JÚLIA GOMES LÚCIO DE ARAÚJO

**A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas
em mucosa oral?**

São Paulo

2021

JÚLIA GOMES LÚCIO DE ARAÚJO

**A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas
em mucosa oral?**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais.

Orientador: Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni.

São Paulo

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Araújo, Júlia Gomes Lúcio de.

A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas em mucosa oral? / Júlia Gomes Lúcio de Araújo; orientador Maria Cristina Zindel Deboni. -- São Paulo, 2021.

69 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original.

1. Terapia com luz de baixa intensidade. 2. Bioestimulação a laser. 3. Revisão sistemática. 4. Cicatrização. 5. Regeneração. 6. Mucosa Oral. I. Deboni, Maria Cristina Zindel. II. Título.

Araújo JGL. A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas em mucosa oral? Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 22/04/2021

Banca Examinadora

Prof.Dr.Daniel Isaac Sendyk

Instituição: Externo. Julgamento: Aprovado.

Prof(a).Dr(a). Mariana Aparecida Brozowski

Instituição: Externo. Julgamento: Aprovado.

Prof. Dr. Eider Guimarães Bastos

Instituição: Universidade Federal do Maranhão. Julgamento: Aprovado.

Dedico este trabalho à minha família. Minha mãe Miosótis Gomes de Oliveira Lúcio de Sousa que uma vida inteira se dedicou a mim e minhas irmãs, meu pai Ney de Medeiros Araújo que não deixou nenhum dia de se fazer presente apesar da distância e às minhas irmãs, Luísa Gomes Lúcio de Araújo e Mariana Gomes Lúcio de Araújo, minhas companheiras, alegrias e amores. Também à Gabriel, Maria Eduarda e Carolina Costa Medeiros, irmãos caçulas, que possam ver no estudo um caminho para uma vida inteira.

Ao meu noivo, André Ótony Borges dos Santos, meu melhor amigo, meu companheiro e amor.

Às minhas amigas e parceiras de vida, de aventuras e de altos e baixos Erika Michele dos Santos Araújo e Fernanda Cristina Nogueira Rodrigues.

AGRADECIMENTOS

Primariamente agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, por possibilitar a elaboração e desenvolvimento deste estudo e à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - FOU SP.

Agradeço a todos os funcionários da FOU SP, em especial àqueles que trabalham diretamente com o Programa de Pós-graduação em Ciências, bem como a cada paciente que pude conduzir o atendimento.

Agradeço aos funcionários do Departamento de Cirurgia, Prótese e Traumatologia Maxilofaciais em nome da Sra. Aparecida Conceição de Souza (a Cida), que tanto auxiliou durante o Estágio nas Clínicas de Cirurgia I e II e ao Sr. Édison Henrique Vicente que por muitas vezes facilitou a burocracia na pós-graduação.

Agradeço aos docentes, que foram verdadeiros mestres! Aqui representando os demais, ousou mencionar as professoras Maria Cristina Zindel Deboni e Emanuela Prado Ferraz que durante todo o processo de desenvolvimento do mestrado, ensinaram sobre docência, dedicação e amor pelo ensino e pela ciência.

Em especial agradeço à minha orientadora Maria Cristina Zindel Deboni por todas as reuniões (pontualmente às sextas a tarde), por ter se reinventado durante a pandemia e conseguido acompanhar cada um de seus orientados de perto. Agradeço pela partilha, por ser exemplo vivo de que o conhecimento e o trabalho científico podem e devem ser compartilhados, construídos em equipe, com respeito e ética. Agradeço por ser incansável seja na escrita, na clínica, desenvolvendo projetos paralelos. Obrigada por não apenas mostrar o caminho a ser trilhado, mas caminhar lado a lado, por todas as vezes que precisou pausar e me explicar, desenhar num pedaço de papel o que eu precisava compreender, por cobrar de mim e por confiar no meu potencial. Espero um dia ser a Maria Cristina na vida de alguém.

Agradeço a cada um dos meus professores, ao longo de toda a vida, que me auxiliaram nesse processo de construção do saber. E fomentaram em mim o desejo de exercer essa função.

Agradeço aos amigos da pós. Agradeço ao Departamento de Dentística pela acolhida, cada funcionário e aos “Forasteiros” em especial. Cada um de vocês fez esses anos serem memoráveis. Trouxeram alegrias, compartilharam seus medos, angústias, conquistas, sonhos e claro as ansiedades. Somos a nova geração. Hoje muitos já retornaram para suas casa e famílias, outros seguem na batalha, buscando desenvolver seus estudos, desenvolver seus projetos, Hoje somos um misto de tudo o que vivemos e passamos juntos, ainda que não nos demos conta, sempre levaremos um pedacinho de cada um. Obrigada por me fazerem sentir que tinha um cantinho pra mim na grande São Paulo. Adoraria poder abraçar e me reunir mais uma vez com todos, como fazíamos, mas não será possível, saibam que aprendi demais com vocês. E, aos Nordestinos de Plantão – Olivia, Amanda, Itallo, Hermano, Samuel, Rennan, Erika e Fernanda, sou imensamente grata por ter tido a oportunidade de conhecer suas histórias, saber de suas lutas, dividir a saudade de casa, aprender a viver e a sobreviver em meio a tanta mudança. Obrigada pelo companheirismo de sempre.

Aos amigos e colegas do departamento de cirurgia, agradeço por todo o aprendizado, pelos dias de PAE, dias de clínica, pela rotina de um modo geral. E meus queridos da “Batcaverna” Matheus, Natalia, Lilian e Sahar obrigada por serem luz, alegria e o calorzinho ali onde muitas vezes pareceu ser um cantinho abandonado e vocês deram novo tom.

Agradeço cada ligação, cada vibração, cada vez que ouvi de vocês que tinham orgulho de mim, que era pra eu seguir em frente e continuar, todas as vezes que duvidei ou me entristeci com a distância. Meus amados Fabiola, Carine, Raphael e Italo, muitas vezes cuidaram de mim mesmo com toda essa distância. Sou extremamente grata por tê-los em minha vida.

Erika e Fernanda, nós dividimos muito além do sonho da pós. Dividimos o teto, dividimos o choro, as contas, as “praças” e não podia faltar o cuscuz também. Vocês me acolheram, dividiram o pouco que tinham pra me ajudar a enfrentar o medo de estar longe da família, vocês se fizeram família. Obrigada por tanto, sem vocês dificilmente eu estaria concluindo o mestrado pela FOU SP.

Agradeço ao André pelo companheirismo de tantos anos, por todo amor, por fazer parte de um período de tanto crescimento, por toda saudade compartilhada. Agradeço por ser exemplo vivo de que não há escolha certa ou errada, de que podemos cair muitas vezes, desistir. Mas, podemos recomeçar, fazer o novo, viver o hoje de maneira simples e intensa.

À minha família agradeço por ser esteio, por abraçarem um projeto meu e tornar nossa, por chorarem comigo, por se preocuparem, por dividirmos as conquistas, por todos os valores, pelo respeito, amor e fé sempre partilhados.

Agradeço à Deus pela possibilidade de ter vindo para a FOU SP, um dia tão distante e hoje ter virado rotina. Agradeço à Deus por me possibilitar cada dia de aprendizado, por cada lágrima, por cada passo dado, por cada mudança, por todos aqueles que pude conhecer, por tantos que passaram e deixaram um pouco ou muito de si. Agradeço por toda a construção dos últimos anos, pelo dom da vida e por ter encontrado na docência um grande amor – o amor pela partilha, o amor por pegar na mão dos alunos e poder tornar o aprendizado mais fácil, por tantas vezes ter ouvido que eu pude levar tranquilidade e segurança.

À Deus peço sempre coragem, discernimento e sabedoria para seguir diariamente resoluta e com o coração transbordando gratidão.

Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e
nunca se arrepende.

Leonardo da Vinci

RESUMO

Araújo JGL. A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas em mucosa oral? [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

A terapia de fotobiomodulação (FBM) é utilizada há mais de 20 anos na prática odontológica, no entanto ainda há questionamentos sobre os parâmetros utilizados nas diferentes situações clínicas. Na prática, ainda existem muitas controvérsias quanto a confiabilidade da aferição dos desfechos encontrados em ensaios clínicos. Neste contexto, procuramos responder à pergunta focal: A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas em mucosa oral? Para isso, foi realizada uma revisão sistemática, apontada no portal Internacional de registros prospectivos de Revisões Sistemáticas – PROSPERO (CRD42020202883), seguindo as recomendações Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA). Uma busca booleana foi executada por dois revisores independentes com palavras-chave específicas nas principais bases de dados: PubMed, Web of Science e Scopus. Estabeleceu-se critérios de elegibilidade específicos sendo que em um deles a revisão deveria considerar estudos que apresentassem desfechos de aferição quanto ao reparo da mucosa oral após intervenção cirúrgica. Foram encontrados inicialmente 1131 artigos, destes, 75 estudos estavam duplicados e 1026 não atendiam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Considerou-se elegíveis para revisão 30 artigos completos. Após leitura completa outros 9 artigos foram excluídos e a amostra final foi constituída por 21 artigos. Deste total, 7 estudos utilizaram laser vermelho e 14 estudos fizeram uso do laser infravermelho. Utilizando-se de um formulário de extração de dados para esta revisão foram listadas características metodológicas dos estudos e construiu-se tabelas resumo de cada estudo. Após, os dados metodológicos extraídos foram avaliados quanto aos riscos de vieses metodológicos e estudos semelhantes foram agrupados para metanálise comparativa de desfechos utilizando ferramentas estatísticas do programa RevMan5.3 (Review Manager Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

As tabelas resumo mostraram a grande variabilidade de parâmetros utilizados na intervenção da terapia de FBM, as divergências de posologias e de aferições de desfechos e critérios metodológicos para a mesma condição clínica. A maioria dos estudos selecionados apresentavam baixo risco de viés, mas alta heterogeneidade metodológica quando comparados entre si. Do total dos estudos selecionados, apenas quatro foram eleitos para comparação, sendo dois que utilizaram o laser vermelho e dois o infravermelho. A metanálise mostrou que a FBM por laser vermelho ou infravermelho não apresenta evidências de favorecer significativamente o reparo em mucosa oral após uma intervenção cirúrgica. Nos limites desta revisão, podemos concluir que os estudos precisam ser cuidadosamente delineados sob o ponto de vista de um ensaio clínico reprodutível e transparente com parâmetros comparáveis entre si e utilizando maiores amostras da população incluindo critérios de aferição de desfechos semelhantes para que se possa verificar a existência de efeito favorecedor da FBM na reparação tecidual pós-operatória da mucosa oral.

Palavras-chave: Terapia com Luz de Baixa Intensidade. Bioestimulação a Laser. Revisão Sistemática. Cicatrização. Regeneração. Mucosa Oral.

ABSTRACT

Araújo JGL. Can photobiomodulation favor postoperative repair in oral mucosa? [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Corrigida.

Photobiomodulation therapy (PBM) has been used for more than 20 years in dental practice, however there are still issues to be solved about the parameters used in different clinical situations. In practice, there are still many controversies regarding reliability of outcomes that were found in clinical trials. In this context, we aimed to answer the focus question: Can photobiomodulation favor a better repair of surgical wounds in oral mucosa? For this, a systematic review was carried out, pointed out in the International registration portal for systematic Reviews – PROSPERO (CRD42020202883), following the preferred recommendations for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Two independent reviewers performed a Boolean search with specific keywords in the main medical science databases PubMed, Web of Science, Scopus. Specific eligibility criteria were established and in one of them the review should consider studies that presented outcomes measurement regarding oral mucosa repair after a surgical intervention. Initially, 1,131 articles were found, of which 75 were duplicated and 1,026 did not meet the inclusion criteria and were excluded. Thirty full papers were considered eligible for review. After full reading, nine other articles were excluded, and the final sample consisted of 21 studies. Of this total, seven used red laser and 14 studies used infrared laser. Using a data extraction form for this review, methodological characteristics of the studies were listed, and summarized in tables. After, the methodological data extracted were evaluated for risks of methodological bias and similar studies were grouped for comparative meta-analysis of outcomes and heterogeneity using statistical tools of the RevMan 5.3 program (ReviewManager Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). The summary tables showed the great variability of parameters used in FBM therapy intervention, there were divergences of dosages and measurements of outcomes and methodological criteria for the same clinical condition. Most of the selected

studies had a low risk of bias, but a high heterogeneity of methods when compared to each other. From the total of the selected studies, only four were elected for comparison, two used the red laser and two used infrared lasers. Meta-analysis showed that red or infrared laser PBM therapy has no evidence to significantly favor repair in the oral mucosa after a surgical intervention. Within the limits of this review, we can conclude that the studies employing PBM therapy need to be carefully delineated from the point of view of a reproducible and transparent clinical trial with parameters comparable to each other and using larger samples of the population including measurement of similar outcomes criteria to verify the existence of a favorable effect of FBM on postoperative tissue repair of the oral mucosa.

Keywords: Low-Level Light Therapy. Photobiomodulation Therapy. Systematic Review. Wound Healing. Regeneration. Oral mucosa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1 - Fluxograma do processo de busca nas bases de dados, resultados e razões de exclusão	39
Figura 5.2 - Risco de viés global entre os artigos considerando cada critério de viés	49
Figura 5.3 - Risco de viés apresentado individualizado	50
Figura 5.4 - <i>Forest-plot</i> de comparação de desfecho: Reparo tecidual da área remanescente da ferida doadora após intervenção Laser Vermelho (660nm) 15 a 30J/cm ² . em 7 dias (A) e em 14 dias (B)	51
Figura 5.5 - <i>Forest-plot</i> de comparação de desfechos: Reparo tecidual da área remanescente da ferida doadora após intervenção infra vermelho (808-970nm) 15 a 30J/cm ² . Em 14 dias (A) e em 21 dias (B).....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características gerais dos estudos empregando laser vermelho de 588-685nm	43
Tabela 5.2 - Características gerais dos estudos empregando laser infra vermelho de 808-1064nm	47
Figura 5.2 - Características gerais dos estudos empregando laser infra vermelho de 808-1064nm (continuação)	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Avaliação Clínica do Reparo
AE	Avaliação Estética
AFP	Área da Ferida Palatal;
ARF	Área Remanescente da Ferida;
ARR	Área Remanescente do Reparo
AS	Área de superfície,
ATP	Adenosina trifosfato
CAD	Características da Área Doadora;
CC	Correspondência de Cor;
CCO	Citocromo C Oxidase
cm ²	centímetros quadrados
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CT	Cor do Tecido
CTP	Consistência do tecido palatino;
D	Dor
Ed	Edema,
Ep	Epitelização;
EpAD	Epitelização da Área Doadora
Er	Eritema.
ET	Espessura do Tecido
F	Fotografias
FBM	Fotobiomodulação
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFP	Fluido da Ferida do Palato;
GA	Gengiva Aderida
GaAIs	Arseneto de Gálio e Alumínio
GQ	Gengiva Queratinizada
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
IG	Índice Gengival;
IL	Índice de Landry;
InGaP	Fosfeto de Índio e Gálio

IP	Índice de placa
IPer	Índices periodontais
ISSB	Índice de Sangramento no Sulco Bucal
J	Joule
J/cm ²	densidade de energia
LEDs	Diodos emissores de luz
LRG	Largura da Recessão Gengival
LS	Largura da Sondagem
LTQ	Largura do tecido queratinizado
mW	miliwatt (potência)
Nd-YAG	Neodímio Ítrio-Alumínio-Granada
NI	Nível de inserção clínica de sondagem
NIC	Nível de Inserção Clínica
nm	nanômetros
NO	óxido nítrico
NS	Não significativo
p	ponto
PC	Parâmetro Clínico;
PO	Pós-operatório
PRG	Profundidade da Recessão Gengival
PS	Profundidade de Sondagem
RC	Reparo Clínico
RFD	Reparo da Ferida da Área Doadora;
RG	Recessão Gengival
RGR	Recessão Gengival Relativa
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RS	Resultado Significativo
RSAC	Retalho Semilunar Avançado coronalmente;
S	Sangramento;
s	segundos
Sham	denominação ao grupo não irradiado
SS	Sangramento à Sondagem
T0	Pós-operatório imediato
TRP	Potencial receptor transiente

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	REVISÃO DE LITERATURA	27
2.1	FOTOBIMODULAÇÃO (FBM)	28
2.2	ENSAIOS CLÍNICOS COM DESFECHO NO REPARO DA MUCOSA PELA INTERVENÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO	30
2.3	MÉTODOS UTILIZADOS PARA AVALIAR	31
3	PROPOSIÇÃO	33
4	MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1	QUESTÃO FOCAL	35
4.2	ESTRATÉGIA DE BUSCA	35
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS	36
4.4	AVALIAÇÃO DE VALIDADE DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS	36
4.5	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS	37
4.6	COMPARAÇÕES (NÍVEIS DE EVIDÊNCIA)	37
5	RESULTADOS	39
5.1	FOTOBIMODULAÇÃO POR LASER VERMELHO	40
5.2	FOTOBIMODULAÇÃO POR LASER INFRAVERMELHO	45
5.3	RISCO DE VIÉS	49
5.3.1	Níveis de Viés	49
5.4	COMPARAÇÕES – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	51
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	61
	ANEXOS	67

1 INTRODUÇÃO

A fotobiomodulação (FBM) é uma terapia que utiliza o laser de baixa potência, os diodos emissores de luz (LEDs) e outros aparelhos que emitam luz em diversos comprimentos de onda^(1, 2). Ela tem sido muito estudada e aplicada para o alívio de sintomas pós operatórios em diferentes cenários na área da saúde⁽³⁾. Esta terapia, utilizando a luz laser, tem sido cada vez mais indicada para o estímulo do reparo de tecidos orgânicos; sejam eles comprometidos sistemicamente ou por danos físicos, químicos, mecânicos e biológicos. Situações estas que, sem a utilização de recursos adjuvantes, poderiam incorrer em atraso no processo de reparação dos tecidos lesados.

O reparo de tecidos moles em feridas cirúrgicas reflete o mecanismo de recuperação dos tecidos após uma lesão produzida sob condições técnicas rigorosas e sob rígidos padrões de antissepsia e assepsia. Desta forma, a ferida cirúrgica limpa, em um indivíduo saudável teria todas as condições de reparação favoráveis e sem intercorrências. O processo inflamatório decorrente de um traumatismo cirúrgico é primordial para o mecanismo do reparo dos tecidos que pode ocorrer por regeneração ou cicatrização. Sabe-se, porém, que mesmo um indivíduo saudável pode apresentar respostas inflamatórias exacerbadas que podem implicar em desfechos clínicos de desconforto ou que levem a algum prejuízo para a reparação dos tecidos.

Neste contexto, as pesquisas que estudam os recursos terapêuticos do laser têm apresentado um impacto muito grande na prática clínica pois seu uso não implica em efeitos colaterais⁽³⁾. O grande desafio para a FBM são os protocolos clínicos disponíveis na literatura, que são muito variados e específicos para cada condição clínica. Ainda, para uma mesma condição clínica os profissionais utilizam diferentes parâmetros e posologias para a realização desta terapia. Cada pesquisa propõe um determinado tipo de avaliação do processo do reparo e isso também dificulta estabelecer condutas clínicas padronizadas. Já é bem conhecido o fato de que os parâmetros devem ser bem explicitados em cada estudo para que os resultados ideais ao se realizar a terapia de fotobiomodulação possam ser reproduzíveis. Tais como qual tipo de laser, comprimento de onda, potência, distância de aplicação entre

a fonte de luz e o tecido irradiado, assim como uma variedade de fatores a depender do efeito clínico almejado, como dose de irradiação, tempo de exposição, intensidade, modo de aplicação e número de pontos por sessão⁽³⁻⁵⁾.

Procuramos aqui listar os principais estudos, discutir os resultados e agrupar os aspectos e parâmetros mais importantes da fotobiomodulação que possam favorecer o processo de reparação da mucosa de recobrimento em feridas pós-operatórias bucais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A luz é utilizada para se obter efeitos medicinais desde a antiguidade e, na odontologia estudos que mencionam o uso da luz laser são descritos desde a década de 70⁽⁶⁾. Na clínica odontológica faz-se uso dos aparelhos de laser para se obter efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e biomodulação. Para que se tenha reações biológicas a luz emitida por esses aparelhos precisa ser absorvida localmente⁽⁶⁻⁹⁾. Portanto, há a necessidade de afinidade entre o comprimento de onda da luz emitida e a molécula fotorreceptora irradiada⁽⁹⁾.

Os lasers podem ser divididos entre os que apresentam alta e baixa potência^(10, 11). Os usos mais comuns do laser de baixa potência, na odontologia, são para o tratamento de dores articulares nas disfunções temporomandibulares, em mucosites, para analgesia pós-operatória, para casos de parestesia, em cirurgias para-endodônticas, nas hipersensibilidades dentinárias e para modulação do processo de reparo^(6, 11). Os lasers de alta potência geralmente são utilizados para procedimentos em que se precise realizar o corte ou ablação da superfície. Os aparelhos de laser são classificados pela Administração de Alimentos e Fármacos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA, em inglês) em equipamentos Classe III. Portanto, são considerados dispositivos médicos que não apresentam risco significativo, com exceção do risco de efeito tóxico potencial ao se ter exposição direta dos olhos de operadores ou de pacientes à luz laser⁽⁶⁾.

As pesquisas laboratoriais e clínicas envolvendo a laserterapia têm crescido muito nos últimos anos e apresentam resultados promissores. A biomodulação provocada pelo laser tem sido reportada como fator terapêutico que melhora o processo de reparo tecidual – por meio de ação na regeneração e na epitelização^(6, 12). No período pós-operatório cirúrgico garante conforto aos pacientes por sua ação na redução de dor e edema e corrobora com a diminuição da morbidade no pós-operatório^(6, 12-14). Além disso, os pacientes que são informados sobre esses benefícios proporcionados pelo uso do laser não apresentam resistência em receber o tratamento e demonstram-se satisfeitos com o cuidado recebido⁽¹¹⁾.

2.1 FOTOBIMODULAÇÃO (FBM)

A fotobiomodulação se caracteriza por ser uma terapia que utiliza o laser de baixa potência, diodos emissores de luz (LEDs) e outros aparelhos que emitam luz em um comprimento de onda que varie do vermelho ao infravermelho^(1, 15-17) para estimular o reparo, aliviar a dor e reduzir a inflamação. Dentre os estudos sobre FBM, Karu⁽¹⁸⁾ declara que ela pode ocorrer devido a irradiação com luz monocromática que possua um comprimento de onda que varie entre 580-860nm – relata uma posição de pico correspondente à luz vermelha sendo de 613,5-623,5nm e à luz infravermelha na faixa de 750,7-772,3nm e 812,5-846,0nm. Em consonância, no estudo de Hamblin⁽¹⁾ muitos resultados positivos têm sido encontrados após a irradiação com comprimentos de onda nas regiões espectrais do vermelho (600–700nm) e do infravermelho próximo (770–1200nm). Deste modo, tanto o laser de baixa potência como o de alta potência, se estiver modo desfocado e sem seguir parâmetros com fins cirúrgicos, podem realizar fotobiomodulação.

Para que o efeito seja desencadeado, necessita-se da presença da luz e de cromóforos. Dentre os cromóforos primários, tem-se o Citocromo C Oxidase (CCO) nas mitocôndrias e os canais de íons de cálcio (relacionados possivelmente a absorção particularmente das luzes azul e verde por opsinas que estão presentes na retina, no cérebro e em outros tecidos corporais)^(1, 19).

Como já mencionado, um dos cromóforos mais relevantes correlacionados à FBM é o Citocromo C Oxidase^(1, 2, 10). Este, quando irradiado pelo laser transfere um elétron (a partir de cada uma das 4 moléculas de CCO) para uma molécula de oxigênio produzindo duas moléculas de água. Ao mesmo tempo quatro prótons são translocados pela membrana mitocondrial produzindo um gradiente protônico que leva a síntese de adenosina trifosfato (ATP)^(1, 2). A teoria mais popular para explicar porque a absorção de fótons pelo CCO poderia levar ao aumento da atividade enzimática, aumento do consumo de oxigênio e aumento da produção de ATP é baseada na fotodissociação do óxido nítrico inibidor (NO)⁽²⁰⁾.

No contexto dos efeitos biológicos primários que decorrerem da absorção específica da luz laser pelos cromóforos endógenos, devemos lembrar do conceito de janela terapêutica que se refere à faixa de valores de doses que otimizam a eficácia da terapia de modo a atingir o melhor efeito e minimizar efeitos colaterais ou indesejados. Este processo é explicado pela Lei de Arendt-Schulz que propõe que se uma energia insuficiente é aplicada, não será possível obter respostas; diferente do observado quando se utiliza energia suficiente para alcançar o limiar necessário para o estímulo, nesse caso será possível induzir fotobiomodulação. Por outro lado, se o nível de energia for superior a esse limiar o que se obtém é a inibição dos processos biológicos^(1, 32, 33).

Dentre os efeitos secundários observados, pode-se incluir o aumento de ATP e de espécies reativas de oxigênio (ROS) em tecidos normais, enquanto que em tecidos patológicos há uma diminuição de ROS e redução de níveis de citocinas pró-inflamatórias^(1, 2, 8), aumento no óxido nítrico e modulação dos níveis de cálcio (pois ocorre a abertura do potencial receptor transiente (TRP) uma família dos canais de cálcio)^(1, 21-23). A ativação dos TRP induz a uma permeabilização não-seletiva ao cálcio, sódio e magnésio. Os efeitos terciários incluem a ativação de uma ampla gama de fatores de transcrição que levam a uma melhor sobrevivência celular, aumento da proliferação e migração e nova síntese de proteínas^(1, 22, 23).

Sobre os lasers de baixa potência, sabe-se que se encontram entre o espectro de luz que vai desde o vermelho ao infravermelho, com comprimento de onda que pode variar entre 400-900nm⁽¹¹⁾. Os efeitos observados em células e no próprio tecido não estão relacionados à interação térmica, mas sim à efeitos fotoquímicos, fotofísicos e fotobiológicos⁽¹⁰⁾.

Os efeitos da irradiação laser no processo de reparo tem sido estudados *in vivo* e *in vitro* para se tentar explicar os resultados observados clinicamente^(24, 25). Alguns autores sugerem que os eventos que ocorrem no mecanismo de reparação possam estar facilitados^(1, 2, 9, 18, 26-28). A evolução do processo acontece por eventos simultâneos e sequenciais. Desta forma, com uma maior produção de energia, as células realizarão seus processos com maior celeridade. E, assim se observa maior angiogênese, aumento de proliferação e diferenciação celular, liberação de fatores de crescimento e ainda, aumento da síntese de colágeno^(1, 2, 17, 26, 29-31). Além disso, a FBM atua regulando fatores

pró-inflamatórios⁽²⁹⁾, podendo acelerar o processo de reparo^(15, 30, 31).

2.2 ENSAIOS CLÍNICOS COM DESFECHO NO REPARO DA MUCOSA PELA INTERVENÇÃO DA FOTOBIMODULAÇÃO

Com o avanço das pesquisas *in vitro* e *in vivo* e os achados dos efeitos celulares da absorção da luz laser é importante termos critérios bem estabelecidos de avaliação dos reflexos clínicos dessas respostas celulares e especialmente aqui, buscou-se atentar ao processo de reparo da mucosa bucal de recobrimento alveolar.

Devemos lembrar que o processo de reparo tecidual ocorre por dois mecanismos: regeneração ou cicatrização. O reparo tecidual depende fundamentalmente da resposta inflamatória inicial dentro dos padrões da homeostasia dos indivíduos⁽³⁴⁾. Tanto a ausência completa de inflamação como a resposta inflamatória intensa são prejudiciais para o reparo de mucosas, incluindo a mucosa oral, podendo ocorrer a formação de cicatrizes indesejáveis e ou prejuízos à restituição das propriedades mecânicas locais. O equilíbrio da resposta inflamatória depende da presença inicial de mediadores químicos pró-inflamatórios, que são paulatinamente substituídos por mediadores químicos anti-inflamatórios a medida que ocorre a neutralização de agentes agressores e aumenta o índice de células parenquimatosas e estromais viáveis⁽¹⁾. Cabe ressaltar que o potencial de regeneração depende da capacidade de divisão celular e do seu grau de diferenciação⁽³⁴⁾.

Tanto na regeneração quanto na cicatrização, é possível identificar didaticamente algumas fases, que sinalizam momentos distintos de reconstrução tecidual, mas que se interseccionam entre si. São denominadas de Fase Inflamatória, Fase Proliferativa e Fase de Remodelamento⁽³⁴⁾.

Está bem estabelecida a terapêutica por fotobiomodulação para o reparo de mucosa oral em lesões patológicas como nas estomatites, no líquen plano⁽³⁵⁾ e especialmente no tratamento e na prevenção de mucosite oral em pacientes

¹ Anotações de aula da prof^a Dr^a Luciana Correa: Reparo tecidual.

oncológicos. O laser de baixa potência reduz profilaticamente a mucosite, inclusive os casos graves em pacientes pediátrico oncológicos⁽³⁶⁾.

Dentre as indicações clínicas da laserterapia está o seu uso para melhorar o reparo das feridas⁽⁸⁾. O reparo de feridas é um processo dinâmico e composto por fases^(12, 37), como mencionada acima. A Fase Inflamatória se inicia após o tecido ter sofrido um dano, ocorre a degranulação das plaquetas e em seguida há liberação de mediadores da inflamação^(8, 37). Estas células, que medeiam a inflamação, são responsáveis pela destruição dos remanescentes teciduais e promovem a migração dos queratinócitos^(13, 30). Durante a Fase Proliferativa, os fibroblastos agem produzindo colágeno e, na terceira fase (de Remodelamento ou de Diferenciação) ocorre o remodelamento do colágeno e sua reposição por novas fibras mais regulares^(7, 37).

Para compreender a atuação da fotobiomodulação durante o reparo deve-se ressaltar que ela inibe a instalação de uma reação inflamatória intensa o que facilita a mobilidade tanto de fibroblastos como de queratinócitos e melhora a síntese de colágeno, a proliferação de células epiteliais e aumenta a angiogênese^(7, 8, 12, 13, 37).

2.3 MÉTODOS UTILIZADOS PARA AVALIAR

Para viabilizar uma correta avaliação e interpretação dos achados clínicos, é necessário conhecer a evolução normal do processo de reparo, suas fases e características. Deste modo, Pippi⁽³⁸⁾ resumizou algumas características que devem ser observadas durante o reparo, tais como calor, hiperemia, dor (espontânea ou a palpação), sangramento, deiscência, edema, grau de epiteliação, entre outros. A avaliação desses parâmetros já é realizada há certo tempo, no entanto, observa-se uma grande variação entre os métodos dos estudos com poucos deles convalidados. O autor ainda comenta que escalas legitimadas possibilitariam reduzir a subjetividade e aumentar a reprodutibilidade durante a avaliação dos dados. Seria possível, portanto, obter resultados mais robustos e com menor risco de viés.

Existem alguns tipos de escalas que permitem avaliar o reparo de tecidos bucais como o Índice de Landry, a escala modificada de Landry, Índice de Reparo Precoce^(34, 38, 39). Algumas destas escalas são dicotômicas ou categóricas e empregam critérios como melhor ou pior; presença ou ausência ou escores que refletem padrões colorimétricos.

Os estudos observados utilizaram métodos distintos para avaliar o reparo tecidual. Alguns optaram por parâmetros clínicos como desconforto no pós-operatório, espessura do tecido^(13, 14, 17, 26, 29, 37), reparo e colorimetria do tecido, área remanescente da ferida^(13, 14); outros por realizar a análise de imagem digital, porcentagem da área epitelizada (teste de bolhas de H₂O₂)^(12, 29, 30); houve ainda aqueles que utilizaram análises bioquímicas^(31, 40) e também parâmetros periodontais^(7, 8, 10, 40).

Em cirurgia odontológica e bucomaxilofacial são raros os ensaios clínicos randomizados que escolheram o reparo da mucosa de recobrimento do osso alveolar como desfecho primário após a terapia de fotobiomodulação. Recentemente, estudos⁽³⁹⁾ apresentaram os resultados de um ensaio clínico randomizado em um estudo autocontrolado onde verificaram os efeitos histomorfométricos e imunohistoquímicos da FBM por laser de Nd-YAG com 1064nm, em sessões múltiplas no reparo da mucosa nas feridas exodônticas após 22 dias. Os autores mostraram menor presença de células inflamatórias no grupo teste, menor quantidade de linfócitos ao redor dos vasos. A análise imunohistoquímica revelou uma maior expressão de anticorpos (α -actina músculo liso e anti-desmina) marcadores de miofibroblastos e pericitos no grupo teste, interpretados como maior vascularização. A expressão de anti-miosina mostrou que havia uma maior contração do tecido lesionado no grupo teste. Observaram uma conformação tecidual mais madura em um menor tempo, implicando em um menor tempo de reparo no grupo teste. No entanto apesar de não terem sido observadas diferenças nos aspectos clínicos da ferida entre os grupos, a dor foi reportada como menor no grupo teste.

3 PROPOSIÇÃO

Verificar se existe evidência de que a fotobiomodulação possa influenciar um melhor reparo de feridas cirúrgicas em mucosa oral.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as Recomendações Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)⁽⁴¹⁾. Esta revisão sobre a intervenção clínica de fotobiomodulação foi registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas – PROSPERO **CRD42020202883** (ANEXO).

4.1 QUESTÃO FOCAL

Considerando o acrônimo em inglês PICO (*Population, Intervention, Control, Outcome*): **População** – pacientes saudáveis com feridas cirúrgicas em mucosa oral; **Intervenção** – fotobiomodulação por irradiação laser; **Controle** – placebo ou simulação (sham); **Desfecho** – reparo da mucosa oral de recobrimento. Formulamos a pergunta: A fotobiomodulação pode favorecer um melhor reparo de feridas cirúrgicas em mucosa oral?

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Dois revisores independentes² realizaram busca eletrônica sistemática foi realizada nas principais bases de dados PubMed, Web of Science, Scopus na literatura indexada até 08 de fevereiro de 2021. A busca booleana utilizou as palavras-chave seguindo a estratégia: (((Laser) OR (LLLT)) OR (Lower level laser)) OR (photobiomodulation)) AND (tissue repair); (((LLLT) OR (Red laser)) OR (Photobiomodulation Therapy) AND (Wound repair)) AND (soft tissue)); (((((((photobiomodulation) OR (LLLT)) OR (Laser biostimulation)) OR (Laser therapy)) OR (Low Level Laser Therapy)) OR (Low Level Light therapy)) AND (Wound Healing)) AND (Mouth mucosa); com o filtro: Clinical Trial.

² JGLA e MCZD

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram incluídos apenas artigos em língua inglesa e que preenchessem os seguintes critérios de elegibilidade e os filtros aplicados: artigos originais de ensaios clínicos randomizados, estudos que especificassem a fotobiomodulação, que apresentassem características do laser utilizado e os parâmetros detalhados, e, dados dos desfechos quanto ao reparo de feridas em mucosa oral, cirúrgicas ou periodontais.

Cartas ao editor, revisões narrativas ou sistemáticas, estudos clínicos envolvendo lesões que não fossem em mucosa oral e àquelas em mucosa oral que não fossem cirúrgicas (mucosite, estomatite, úlcera aftosa, líquen plano, etc.), casos clínicos e séries de casos, publicações de resumos em anais e estudos exclusivamente *in vivo* e estudos replicados ou duplicados foram excluídos.

Quando o artigo não continha os dados completos dos desfechos foram enviadas mensagens eletrônicas (e-mails) para os autores de correspondência para o acesso completo aos resultados.

4.4 AVALIAÇÃO DE VALIDADE DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Dois revisores independentes³ após leitura dos títulos e *abstracts* selecionaram os artigos a serem incluídos. Divergências entre os revisores foram solucionadas após discussão e consenso. Os dados extraídos de cada estudo foram reportados em um formulário exclusivamente elaborado para esta revisão considerando: a referência completa do estudo, o tipo de ensaio clínico, os participantes, o tipo de procedimento cirúrgico, cálculo de amostra,

³ JGLA e MCZD

randomização realizada, alocação dos participantes dos estudos, qual o tipo de intervenção de fotobiomodulação, tipo do laser, parâmetros clínicos de fotobiomodulação, desfechos quantitativos e qualitativos, período do *follow-up* realizado, análises estatísticas, se foi um estudo patrocinado, conflitos de interesse e aprovação do Comitê de Ética (ANEXO).

4.5 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS E RISCO DE VIÉS

As características principais de cada estudo obtidas no formulário de extração foram distribuídas em tabela resumo compreendendo: o tipo de laser comprimento de onda, grupo controle/placebo ou de comparação, posologia do das intervenções, parâmetros, resultados dos desfechos dicotômicos ou contínuos do reparo dos tecidos moles e dor nas regiões submetidos a irradiação laser ou ao controle.

Foram elaborados gráficos de risco de viés utilizando o software livre RevMan5.3 (Review Manager Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

4.6 COMPARAÇÕES (NÍVEIS DE EVIDÊNCIA)

Quando possível os desfechos qualitativos ou quantitativos de estudos similares foram combinados em comparações utilizando o programa RevMan5.3 (Review Manager Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) para avaliar o risco relativo de uma intervenção ser superior a outra. Utilizou-se a avaliação do inverso da variância com modelo de avaliação para efeito fixo medindo a diferença entre as médias para dados contínuos. Para dados dicotômicos foi utilizado o método de Mantel-Haenszel de efeito fixo para cálculo das razões de chance (Odds-Ratio) quanto a porcentagem de casos submetidos a intervenção pudessem ter sido melhor ou pior.

5 RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente 1131 artigos, destes, 75 estudos duplicados e 1026 que não atendiam os critérios de inclusão foram excluídos. Considerou-se elegíveis para análise 30 artigos completos. Foram enviadas mensagens eletrônicas para seis autores, solicitando que remetessem os dados completos dos estudos. Apenas um respondeu⁽³⁰⁾. Após leitura completa dos artigos a amostra final foi de 21 artigos (7 artigos que utilizaram laser vermelho e 14 artigos que fizeram uso do laser infravermelho). O fluxograma de busca, seleção e amostra final dos estudos (Figura 5.1) permite acompanhar os motivos das exclusões e o percurso do processo de revisão.

Figura 5.1 - Fluxograma do processo de busca nas bases de dados, resultados e razões de exclusão.

Fonte: a autora.

Dos 21 estudos incluídos, 9 foram conduzidos na Turquia, 4 no Brasil, 2 no Iran, 2 na Índia, 1 nos Estados Unidos, 1 na Coreia, 1 na Itália e 1 multicêntrico Estados Unidos e Turquia. As características dos estudos foram sumarizadas em duas tabelas: Tabela 5.1 relativa às intervenções por laser vermelho e Tabela 5.2 relativa às intervenções por laser infravermelho.

5.1 FOTOBIMODULAÇÃO POR LASER VERMELHO

Na tabela 5.1 se concentram os estudos que utilizaram o comprimento de onda vermelho entre 588 – 685nm, usaram o laser GaAlAs^(8, 10, 13, 14) e o laser de diodo^(7, 11, 30), em estudos controlados^(7, 8, 11, 13, 14) e autocontrolados^(10, 30) para o reparo de enxertos gengivais e avaliando áreas doadoras de ferida na mucosa.

Todos os estudos, apesar de nem sempre apresentarem resultados significativos para o laser, na conclusão expressavam que os desfechos foram melhores no lado irradiado.

Três artigos relatam registros em portais de ensaios clínicos^(8, 14, 30), apenas um⁽¹³⁾ referiu ter seguido as recomendações *Consolidated Standards of Reporting Trials* - CONSORT (<http://www.consort-statement.org>).

Quanto a posologia para o laser vermelho a maioria dos estudos aplica a cada 24^(7, 8, 11, 13, 14) ou 48 horas^(10, 30) até um total de 7 dias pós-operatório, no modo contato e de forma pontual. A quantificação do número de pontos de irradiação variou de 2 a 5 pontos de irradiação, por sessão.

Quanto a potência, a maioria utilizou 30mW^(8, 13, 14) e 200mW em um único estudo⁽³⁰⁾. Quanto a densidade de energia por ponto variou entre 3J/cm²^(8, 13) a 30J/cm²⁽¹⁴⁾, destacando os que utilizaram 4J/cm²^(7, 10, 11, 30) e 15J/cm²⁽¹⁴⁾.

Os períodos de mensuração foram distintos entre os estudos, mas observou-se uma predominância de avaliação durante 7, 14 e 21 dias^(10, 11, 13, 14) no período pós-operatório. Alguns estudos^(7, 8) realizaram apenas avaliações mensais (3, 6, 9, 12 e 24 meses). Os métodos de avaliação eram compostos por avaliação clínica do reparo por exame clínico e imagens fotográficas^(8, 10, 11, 30), avaliação de imagens por programas computacionais e gráficos de aferição (tipo Image J – NIH) da área de epitelização^(8, 10, 11, 30), níveis de dor por escala visual

analógica (EVA), qualidade de vida, quantidade de analgésico ingerido, parâmetros periodontais como profundidade de bolsa, índice de sangramento, inserção gengival do retalho transplantado ^(7, 8, 10).

Tabela 5.1 - Características gerais dos estudos empregando laser vermelho de 588-685nm

Estudo	Tipo de Estudo e Condição Clínica	Tipo de laser	Comprimento de Onda	Controle	Posologia	Parâmetros do laser	Períodos de Mensuração	Métodos de Avaliação	Resultados
Amorim et al., 2006.	Autocontrolado cego (n=20) Gingivectomia	GaAIAs	685 nm	Não irradiado	T0, 24 h, 3 e 7 dias PO	50mW, 4J/cm ² , 80s, modo contínuo	Pré e imediatamente PO, 24 h, 7, 14, 21, 28 e 35 dias PO.	Imagens, CT, contorno do tecido e Ferida GQ; GA; PS	Parâmetros clínicos: Grupo laser melhor, com exceção no PO imediato e 24h. Avaliação Biométrica: GQ e GA: NS; PS (dias 21 e 28) melhores resultados no grupo controle.
Dias et al., 2015.	Paralelo, Duplo-cego (n=32) Área doadora de Enxerto livre	GaAIAs	660 nm	Sham	T0, diariamente por 7 dias	30mW, 3J/cm ² e 4s, 5 p.	7, 14, 45, e 60 dias PO. ET: T0 e 90 dias PO.	ARR; Ferida; CT; ET; D.	ARR: Grupo laser apresentou diferença estatística nos dias 14 e 45. CT, ET e D: NS.
da Silva Neves et al., 2016.	Paralelo, Duplo-cego (n=51) Área doadora de Enxerto livre	GaAIAs	660 nm	Sham	T0, diariamente por 6 dias	G30: 30mW, 15J/cm ² , 15s, 2 p. G60: 30mW, 30J/cm ² , 30s, 2 p.	ARR e TC: 7, 14, 30, 45, e 60 dias PO; ET: T0 e 90 dias PO. D: 7, 14, 45 e 60 dias PO.	ARR; TC; ET; D.	ARR e ET, D: NS TC: G30 e G60 apresentaram diferença estatística quando comparado ao Sham.
Heidari et al., 2017.	Autocontrolado, Triplo-cego, placebo-controlado (n=12) Área doadora de Enxerto livre	Laser de diodo (NE)	660 nm	Sham	T0, 1, 2, 4 e 7 dias	200mW, 4J/cm ² , 4s, 8 p., modo contínuo	EpAD: 7, 14, 21 e 30 dias PO; CR: 1, 2, 7, 14, 21, 30 e 45 dias PO; D: 8 h PO e diariamente até 12 dias PO.	EpAD; RC; D;	EpAD e RC: grupo laser apresenta melhores resultados. D: NS
Ozcelik et al., 2008.	Estudo piloto controlado (n=20) Gingivoplastia	Laser de diodo (NE)	588 nm	Sham	Diariamente por 7 dias	120 mW, 4J/cm ² , 5 min., modo contínuo	T0, 3, 7 e 15 dias PO.	solução de coloração + F	Grupo laser apresenta melhores resultados
Ozturan et al., 2011.	Controlado (n=10, 74 cirurgias) Avanço coronário de retalho	Laser de diodo (NE)	588 nm	Sham	T0; Após a sutura; diariamente por 7 dias	120mW, 4J/cm ² , 5min, em contato, modo contínuo	3, 6, 9 e 12 meses PO.	PRG, LRG, PD, NI e LTQ	O grupo laser apresentou melhores resultados quanto a cobertura da raiz.
Santamaria et al., 2017.	Paralelo, duplo-cego (n=40) Avanço coronário de retalho	GaAIAs	660 nm	Sham	T0, diariamente por 7 dias	30mW, 3J/cm ² , 4s, 5 p., em contato, modo contínuo	T0, 6, 12 e 24 meses PO.	IP; ISSB; SS; PS; NI; RG; RGR; LTQ; ET; AE	NS

Fonte: a autora.

T0 –PO imediato; h – horas; PO – Pós-operatório; mW – potência; J/cm² – densidade de energia; p. – ponto; s – segundos; NS – Não Significativo; NE- Não especificado. Todas as potências foram expressas na mesma unidade de medida mW. ARR - Área Remanescente do Reparo, CT - Cor do Tecido; D - Dor; ET – Espessura do Tecido; GQ - gengiva queratinizada; GA - Gengiva Aderida; PS - Profundidade de Sondagem; EpAD - Epitelização da Área Foadora; RC- Reparo Clínico; ACR - Avaliação Clínica do Reparo; F – fotografias; IP - Índice de placa; ISSB - Índice de Sangramento no Sulco Bucal; SS - Sangramento à Sondagem; NI - Nível de inserção clínica de sondagem; AE - Avaliação Estética; RG – Recessão Gingival; RGR - Recessão Gingival Relativa; LTQ - Largura do tecido queratinizado; PRG- Profundidade da Recessão Gingival; LRG - Largura da Recessão Gingival.

5.2 FOTOBIMODULAÇÃO POR LASER INFRAVERMELHO

Os estudos que utilizaram o comprimento de onda infravermelho (Tabela 5.2) se encaixam entre 810-1064nm. A maioria empregou a fonte de GaAlAs^(6, 12, 17, 42, 43) e laser de diodo^(29, 37, 44, 45), seguidos por Nd:YAG^(26, 40) e InGaP⁽³¹⁾. Quanto ao delineamento foram controlados^(26, 29, 40, 42, 45) ou autocontrolados^(6, 17, 31, 43, 44). O laser foi aplicado para o reparo de enxertos gengivais e avaliando áreas doadoras e receptoras de tecido mole.

Quanto a posologia a maioria dos estudos aplica a cada 24 ou 48 horas^(12, 26, 29, 37, 40, 45), até um total de 7 dias pós-operatórios, no modo contato e pontual. Com exceção de três estudos, um deles realizou apenas uma aplicação no pós-operatório nas primeiras 24 horas⁽⁴²⁾, outro em que realizou aplicação pré-operatório e imediatamente após⁽⁶⁾ e o terceiro fez duas aplicações uma em 24 horas e a segunda após 7 dias⁽⁴³⁾.

Três artigos relatam registros em portais de ensaios clínicos^(31, 45, 46) e, outros 3 utilizaram os guias de reporte como os Padrões consolidados de relatórios de ensaios do inglês *Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT* (www.consort-statment.org)^(17, 26, 29).

Quanto a potência a faixa de variação foi ampla de 50mW⁽³⁷⁾ e 3000mW⁽¹²⁾, assim como densidade de energia entre 1,6J/cm²⁽²⁶⁾ a 187,5 J/cm²⁽⁴⁶⁾, com aplicações desfocadas^(26, 29, 40), de modo contínuo^(6, 17, 42) ou ambas^(12, 31, 43-46).

A maioria dos estudos fez a mensuração durante os primeiros 7 dias. Alguns avaliaram quinzenalmente e/ou mensalmente. Utilizaram métodos de avaliação como o teste de peróxido (H₂O₂), avaliação clínica do reparo interpretações de imagens fotográficas, avaliação das imagens digitalizadas por programas gráficos computacionais, avaliação do índice de reparo tecidual (Landry Index)^(12, 44), parâmetros periodontais como profundidade de bolsa, índice de sangramento, inserção gengival do retalho transplantado^(31, 37, 40, 43) e avaliações bioquímicas dos fluidos^(26, 31, 40).

Tabela 5.2 - Características gerais dos estudos empregando laser infra vermelho de 808-1064nm

Estudo	Tipo de Estudo e Condição Clínica	Tipo de laser	Comprimento de Onda	Controle	Posologia	Parâmetros do laser	Períodos de Mensuração	Métodos de Avaliação	Resultados
Choung et al., 2019.	Duplo-cego (n=16) Extração de 3º molar	LLLT	915 nm	Sham	T0, 24h e 7 dias	500mW, 187.5J/cm ² , modo contínuo, desfocado (1cm)	1, 7 e 14 dias PO.	Eritema e Edema, Dor e Deiscência	NS
Doğan et al., 2016.	Controlado, prospectivo (n=33) Defeito de Furca	Nd:YAG	1064 nm	Não irradiado	T0, 1, 2, 3, 5 e 7 dias PO	100mW, 3J/cm ² , 300s, desfocado (1cm)	T0 e 3 e 6 meses PO.	PS; LS e NI; Análises Bioquímicas	Melhores resultados no grupo laser
Isler et al., 2018.	Cego, controlado, prospectivo, paralelo (n=36) Área doadora de Enxerto livre	Laser de Diodo	970 ± 15nm	Ozônio / Laser / Controle	T0, 1, 3 e 7 dias PO	2000mW, 5.25J/cm ² , 6s, 5 p., desfocado (1cm).	ARF: 1, 3, 7 e 14; D: 1, 2, 3, 7, 14 e 30.	ARF e D	NS
Kahraman et al., 2017.	Autocontrolado, cego (n=60) Extração de 3º molar	GaAlAs	830nm	L. Trans (A)/ L. Intra (B) / Sham	Imediatamente e antes e após a extração	63mW, 3 J/cm ² , 10.0 Hz, 15 s, modo contínuo	D: diariamente até 7 dias PO. PC: 7º dia PO	D e PC	NS
Ustaoglu et al., 2017.	Unicêntrico, duplo-cego, prospectivo (n=40) Área doadora de Enxerto livre	GaAlAs	940nm	Sham	T0, 3, 5 e 7 dias após a cirurgia	3000mW, 8.6J/cm ² , 8 s, modo contínuo, desfocado (1mm)	IL e Teste de H ₂ O ₂ : 3, 7, 14 e 21 dias. D: 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias. ET: T0 e no 1º mês.	IL e Teste de H ₂ O ₂ ; D; S; CTP, CC, ET, e número de analgésicos.	IL Escores mais altos no grupo teste, Teste de H ₂ O ₂ : grupo teste melhor no dia 14. S: menor no grupo teste; CTP: NS CC: maior no grupo teste nos 3 primeiros dias
Keskiner et al., 2018.	Paralelo, duplo-cego (n=30) Área doadora de Enxerto livre	Nd:YAG	1064nm	Sham	Imediatamente e antes da cirurgia, 1, 2, 3 e 4 dias PO	250mW, 1,6J/cm ² , 10 s. Varredura, desfocado (1cm)	FFP: dias 7 e 12; ET; e AFP	FFP, ET, AFP.	FFP: Apresentou melhores resultados, exceto nos dias 7 e 12. ET e AFP: NS
Lafzi et al., 2019.	Duplo-cego (n=12) Área doadora de Enxerto livre	Laser de diodo	808nm	Sham	T0, 3, 5 e 7 dias PO	50mW, 15J/cm ² , 30 s.	RFD: dias 7, 14 e 21. CC: T0 e 30 dias PO. D: 3h, 24h e 7 dias IPer: imediatamente antes e 30 dias após.	RFD; CC; D; IP	RFD e CC: grupo laser apresentou melhores resultados. IPer: NS.

Fonte: a autora.

T0 – PO imediato; h – horas; PO – Pós-operatório; mW – potência; J/cm² – densidade de energia; p. – ponto; s – segundos; NS – Não Significativo.; RS- Resultado Significativo. Todas as potências foram expressas na mesma unidade de medida (mW). RSAC - Retalho Semilunar Avançado coronal mente; PS- Profundidade da Sondagem; ARF – Área Remanescente da Ferida; LS – Largura da Sondagem; NIC – Nível de Inserção Clínica; D – Dor; PC – Parâmetro Clínico; ET – Espessura do Tecido; IL - Índice de Landry; S – Sangramento; CTP - Consistência do tecido palatino; CC - correspondência de cor; FFP - Fluido da Ferida do Palato; AFP - Área da Ferida Palatal; RFD - Reparo da Ferida da Área Doadora; IPer - Índices periodontais; AS – Área de superfície, SS - Sangramento à Sondagem; IG - Índice Gengival; IP - Índice de Placa; CAD – Características da Área Doadora; PRG- Profundidade da Recessão Gengival; LRG - Largura da Recessão Gengival; Ep – Epitelização; Ed - Edema, Er – Eritema.

continua

Conclusão

Estudo	Tipo de Estudo e Condição Clínica	Tipo de laser	Comprimento de Onda	Controle	Posologia	Parâmetros do laser	Períodos de Mensuração	Métodos de Avaliação	Resultados
Lingamaneni S et al., 2019.	Autocontrolado, duplo-cego (n=10) Gingivectomia e Gingivoplastia	Laser de diodo (NE)	810nm	Sham	T0, 3, 7 e 14 dias PO	100mW, 5min, desfocado, modo contínuo	Imediatamente após a cirurgia, 3, 7 e 14 dias PO	IL e AS	Grupo laser apresentou melhor resultado no dia 14.
Ozcelik O et al., 2016.	Paralelo (n=52) Área doadora de Enxerto livre	GaAIAs	810nm	Bisturi + Sham	Após a cirurgia - T0	100mW, 4J/cm ² , 5min, modo contínuo	PC: 1 sem antes da cirurgia e 6 m PO. CAD, D: dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7; 1º, 3º e 6º meses após a cirurgia.	PC; CAD,	NS
Pamuk F et al., 2017.	Autocontrolado (n=30) Periodontite crônica	InGaP	940nm	Sham	T0, 2 e 7 dias PO	300mW, 3,41J/cm ² , 20s, desfocado (15mm), modo contínuo	PC: T0 e dia 30. Análises Bioquímicas: T0, dias 7, 14 e 30.	SS, NI, IG, IP, PS Análises Bioquímicas	NS
Sanz-Moliner JD et al., 2013.	Cego, autocontrolado (n=13) Periodontite crônica	GaAIAs	810 ± 20nm	RWM + Sham	Após a cirurgia - T0	100mW, 4J/cm ² , modo contínuo	7 dias PO	Resposta tecidual, Cor e D	Resposta tecidual: grupo laser apresentou melhores resultados. Cor e D: NS.
Singh N et al., 2015.	Autocontrolado (n=10, 40 cirurgias) Retalho Semilunar Avançado coronalmente	GaAIAs	810nm	Placebo (Não reportado)	T0 e 7 dias PO	300mW, 4J/cm ² , 10s, desfocado (1cm), modo contínuo	T0 e 6 meses PO	PRG; LRG; NIC ARF	PRG, LRG, NIC e ARF: RS; Grupo laser melhor recobrimento da raiz.
Yildiz MS et al., 2019.	Controlado, paralelo (n=30) Área doadora de Enxerto livre	Laser de diodo(NE)	810nm	Sham	T0 e 1, 3, 7 e 14 dias PO	100mW, 6J/cm ² , 60s, desfocado, modo contínuo	Ep; Ed; Er.: dias 7, 14, 21 e 28 dias PO. D: 1, 2, 3, 4, 5, 6, e 7 dias. CAD: T0 e 1, 3 e 6 meses após a cirurgia.	Ep; Ed; Er.: da área receptora; D e CAD	Ep. e Ed.: NS. Eritema: maior no grupo controle no dia 21. D: menor no grupo laser. CAD: grupo laser apresentou melhores resultados.
Scarano A et al., 2021.	Autocontrolado, boca dividida. (n=20) Remoção de 3º Molar	Nd:YAG	1064nm	FBM Não realizada	T0, 3, 5 e mais 2 vezes por semana durante 2 semanas.	1000mW, 10Hz, desfocado (1cm)	Ed e D: 2, 4, 6 e 14 / Coleta de exemplar de tecido mole: 22 dias PO.	Histomorfometria e imunohistoquímica	A FBM acelera o processo de reparo em tecido mole após exodontias de 3º molar inferior.

Fonte: a autora.

T0 – PO imediato h – horas; PO – Pós-operatório; mW – potência; J/cm² – densidade de energia; p. – ponto; s – segundos; NS – Não Significativo.; RS- Resultado Significativo; NE – não especificado. Todas as potências foram expressas na mesma unidade de medida (mW). RSAC - Retalho Semilunar Avançado coronalmente; RWM - Retalho de Windman Modificado; PS- Profundidade da Sondagem; ARF – Área Remanescente da Ferida; LS – Largura da Sondagem; NIC – Nível de Inserção Clínica; D – Dor; PC – Parâmetro Clínico; ET – Espessura do Tecido; IL - Índice de Landry; S – Sangramento; CTP - Consistência do tecido palatino; CC - correspondência de cor; FFP - Fluido da Ferida do Palato; AFP - Área da Ferida Palatal; RFD - Reparo da Ferida da Área Doadora; IPer - Índices periodontais; AS – Área de superfície, SS -Sangramento à Sondagem; IG - Índice Gingival; IP - Índice de Placa; CAD – Características da Área Doadora; PRG- Profundidade da Recessão Gingival; LRG - Largura da Recessão Gingival; Ep – Epitelização; Ed - Edema, Er – Eritema.

5.3 RISCO DE VIÉS

Na figura 5.2 pode-se observar que mais de 70% dos artigos selecionados apresentam um baixo risco de viés. O gráfico mostra a análise de critérios como a presença, ausência e forma de randomização (viés de seleção), forma e determinação de alocação dos participantes (viés de seleção); cegamento dos participantes (viés de desempenho), dos avaliadores e de operadores (viés de detecção); se existia menção clara do número amostral inicial e final e a razão de não seguimento ou de exclusão de participantes (viés de atrição e reporte). Em outros vieses foram consideradas a menção de financiamento e de aprovação pelo comitê de Ética institucional.

A Figura 5.3 permite identificar quais os vieses foram avaliados em cada artigo. Dentre os estudos, 4 deles não realizaram randomização ou não mencionaram se ela foi realizada^(10, 37, 44, 46), 8 artigos foram avaliados como tendo baixo risco em todos os critérios avaliados^(6-8, 12-14, 26, 30), risco moderado foi relacionado a viés de desempenho⁽²⁹⁾, viés de detecção^(17, 29, 42, 43), viés de atrito^(37, 40, 42) e viés de reporte^(11, 31, 37, 40, 44, 45).

5.3.1 Níveis de Viés

Figura 5.2 - Risco de viés global entre os artigos considerando cada critério de viés

Fonte: a autora.

Figura 5.3 - Risco de viés apresentado individualizado.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amorim et al 2006	+	+	+	+	+	+	+
Choung et al 2019	+	?	+	+	+	+	?
da Silva Neves FL et al. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Dias SB et al. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Doğan GE et al. 2016	?	+	+	+	?	?	+
Heidari M et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Isler SC et al. 2018	+	+	?	+	+	+	+
Kahraman SA et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Keskiner I et al. 2016	+	+	+	+	+	+	+
Lafzi A et al. 2019	+	+	+	+	?	?	+
Lingamaneni S et al 2019	+	+	+	?	+	?	+
Ozcelik O et al. 2016	+	+	+	?	?	+	+
Ozcelik O et al 2008	+	+	+	+	+	?	+
Ozturan S et al. 2011	+	+	+	+	+	+	+
Pamuk F et al. 2017	+	+	+	+	+	?	+
Santamaria MP et al. 2017	+	+	+	+	+	+	+
Sanz-Moliner JD et al. 2013	+	+	+	?	+	+	+
Scarano et al. 2021	+	+	?	+	?	?	+
Singh N et al. 2015	+	+	+	?	+	+	+
Ustaoglu G et al., 2017.	+	+	+	+	+	+	+
Yildiz MS et al. 2019	+	+	+	+	+	?	+

Fonte: a autora.

5.4 COMPARAÇÕES – NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

Dos 21 estudos selecionados, quatro foram eleitos para comparação, sendo dois do laser vermelho e dois do infravermelho. Considerou-se a semelhança entre o delineamento dos estudos, a metodologia e critérios de avaliação. As figuras 5.4 e 5.5 mostram os gráficos de floresta (*forest-plot*) obtidos. Para o laser vermelho com a energia dentre 15 e 30J/cm², considerando o reparo entre 7 e 14 dias. Em 7 dias (Figura 5.4 - A) o laser vermelho não mostrou evidência no reparo da área remanescente da ferida doadora; em 14 dias (Figura 5.4 - B) a intervenção do laser vermelho também não mostrou evidência em melhorar o reparo da ferida doadora. A heterogeneidade dos estudos variou de 64 a 90%.

Figura 5.4 - *Forest-plot* de comparação de desfecho: Reparo tecidual da área remanescente da ferida doadora após intervenção Laser Vermelho (660nm) 15 a 30J/cm². em 7 dias (A) e em 14 dias (B).

Fonte: a autora.

No infravermelho foram realizadas comparações em 14 e 21 dias e o laser infravermelho com energia de 15 a 25 J/cm², não mostrou evidência em alterar significativamente a melhora do reparo (em porcentagem) a ferida da mucosa. A heterogeneidade dos estudos variou de 0 a 3%.

Figura 5.5 - *Forest-plot* de comparação de desfechos: Reparo tecidual da área remanescente da ferida doadora após intervenção infra vermelho (808-970nm) 15 a 30J/cm². Em 14 dias (A) e em 21 dias (B).

Fonte: a autora.

6 DISCUSSÃO

O intuito do estudo foi avaliar os resultados da fotobiomodulação no reparo de mucosa oral após realização de cirurgia odontológica. Com o objetivo de buscar possíveis evidências de que a fotobiomodulação influenciasse um melhor reparo do tecido mucoso oral. Deste modo, a partir da avaliação dos artigos selecionados e sintetizando os desfechos observados, notou-se que muitos estudos concluíram que os lados irradiados apresentaram resultado igual ou superior.

Ao avaliarmos a origem dos artigos, observamos uma maior predominância de estudos desenvolvidos na Ásia e na América do Sul. Acreditamos ser devido tanto ao perfil dos pesquisadores, bem como a linha de pesquisa de cada um. Em escolas de alguns países da América do Norte e alguns da Europa parecem mais céticos em desenvolver ensaios clínicos com alternativas terapêuticas. Enquanto no Brasil e na Ásia parece haver uma maior inclinação em se buscar alternativas terapêuticas ou adjuvantes, como o uso do laser.

O delineamento do estudo e elaboração de metodologia deve ser uma etapa realizada com bastante cautela. Ensaios clínicos que atendam guias de reporte, como o CONSORT, e que sejam submetidos a registros em plataformas públicas, demonstram maior transparência metodológica e evitam repetições de ensaios. Além disso, seus parâmetros de aplicações clínicas são avaliados com muito maior credibilidade e podem nortear a elaboração de estudos futuros. Ressalta-se aqui que os estudos incluídos nesta revisão que o fizeram (45% deles), foram apontados como tendo um baixo risco de viés.

A FBM tem ampla indicação clínica na odontologia, mas ainda não se tem um consenso a respeito dos parâmetros clínicos. Dos estudos eleitos a maioria se refere a procedimentos cirúrgicos periodontais, gengivectomias, recobrimento de exposições radiculares por avanço de retalho mucoso e reparo da área doadora de enxertos livre em cirurgia periodontal. Na área da cirurgia oral e maxilofacial três estudos de irradiação com infravermelho pós exodontia de terceiros molares, comentam sobre reparo de ferida. Isso provavelmente aconteceu pois na área de cirurgia bucomaxilofacial estudos que usam o laser

geralmente avaliam desfechos como edema, trismo e dor. Desfechos estes que apresentam dificuldades de aferição por certo grau de subjetividade, mas que de uma forma ou outra iriam refletir no reparo da mucosa. No entanto, não há referência exclusiva para a análise do reparo de mucosa de recobrimento alveolar. Como a proposta foi avaliar parâmetros de irradiação laser com desfecho primário no reparo da mucosa o resultado mostrou uma carência de avaliação desse desfecho.

Optamos por agrupar os estudos naqueles que utilizaram o laser vermelho ou o infravermelho considerando as diferentes profundidades que cada um alcança por comprimentos de onda e ações diferentes, ainda que os dois realizassem a FBM. Deve-se levar em consideração que os efeitos da fotobiomodulação possuem uma diferença no efeito terapêutico, pois comprimentos de onda na faixa de 500nm e 700nm são adequados para tratar traumas de tecidos superficiais, enquanto comprimentos de onda entre 800nm e 1000nm são adequados para lesões de tecidos mais profundos^(1, 2).

Vimos que as intervenções de FBM foram em um intervalo de 24 a 48 horas, o que é bastante razoável para o momento que o processo de reparo está ocorrendo. Portanto, como nas intervenções medicamentosas analgésicas e anti-inflamatórias pós-operatórias o que se quer é modular o processo inflamatório nas primeiras fases. Depois deste período a intervenção terapêutica pode prejudicar ou inibir o processo de reparo. E deve se estar atento sempre para a quantidade de energia que será aplicada em períodos mais longos^(1, 32). A escolha por aplicações em múltiplas sessões faz sentido se não for utilizada uma densidade de energia muito alta, pois pequenas doses podem estimular as respostas celulares de divisão e diferenciação^(2, 9, 32, 33).

A variabilidade da potência, entre 30mW e 200mW (nas intervenções com laser vermelho) e entre 50mW e 3000mW (com o laser infravermelho), apresentada nos diversos estudos, dificulta estabelecer protocolos terapêuticos para a mesma condição clínica. Deve ser considerado que essa variação está intimamente relacionada com o tipo de aparelho de laser utilizado. Distintas necessidades e indicações clínicas implicam em diferentes tipos de aparelhos e em variados parâmetros clínicos. Sugerimos que os estudos que apresentaram os melhores resultados e foram melhor desenhados sejam replicados para a

mesma condição utilizando uma amostra maior ou que possibilite a combinação de dados de forma homogênea por uma meta-análise.

Da mesma forma, podemos discutir a variabilidade da densidade de energia. Vimos que os estudos que empregaram menor potência e menor densidade de energia obtiveram resultados terapêuticos melhores quando das intervenções pelo laser em ambos os comprimentos. Alguns estudos que mantiveram os parâmetros menores de potência e energia não obtiveram sucesso para a terapêutica porque incluíram um braço no ensaio clínico que utilizava uma terceira intervenção, o que confundiu a avaliação dos desfechos.

Alguns estudos não especificaram o que foi utilizado no grupo controle. Acreditamos que simulações (Sham) sejam mais adequadas para servir como controle do que simplesmente não irradiar ou usar uma outra intervenção, o que também pode levar a fatores de confusão ao se comparar resultados, como visto no estudo de Isler et al.⁽²⁹⁾ que utilizou em um braço do estudo aplicações de ozônio e Ozcelik et al.⁽⁴²⁾ que incluiu um grupo com laser cirúrgico.

Salientamos a ideia de que o lado controle em um ensaio clínico envolvendo a terapêutica pelo laser deva ser inerte de respostas. Os controles devem apresentar simulações de aplicação, em todos os sentidos principalmente se existirem desfechos subjetivos e/ou centrados no paciente. O paciente deve sentir a simulação da intervenção teste com todas as suas variáveis: tempo, sons, posicionamento das pontas. Além disso, não devem existir procedimentos ou irradiações que sabidamente possam interferir na resposta reparadora dos tecidos.

O mascaramento de participantes e de avaliadores dos resultados deve ser uma preocupação nos ensaios clínicos especialmente aqui, para se mostrar a verdadeira ação da irradiação laser vermelho ou infravermelho nas respostas teciduais. O operador em si, pode não estar cego ao procedimento, no entanto ele não poderá ser o avaliador do desfecho. Estas premissas podem por muitas vezes representar um custo maior ao estudo, seja financeiro e/ou operacional, mas a coleta dos dados pós operatórios deve ser feita sem conflitos de interesse para possibilitar maior credibilidade aos resultados e na própria avaliação da eficácia da intervenção.

Métodos de avaliação com foco no reparo em si foram um tanto subjetivos, pois nem todos utilizaram ou mencionaram o uso de Índices, como o

Índice de Landry ou a utilização de escalas validadas. A deficiência destes, leva a presença de fatores de confusão. Portanto, a não utilização de escalas objetivas validadas para avaliar o reparo da mucosa pode ser identificada como uma limitação nos estudos. As medidas avaliativas, mais comuns, presentes nos estudos foram a escala do Índice de Reparo de Landry, profundidade de sondagem, mensuração de bolsa, programas computacionais que avaliem a imagem com dados contínuos.

A ausência de escalas validadas que mostrem de forma mais objetiva como se avaliar o reparo, especialmente nas feridas pós-exodontia leva a necessidade de se criar instrumentos de aferição do estágio de reparo.

A maioria dos trabalhos apresentou baixo risco de viés. Tratam-se de estudos recentes (2006 a 2021) mas que ainda apresentam uma heterogeneidade metodológica muito grande, o que não permitiu selecionar muitos deles para comparação. Consideramos que esse foi um fator que prejudicou estabelecer um nível de evidência para a utilização da fotobiomodulação indicada para o reparo da mucosa oral. O alto risco de viés estava relacionado ao desvio de seleção, relacionados a não descrição adequada de como foi realizada a sequência randômica e a alocação de pacientes, o que provavelmente ocorreu em decorrência do baixo número da amostra ou a condições clínicas muito específicas observado em alguns estudos.

Quanto ao período de mensuração do desfecho, teve pouca variação e reflete o que normalmente estaria ocorrendo no observado durante o processo de reparo. Entre 7 e 14 dias é esperado que mucosa tenha recoberto senão toda a extensão da ferida cirúrgica quando repara por primeira intenção ou, pelo menos parte da ferida cirúrgica, em feridas de reparo por segunda intenção. Por se tratar de feridas periodontais há necessidade de um maior período de avaliação pós operatória do que para o reparo de uma mucosa em ferida pós-exodontia por esse motivo alguns autores se dedicaram a observar por mais semanas e meses.

Dos 21 estudos incluídos, 4 deles puderam ser comparados: dois a dois. Dois estudos do laser vermelho e dois do infravermelho; em intervalos de avaliação de 7 a 14 dias e 14 a 21 dias, respectivamente. Não foi possível mostrar evidência de que o laser possa favorecer o reparo da mucosa nos

parâmetros avaliados. Apesar de possível, não é usual combinarmos apenas dois estudos em uma meta-análise quando conseguimos resgatar diversos outros que utilizaram a mesma intervenção. A justificativa ao número pequeno de comparações reside no nível baixo de subsídios para que possibilitasse a avaliação mais minuciosa e uma maior equidade de delineamento entre eles. Agrupamos considerando o tipo de intervenção e os intervalos de tempo (semanais) mais comuns de avaliações pós operatórias que fazemos na prática clínica. Nas possíveis comparações para o laser vermelho não houve forte evidência de que em 7 dias ele favorecesse o reparo da área remanescente da ferida mucosa doadora. E, em 14 dias a não evidência ficou ainda mais clara. Acreditávamos que talvez o laser vermelho implicaria um benefício ao reparo em 7 dias, pois há uma resposta inflamatória ainda a ser modulada na mucosa, então o laser poderia mostrar algum efeito. Em 14 dias, o reparo da mucosa na maioria das vezes em pacientes normoreativos já deve ter acontecido assim resultados visíveis da FBM seriam improváveis. O mesmo pode ser interpretado para o laser infravermelho. Lembrando que em 21 dias apenas os tecidos mais profundos poderiam de alguma forma mostrar efeitos que dificilmente poderiam ser interpretados clinicamente.

Neste sentido, os estudos de Scarano et al.⁽³⁹⁾ objetivaram analisar este aspecto para tentar entender o que poderia acontecer na histologia do tecido mucoso após a realização de FBM. O estudo, questionável do ponto de vista ético, em nosso julgamento, fez análises histomorfológicas e imuno-histoquímicas dos tecidos após um período de 22 dias. E, mostraram que a aplicação de FBM nos parâmetros utilizados estimulou o melhor reparo e a melhor vascularização. O desfecho secundário de dor pós-operatória avaliado no estudo também não pode ser considerado robusto pela baixa amostra do ensaio.

A baixa amostragem populacional nos estudos é fator limitante na maioria dos ensaios clínicos que avaliam esta intervenção. Selecionar defeitos periodontais específicos no intuito de padronizar a amostra contribuiu para a limitação da amostra.

Devemos lembrar ainda que nossa pergunta focal não teve como propósito avaliar as respostas teciduais de reparo mucoso em indivíduos não normoreativos ou tecidos acometidos por afecções patológicas para as quais

sabidamente já existem protocolos terapêuticos muito bem padronizados como nas mucosites, para citar apenas um exemplo⁽³⁵⁾. Notoriamente, os efeitos da FBM são claramente percebidos em tecidos que sem terapêutica adjuvante teriam muita dificuldade em se repararem. Aqui, os estudos selecionados envolveram pacientes saudáveis com potencial total de reparação tecidual onde o propósito da FBM era melhorar ou favorecer o que normalmente já iria acontecer.

Muito do descrédito atribuído aos efeitos da FBM para a sua utilização clínica, reside na falta de padronização e da repetição de parâmetros de irradiação que tenham mostrado efeito em estudo piloto ou com pequenas amostras. Assim, estudos que tiveram resultados não-significativos, mas qualitativamente tenham sido interpretados como favoráveis à FBM, deveriam ser repetidos nos mesmos parâmetros com amostras maiores e para a mesma condição clínica. Observamos a necessidade de estudos mais coesos quanto a quantidade de pontos realizados, os parâmetros (potência, densidade de energia e tempo de aplicação) para se diminuir a heterogeneidade e possivelmente os vieses associados. Isso pode ser elucidado na figura 5.4 – B, na qual os dados dos estudos comparados estão totalmente opostos. Ainda que o estudo de Dias SB et al. 2015 tenha sido avaliado como tendo um baixo risco de viés, possui um peso amostral baixo. Deste modo, apesar de seus resultados favorecerem o grupo teste, esse é um dado que se questiona a evidência devido ao número pequeno da amostra, não nos permitindo, portanto, extrapolar com confiança o que os autores identificaram. Ainda avaliando os *forest plot*, na figura 5.5, tem-se a presença de prismas alongados e isto está relacionado ao fato de os intervalos de confiança serem muito amplos o que é intimamente ligado à alta heterogeneidade observada e interferindo na evidência dos estudos.

O cegamento dos participantes ou operadores, randomização, alocação, métodos de avaliação, períodos de avaliação e até a seleção do método de aferição do desfecho devem seguir recomendações uniformes para que se consiga demonstrar evidências da FBM para o reparo de mucosa em feridas pós-operatórias.

7 CONCLUSÃO

Nos limites desta revisão não foi possível mostrar evidências de que a FBM favoreça o reparo de ferida cirúrgica em mucosa oral. Além disso, pudemos concluir que os estudos precisam ser cuidadosamente delineados sob o ponto de vista de um ensaio clínico reprodutível e transparente com parâmetros comparáveis entre si e utilizando maiores amostras da população incluindo critérios de aferição de desfechos semelhantes para que se possa verificar a existência de efeito favorecedor da FBM na reparação tecidual pós-operatória da mucosa oral.

REFERÊNCIAS⁴

- 1 Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys.* 2017;4(3):337-61. doi: 10.3934/biophy.2017.3.337.
- 2 Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys.* 1989;56(5):691-704. doi: 10.1097/00004032-198905000-00015.
- 3 Kahraman SA. Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2004;16(2):277-88. doi: 10.1016/j.coms.2004.02.002.
- 4 Tunér J, Hode L. It's all in the parameters: a critical analysis of some well-known negative studies on low-level laser therapy. *J Clin Laser Med Surg.* 1998 Oct;16(5):245-8.
- 5 Hamblin MR. How to write a good photobiomodulation article. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(6):325-6. doi: 10.1089/photob.2019.4648.
- 6 Kahraman SA, Cetiner S, Strauss RA. The effects of transcutaneous and intraoral low-level laser therapy after extraction of lower third molars: a randomized single blind, placebo controlled dual-center study. *Photomed Laser Surg.* 2017 Aug;35(8):401-7. doi: 10.1089/pho.2016.4252.
- 7 Ozturan S, Durukan SA, Ozcelik O, Seydaoglu G, Haytac MC. Coronally advanced flap adjunct with low intensity laser therapy: a randomized controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol.* 2011 Nov;38(11):1055-62. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01774.x.
- 8 Santamaria MP, Fernandes-Dias SB, Araújo CF, Da Silva Neves FL, Mathias IF, Andere NMRB, et al. 2-Year assessment of tissue biostimulation with low-level laser on the outcomes of connective tissue graft in the treatment of single gingival recession: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2017 Dec;88(4):320-8. doi: 10.1902/jop.2016.160391.
- 9 Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B.* 1999 Mar;49(1):1-17. doi: 10.1016/s1011-1344(98)00219-x.
- 10 Amorim JCF, De Sousa GR, Silveira LDB, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 2006 Oct;24(5):588-94. doi: 10.1089/pho.2006.24.588.

⁴ De acordo com Estilo Vancouver.

- 11 Ozcelik O, Cenk Haytac M, Kunin A, Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: A controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol*. 2008 Mar;35(3):250-4. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01194.x.
- 12 Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. Low-level laser therapy in enhancing wound healing and preserving tissue thickness at free gingival graft donor sites: a randomized, controlled clinical study. *Photomed Laser Surg*. 2017 Apr;35(4):223-30. doi: 10.1089/pho.2016.4163.
- 13 Dias SBF, Fonseca MVA, dos Santos NCC, Mathias IF, Martinho FC, Junior MS, et al. Effect of GaAlAs low-level laser therapy on the healing of human palate mucosa after connective tissue graft harvesting: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2015 Aug;30(6):1695-702. doi: 10.1007/s10103-014-1685-2.
- 14 da Silva Neves FL, Silveira CA, Dias SBF, Santamaria M, de Marco AC, Kerbauy WD, et al. Comparison of two power densities on the healing of palatal wounds after connective tissue graft removal: randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2016 Sep;31(7):1371-8. doi: 10.1007/s10103-016-1988-6.
- 15 Bueno NP, Copete IN, Lopes HB, Arany PR, Marques MM, Ferraz EP. Recovering the osteoblastic differentiation potential of mesenchymal stem cells derived from diabetic rats by photobiomodulation therapy. *J Biophotonics*. 2020:e202000393. doi: 10.1002/jbio.202000393.
- 16 Kuffler DP. Improving the ability to eliminate wounds and pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2015 May-Jun;23(3):312-7. doi: 10.1111/wrr.12284.
- 17 Sanz-Moliner JD, Nart J, Cohen RE, Ciancio SG. The effect of an 810-nm diode laser on postoperative pain and tissue response after modified Widman flap surgery: a pilot study in humans. *J Periodontol*. 2013 Feb;84(2):152-8. doi: 10.1902/jop.2012.110660.
- 18 Karu TI, Kolyakov SF. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2005;23(4):355-61. doi: 10.1089/pho.2005.23.355.
- 19 Fernandes AM, Fero K, Driever W, Burgess HA. Enlightening the brain: linking deep brain photoreception with behavior and physiology. *Bioessays*. 2013 Sep;35(9):775-9. doi: 10.1002/bies.201300034.
- 20 Lane N. Cell biology: power games. *Nature*. 2006 Oct; 443(7114): 901-3. doi: 10.1038/443901a.
- 21 Poletini MO, Moraes MN, Ramos BC, Jerônimo R, Castrucci AM. TRP channels: a missing bond in the entrainment mechanism of peripheral clocks throughout evolution. *Temperature (Austin)*. 2015 Dec;2(4):522-34.
- 22 Caterina MJ, Pang Z. TRP Channels in skin biology and pathophysiology. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Dec;9(4). 77. doi: 10.3390/ph9040077.

- 23 Montell C. The history of TRP channels, a commentary and reflection. *Pflugers Arch.* 2011 May;461(5):499-506. doi: 10.1007/s00424-010-0920-3.
- 24 Alves FAM, Marques MM, Cavalcanti S, Pedroni ACF, Ferraz EP, Miniello TG, et al. Photobiomodulation as adjunctive therapy for guided bone regeneration. A microCT study in osteoporotic rat model. *J Photochem Photobiol B.* 2020 Dec;213:112053. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112053.
- 25 do Valle IB, Prazeres P, Mesquita RA, Silva TA, de Castro Oliveira HM, Castro PR, et al. Photobiomodulation drives pericyte mobilization towards skin regeneration. *Sci Rep.* 2020 Nov;10(1):19257. doi: 10.1038/s41598-020-76243-7.
- 26 Keskiner I, Lutfioğlu M, Aydogdu A, Saygun NI, Serdar MA. Effect of photobiomodulation on transforming growth factor- β 1, platelet-derived growth factor-bb, and interleukin-8 release in palatal wounds after free gingival graft harvesting: a randomized clinical study. *Photomed Laser Surg.* 2016 Jun;34(6):263-71. doi: 10.1089/pho.2016.4094.
- 27 Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: A new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci.* 2004 May;3(5):436-50. doi: 10.1039/b311900a.
- 28 Mester A. The history of photobiomodulation: Endre Mester (1903-1984). *Photomed Laser Surg.* 2017 Aug;35(8):393-4. doi: 10.1089/pho.2017.4332.
- 29 Isler SC, Uraz A, Guler B, Ozdemir Y, Cula S, Cetiner D. Effects of Laser Photobiomodulation and Ozone Therapy on Palatal Epithelial Wound Healing and Patient Morbidity. *Photomed Laser Surg.* 2018 Nov;36(11):571-80. doi: 10.1089/pho.2018.4492.
- 30 Heidari M, Paknejad M, Jamali R, Nokhbatolfoghahaei H, Fekrazad R, Moslemi N. Effect of laser photobiomodulation on wound healing and postoperative pain following free gingival graft: a split-mouth triple-blind randomized controlled clinical trial. *J Photochem Photobiol B.* 2017 Jul;172:109-14. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.05.022.
- 31 Pamuk F, Lutfioğlu M, Aydoğdu A, Koyuncuoglu CZ, Cifcibasi E, Badur OS. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of transforming growth factor-beta 1, tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in smoking and non-smoking chronic periodontitis patients: A split-mouth, randomized control study. *J Periodontal Res.* 2017 Oct;52(5):872-82. doi: 10.1111/jre.12457.
- 32 Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response.* 2009 Sep;7(4):358-83. doi: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin.

33 Huang YY, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy - an update. *Dose Response*. 2011;9(4):602-18. doi: 10.2203/dose-response.11-009.Hamblin.

34 Hamzani Y, Chaushu G. Evaluation of early wound healing scales/indexes in oral surgery: A literature review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Dec;20(6):1030-5. doi: 10.1111/cid.12680.

35 He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):7-17. doi: 10.1007/s00431-017-3043-4

36 Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3969-83. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.

37 Lafzi A, Kadkhodazadeh M, Mojahedi SM, Amid R, Shidfar S, Baghani MT. The clinical evaluation of the effects of low-level laser therapy on the donor and recipient sites of the free gingival graft: A case series. *J Lasers Med Sci*. 2019 Fall;10(4):355-60. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2.

38 Pippi R. Post-Surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *Int J Med Sci*. 2017 Jul;14(8):721-8. doi: 10.7150/ijms.19727.

39 Scarano A, Lorusso F, Postiglione F, Mastrangelo F, Petrini M. Photobiomodulation enhances the healing of postextraction alveolar sockets: a randomized clinical trial with histomorphometric analysis and immunohistochemistry. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021 Jan;79(1):57.e1-.e12. doi: 10.1016/j.joms.2020.09.008.

40 Doğan GE, Aksoy H, Demir T, Laloğlu E, Özyıldırım E, Sağlam E, et al. Clinical and biochemical comparison of guided tissue regeneration versus guided tissue regeneration plus low-level laser therapy in the treatment of class II furcation defects: A clinical study. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(2):98-104. doi: 10.3109/14764172.2015.1114637.

41 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

42 Ozcelik O, Seydaoglu G, Haytac CM. Diode laser for harvesting de-epithelialized palatal graft in the treatment of gingival recession defects: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2016 Jan;43(1):63-71. doi: 10.1111/jcpe.12487.

43 Singh N, Uppoor A, Naik D. Semilunar coronally advanced flap with or without low level laser therapy in treatment of human maxillary multiple adjacent facial

gingival recessions: a clinical study. *J Esthet Restorative Dent*. 2015 Nov-Dec;27(6):355-66. doi: 10.1111/jcpe.12487.

44 Lingamaneni S, Mandadi LR, Pathakota KR. Assessment of healing following low-level laser irradiation after gingivectomy operations using a novel soft tissue healing index: A randomized, double-blind, split-mouth clinical pilot study. *J Indian Soc Periodontol*. 2019 Jan-Feb;23(1):53-7. doi: 10.4103/jisp.jisp_226_18.

45 Yildiz MS, Gunpinar S. Free gingival graft adjunct with low-level laser therapy: a randomized placebo-controlled parallel group study. *Clin Oral Investig*. 2019 Apr;23(4):1845-54. doi: 10.1007/s00784-018-2608-6.

46 Choung HW, Lee SH, Ham AR, Lee NR, Kim B, Pang KM, et al. Effectiveness of low-level laser therapy with a 915 nm wavelength diode laser on the healing of intraoral mucosal wound: An animal study and a double-blind randomized clinical trial. *Medicina (Lithuania)*. 2019 Jul;55(8). doi: 10.3390/medicina55080405.

ANEXO A - Registro PROSPERO

**National Institute
for Health Research**

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [How to register](#) | [Service information](#) | [Search](#) | [My PROSPERO](#) | Logout: **Júlia Gomes Lúcio de ...**

Register your review now
Edit your details

ANEXO B - Formulário de Extração de Dados

Citação ou status de publicação:		
Prática Privada:	Universidade/Hospital:	País:

I. Tipo de Estudo:			
II. Tipo de Participantes (prossiga se a etapa I atendeu aos critérios de inclusão): - Período de acompanhamento:			
III. Tipos de intervenções (prossiga se as etapas I e II atenderam aos critérios de inclusão) 1. Princípio ativo: 2. Controle: 3. Posologia: 4. Parâmetros: 5. Sistêmico: ☐ ou Local: ☐ 6. Tamanho da Amostra: Homem: Mulher: Idade/Média: 7. Tipo de Estudo: Longitudinal: ☐ Cross-over: ☐ Boca-dividida ☐ Paralelo ☐ 8. Condições Sistêmicas:			
IV. Tipos de desfechos e avaliação da qualidade			
V. Cálculo do tamanho da amostra: Sim: ☐ Não: ☐ Não é claro: ☐			

VI. Método de randomização: Adequado: ☐ Inadequado: ☐ Não é claro: ☐ Qual foi o método:		
VII. Método de alocação: Adequado: ☐ Inadequado: ☐ Não é claro: ☐ Qual foi o método:		
Cegamento dos Examinadores:	Sim: ☐	Não: ☐ Não é claro: ☐
Cegamento dos Participantes:	Sim: ☐	Não: ☐ Não é claro: ☐
Cegamento dos Operadores:	Sim: ☐	Não: ☐ Não é claro: ☐
VIII. A integralidade o acompanhamento será baseada nas seguintes questões: a. Foi relatado o número de indivíduos participantes no início e após o período de acompanhamento ao final do estudo? Sim: ☐ Não: ☐ b. Todos os pacientes completaram o período de acompanhamento? Sim: ☐ Não: ☐ (Se não, responder o item c) c. Razões de abandonos: d. Número de indivíduos no início do estudo: fim do estudo:		
IX. Risco de Viés: ☐ Baixo ☐ Moderado ☐ Alto		
X. Análise Estatísticas: Adequado: ☐ Sim: ☐ Não: ☐ Não reportado: ☐		
Xi. Validade das conclusões: Adequado: ☐ Inadequado: ☐		
XII. Fonte de Financiamento:		
XIII. Conflito de interesse:		
XIV. Notas:		
XV. Aprovação do Comitê de Ética:		