

Novos Paradigmas da LLLT Sobre o Reparo Ósseo Perimplantar em Estudos Pré-Clínicos e Clínicos: Revisão de Literatura

Fernando Vacilotto Gomes¹, Carlos Eduardo Baraldi², Luciano Mayer³, Marília Gerhardt de Oliveira⁴

¹Cirurgião-dentista. Especialista em CTBMF pela PUCRS. Mestre em Odontologia pela UFRGS, RS, Brasil.

²Cirurgião-dentista. PhD, Professor Associado da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

³Cirurgião-dentista. PhD, Coordenador curso de Implantodontia da AGOR, RS, Brasil.

⁴Cirurgiã-dentista. PhD, Chefe do Serviço de CTBMF, Hospital Cristo Redentor, GHC, Ministério da Saúde, RS, Brasil.

Correspondência

Fernando V Gomes

Av. Independência 1087
90035-077 – Porto Alegre, RS, Brasil
+55 (51) 3377-8103
fernandovg2005@yahoo.com.br

Resumo

O uso dos implantes na cavidade bucal representou um grande avanço na perspectiva de reabilitação do edentulismo tanto parcial quanto total. A reposição dos elementos dentários perdidos por próteses implanto-suportadas possibilitou melhor reabilitação física e maior expectativa psicossocial aos pacientes que até então eram reabilitados com próteses removíveis. O conceito de ósseo integração implica na união entre osso vital e a superfície de um implante, sendo este fenômeno dependente de diversos fatores, dentre eles a morfologia, a composição e as características desta superfície. Os equipamentos emissores da radiação laser são muito utilizados por diferentes profissionais da área da saúde, em especial, para fins terapêuticos. Na Odontologia, seu uso em diferentes comprimentos de onda e em distintas aplicações no campo da saúde bucal possibilitou a aplicação nos mais diversos procedimentos clínicos. Estudos sugerem que a terapia laser de baixa intensidade (LLLT) tem efeito favorável sobre o reparo ósseo em estudos pré-clínicos. Assim sendo, o objetivo deste artigo é realizar uma revisão de literatura visando apresentar novos paradimas sobre a aplicação da LLLT sobre o reparo ósseo perimplantar em estudos pré-clínicos e clínicos.

Palavras-chave: LLLT; Terapia a Laser de Baixa Intensidade; Ósseo integração.

INTRODUÇÃO

O uso dos implantes na cavidade bucal representou um grande avanço na perspectiva de reabilitação do edentulismo tanto parcial quanto total. A reposição dos elementos dentários perdidos por próteses implanto-suportadas possibilitou melhor reabilitação física e maior expectativa psicossocial aos pacientes que até então eram reabilitados com próteses removíveis (ADELL e colaboradores, 1981).

A ósseo integração implica na união entre osso vital e a superfície de um implante. O fenômeno é dependente de diversos fatores, dentre eles a morfologia, a composição e as características desta superfície. Pode ser alcançada e mantida a partir de um adequado procedimento cirúrgico de inserção dos implantes. Deve-se ainda respeitar o tempo de reparo ósseo necessário para a integração implante-osso e a posterior biomecânica de distribuição de forças sobre as peças implantadas (CARLSSON e colaboradores, 1986; BRANEMARK e colaboradores, 1998).

Os equipamentos emissores da radiação laser são muito utilizados por diferentes profissionais da área da saúde, em especial, para fins terapêuticos. Na Odontologia, o uso do laser com diferentes comprimentos de onda e em distintas aplicações no campo da saúde bucal possibilitou a aplicação desta tecnologia nos mais diversos procedimentos clínicos (KUCEROVÁ e colaboradores, 2000; GARCIA-MORALES e colaboradores, 2012). Os efeitos da laser terapia no processo de reparo ósseo, assim como do reparo ósseo perimplantar tem sido pesquisados contemporaneamente. Busca-se com a terapia laser de baixa intensidade (LLLT – “*LowLevel Laser Therapy*”) reduzir o desconforto pós-operatório, acelerar o processo de reparo ósseo perimplantar e ainda, obter algum potencial bactericida (SHIBLI e colaboradores, 2004; JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2008; PEREIRA e colaboradores, 2009).

A dosagem é o parâmetro mais importante da terapia laser de baixa intensidade (PINHEIRO e colaboradores, 2001). No entanto, mesmo sendo a dosagem um parâmetro importante na terapia com laser, ainda não existe um protocolo definitivo para uso em diferentes situações clínicas, sendo essa ainda

uma questão de discussão na literatura (JAKSE e colaboradores, 2007; MALUF e colaboradores, 2010; CAMPANHA e colaboradores, 2010).

Estudos sugerem que a LLLT tem efeito favorável sobre o reparo ósseo em estudos pré-clínicos (KARU, 1989; GARCIA e colaboradores, 2001; SILVA JR e colaboradores, 2002; PINHEIRO e colaboradores, 2003; LIRANI-GALVÃO e colaboradores, 2006; WEBER e colaboradores, 2006; BLAY e colaboradores, 2008; PINHEIRO e colaboradores, 2008; MATSUMOTO, 2009; SARACINO e colaboradores, 2009; BASHARDOUTS e colaboradores, 2010; KAZEN SHAKOURI e colaboradores, 2010; KREISNER e colaboradores, 2010; NASCIMENTO e colaboradores, 2010; GRASSI e colaboradores, 2011) e clínicos (ABOELSAAD e colaboradores, 2009; MOZZATI e colaboradores, 2011). Especificamente sobre o processo de osseointegração quando da instalação de implantes de titânio, os achados pré-clínicos têm a mesma direção (PRETTO, 2004; LOPES e colaboradores, 2005; JAKSE e colaboradores, 2007; LOPES e colaboradores, 2007; CAMPANHA e colaboradores, 2010; MALUF e colaboradores, 2010; PETRI e colaboradores, 2010).

Na investigação do efeito da laserterapia sobre o processo de reparo ósseo perimplantar, estudos prévios descreveram a maturação óssea mais evidente no osso irradiado (JAKSE e colaboradores, 2007; CAMPANHA e colaboradores 2010; MALUF e colaboradores, 2010), bem como maior contato entre osso-implante (KHADRA e colaboradores, 2004), aplicado em dose única ou múltipla (KHADRA, 2005). Dessa forma, a LLLT apresenta potencial benéfico na melhoria do reparo ósseo perimplantar, podendo ser útil na irradiação de tecido ósseo de baixa qualidade, ou para a osseointegração de implantes sem estabilidade primária desejável, se aplicada nos estágios primários do reparo ósseo (CAMPANHA e colaboradores 2010; MALUF e colaboradores, 2010).

Assim sendo, o objetivo deste trabalho é realizar uma revista da literatura visando apresentar os novos paradigmas sobre a aplicação da LLLT sobre o reparo ósseo perimplantar.

REVISTA DA LITERATURA

Há grande quantidade de estudos pré-clínicos que evidenciam a facilidade da realização de pesquisa em animais, devido não apenas à possibilidade de acesso às amostras a qualquer momento nos biotérios, mas a condição de se realizar diversos tipos de análises *post-mortem* (DÖRTBUDAK e colaboradores, 2002; KHADRA e colaboradores, 2004; KHADRA, 2005; JAKSE e colaboradores, 2007; LOPES e colaboradores, 2005; KIM e colaboradores, 2007; LOPES e colaboradores, 2007; PEREIRA e colaboradores, 2009; MALUF e colaboradores, 2010; PETRI e colaboradores, 2010; PRETTO, 2010). Tal fato acaba por desencorajar alguns estudos clínicos (OSTMAN e colaboradores, 2010; GARCIA-MORALES e colaboradores, 2012), pela dificuldade de manejo com o paciente, das inúmeras consultas, possibilidade de ausência ou desistência e um número amostral em geral pequeno para o curto prazo de tempo das pesquisas (Quadro 1). Assim sendo, o que se verifica é uma quantidade significativa de estudos em animais contra um número pequeno de estudos clínicos, no escopo do quadro apresentado, apenas um.

Quadro1: Tipo amostral em estudos pré-clínicos em comparação ao estudo clínico sobre a ação da LLLT sobre o reparo ósseo perimplantar com os respectivos protocolos terapêuticos: (+) efeito positivo da LLLT sobre uma variável / (++) efeito positivo da LLLT sobre mais de uma variável / (-) sem diferença significativa do efeito da LLLT sobre as variáveis.

Autor/Ano	Tipo de pesquisa	Tipo amostral	'n'	Laser*	Dose total (J/cm ²)	Efeito LLLT
Dörtbudak e cols., 2002	Pré-clínica	Babuínos	5	V	30	++
Khadra e cols., 2004	Pré-clínica	Coelho	12	IV	270	++
Lopes e cols., 2005	Pré-clínica	Coelho	14	IV	602	++
Jakse e cols., 2007	Pré-clínica	Ovelha	12	V	12	++
Kim e cols., 2007	Pré-clínica	Rato	20	IV	40.32	++
Lopes e cols., 2007	Pré-clínica	Coelho	14	IV	602	++
Pereira e cols., 2009	Pré-clínica	Coelho	12	IV	367.5	+
Campanha e cols., 2010	Pré-clínica	Coelho	30	IV	602	++
Maluf e cols., 2010	Pré-clínica	Rato	24	IV	48	++
Petri e cols., 2010	Pré-clínica	Células	-----	IV	6	++
Pinheiro e cols., 2012	Pré-clínica	Coelho	6	IV	602	++
Garcia-Morales e cols., 2012	Clínica	Humanos	8	IV	92.1	-

*Laser: IV= Infravermelho / V= Vermelho

2 Laser no Reparo Ósseo Perimplantar – estudos pré-clínicos

O reparo ósseo em seres humanos requer de 4 a 6 meses para que o osso possa se tornar maduro e resistente, para então ser capaz de receber carga sem comprometer a estabilidade do implante (BRANEMARK e colaboradores, 1969; CARLSSON e colaboradores, 1986). Alguns autores indicam que a maturação óssea ao redor dos implantes se dá devido ao aumento da deposição de Hidroxiapatita de Cálcio pelos osteoblastos irradiados pela terapia a laser de baixa potência (LOPES e colaboradores, 2007).

Na avaliação da incorporação da hidroxiapatita de cálcio e da qualidade do tecido ósseo ao redor de implantes dentários em tíbias de 14 coelhos após aplicação da LLLT (830nm), Pinheiro e Gerbi (2006) verificaram através da espectroscopia Raman e da microscopia eletrônica de varredura (MEV) que o laser infravermelho melhorou o reparo ósseo. A razão pela qual o efeito do laser foi detectado somente aos 30 dias após a cirurgia, segundo os autores, deveu-se ao fato que, durante os estágios iniciais de reparo ósseo, o componente celular é mais proeminente e mais propenso a ser afetado pela fotobiomodulação. Posteriormente, a matriz óssea torna-se o principal componente do tecido reparado. Dessa forma, a frequência de aplicação de laser é importante, pois a irradiação é realizada durante a fase de cicatrização celular, levando ao aumento do número de osteoblastos. Esta elevação do número de células resulta em uma maior deposição de matriz óssea, que mais tarde, ao ter a hidroxiapatita de cálcio incorporada, caracteriza a maturação do osso ao redor do implante.

Khadra (2005) realizou um trabalho baseado em uma série de investigações *in vivo* e *in vitro* na tentativa de avaliar se após a aplicação da LLLT haveria maior interação celular aos tecidos adjacentes. Para tal, realizou cinco estudos: o primeiro buscou avaliar o efeito da LLLT sobre o reparo ósseo de defeitos ósseos criados em calvária de ratos, o qual trouxe como resultados que a LLLT acelera o metabolismo, como também, a fase de mineralização durante o reparo ósseo. Baseado nas evidências do primeiro estudo, um

segundo trabalho foi realizado buscando-se resolver a hipótese de que a LLLT poderia facilitar a interação entre implante e osso. Assim, implantes osseointegráveis foram inseridos em tíbias de coelhos e a irradiação laser fora oferecida. Como resultado, verificou-se que a LLLT aumenta a interação entre implante e osso após um período de oito semanas de osseointegração. No terceiro e quarto estudos, foram realizados modelos *in vitro* comparando-se doses múltiplas ou únicas de 1 a 3 J/cm² de LLLT (GaAlAs), buscando-se avaliar qual a dose ideal a ser oferecida aos tecidos no intuito de se aumentar a atividade celular, como também, a sua proliferação e adesão celular sobre implantes dentários. Como resultado, obteve-se que tanto as doses múltiplas (1 a 3 J/cm²) quanto uma dose única (3 J/cm²) de laser de baixa potência podem ativar essas propriedades. Um quinto estudo foi realizado, onde o objetivo fora avaliar se a LLLT permitiria a ativação de células osteoblásticas derivadas de uma cultura de osso alveolar humano em direção a amostras de implante de titânio. Conclui-se, pois, que nas primeiras 96 horas após aplicação do LLLT, a resposta celular era dose-dependente. Após a avaliação dessa série de estudos, presume-se que a LLLT pode promover a aceleração na mineralização e no reparo ósseo, promovendo um benefício clínico-histológico na promoção da neoformação óssea em defeitos previamente criados. Também, esta tecnologia pode ser utilizada como tratamento adicional para a aceleração no reparo ósseo perimplantar, sendo que ela pode modular os passos iniciais do crescimento e proliferação celular sobre a superfície de titânio. Doses múltiplas de LLLT podem aumentar a sua eficácia, acelerando a adesão e o comportamento de fibroblastos em direção à superfície do implante. O uso de doses de LLLT entre 1 a 3 J/cm² pode modular a atividade celular quanto a interação com o implante, facilitando a sua ósseo integração e aumentando as chances de sucesso do tratamento.

Na investigação do efeito da LLLT sobre os osteócitos e a reabsorção óssea da região perimplantar em 30 ratos da raça *Holtzman*, Pretel e colaboradores (2007) observaram maior viabilidade do osteócito quando da irradiação imediatamente após a colocação do implante, tendo efeitos positivos sobre a osseointegração dos mesmos. A taxa de reabsorção óssea normalmente não é afetada pela laserterapia, sugerindo que o tecido ósseo vital

está em maior quantidade nas áreas irradiadas, esperando-se um reparo ósseo perimplantar mais acelerado com o uso da LLLT.

Em investigação do potencial da LLLT na interação entre osso e implante, Lopes e colaboradores (2007) demonstraram em 14 coelhos da raça *New Zealand* que a ação do laser aumentou a resistência mecânica da interface entre o implante e o osso após um período de reparo em aproximadamente oito semanas. Nesse caso, a laserterapia promoveu o reparo e a mineralização óssea, sendo clinicamente benéfica na promoção da neoformação óssea em defeitos do esqueleto, podendo ser utilizada como tratamento adicional na aceleração do reparo ósseo perimplantar. Verificaram, também, que o uso do laser com doses entre 1,5 e 3 J/cm² podem biomodular a atividade celular interagindo com o implante, melhorando assim, a cicatrização do tecido e aumentando as chances de sucesso da óssea integração do implante.

Jakse e colaboradores (2007) encontraram um efeito positivo com a utilização da laserterapia de baixa intensidade sobre a osseointegração de implantes em maxila, observando-se uma maior superfície de contato entre osso e implante. No entanto, o mesmo estudo demonstrou que, após a enxertia óssea da crista ilíaca em seio maxilar bilateral de ovelhas, a LLLT não apresentou resultados significativos sobre integração do enxerto.

Pereira e colaboradores (2009) investigaram o efeito da irradiação por LLLT no processo de reparo ósseo ao redor de implantes inseridos em tíbias de 12 coelhos. Avaliaram a superfície de contato entre osso e implante (BIC – “*Bone Implant Contact*”) e a área preenchida por osso (BA – “*Bone Area*”) na região perimplantar. Através da avaliação das lâminas histológicas coradas com azul de toluidina, esses autores concluíram que a laser terapia aumentou a superfície de contato entre osso e implante comparando-se ao grupo controle, porém a área total de osso obtido foi semelhante entre todos os grupos.

Jakse e colaboradores (2007) realizaram um trabalho buscando avaliar o processo de osseointegração quando da fixação de implantes de titânio após enxertia óssea em seios maxilares de ovelhas. Os autores notaram que após a

aplicação da LLLT (75 mW, 680 nm, 3-4 J/cm²), em 16 semanas de pós-operatório, houve melhora no BIC. As mesmas considerações podem ser atribuídas aos resultados de um trabalho realizado por Pereira e colaboradores (2009), na qual realizaram a inserção de implantes em tíbias de coelhos, avaliando o efeito da laserterapia sobre o processo de reparo ósseo perimplantar. Os autores verificaram através da análise topográfica com MEV, rugosidades homogêneas das amostras sugerindo que a maturação óssea foi processada mais rapidamente no osso irradiado. Da mesma forma, a avaliação histológica sugeriu maior contato entre osso e implante no grupo irradiado.

Outro problema pesquisado na literatura é o efeito da laserterapia no reparo perimplantar em osso baixa qualidade, ou em implantes de baixa estabilidade inicial (PRETTO, 2004; CAMPANHA e colaboradores; MALUF e colaboradores, 2010). Em um estudo realizado por Campanha e colaboradores (2010) em 30 coelhos da raça *New Zealand*, onde os autores avaliaram o efeito do laser infravermelho sobre os valores de torque de remoção de implantes com baixa estabilidade inicial, puderam verificar que a laserterapia promoveu a integração de implantes com estabilidade inicial pobre, especialmente quando aplicada nos estágios primários do reparo ósseo, este sendo nas duas primeiras semanas de pós-operatório.

Resultado semelhante foi apresentado em um estudo realizado por Maluf e colaboradores (2010), onde foi feita a instalação de implantes em tíbia de 24 ratos da linhagem *Wistar*. Os implantes foram inseridos com um travamento inicial pobre e os animais do grupo experimental foram submetidos a seis sessões de laserterapia de baixa intensidade, através de laser infravermelho (795 nm) no pós-operatório. Após 14 dias do procedimento cirúrgico, os animais foram mortos e submetidos a avaliação de torque de remoção dos implantes das peças ósseas. Dessa forma, pode-se verificar um efeito positivo no maior imbricamento entre osso e implante no grupo irradiado com laser.

2.1 Laser no Reparo Ósseo Perimplantar – estudos clínicos

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado por Garcia-Morales e colaboradores (2012), oito pacientes foram selecionados para a colocação de implantes osseointegráveis em cavidade bucal, devido a algumas ausências dentárias. O procedimento cirúrgico fora realizado por um cirurgião experiente, após adequado nivelamento, seguindo um protocolo estabelecido pelos autores. Todos os implantes apresentaram estabilidade primária boa, acima de 40N, sendo que, além disso, fora realizada mensuração através da análise de frequência de ressonância medida pelo quociente de estabilidade do implante (ISQ). O protocolo de laser utilizado (830nm, 86 mW e dose de energia de 92.1 J/cm²) foi feito através de 20 pontos pré-estabelecidos em torno do implante no lado experimental, sendo estes no pós-operatório imediato e a cada 40 horas durante 14 dias (7 sessões). O controle clínico foi realizado através de exames radiográficos periapicais e mensuração periódica do ISQ (10 dias, 3, 6, 9, 12 semanas). Segundo os resultados apresentados pelos autores, não houve diferença significativa entre o lado controle e o lado experimental (estudo em boca dividida) quanto aos valores de ISQ.

Discussão

A LLLT tem sido bastante pesquisada e indicada em odontologia muito em virtude de seu grande potencial biomodulador (KARU, 1989), com potencial efeito benéfico sobre o manejo de determinadas condições patológicas (LIRANI-GALVÃO e colaboradores, 2006; KAZEM SHAKOURI e colaboradores, 2010), na proliferação celular (KHADRA, 2005; GRASSI e colaboradores, 2011), como também, no reparo ósseo (KARU, 1989; GARCIA e colaboradores, 2001; SILVA JR e colaboradores, 2002; PINHEIRO e colaboradores, 2003; LIRANI-GALVÃO e colaboradores, 2006; WEBER e colaboradores, 2006; BLAYA e colaboradores, 2008; PINHEIRO e colaboradores, 2008; MATSUMOTO, 2009; SARACINO e colaboradores, 2009; BASHARDOUTS e colaboradores, 2010; KAZEN SHAKOURI e colaboradores, 2010; KREISNER e colaboradores, 2010; NASCIMENTO e colaboradores, 2010; GRASSI e colaboradores, 2011). Khadra (2005) realizou uma série de trabalhos buscando investigar, *in vivo* e *in vitro*, se após a aplicação da LLLT

haveria maior interação celular aos tecidos adjacentes à superfície do implante. O autor concluiu que o uso de doses de LLLT entre 1e 3 J/cm² pode modular a atividade celular quanto a interação com o implante, facilitando a sua ósseo integração e aumentado as chances de sucesso do tratamento.

Existem relatos na literatura sobre a possibilidade de efeitos sistêmicos da LLLT, em que a ação foto biomoduladora no local de aplicação desta grandeza possa ocorrer à distância, tendo o seu efeito não só exatamente no local de sua aplicação, mas também, a nível sistêmico (ROCHKIND e colaboradores, 1989; RODRIGO e colaboradores, 2009; MAYER, 2013). Por esta razão, preconizou-se a divisão do número amostral em grupos controle e experimental distintos, entrando em discordância com alguns trabalhos que utilizaram no mesmo animal um lado como controle e o outro como experimental (JAKSE e colaboradores, 2007; PEREIRA e colaboradores, 2009) e em humanos, estudos com boca dividida (GARCÍA-MORALES e colaboradores, 2012).

Baseando-se na literatura (PEREIRA e colaboradores, 2009; KOCH e colaboradores, 2010; DOI e colaboradores, 2012; SAULACIC e colaboradores, 2012), um dos formatos de escolha para avaliação da ação da LLLT sobre o processo de ósseo integração em estudos pré-clínicos, dá-se através do contato entre osso e implante (BIC) e da área de tecido ósseo neoformado (BA). Os trabalhos utilizam diversas localizações na superfície do implante para promoverem as mensurações, sendo na região cervical (PEREIRA e colaboradores, 2009; SAULACIC e colaboradores, 2012), no terço médio (DOI e colaboradores, 2012) e na região apical do implante (KOCH e colaboradores, 2010). Em trabalho recente de Pinheiro e colaboradores (2012), o BIC foi avaliado em implantes colocados em região de enxertia por bloco ósseo bovino enxertado em tíbias de coelhos. Os resultados apontaram que a LLLT possibilitou o aumento em BIC com maior contato entre osso e implante em região de enxertia óssea. O presente estudo realizou a inserção dos implantes ósseo integráveis diretamente no osso mandibular de coelhos após a extração do incisivo inferior esquerdo e a LLLT subsequente. Obteve-se resultado semelhante a Pereira e colaboradores (2009), já que o BIC foi superior para o grupo experimental comparando-se ao grupo controle (sem LLLT), quando da avaliação histológica.

Pereira e colaboradores (2009) publicaram um artigo onde buscaram investigar os efeitos da irradiação por LLLT sobre o processo de reparo ósseo perimplantar em tíbias de 12 coelhos, sendo que a metodologia constou da análise de BIC e BA em torno desses implantes. Através da avaliação das lâminas histológicas coradas com azul de toluidina, verificou-se que a laser terapia aumentou a superfície de contato entre osso e implante comparando-se ao grupo controle, porém a área total de osso obtido foi semelhante entre todos os grupos.

Considerações Finais

Ao revisar a literatura notou-se que estudos pré-clínicos apresentaram, em 100% das vezes, resultados positivos para LLLT sobre o processo de ósseo integração. O único estudo clínico observado na literatura, não demonstrou valor significativo do uso da Laser terapia de baixa intensidade no pós-operatório de cirurgias de inserção de implante.

Referências

- ABOELSAAD, N. S.; SOORY, M.; GADALLA, L. M.; RAGAB, L. I.; DUNNE, S.; ZALATA, K. R.; LOUCA, C. Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study). **Lasers Med Sci.**, v. 24, no. 3, p. 387-395, May. 2009.
- ADELL, R.; LEKHOLM, U.; ROCKLER, B.; BRÅNEMARK, P. I. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. **Int J Oral Surg.**, v. 10, no. 6, p. 387-416, Dec. 1981.
- BASHARDOUST TAJALI, S.; MACDERMID, J. C.; HOUGHTON, P.; GREWAL, R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis. **J Orthop Surg Res.**, v. 4, no. 5, p. 1-10, Jan. 2010.
- BLAYA, D. S.; GUIMARÃES, M. B.; POZZA, D. H.; WEBER, J. B.; DE OLIVEIRA, M. G. Histologic study of the effect of laser therapy on bone repair. **J Contemp Dent Pract.**, v. 9, no.6, p. 41-48, Sep. 2008.
- BRÅNEMARK, P. I.; ADELL, R.; BREINE, U.; HANSSON, B. O.; LINDSTRÖM, J.; OHLSSON, A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. **Scand J Plast Reconstr Surg.**, v. 3, no. 2, p. 81-100, Feb. 1969.

- BRÅNEMARK, R.; OHRNELL, L. O.; SKALAK, R.; CARLSSON, L.;
BRÅNEMARK, P. I. Biomechanical characterization of osseointegration: an experimental in vivo investigation in the beagle dog. **J Orthop Res.**, v. 16, no. 1, p. 61-69, Jan. 1998.
- CAMPANHA, B. P.; GALLINA, C.; GEREMIA, T.; LORO, R. C.; VALIATI, R.;
HÜBLER, R.; DE OLIVEIRA, M. G. Low-level laser therapy for implants without initial stability. **Photomed Laser Surg.**, v. 28, no. 3, p. 365-369, Jun. 2010.
- CARLSSON, L.; RÖSTLUND, T.; ALBREKTSSON, B.; ALBREKTSSON, T.;
BRÅNEMARK, P. I. Osseointegration of titanium implants. **Acta Orthop Scand.**, v. 57, no. 4, p. 285-289, Aug. 1986.
- DOI, K.; OUE, H.; MORITA, K.; KAJIHARA, S.; KUBO, T.; KORETAKE, K.;
PERROTTI, V.; IEZZI, G.; PIATTELLI, A.; AKAGAWA, Y. Development of implant/interconnected porous hydroxyapatite complex as new concept graft material. **PLoS One.**, v. 7, no. 11, p. e49051, Nov. 2012.
- DÖRTBUDAK, O.; HAAS, R.; MAILATH-POKORNY, G. Effect of low-power laser irradiation on bony implant sites. **Clin Oral Implants Res.**, v. 13, no. 3, p. 288-92, Jun. 2002.
- GARCIA, G. V. et al. Processo de reparo em feridas de extração dental tratadas com laser em baixa intensidade (904nm), com diferentes energias de irradiação: estudo histológico em ratos. **Rev. Fac. Odont. Lins.**, v. 14, n. 2, p. 27-35, jul. 2001.
- GARCÍA-MORALES, J. M.; TORTAMANO-NETO, P.; TODESCAN, F. F.; DE ANDRADE JR, J. C.; MAROTTI, J.; ZECELL, D. M. Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: a double-blind randomized clinical study. **Lasers Med Sci.**, v.27, no.4, p. 703-711, Jul. 2012.
- GRASSI, F. R.; CICCOLELLA, F.; D'APOLITO, G.; PAPA, F.; IUSO, A.; SALZO, A. E.; TRENTADUE, R.; NARDI, G. M.; SCIVETTI, M.; DE MATTEO, M.; SILVESTRI, F.; BALLINI, A.; INCHINGOLO, F.; DIPALMA, G.; SCACCO, S.; TETÈ, S. Effect of low-level laser irradiation on osteoblast proliferation and bone formation. **J Biol Regul Homeost Agents.**, v.25, no. 4, p. 603-14, Oct./Dec. 2011.
- JAKSE, N.; PAYER, M.; TANGL, S.; BERGHOLD, A.; KIRMEIER, R.; LORENZONI, M. Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep. **Clin Oral Implants Res.**, v. 18, no. 4, p. 517-524, Aug. 2007.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica – Texto e Atlas**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524 p.
- KARU, T. I. Photobiology of low-power laser effects. **Health Phys.**, v. 56, no. 5, p. 691-701, May. 1989.

KAZEM SHAKOURI, S.; SOLEIMANPOUR, J.; SALEKZAMANI, Y.; OSKUIE, M. R. Effect of low-level laser therapy on the fracture healing process. **Lasers Med Sci.**, v. 25, no. 1, p. 73-77, Jan. 2010.

KHADRA M. The effect of low level laser irradiation on implant-tissue interaction. In vivo and in vitro studies. **Swed Dent J Suppl.**, v. 172, no. 1, p. 1-63, Jan. 2005.

KHADRA, M.; RONOLD, H. J.; LYGSTADAAS, S. P.; ELLINGSEN, J. E.; HAANAES, H. R. Low-level laser therapy stimulates bone-implant interaction: an experimental study in rabbits. **Clin Oral Implants Res.**, v. 15, no. 3, p. 325-32, Jun. 2004.

KIM, Y. D.; KIM, S. S.; HWANG, D. S.; KIM, S. G.; KWON, Y. H.; SHIN, S. H.; KIM, U. K.; KIM, J. R.; CHUNG, I. K. Effect of low-level laser treatment after installation of dental titanium implant-immuno histochemical study of RANKL, RANK, OPG: an experimental study in rats. **Lasers Surg Med.**, v. 39, no. 5, p. 441-450, Jun. 2007.

KOCH, F. P.; WENG, D.; KRÄMER, S.; BIESTERFELD, S.; JAHN-EIMERMACHER, A.; WAGNER, W. Osseointegration of one-piece zirconia implants compared with a titanium implant of identical design: a histomorphometric study in the dog. **Clin Oral Implants Res.**, v. 21, no. 3, p. 350-356, Mar. 2010.

KREISNER, P. E.; BLAYA, D. S.; GAIÃO, L.; MACIEL-SANTOS, M. E.; ETGES, A.; SANTANA-FILHO, M.; DE OLIVEIRA, M. G. Histological evaluation of the effect of low-level laser on distraction osteogenesis in rabbit mandibles. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 15, no.4, p. 616-618, Jul. 2010.

KUCEROVÁ, H.; DOSTÁLOVÁ, T.; HIMMLOVA, L.; BÁRTOVÁ, J.; MAZÁNEK, J. Low-level laser therapy after molar extraction. **J Clin Laser Med Surg.**, v. 18, no. 6, p. 309-315, Dec. 2000.

LIRANI-GALVÃO, A. P.; JORGETTI, V.; LOPES DA SILVA, O. Comparative study of how low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound affect bone repair in rats. **Photomed Laser Surg.**, v. 24, no. 6, p. 735-740, Dec. 2006.

LOPES, C. B.; PINHEIRO, A. L.; SATHAIAH, S.; DUARTE, J.; CRISTINA MARTINS, M. Infrared laser light reduces loading time of dental implants: a Raman spectroscopic study. **Photomed Laser Surg.**, v. 23, no. 1, p. 27-31, Feb. 2005.

LOPES, C. B. et al. Infrared laser photobiomodulation (lambda 830 nm) on bone tissue around dental implants: a Raman spectroscopy and scanning electronic microscopy study in rabbits. **Photomed Laser Surg.**, v. 25, no. 2, p. 96-101, Apr. 2007.

MALUF, A. P.; MALUF, R. P.; BRITO, C. D. A.; FRANÇA, F. M.; DE BRITO JR, R. B. Mechanical evaluation of the influence of low-level laser therapy in secondary stability of implants in mice shinbones. **Lasers Med Sci.**, v. 25, no. 5, p. 693-698, Sep. 2010.

MATSUMOTO, M. A.; FERINO, R. V.; MONTELEONE, G. F.; RIBEIRO, D. A. Low-level laser therapy modulates cyclo-oxygenase-2 expression during bone repair in rats. **Lasers Med Sci.**, v. 24, no. 2, p. 195-201, Mar. 2009.

MAYER, L. **Análise do efeito sistêmico da LLLT em região perimplantar: estudo em coelhos.** 2013. 146p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais) – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

MOZZATI, M.; MARTINASSO, G.; COCERO, N.; POL, R.; MAGGIORA, M.; MUZIO, G.; CANUTO, R. A. Influence of Superpulsed Laser Therapy on Healing Processes Following Tooth Extraction. **Photomed Laser Surg.**, v. 29, no. 8, p. 565-571, Aug. 2011.

NASCIMENTO, S. B.; CARDOSO, C. A.; RIBEIRO, T. P.; ALMEIDA, J. D.; ALBERTINI, R.; MUNIN, E.; ARISAWA, E. A. Effect of low-level laser therapy and calcitonin on bone repair in castrated rats: a densitometric study. **Photomed Laser Surg.**, v. 28, no. 1, p. 45-49, Feb. 2010.

OSTMAN, P. O.; WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T. Immediate occlusal loading of NanoTite PREVAIL implants: a prospective 1-year clinical and radiographic study. **Clin Implant Dent Relat Res.**, v. 12, no. 1, p. 39-47, Mar. 2010.

PEREIRA, C. L.; SALLUM, E. A.; NOCITI JR, F. H.; MOREIRA, R. W. The effect of low-intensity laser therapy on bone healing around titanium implants: a histometric study in rabbits. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v. 24, no. 1, p. 47-51, Jan/Feb. 2009.

PETRI, A. D.; TEIXEIRA, L. N.; CRIPPA, G. E.; BELOTI, M. M.; DE OLIVEIRA, P. T.; ROSA, A. L. Effects of low-level laser therapy on human osteoblastic cells grown on titanium. **Braz Dent J.**, v. 21, no.6, p. 491-498, Nov. 2010.

PINHEIRO, A. L. B. Advances and perspectives on tissue repair and healing. **Photomed Laser Surg.**, v. 27, no. 6, p. 833-836, Dec. 2009.

PINHEIRO, A. L. B., DE OLIVEIRA, M.; MARTINS, P. P. M.; RAMALHO, L. M. P.; OLIVEIRA, M. A. M.; NOVAES JR., A.; NICOLAU, R. A. Biomodulatory effects of LLLT on bone regeneration. **Laser Therapy J.**, v. 13, no. 1, p. 73-79, Jan. 2001.

PINHEIRO, A. L.; GERBI, M. E.; PONZI, E. A.; RAMALHO, L. M.; MARQUES, A. M.; CARVALHO, C. M.; SANTOS, R. C.; OLIVEIRA, P. C.; NÓIA, M. Infrared laser light further improves bone healing when associated with bone morphogenetic proteins and guided bone regeneration: an in vivo study in a rodent model. **Photomed Laser Surg.**, v. 26, no.2, p. 167-174, Apr. 2008.

PINHEIRO, A. L.; LIMEIRA JR., F. A.; GERBI, M. E.; RAMALHO, L. M.; MARZOLA, C.; PONZI, E. A.; SOARES, A. O.; DE CARVALHO, L. C.; LIMA, H. C.; GONÇALVES, T. O. Effect of 830-nm laser light on the repair of bone defects grafted with inorganic bovine bone and decalcified cortical osseous membrane. **J Clin Laser Med Surg.**, v. 21, no. 6, p. 301-306, Dec. 2003.

PINHEIRO, A. L.; MAGALHÃES JR., E. B.; MAGALHÃES, C. A. B.; FERREIRA, C. F.; FREITAS, A. C. Bone-implant contact around dental implants inserted in bovine block graft treated with low level laser therapy: an experimental study in rabbits. **Lasers Med Sci.**, v. 27, no. 6, p.; 1126, Nov. 2012.

PRETEL, H.; LIZARELLI, R. F. Z.; RAMALHO, L. T. O. Effect of low-level laser therapy on bone repair: histological study in rats. **Lasers Surg Med.**, v. 39, no. 10, p. 788-796, Dec. 2007.

PRETTO, J. L. B. **Avaliação por meio de MEV da região peri implantar após irradiação com laser diodo, infravermelho ($\lambda = 830$ nm), em implantes de titânio situados em tíbia de ratos.** 2004. 133f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

ROCHKIND, S.; ROUSSO, M.; NISSAN, M.; VILLARREAL, M.; BARR-NEA, L.; REES, D. G. Systemic effects of low-power laser irradiation on the peripheral and central nervous system, cutaneous wounds, and burns. **Lasers Surg Med.**, v. 9, no. 2, p. 174-182, Feb. 1989.

RODRIGO, S. M.; CUNHA, A.; POZZA, D. H.; BLAYA, D. S.; MORAES, J. F.; WEBER, J. B.; DE OLIVEIRA, M. G. Analysis of the systemic effect of red and infrared laser therapy on wound repair. **Photomed Laser Surg.**, v. 27, no. 6, p. 929-935, Dec. 2009.

SARACINO, S.; MOZZATI, M.; MARTINASSO, G.; POL, R.; CANUTO, R. A.; MUZIO, G. Superpulsed laser irradiation increases osteoblast activity via modulation of bone morphogenetic factors. **Lasers Surg Med.**, v. 14, no. 4, p. 298-304, Apr. 2009.

SAULACIC, N.; BOSSHARDT, D. D.; BORNSTEIN, M. M.; BERNER, S.; BUSER, D. Bone apposition to a titanium-zirconium alloy implant, as compared to two other titanium-containing implants. **Eur Cell Mater.**, v. 23, no. 4, p. 273-286, Apr. 2012.

SHIBLI, J. A.; THEODORO, L. H.; HAYPEK, P.; GARCIA, V. G.; MARCANTONIO JR, E. The effect of CO₂ laser irradiation on failed implant surfaces. **Implant Dent.**, v. 13, no. 4, p. 342-351, Dec. 2004.

SILVA JR., A. N.; PINHEIRO, A. L.; OLIVEIRA, M. G.; WEISMANN, R.; RAMALHO, L. M.; NICOLAU, R.A. Computerized morphometric assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: an experimental animal study. **J Clin Laser Med Surg.**, v. 20, no. 2 p. 83-87, Apr. 2002.

WEBER, J. B. B.; PINHEIRO, A. L. B.; GERHARDT DE OLIVEIRA, M.; OLIVEIRA, F. A. M.; RAMALHO, L. M. P. Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologus bone graft. **Photomed Laser Surg.**, v. 24, no. 1, p. 38-44, Feb. 2006.