenças significativas na viabilidade celular 24 h após a irradiação; - ↑ COX-2, IL-1β, TNF-α, BMP-2 e BMP-4 no grupo irradiado em comparação com o grupo tenso (RT-PCR).

4. Discussão

Recentemente, o interesse em encurtar o tempo de tratamento ortodôntico deu espaço à investigação de técnicas de aceleração do movimento ortodôntico, com particular interesse pela PBM graças à sua atuação não-invasiva, indolor e com efeitos quase imediatos.

Do ponto de vista biológico, quando a luz vermelha e no infravermelho próximo penetra no tecido, esta é absorvida pelo principal recetor mitocondrial, a enzima citocromo C oxidase (CCO), o que provoca um aumento da produção de ATP por meio de um elevado gradiente de concentração de prótons através da membrana mitocondrial interna (37). O aumento da atividade metabólica intracelular traduz-se, então, numa aceleração da reparação e remodelação dos tecidos. Ao nível celular, indução da proliferação de OB (fenómeno subjacente à formação óssea) no lado de tensão e a proliferação de OC (associada à reabsorção óssea) no lado de pressão (13). A coordenação entre estes processos biológicos estimulados pela PBM acelera o OTM.

O stress mecânico excessivo sobre células do PDL, como o trauma oclusal, pode ainda induzir a quebra do colagénio através da ativação do sistema ativador de plasminogénio (PA - do inglês, *plasminogen activator*). Este sistema está implicado na degradação da matriz extracelular na inflamação (38). Como a PBM têm efeitos anti-inflamatórios, Ozawa *et al.* (1997) desenvolveram um estudo no qual concluíram que as células do PDL apresentaram uma elevação marcada na atividade de ativador de PA em resposta às tensões sofridas, resposta esta que foi significativamente inibida em indivíduos estimulados com PBM (34). Esses resultados sugerem que a irradiação a laser pode reduzir a quebra de colágeno em redor do PDL, associado ao trauma oclusal (34).

De facto, a compressão e a tensão estão associadas aos fatores de sinalização específicos, estabelecendo gradientes locais para regular a remodelação do osso e do PDL para o deslocamento dos dentes (39). Na área de tensão, há um aumento de mediadores de formação óssea, como IL-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α e TIMPs, e na área de compressão predomina o aumento de mediadores associados á reabsorção óssea como

RANKL, RANK, OPG, MIMP, entre outros (40), também envolvidos no processo de aceleração do movimento dentário. O RANKL é uma proteína identificada como um fator de diferenciação de osteoclastos que se liga ao RANK (41). Pelo contrário, a OPG é uma outra proteína secretada pela superfamília recetora de TNF, que compete com a proteína RANKL na ligação aos osteoclastos, inibindo conseqüentemente a osteoclastogênese (42). Assim, o processo de remodelação óssea consiste num equilíbrio entre o sistema RANKL-RANK e OPG.

Além disso, vários estudos clínicos verificaram ainda que a PBM possui um efeito analgésico e anti-inflamatório associado à redução de dor e do desconforto causado pelo OTM (43,44). De facto, vários estudos avaliaram o efeito da PBM na expressão de fatores como a prostaglandina E_2 (PGE_2) e a $IL-1\beta$, conhecidos por estarem envolvidos na indução de dor (45). Especificamente, num estudo realizado em fibroblastos gengivais humanos submetidos a um laser de 830 nm aplicado com uma densidade de potência de 0.64 W/cm^2 ao longo de cinco dias, os autores observaram que, em resposta a uma força de tensão mecânica, as células do PDL humanas mostraram uma elevação acentuada na produção de PGE_2 e $IL-1\beta$, a qual foi significativamente inibida pela irradiação laser (33). No entanto, o mecanismo subjacente a esse efeito inibitório não estava claro; de facto, *Mayahara et al.* (2010), mostrou que a inibição da produção de PGE_2 após a aplicação da PBM em células do PDL pode ser devido à inibição da COX-2 e PLA₂, enzimas importantes na produção de PGE_2 , e que o pico do efeito inibitório foi atingido imediatamente após a aplicação de forças compressivas (32). Isto sugere que a PBM pode ser usada para reduzir a inflamação de uma forma similar aos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES) como a aspirina ou indometacina, que inibem a atividade da COX (32).

De forma similar, *Huang et al.* (2013) verificou que os marcadores inflamatórios das células PDL diminuíram após a irradiação, o que indica que a PBM pode ser benéfica na superação da inflamação celular (35). Estes dados vão de encontro àquilo que são as evidências *in vivo* em humanos e modelos animais disponíveis na literatura, nomeadamente no que concerne ao controle dos fatores inflamatórios, em particular PGE_2 e $IL-1\beta$, através da irradiação com PBM, o que pode ter um efeito benéfico no alívio

da dor que acompanha o tratamento ortodôntico (46). Mais importante ainda, a utilização da PBM apresenta a vantagem de não produzir efeitos secundários graves, ao contrário dos AINES comumente utilizados para reduzir a dor e inflamação, os quais podem provocar reações no organismo como urticária ou úlceras pépticas (32).

Outras evidências da ação anti-inflamatória da PBM foram fornecidas por Tsuka e colegas (2020) [b], que verificaram que a irradiação com laser Er:YAG em fibroblastos gengivais humanos aumentou a expressão génica de IL-1 β , TNF- α , COX-2, BMP-2 e BMP-4 (36). Neste estudo, os autores demonstraram que a combinação de carga centrífuga e irradiação com laser Er:YAG pode afetar o metabolismo ósseo via secreção de mediadores inflamatórios, o que sugere que a irradiação do laser Er:YAG tem a capacidade de estimular a aceleração do movimento dentário (36). Em linha com estes resultados, um estudo realizado pelos mesmos autores descreveu a utilização de um tipo diferente de laser - o laser de Nd:YAG que mostrou ser eficaz no aumento da atividade de fosfatase alcalina (ALP - do inglês, *alkaline phosphatase*) assim como na indução da expressão do gene RANKL e do rácio RANKL/OPG, o que demonstra a capacidade do laser de Nd:YAG para ativar alguns genes centrais do sistema de metabolismo ósseo (31). Além disso, nas condições do presente estudo, o efeito da irradiação do laser Nd:YAG em células semelhantes a OB não durou 48 horas, sugerindo que o efeito da irradiação do laser é anulado ou diminui com o tempo (31).

Com base nestes resultados, é possível afirmar que a PBM é capaz de modelar a expressão de genes envolvidos no processo de remodelação óssea, o que deverá estar na base do aumento da taxa de OTM, ainda que os protocolos de estimulação tenham de ser aprimorados para garantir uma maior eficácia, com efeitos mais duradouros.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

5. Conclusão

Esta revisão sistemática demonstrou que a PBM apresenta efeitos positivos reais ao nível da expressão de genes associados a fatores inflamatórios e do aumento da atividade metabólica das células envolvidas no processo de remodelação óssea, o que permite a modelação da formação e reabsorção óssea, que macroscopicamente se refletem na aceleração do OTM. Este método constitui assim uma alternativa bastante promissora comparativamente a outros métodos de aceleração do OTM devido ao facto de ser não-invasiva, indolor, fácil de aplicar e com resultados quase imediatos.

Além das mais-valias referidas, a utilização da PBM como terapia coadjuvante do tratamento ortodôntico apresenta ainda a vantagem de reduzir o desconforto e a dor associados ao OTM, devido às suas propriedades anti-inflamatórias.

Apesar do conhecimento vasto e detalhado fornecido nesta revisão sistemática, é ainda pouco claro o mecanismo de ação da PBM nos tecidos periodontais em organismos vivos, o que deverá estar na base dos resultados contraditórios apresentados em modelos animais e em contexto clínico. Ainda assim, acreditamos que esta revisão da literatura da aplicação da PBM em modelos celulares, possa auxiliar na definição de futuros protocolos de estimulação com PBM, de forma a tornar esta abordagem mais eficiente e melhorar a sua aplicabilidade clínica.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

6. Referências

1. Philippe J. A history of words. *J Dentofac Anomalies Orthod* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Sep 28];12(4):192–7. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-dentofacial-anomalies-and-orthodontics/article/abs/history-of-words/5A788C2D4B89078943D5D918227BF450>
2. Blatz MB, Chiche G, Bahat O, Roblee R, Coachman C, Heymann HO. Evolution of Aesthetic Dentistry. *J Dent Res*. 2019;98(12):1294–304.
3. Galan-lopez L. A systematic review of the accuracy and efficiency of dental movements with Invisalign. 2019;140–9.
4. Pinho T, Rocha D, Ribeiro S, Monteiro F, Pascoal S, Azevedo R. Interceptive Treatment with Invisalign®; First in Moderate and Severe Cases: A Case Series. *Children* [Internet]. 2022;9(8). Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9067/9/8/1176>
5. Krishnan V, Davidovitch Z. On a Path to Unfolding the Biological Mechanisms of Orthodontic Tooth Movement. <http://dx.doi.org/10.1177/0022034509338914> [Internet]. 2009 Jul 29 [cited 2022 Sep 28];88(7):597–608. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034509338914>
6. 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* [Internet]. 2018 Jun;55(2):197–206. Available from: <https://www.dmp.umed.wroc.pl/pdf/2018/55/2/197.pdf>
7. Tsihlaki A, Chin SY, Pandis N, Fleming PS. How long does treatment with fixed orthodontic appliances last? A systematic review. Vol. 149, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. Mosby Inc.; 2016. p. 308–18.
8. Gkantidis N, Mistakidis I, Kouskoura T, Pandis N. Effectiveness of non-conventional methods for accelerated orthodontic tooth movement: A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2014;42(10):1300–19.
9. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Lynch E. Systematic Review of Orthodontic Treatment Management with Photobiomodulation Therapy. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg*. 2019;37(12):862–8.
10. Miles P. Accelerated orthodontic treatment - what's the evidence? *Aust Dent J* [Internet]. 2017 Mar;62(S1):63–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/adj.12477>

11. Eltimamy A, El-Sharaby FA, Eid FH, El-Dakrory AE. The Effect of Local Pharmacological Agents in Acceleration of Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Review. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2019 Mar 3 [cited 2022 Sep 28];7(5):882. Available from: [/pmc/articles/PMC6447353/](#)
12. 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>
13. Chiari S. Photobiomodulation and Lasers [Internet]. Vol. 18, *Frontiers of Oral Biology*. S. Karger AG; 2015. 118–123 p. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/351906>
14. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol*. 2018;94(2):199–212.
15. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J Biomed Opt* [Internet]. 2018;23(12):120901. Available from: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.12.120901>
16. Monteiro F, Oliveira S, Gasik M, Sousa N, Sotiropoulos I, Silva FS, et al. How does the Alzheimer's disease brain respond to optomechanical stimuli? A narrative review. *Brain Stimul* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jan 11];14(6):1667–8. Available from: [https://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X\(21\)00499-X/abstract](https://www.brainstimjrnl.com/article/S1935-861X(21)00499-X/abstract)
17. Monteiro F, Carvalho Ó, Sousa N, Silva FS, Sotiropoulos I. Photobiomodulation and visual stimulation against cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: a systematic review. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2022;e12249. Available from: <https://doi.org/10.1002/trc2.12249>
18. Oliveira S., Andrade, R.; Espregueira-Mendes, J.; Silva F., Hinckel B., Carvalho Ó., Leal A. In vitro and In vivo effects of photobiomodulation on cartilage repair for knee osteoarthritis: a systematic review. [Accepted Manuscr Cart. 2021;
19. Sarmadi S, Tanbakuchi B, Arefi AH, Chiniforush N. The effect of photobiomodulation on distraction osteogenesis [Internet]. Vol. 10, *Journal of Lasers in Medical Sciences*. Laser Application in Medical Sciences Research Center; 2019. p. 330–7. Available from: [/pmc/articles/PMC6885913/](#)
20. Zheng J, Yang K. Clinical research: low-level laser therapy in accelerating orthodontic tooth movement. *BMC Oral Health*. 2021;21:324–30.
21. Pérignon B, Bandiaky ON, Fromont-Colson C, Renaudin S, Peré M, Badran Z, et al. Effect of 970 nm low-level laser therapy on orthodontic tooth movement during Class II intermaxillary elastics treatment: a RCT. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):1–9.

22. Lo Giudice A, Nucera R, Leonardi R, Paiusco A, Baldoni M, Caccianiga G. A Comparative Assessment of the Efficiency of Orthodontic Treatment With and Without Photobiomodulation During Mandibular Decrowding in Young Subjects: A Single-Center, Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg.* 2020;38(5):272–9.
23. 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
24. 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.
25. Wu S, Chen Y, Zhang J, Chen W, Shao S, Shen H, et al. Effect of low-level laser therapy on tooth-related pain and somatosensory function evoked by orthodontic treatment. *Int J Oral Sci.* 2018;10(3).
26. Figueira I, Sousa A, Machado A, Habib F, Soares L, Pinheiro A. Clinical study on the efficacy of LED phototherapy for pain control in an orthodontic procedure. *Lasers Med Sci.* 2019;34(3):479–85.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman DG, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009;151(4):264–9. Available from: [doi:10.1371/journal.pmed1](https://doi.org/10.1371/journal.pmed1)
28. Golbach LA, Portelli LA, Savelkoul HFJJ, Terwel SR, Kuster N, de Vries RBMM, et al. Calcium homeostasis and low-frequency magnetic and electric field exposure: A systematic review and meta-analysis of in vitro studies. *Environ Int* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Feb 15];92–93(March):695–706. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.01.014>
29. AlShwaimi E, Bogari D, Ajaj R, Al-Shahrani S, Almas K, Majeed A. In Vitro Antimicrobial Effectiveness of Root Canal Sealers against *Enterococcus faecalis*: A Systematic Review. *J Endod* [Internet]. 2016 Nov;42(11):1588–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.001>
30. Pyo SJJ, Song WWW, Kim IRR, Park BSS, Kim CHH, Kim SSS, et al. Effects of low level laser therapy (LLLT) on pressured human osteoblasts: A histomorphologic and quantitative study. *Laser Phys* [Internet]. 2012 Mar;22(3):620–5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1054660X12030164>
31. Tsuka Y, Kunimatsu R, Gunji H, Abe T, Medina CCCC, Nakajima K, et al. Examination of the effect of the combined use of Nd: Yag laser irradiation and mechanical force loading on bone metabolism using cultured human osteoblasts. *J Lasers Med Sci* [Internet]. 2020;11(2):138–43. Available from:

/pmc/articles/PMC7118496/

32. Mayahara K, Yamaguchi A, Sakaguchi M, Igarashi YY, Shimizu N. Effect of Ga-Al-As laser irradiation on COX-2 and cPLA2 α expression in compressed human periodontal ligament cells. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2010;42(6):489–93. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lsm.20871>
33. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, et al. Inhibition of Prostaglandin E2 and Interleukin 1 β Production by Low-power Laser Irradiation in Stretched Human Periodontal Ligament Cells. *J Dent Res* [Internet]. 1995 Jul;74(7):1382–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00220345950740071001>
34. Ozawa Y, Shimizu N, Abiko Y. Low-energy diode laser irradiation reduced plasminogen activator activity in human periodontal ligament cells. *Lasers Surg Med* [Internet]. 1997 [cited 2022 Sep 27]; Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1096-9101\(1997\)21:5%3C456::AID-LSM7%3E3.0.CO;2-P?casa_token=UDtAAz4_fcMAAAA:HuiDzsK_mq6fP8yMoCCjz3IliQLt5DMOoYypf5a3GnAA5L-9WAIQv5k9lEdS9J8urfwuF2whlbfahhd2Zw](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1096-9101(1997)21:5%3C456::AID-LSM7%3E3.0.CO;2-P?casa_token=UDtAAz4_fcMAAAA:HuiDzsK_mq6fP8yMoCCjz3IliQLt5DMOoYypf5a3GnAA5L-9WAIQv5k9lEdS9J8urfwuF2whlbfahhd2Zw)
35. Huang T-HHT-H, Liu S-LS-LSL, Chen C-LC-LCL, Shie M-YYM-Y, Kao C-TC-TT. Low-level laser effects on simulated orthodontic tension side periodontal ligament cells. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2013;31(2):72–7. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3359>
36. Tsuka Y, Kunimatsu R, Gunji H, Abe T, Medina CC, Hiraki T, et al. Examination of the effect of combined use of Er:YAG laser irradiation and mechanical force loading on bone metabolism using primary human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci*. 2020;
37. Borzabadi-Farahani A. An insight into four orthodontic treatment need indices. *Prog Orthod*. 2011;12(2):132–42.
38. Yamaguchi M, Shimizu N, Ozawa Y, Saito K, Miura S, Takiguchi H, et al. Effect of tension-force on plasminogen activator activity from human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2022 Sep 27];32(3):308–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0765.1997.tb00539.x>
39. Li Y, Jacox LA, Little SH, Ko C-C. Orthodontic tooth movement: The biology and clinical implications. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Apr;34(4):207–14.
40. Ling C, Cai R, Gong Y, Ding X. DR3 and its ligands take roles in periodontium remodeling during orthodontic tooth movement. *J Dent Sci*. 2021 Jan 1;16(1):356–64.
41. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement

- during orthodontic treatment - a frontier in Orthodontics. *Prog Orthod.* 2013;14(1):1–8.
42. Aihara N, Yamaguchi M, Kasai K. Low-energy irradiation stimulates formation of osteoclast-like cells via RANK expression in vitro. *Lasers Med Sci [Internet]*. 2006 Apr 28 [cited 2022 Sep 27];21(1):24–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-005-0368-4>
 43. Cordeiro JM, Sahad MG, Cavalcanti MFXBxB, Marcos RL, Diomedea F, Trubiani O, et al. Laser Photobiomodulation over Teeth Subjected to Orthodontic Movement. *Photomed Laser Surg [Internet]*. 2018 Dec 10 [cited 2022 May 27];36(12):647–52. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2018.4532>
 44. 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.
 45. Jose JA, Somaiah S, Muddaiah S, Shetty B, Reddy G, Roopa S. A comparative evaluation of interleukin 1 beta and prostaglandin E2 with and without low-level laser therapy during en masse retraction. *Contemp Clin Dent.* 2018;9(2):267–75.
 46. Saito M, Saito S, Ngan PW, Shanfeld J, Davidovitch Z. Interleukin 1 beta and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1991 Mar 1;99(3):226–40.



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Apêndices

Tabela A1. Dados do *quality assessment* dos artigos revistos.

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Classificação (%)
Shimizu <i>et al.</i> (1995)	2	2	0	2	2	1	75
Ozawa <i>et al.</i> (1997)	2	2	0	2	1	2	75
Mayahara <i>et al.</i> (2010)	2	2	0	2	2	1	75
Pyo <i>et al.</i> (2012)	2	2	0	1	2	1	67
Huang <i>et al.</i> (2013)	2	2	0	2	2	2	83
Tsuka <i>et al.</i> (2020) [a]	2	2	0	1	2	1	67
Tsuka <i>et al.</i> (2020) [b]	2	2	0	2	2	2	83

Caption: **Q1:** As linhas celulares/culturas primárias utilizadas são claramente caracterizadas? **Q2:** Os métodos usados durante a estimulação foram iguais entre os grupos de estudo? **Q3:** O investigador observador desconhecia o grupo a que pertencia cada caso? **Q4:** O protocolo de carga mecânica que simula o movimento ortodôntico foi claramente descrito? **Q5:** O protocolo de fotobiomodulação foi claramente descrito? **Q6:** As conclusões são devidamente apoiadas pelos resultados?