



CATOLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

UISEU

**BIOMODULAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA EM
RESPOSTA ÀS TERAPIAS COM GÁS OZONO E
IRRADIAÇÃO A LASER**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:
Ludovica Fantino

Viseu, 2024



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

BIOMODULAÇÃO DA REPARAÇÃO ÓSSEA EM RESPOSTA ÀS TERAPIAS COM GÁS OZONO E IRRADIAÇÃO A LASER

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Ludovica Fantino

Orientador: Professor Doutor Sérgio Allegrini

Coorientador: Professora Doutora Anna Carolina Volpi Mello de Moura

Viseu, 2024

“The only place where success comes before work is in the dictionary.”

Vince Lombardi

DEDICATÓRIA

Al mio eterno e grande amore: il mio papà.
Grazie per avermi insegnato il significato dell'amore incondizionato.
Tutto ciò che faccio è per renderti orgoglioso di me.
Il mio rimpianto più grande è non poter condividere tutto questo con te...
ma guarda dove siamo arrivati fino ad ora...
ce l'abbiamo fatta papà!

AGRADECIMENTOS

Prof. Doutor Sérgio Allegrini, obrigada pela sua orientação neste projeto, pelo seu tempo, dedicação e paciência.

Prof. Doutora Anna Moura, pela sua coorientação, disponibilidade e ajuda nas dificuldades que se apresentaram ao longo deste projeto.

Alla mia nonna, per essere il mio principale appoggio ed avermi sempre sostenuta, ascoltata e rincuorata. Per essere la persona da cui prendo esempio per ciò che voglio diventare.

Alla mia mamma, per avermi permesso di vivere questa esperienza formativa lontano da casa, per la presenza e il sostegno che anche a distanza non sono mai mancati. Senza di te, nulla sarebbe stato possibile.

A zia Eva, per aver creduto nel mio potenziale, per non farmi sentire mai sbagliata ed avermi insegnato a non mollare mai.

Ai miei cugini Andrea, Christian e Luca, per essere il mio luogo sicuro.

A Letizia, amica e binomio dal primo giorno di università, grazie per aver reso questi anni indelebili, sarai sempre una delle persone più importanti e di riferimento della mia vita. Sempre "302".

A Micaela, l'amica che l'università mi ha dato e che è diventata famiglia, grazie per questi anni meravigliosi. Sarai sempre nel mio cuore.

A Isabella e Andrea, i miei amici storici che sono stati presenti durante il periodo più brutto della mia vita e con cui ho vissuto i momenti più belli e spensierati. Grazie per esserci sempre stati, anche se a lunga gittata.

A tutti gli amici e colleghi che in questo percorso mi hanno voluto bene e contribuito a renderlo più piacevole.

Al mio papà, per i valori che mi ha trasmesso e per avermi amata per primo. Sarai sempre l'uomo della mia vita... 'fino a quando non ci incontreremo di nuovo'.

RESUMO

Introdução: A reparação óssea envolve processos biológicos complexos mediados por moléculas sinalizadoras. As terapias utilizando irradiação a laser e com gás ozono emergem como alternativas promissoras no processo de regeneração óssea. Com efeito, o propósito desta revisão sistemática é avaliar os efeitos bioestimulatórios durante a reparação óssea empregando esses dois modelos de terapias alternativas, e analisando qual a concentração de ozono e potência dos lasers necessários para obter uma melhor resposta biomoduladora.

Metodologia: A pesquisa foi efetuada através das bases de dados PubMed/Medline®, Web of Science®, Embase e Scopus® onde foram utilizados termos MeSH e termos de texto livre com os operadores booleanos AND e OR. Dois investigadores independentes com o auxílio da plataforma RAYYAN, fizeram a seleção dos artigos segundo o fluxograma das diretrizes PRISMA, e a concordância foi avaliada pelo coeficiente kappa de Cohen. Sucessivamente, os artigos foram analisados e escolhidos segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos.

Resultados: A investigação inicial identificou 60 artigos. Após a seleção através dos critérios de inclusão e exclusão, 5 artigos foram considerados adequados e depois da leitura do texto completo, foram incluídos no estudo. As terapias de irradiação a laser e ozono comparativamente com os grupos de controlo apresentaram resultados significativamente maiores em termos de regeneração óssea a longo prazo, sobretudo quando utilizadas nas fases iniciais da cicatrização.

Conclusão: Os resultados obtidos nesta revisão indicam que as terapias de ozono e laser demonstraram ser uma alternativa eficaz para acelerar a cicatrização e promover a regeneração óssea, mas a literatura carece de estudos clínicos. Contudo, a terapia com gás ozono revelou ser mais eficaz em termos de uma redução na reabsorção óssea e a terapia com laser mais eficaz

na reparação óssea. Mesmo assim, mais estudos comparativos são necessários para determinar os parâmetros ideais de aplicação.

Palavras-Chave: Bioestimulação, Reparação Óssea, Regeneração Óssea, LLLT, Fotobiomodulação, Ozono, Terapia com Ozono.

ABSTRACT

Introduction: Bone repair involves complex biological processes mediated by signaling molecules. Therapies using laser irradiation and ozone gas emerge as promising alternatives in the bone regeneration process. Indeed, the purpose of this systematic review is to evaluate the biostimulatory effects during bone repair using these two alternative therapy models, and analyzing the ozone concentration and laser power necessary to obtain a better biomodulatory response.

Methodology: The research was carried out using the databases PubMed/Medline®, Web of Science®, Embase and Scopus® where MeSH terms and free text terms were used with the Boolean operators AND and OR. Two independent researchers, with the help of the RAYYAN platform, selected the articles according to the PRISMA guidelines flowchart, and agreement was assessed using Cohen's kappa coefficient. Successively, the articles were analyzed and chosen according to the established eligibility criteria.

Results: The initial investigation identified 60 articles. After selection using the inclusion and exclusion criteria, 5 articles were considered suitable and after reading the full text, they were included in the study. Laser irradiation and ozone therapies compared to control groups showed significantly greater results in terms of long-term bone regeneration, especially when used in the early stages of healing.

Conclusion: The results obtained in this review indicate that ozone and laser therapies have proven to be an effective alternative for accelerating healing and promoting bone regeneration, but the literature lacks clinical studies. However, ozone gas therapy proved to be more effective in terms of reducing bone resorption and laser therapy more effective in bone repair. Even so, more comparative studies are needed to determine the ideal application parameters.

Keywords: Biostimulation, Bone Repair, Bone Regeneration, LLLT, Photobiomodulation, Ozone, Ozone Therapy.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	XVI
ÍNDICE DE FIGURAS	XVIII
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	XX
INTRODUÇÃO	1
REPARAÇÃO DA FRATURA ÓSSEA	3
SUBSTITUTOS ÓSSEOS.....	4
TERAPIA COM IRRADIAÇÃO A LASER.....	5
TERAPIA COM GÁS OZONO	7
OBJETIVOS.....	9
MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
PROTOCOLO DE REGISTO	13
QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO	13
ESTRATÉGIA DE PESQUISA.....	14
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	18
RESULTADOS	20
CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	24
PARÂMETROS AVALIADOS	31
DISCUSSÃO	39
REPARAÇÃO TECIDUAL SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO.....	41
TERAPIA COM IRRADIAÇÃO A LASER.....	43
TERAPIA COM GÁS OZONO	47
LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	49
CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Metodologia de pesquisa MEDLINE(PubMed®)	15
Tabela 2 – Metodologia de pesquisa Scopus.....	16
Tabela 3 – Metodologia de pesquisa Embase.....	16
Tabela 4 – Metodologia de pesquisa Web of Science.....	17
Tabela 5 – Artigos selecionados	26
Tabela 6 – Propriedades dos estudos.....	27
Tabela 7 – Tipo de terapias utilizadas e analise estatística	29
Tabela 8 – Objetivos e metodologia	32
Tabela 9 – Principais resultados	34
Tabela 10 – Principais conclusões	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma com dados de pesquisa.....	23
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

RTG - Regeneração tecidual guiada

ROG - Regeneração óssea guiada

TGF- β - Fator de transformação de crescimento beta

BMP - Proteínas morfogenéticas ósseas

TCP - Tricálcio fosfato

HA - Hidroxiapatita

PMMA - Polimetilmetacrilato

LLLT - *Low level laser therapy*

OT - *Ozone therapy*

HIL - *High intensity laser*

LLL - *Low level laser*

nm - Nanómetro

W - Watt

J - Joule

O³ - Ozono

ppm - Parte por milhão

COX-2 - Ciclo-oxigenase-2

ROS - Espécies reativas de oxigénio

ATP - Adenosina trifosfato

ADN - Ácido desoxirribonucleico

PRISMA - *Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-analysis*

PICO - *Population, Intervention, Comparison, Outcome*

MeSH - *Medical Subject Headings*

RCT - *Randomized controlled trial*

CT - *Controlled trial*

ABL - *Alveolar bone loss*

RANKL - *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

OPG - *Osteoprotegerin*

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

As fraturas e perdas ósseas são problemas significativos nas áreas médicas e dentárias e podem ocorrer por várias razões, como: traumas, infecções, cirurgias, ressecção de tumores, anomalias congénitas e também por condições fisiológicas, patológicas ou iatrogénicas entre outras.(1) Quando o tecido ósseo é afetado por essas situações, inicia-se uma série de processos que dificultam e restringem a regeneração óssea local.(2)

REPARAÇÃO DA FRATURA ÓSSEA

A reparação do tecido ósseo é um processo biológico complexo que ocorre em resposta a uma lesão, culminando na restauração da função óssea.(3,4)

O osso é um tecido conjuntivo especializado, vascularizado e dinâmico que sofre diversas alterações durante a vida do indivíduo e apresenta uma capacidade significativa de reparação e regeneração por meio da agregação de células, matriz extracelular e fatores de crescimento. Este processo envolve a reconstrução do tecido danificado, com a diferenciação de novas células e a geração de um novo tecido ósseo, resultando em um aumento de volume global do novo tecido esquelético.(4)

A regulação desses processos biológicos é mediada por três grupos principais de moléculas sinalizadoras: citocinas pro-inflamatórias, componentes do grupo do fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) e fatores angiogénicos. Estas moléculas, juntamente com algumas proteínas secundárias, desempenham atividades biológicas que proporcionam os processos biológicos e a interação entre várias famílias de células.(3,5)

Embora o tecido ósseo possua uma capacidade natural de reparo e regeneração, em condições clínicas mais complexas, a regeneração óssea convencional pode ser comprometida ou apresentar falhas locais.(1) Nestas situações, são necessárias algumas intervenções clínicas adicionais, assim como a utilização de substitutos ósseos.(6)

SUBSTITUTOS ÓSSEOS

Os enxertos ósseos são materiais orgânicos ou inorgânicos capazes de estimular ou direcionar à formação de novo osso a partir de osteoblastos. Agentes osteoindutores, como as proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), estimulam a diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos ativos no local onde o enxerto é implantado, promovendo assim a neoformação óssea. Os osteocondutores permitem a deposição de novo tecido ósseo na sua superfície, mas exigem a existência de tecido ósseo pré-existente que contenha células osteoprogenitoras. (8)

Existem diversos biomateriais utilizados como enxertos para a reconstrução total ou parcial de defeitos ósseos. Esses podem ser originários do próprio paciente (autógenos), sendo considerado como o padrão de ouro como substituto ósseo por apresentar células ainda vivas, células mesenquimais, células osteogênicas e fatores de crescimento. Alternativamente, é possível obter esses biomateriais a partir do osso de cadáver de indivíduo da mesma espécie (alógenos), de espécies diferentes da do recetor, como bovinos, suínos e equinos (xenógenos) ou ainda podem ter origem sintética (aloplásticos).(8)

Apesar de ser considerado o material ideal, o enxerto autógeno apresenta algumas limitações enquanto a sua coleta requer uma cirurgia adicional de outro local do corpo que pode provocar dor, morbidade, complicações no local doador e fraturas patológicas.(9)

Para superar esse limite, utilizam-se materiais xenógenos e alógenos, que não possuem restrições em termos de quantidade e permitem um processo cirúrgico muito mais rápido, no entanto, como não contêm células vivas, o processo de cicatrização pode ser mais demorado.(1,10)

Por outro lado, os substitutos sintéticos são fabricados em laboratório e, embora possuam capacidade regenerativa menor, apresentam menor probabilidade de rejeição imunológica e uma disponibilidade ilimitada de material.(10)

Estes materiais podem ser realizados em cerâmica (vidros bioativos, TCP – tricálcio fosfato, HA - hidroxiapatita e cimentos de ionómero de vidro), em forma de polímeros (polimetilmetacrilato) ou cimentos (cimentos de fosfato de cálcio).(10)

Algum meio auxiliar tem sido estudado nas últimas décadas como coadjuvante no reparo ósseo, entre eles, a terapia de irradiação a laser e a terapia com gás ozono.(11,12)

TERAPIA COM IRRADIAÇÃO A LASER

Além dos materiais substitutivos de osso, outra estratégia terapêutica tem sido explorada desde a década de 1960 para auxiliar na reparação de grandes defeitos ósseos: a terapia a laser de baixa potência, também conhecida como fotobiomodulação ou LLLT (*low level laser therapy*). (13)

Este tratamento não invasivo utiliza luz de baixa intensidade para estimular processos de cura e regeneração nos tecidos através da fotobiomodulação, um processo pelo qual a luz do laser interage com as células do indivíduo, desencadeando uma série de reações bioquímicas que resultam em benefícios terapêuticos.(14,15)

A terapia de fotobiomodulação tem se mostrado cada vez mais versátil em diversas áreas da medicina. No âmbito médico e da medicina dentária, possui duas aplicações principais: a cirurgia e a bioestimulação.(16)

Na cirurgia, são utilizados lasers com uma potência elevada, ou seja, de alta intensidade (HIL - *High intensity laser*), que utilizam o calor para induzir danos fototérmicos de diferentes intensidades, permitindo coagulação, corte e vaporização dos tecidos durante os procedimentos cirúrgicos. Na área da bioestimulação, são utilizados lasers de baixo nível (LLL - *Low level laser*), com comprimentos de onda dentro do espectro visível (vermelho) e do infravermelho onde os mesmos não produzem liberação de calor durante a irradiação.(16)

A diferença principal entre o laser de alta potência e o laser de baixa potência está na quantidade de energia emitida e nos objetivos terapêuticos. Enquanto o laser de alta potência é utilizado para procedimentos mais invasivos e cirúrgicos, o

laser de baixa potência é utilizado para estimular processos de cura e regeneração nos tecidos do corpo de forma não invasiva.(16)

Os dispositivos utilizados na prática clínica emitem na faixa do espectro de 600–1000 nm (Nanómetros), com irradiância habitual de 5 mW/cm² a 5 W/cm² e gerados por dispositivos com baixa potência de 1 mW até 10 W. Podem ser fornecidos feixes pulsados ou contínuos e o tempo de tratamento é geralmente de 30 a 60 segundos por área tratada.(17)

A terapêutica é baseada na promoção da ativação de processos metabólicos dentro das células alvos, com o objetivo de alcançar efeitos biológicos benéficos como: redução da inflamação, edemas e distúrbios crônicos articulares, mas também promover a cicatrização de feridas em tecidos superficiais e profundos, bem como tratamento de distúrbios neurológicos e dor.(18,19)

A reparação de feridas passa por três estágios: inflamatório, proliferativo e de remodelação. A aplicação do laser acelera este processo, especialmente nas fases iniciais da cicatrização, estimulando a migração e proliferação epitelial, a migração endotelial, o aumento da angiogênese, a fagocitose de macrófagos e a formação de matriz de fibroblastos.(20,21)

Relativamente a regeneração e remodelação óssea o laser permite uma maior deposição de HA e colagénio na matriz osteoide do tecido irradiado, aprimorando as propriedades biomecânicas do osso e ampliando a expressão de genes e proteínas ósseas que favorecem a proliferação vascular.(22)

Embora ainda não haja padrões para a aplicação do laser, a maior parte dos estudos encontrados na Literatura utiliza uma densidade de energia aproximadamente de 6 J/cm².(14)

TERAPIA COM GÁS OZONO

A terapia com gás ozono consiste no uso terapêutico do ozono, um composto natural, encontrado na forma de gás na natureza com concentração de 1-10 ppm (parte por milhão).(23)

O ozono é uma molécula composta por três átomos de oxigênio (O^3) que tem sido utilizada na área médica desde o século XIX por suas propriedades antimicrobianas, analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes e de modulação imunológica.(24)

Relativamente a sua ação analgésica e anti-inflamatória, ele atua como inibidor da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), resultando na redução da produção de prostaglandinas, mediadores cruciais da inflamação e dor. Isso contribui para a diminuição do edema e dor nos tecidos lesados e graças a sua ação antioxidante neutraliza os radicais livres no corpo, protegendo as células contra danos oxidativos e promovendo o reparo tecidual.(25,26)

Quando entra em contato com fluídos orgânicos, favorece a produção de citocinas e ativa linfócitos T e B, que participam em processos biológicos essenciais como a defesa imunológica contra agentes patogênicos, sinalização celular e regulação do metabolismo, melhorando a oxigenação da zona afetada, favorecendo a regeneração dos tecidos e controlando a hiperatividade imunológica.(27)

Além disso, tem influência na regulação do sistema imunológico durante o tratamento de doenças aumentando o número de leucócitos e a capacidade fagocítica dos granulócitos. Ele contribui na estimulação do sistema imunológico em pacientes imunodeprimidos e promove a metabolização e eliminação de mediadores inflamatórios com consequente aumento das defesas imunológicas celulares.(25)

Outro objetivo da terapia é aumentar os níveis de oxigênio no corpo, estimulando o sistema imunológico e, ao mesmo tempo, promovendo a cura através da substituição ou reparação de células danificadas. Com este intuito, o ozono estimula a circulação local e aumenta a quantidade de oxigênio nas células e fatores de crescimento plaquetários, acelerando o processo de cicatrização.(12,27)

O seu potencial antioxidante contra o estresse oxidativo deriva da produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS - radicais livres) que, quando se encontram em grandes quantidades, podem influenciar o sistema de defesa intracelular levando a um desequilíbrio da função das células e numa diminuição da atividade mitocondrial, com consequente diminuição da produção de ATP (adenosina trifosfato) e acúmulo de danos ao ADN (ácido desoxirribonucleico). O ozono vai interferir nos danos mitocondriais e repara os danos aumentando a produção de ATP (a principal fonte de energia para as células) e favorecendo a regeneração das células.(24)

As suas aplicações clínicas envolvem diversas áreas da medicina e da medicina dentária: é utilizado em casos de doenças cardiovasculares e de diabetes mellitus, para tratar osteoartrite e artrite reumatoide, assim como infeções orais e na regeneração óssea após procedimentos cirúrgicos dentários.(28,29)

Estudos efetuados demonstraram que as lesões tratadas com ozono apresentaram uma formação de tecido de granulação com menor número de células inflamatórias, maior número de miofibroblastos, maior deposição de colagénio e aumento no número de vasos sanguíneos. Como resultado, o tratamento com ozono beneficia a produção de colagénio, a neovascularização e a remodelação dos tecidos.(30)

Os seus efeitos tóxicos dependem da concentração e do tempo de exposição e para evitar danos irreversíveis, é fundamental respeitar a concentração máxima de 5%.(31). Esse 5% corresponde a uma concentração de 100 µg/ml de ozono, o que significa que a mistura oxigénio-ozono contém uma proporção de 5% de ozono em 95% de oxigénio.(32)

Alguns estudos demonstraram que uma concentração de ozono que varia de 10 µg/ml a 80 µg/ml proporciona resultados excelentes e que neste intervalo é possível obter eficácia do tratamento sem provocar toxicidade.(33)

OBJETIVOS

Diante do exposto, é possível deduzir que tanto a fotobiomodulação quanto a terapia com gás ozono, são alternativas destinadas ao tratamento de reparação óssea.

Estas terapias foram recentemente introduzidas no mercado e, entre os diversos benefícios que apresentam, destacam-se por adjuvar e acelerar a regeneração óssea. No entanto, a evidência científica que sustenta sua eficácia ainda é limitada à cerca do desempenho destas terapias e são poucos os estudos que as comparem.

O propósito desta dissertação é realizar uma revisão sistemática de artigos selecionados, sobre a comparação dos efeitos bioestimulatórios durante a reparação óssea, utilizando a terapia com irradiação a laser e a terapia com ozono como agente terapêutico para analisar qual a melhor concentração de ozono e qual a potência do laser necessária para obter uma resposta na biomodulação da reparação óssea e verificar se uma destas apresenta características superiores a outra.

MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAIS E MÉTODOS

O tipo de estudo realizado nesta temática consiste em uma revisão sistemática que se define como uma pesquisa bibliográfica da literatura científica relevante para o tema em causa que permite identificar, selecionar e avaliar estudos individuais publicados. Durante este processo foi necessário estabelecer uma estratégia de busca para encontrar artigos relevantes. A qualidade dos artigos foi cuidadosamente avaliada, os dados extraídos e os resultados foram então sintetizados para responder à questão de investigação.

PROTOCOLO DE REGISTO

O registo no PROSPERO (*Internacional Prospective Register of Systematic Review*) foi submetido com sucesso com o código CRD42024504550 e essa revisão redigida seguindo as diretrizes de orientação apresentadas nas *guidelines* PRISMA (*Preferred Reporting Items For Systematic Review sand Meta-analysis*) e a questão de investigação definida através do formato PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*).⁽³⁴⁾

QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO

A questão para se proceder à investigação, de acordo com a estratégia PICO nesta revisão sistemática foi desenvolvida da seguinte forma:

- *Population* (P): procedimento cirúrgico oral;
- *Intervention* (I): terapias com irradiação a laser;
- *Comparison* (C): terapias com gás ozônio;
- *Outcome* (O): biomodulação da reparação óssea.

Com efeito, a questão de investigação da presente revisão sistemática foi definida como: o procedimento cirúrgico oral (P) com auxílio de terapias de irradiação a laser (I) comparativamente com as terapias com gás ozono (C), apresenta resultados na reparação óssea (O)?

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foi efetuada uma pesquisa eletrônica nas bases de dados Pudmed/Medline, Scopus, Embase e Web Of Science, no dia 02 de novembro de 2023, para artigos publicados em inglês, italiano e português. A estratégia de busca nas várias bases de dados, encontram-se respectivamente, MEDLINE (PubMed®) (Tabela 1), Scopus (Tabela 2), Embase (Tabela 3) e Web of Science (Tabela 4). Para a busca na base de dados MEDLINE (PubMed®) foram usados vocabulários controlados (MeSH - *Medical Subject Headings*) com intuito de encontrar informações com maior precisão. Para todas as bases de dados foram usados vocabulários de texto livre e termos booleanos “AND” e “OR”.

Tabela 1 – Metodologia de pesquisa MEDLINE(PubMed®)

MEDLINE(PubMed®)	
#1	“Laser therapies, low level” [MeSH Terms] OR “laser therapy, low level” [MeSH Terms] OR “soft laser” OR “Photodynamic Therapies” OR “Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Biostimulation” OR “Laser Irradiation” OR “Low-Power Laser LLLT” OR “Laser Biostimulation” OR “Low intensity laser” OR “laser therapy” OR “low level laser therapy”
#2	“Oral surgical procedure” [MeSH Terms] OR “oral surgical procedures” [MeSH Terms] OR “surgery” OR “oral” OR “surgical procedure” OR “maxillofacial” OR “procedures”
#3	“Ozone therapy” [MeSH Terms] OR “ozone” [MeSH Terms]
#4	“Bone regeneration” [MeSH Terms] OR “bone regenerations” [MeSH Terms] OR “bone remodeling” [MeSH Terms] OR “bone repair” OR “bone healing”
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabela 2 – Metodologia de pesquisa Scopus

Scopus	
#1	TITLE-ABS-KEY (“laser therapies, low level” OR “laser therapy, low level” OR “soft laser” OR “Photodynamic Therapies” OR “Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Biostimulation” OR “Laser Irradiation” OR “Low-Power Laser LLLT” OR “Laser Biostimulation” OR “Low intensity laser” OR “laser therapy” OR “low level laser therapy”)
#2	TITLE-ABS-KEY (“oral surgical procedure” OR “oral surgical procedures” OR “surgery” OR “oral” OR “surgical procedure” OR “maxillofacial” OR “procedures”)
#3	TITLE-ABS-KEY (“Ozone therapy” OR “ozone”)
#4	TITLE-ABS-KEY (“bone regeneration” OR “bone regenerations” OR “bone remodeling” OR “bone repair” OR “bone healing”)
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabela 3 – Metodologia de pesquisa Embase

Embase	
#1	‘laser therapies, low level’ OR ‘laser therapy, low level’ OR ‘soft laser’ OR ‘Photodynamic Therapies’ OR ‘Photodynamic Therapy’ OR ‘Photodynamic Biostimulation’ OR ‘Laser Irradiation’ OR ‘Low-Power Laser LLLT’ OR ‘Laser Biostimulation’ OR ‘Low intensity laser’ OR ‘laser therapy’ OR ‘low level laser therapy’
#2	‘oral surgical procedure’ OR ‘oral surgical procedures’ OR ‘surgery’ OR ‘oral’ OR ‘surgical procedure’ OR ‘maxillofacial’ OR ‘procedures’
#3	‘Ozone therapy’ OR ‘ozone’
#4	‘bone regeneration’ OR ‘bone regenerations’ OR ‘bone remodeling’ OR ‘bone repair’ OR ‘bone healing’
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabela 4 – Metodologia de pesquisa Web of Science

Web of Science	
#1	TS="laser therapies, low level" OR TS="laser therapy, low level" OR TS="soft laser" OR TS="Photodynamic Therapies" OR TS="Photodynamic Therapy" OR TS="Photodynamic Biostimulation" OR TS="Laser Irradiation" OR TS="Low-Power Laser LLLT" OR TS="Laser Biostimulation" OR TS="Low intensity laser" OR TS="laser therapy" OR TS="low level laser therapy"
#2	TS="oral surgical procedure" OR TS="oral surgical procedures" OR TS="surgery" OR TS="oral" OR TS="surgical procedure" OR TS="maxillofacial" OR TS="procedures"
#3	TS="Ozone therapy" OR TS="ozone"
#4	TS="bone regeneration" OR TS="bone regenerations" OR TS="bone remodeling" OR TS="bone repair" OR TS="bone healing"
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Inicialmente, foram removidos os registos duplicados entre as bases de dados (utilizada a plataforma “RAYYAN”). Posteriormente a isso, foi feita uma avaliação dos títulos e resumos quanto aos critérios de inclusão em uma análise independente e quando necessário, em duplicata.

Os critérios de inclusão englobaram artigos em inglês, italiano e português sobre estudos experimentais e observacionais, estudos em animais e estudos que utilizam laser e/ou ozônio em reparação óssea.

Os critérios de exclusão, foram utilizados descartando artigos que não fossem em inglês, italiano ou português, artigos que não fazem referência ao tratamento, desenhos de estudo do tipo revisão de literatura ou revisão sistemática, artigos de opinião, estudos relacionados a tecidos moles, estudos RCT (*Randomized controlled trial*) e CT (*Controlled trial*) e artigos que não possibilitaram o acesso à leitura completa. O ano de publicação não foi um critério para exclusão.

A avaliação e seleção dos artigos foi feita para dois investigadores independentes (S.A e L.F).

RESULTADOS

RESULTADOS

RESULTADOS DA PESQUISA

A pesquisa inicial foi realizada utilizando termos mencionados na estratégia de pesquisa resultando 60 artigos (29 - Pub Med/Medline, 16 - Scopus, 10 - Embase e 5 - Web of Science).

Deste montante, foram retirados 24 artigos, sendo eles evidenciados em duplicado pelo RAYYAN, perfazendo 36 artigos remanescentes.

Na seleção primária, através da revisão por título e resumo foram excluídos 13 artigos, que não estavam coerentes com o tema em causa.

Os 23 artigos restantes foram selecionados para a leitura do texto integral e submetidos aos critérios de elegibilidade (Subitem 2.5 – Materiais e métodos), sendo então excluídos 17 enquanto não cumpriam as conexões examinadas nesta dissertação e 1 por não atender ao critério dos idiomas: inglês, italiano ou português. Os restantes 5 artigos respeitam os critérios de elegibilidade e, portanto, foram selecionados para o estudo. (Na figura 1, o fluxograma evidencia as etapas da revisão sistemática até o resultado de 5 artigos selecionados).

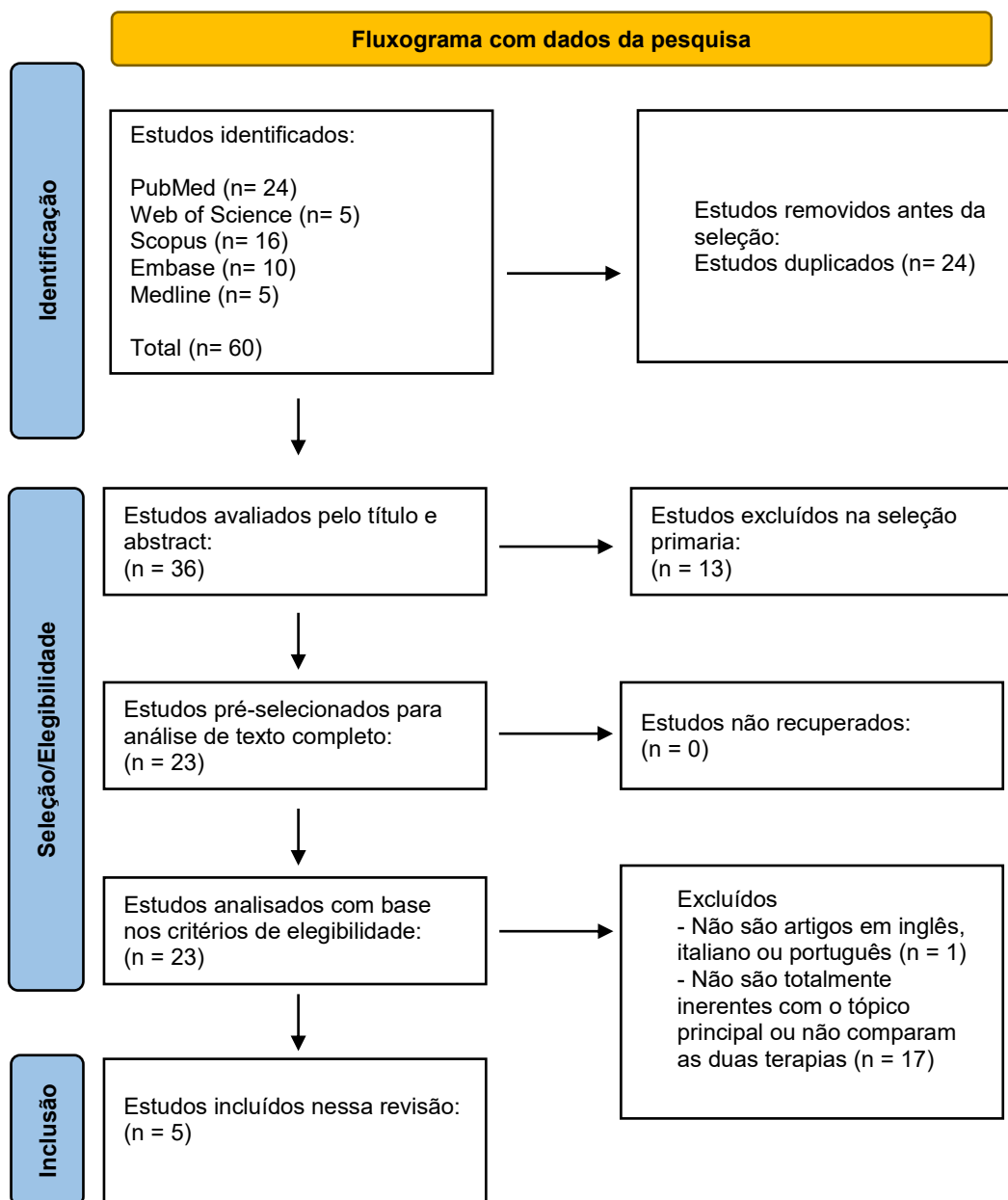


Figura 1 – Fluxograma com dados de pesquisa

CARACTERISTICAS DOS ESTUDOS

Respeitando os critérios de elegibilidade, realizamos uma revisão de estudos selecionados que examinaram os efeitos do laser e do ozono na regeneração óssea, com a maioria dos estudos conduzidos em modelos animais, como ratos e coelhos, e um estudo em humanos.

O modelo experimental destes animais foi escolhido porque são facilmente alojados e alimentados, apresentam um período de cicatrização rápido, uma relação custo-benefício favorável e têm sido utilizados rotineiramente em outros estudos experimentais de regeneração óssea.

Todos os estudos incluídos foram realizados em condições apropriadas e os animais mantidos sob observação diária durante o período de tratamento (4 a 8 semanas) enquanto os humanos foram avaliados no dia da aplicação do laser ou do ozono (a cada 2 e 3 dias respectivamente) durante 2 semanas.

Em cada um foram avaliadas características como as respostas dos organismos consequentemente a defeitos ósseos promovidos (cortes, indução de periodontite ou colocação de mini-implantes), bem como as performances da aplicação do laser e do ozono em comparação com grupos de controlo que não receberam tratamento.

Os artigos selecionados e incluídos nesta revisão sistemática estão evidenciados na tabela 5 através das descrições como título, nome do autor principal e ano de publicação.

Todos os artigos selecionados foram realizados no país Turquia, e realizados com autorização de uma comissão de ética em animais e humanos.

Informações relacionadas as amostras utilizadas, o tempo de duração do tratamento e os grupos de estudos utilizados são reportadas na tabela 6.

Em relação a conservação das amostras, todos os animais foram colocados em caixas individuais numa sala experimental com temperatura variável entre os 21°C e os 24°C, ciclo de 12 horas dia/noite com acesso a comida e água ad libitum.

Todos os estudos foram efetuados *in vivo* concentrando-se na avaliação e comparação das terapias com irradiação a laser e a terapia com ozono.

Os diferentes tipos de terapias, fabricantes e análise estatística estão indicados na tabela 7.

Tabela 5 – Artigos selecionados

CÓDIGO	TÍTULO	AUTOR	ANO
A1	<i>Comparison of the Effects of Low-Level Laser Therapy and Ozone Therapy on Bone Healing.(35)</i>	<i>Alan et al.</i>	2015
A2	<i>Is low level laser therapy or ozone therapy more effective for bone healing? Understanding the mechanisms of HIF-1α, RANKL and OPG.(36)</i>	<i>Alinca et al.</i>	2020
A3	<i>Effects of Laser and Ozone Therapies on Bone Healing in the Calvarial Defects.(37)</i>	<i>Kazancioglu et al.</i>	2013
A4	<i>Histologic and Biomechanical Evaluation of Osseointegrated Miniscrew Implants Treated with Ozone Therapy and Photobiomodulation at Different Loading Times.(38)</i>	<i>Yücesoy et al.</i>	2019
A5	<i>Is Low-level Laser Therapy and Gaseous Ozone Application Effective on Osseointegration of Immediately Loaded Implants?(39)</i>	<i>Karaca et al.</i>	2018

Tabela 6 – Propriedades dos estudos

ARTIGO	TAMANHO E RAÇA DAS AMOSTRAS	IDADE DAS AMOSTRAS	PESO DAS AMOSTRAS	GÉNERO DAS AMOSTRAS	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	GRUPOS DE ESTUDO
A1	36 ratos, <i>Wistar Albino</i>	Não aplicável	240-260 g	Macho	Laser 4 semanas Ozono no dia da cirurgia	3 grupos: - G1: LLLT - G2: ozono - G3: grupo de controlo
A2	30 ratos, <i>Wistar Albino</i>	3 meses	320-350 g	Macho	2 semanas (dias 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 e 28)	3 grupos: - G1: grupo de controlo (n = 10) - G2: LLLT (n = 10) - G3: ozono (n = 10)
A3	30 ratos, <i>Wistar Albino</i>	3 meses	300-330 g	Macho	2 semanas	3 grupos: - G1: grupo de controlo (n = 10) - G2: LLLT (n = 10) - G3: ozono (n = 10)

A4	18 coelhos, <i>New Zealand Oryctolagus Cuniculus L.</i>	9 meses	3000-3400 g	Macho	3 semanas	<p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1: LLLT - G2: ozono - G3: grupo de controlo <p>Cada grupo dividido em 3 subgrupos, dependendo do momento da aplicação.</p>
A5	25 pacientes	Entre 36-64 anos	Não aplicável	11 homens 14 mulheres	2 semanas	<p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1: LLLT (25 implantes) - G2: ozono (25 implantes) - G3: protocolo diferente de ozono (25 implantes) - G4: grupo de controlo (25 implantes)

Tabela 7 – Tipo de terapias utilizadas e análise estatística

ARTIGO	TIPO DE LASER	TIPO DE OZONO	ANÁLISE ESTATÍSTICA
A1	<i>Laser diode: CHEESE Dental Laser System</i>	<i>Ozone DTA</i>	<p>SPSS Windows 13.0. Dados expressos como mediana (min – max).</p> <p>Para determinar a normalidade para variáveis contínuas em grupos: teste Shapiro-Wilk.</p> <p>Para comparar as variáveis entre os grupos: teste Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.</p> <p>Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.</p>
A2	<i>Laser diode: CHEESE, GIGAA</i>	<i>Ozone DTA, APOZA</i>	<p>Significância estatística: IBM SPSS 20.0.</p> <p>Adequação da distribuição: teste de Kolmogorov-Smirnov.</p> <p>Para comparar as variáveis entre os grupos: teste de Kruskal-Wallis e pós-teste de comparações múltiplas de Dunn.</p> <p>Um valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo.</p>
A3	<i>Laser diode: Fotona XD-2, Fotona</i>	<i>Biozonix GmbH, with a sterile tissue probe (AL probe)</i>	<p>Análises estatísticas: IBM SPSS 20.0.</p> <p>As quantidades de osso regenerado foram calculadas por valores médios e desvios padrão.</p> <p>Para comparar as variáveis entre os grupos: teste de Kruskal-Wallis.</p> <p>Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.</p>
A4	<i>Osseo Pulse LED</i>	<i>Ozonytron XL,</i>	<p>Para determinar a normalidade para variáveis contínuas em grupos: teste</p>

	<i>Device (Biolux Research)</i>	<i>Mymed with CA probe, Mymed</i>	<p>de Shapiro-Wilk.</p> <p>Homogeneidade de variância: teste de Levene.</p> <p>Para comparar as variáveis entre os grupos: teste de Kruskal-Wallis.</p> <p>Para comparar o volume ósseo e os valores do BIC entre os grupos: teste de Dunn.</p>
A5	<i>Laser diode: Laser BTL - 4000</i>	<i>Ozone DTA, Apoza with intraoral probe</i>	<p>Análises estatísticas: IBM SPSS 20.0.</p> <p>Os testes de normalidade e o teste de classificação sinalizada por Wilcoxon, avaliaram diferenças significativas entre os grupos.</p> <p>Para comparar as variáveis entre os grupos: teste de Kruskal-Wallis.</p> <p>Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo.</p>

PARÂMETROS AVALIADOS

Os objetivos e a metodologia dos estudos estão descritos na tabela 8. As terapias utilizadas são as mesmas e o objetivo comum é a regeneração óssea.

No entanto, não está presente homogeneidade entre os estudos sendo que o ponto de partida do qual se requer regeneração óssea não é o mesmo. Isso porque os estudos compreendem diferentes zonas do organismo (boca, tíbia, calvaria) e diferenças nas atuações como: traumas no tecido ósseo, indução de periodontite e inserção de mini-implantes.

A interpretação dos resultados está sintetizada na tabela 9 e as principais conclusões obtidas da análise na tabela 10.

Tabela 8 – Objetivos e metodologia

ARTIGO	OBJETIVO	METODOLOGIA
A1	Avaliação e comparação do impacto do ozono e do LLLT no tecido ósseo ao longo do período de cicatrização óssea. (histomorfologicamente e imuno-histoquimicamente).	<ul style="list-style-type: none"> • LLLT: <i>Gallium–aluminum–arsenide</i> laser díodo. Comprimento de onda contínua de 810 nm e potência de 0,3 W. Dose de 12 J/cm² por sessão (dose total de tratamento de 144 J/cm²). Imediatamente no pós-operatório e repetido 3 vezes por semana (em dias alternados) durante 4 semanas (12 sessões) • Protocolo de aplicação tópica de ozono realizado no dia da cirurgia na concentração de 80%) por 30 s.
A2	Comparação dos efeitos da terapia com gás ozono e LLLT na destruição óssea induzida pela doença periodontal, em ratos com periodontite induzida experimentalmente.	<ul style="list-style-type: none"> • LLLT: Comprimento de onda de 810 nm, por 8 s em modo contínuo e sem contato a 0,3 W. A distância entre a ponta do aplicador e o tecido foi de aproximadamente 2 mm. Densidade de energia aplicada de 30 J/cm². • Ozono aplicado topicamente na concentração de 80% por 30 s.
A3	Investigação e comparação (do ponto de vista histopatológico) dos efeitos da terapia com gás ozono e da LLLT na formação óssea durante o processo de consolidação óssea.	<ul style="list-style-type: none"> • LLLT: Densidade de energia de 4 J/cm² por sessão em modo de onda contínua. Distância de aplicação de 0,5 a 1 cm. Irradiação por 120 segundos por dia, 3 dias por semana, durante 2 semanas. • Ozono aplicado usando uma sonda de tecido estéril (sonda AL), com concentração de oxigênio de 80% por 120 segundos por dia, 3 dias por semana, durante 2 semanas.

<p>A4</p>	<p>Avaliação de como as forças ortopédicas contínuas afetam a estabilidade dos mini-implantes e a cicatrização do tecido ósseo circundante em três tempos de carga diferentes com o tratamento de LLLT e terapia com gás ozono</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LLLT: em contato, com comprimento de onda de 618 nm, potência de 20 mW/cm², durante 5 minutos e por 21 dias (energia total de 6 J/cm²). • Concentração de ozono entre 10 e 100 µg/mL, administrado 7 vezes durante o estudo (uma vez a cada 3 dias) com intensidade de 90% e 30 segundos.
<p>A5</p>	<p>Investigação dos efeitos do laser de baixa potência e da terapia com gás ozono na osseointegração de implantes com carga imediata.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LLLT: <i>Gallium-aluminum-arsenide diode</i> com emissão contínua e comprimento de onda de 830nm. Potência de 86 ± 2 mW (densidade de energia total de 92,1 J/cm²), e energia de 0,25 J por ponto. Tempo de irradiação de 3 segundos por ponto, em contato. Energia total de 5 J, dividida igualmente por 20 pontos de irradiação. Primeira irradiação realizada no pós-operatório imediato e repetida a cada 2 dias durante 2 semanas. • Ozono aplicado intraoralmente com intensidade de 80% por 3 minutos no Grupo 2 e 6 minutos no Grupo 3, três vezes por semana durante 2 semanas.

Tabela 9 – Principais resultados

ARTIGO	RESULTADOS
A1	<p>Após 4 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G1: menor quantidade de novo osso, mas sem diferenças estatisticamente significativas. • G2: a quantidade de neoformação óssea foi maior que o G1, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ($P > 0,05$). • G3: maior quantidade de novo osso que nos demais grupos, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas ($P > 0,05$). <p>Após 8 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G1: maior quantidade de neoformação óssea. • G2: a formação óssea foi semelhante à observada no G1. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em termos de deposição de tecido conjuntivo ou intensidade de inflamação entre os grupos ozono e laser ($P > 0,05$). • G3: menor quantidade de neoformação óssea.
A2	<ul style="list-style-type: none"> • Histopatologia: O grupo LLLT apresentou menor perda óssea alveolar (ABL - <i>Alveolar bone loss</i>) em comparação ao grupo de controlo ($p = 0,0057$). Nenhuma diferença significativa de ABL entre o grupo OT (<i>Ozone therapy</i>) e os outros. A infiltração de PMNL foi significativamente menor nos grupos de tratamentos experimentais em comparação ao de controlo ($p < 0,001$), com controlo vs. OT em $p = 0,0490$ e controlo vs.

	<p>LLLT em $p = 0,0003$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imunohistoquímica: os grupos de tratamentos experimentais apresentaram menos células coradas com HIF-1-α do que o de controlo (grupo controlo vs. grupo OT, $p = 0,0043$; controlo vs. grupo LLLT, $p = 0,0047$). O grupo OT apresentou menos células coradas com RANKL do que o grupo de controlo ($p = 0,0075$), sem diferença significativa entre os grupos OT e LLLT. O grupo LLLT apresentou mais células coradas com OPG que o grupo de controlo ($p = 0,0026$).
A3	<ul style="list-style-type: none"> • Análise Histológica: Nenhum dos defeitos foi completamente preenchido com novo osso. Nenhum processo inflamatório ou dano à dura-máter foi observado nas amostras. Todos os grupos apresentaram aumento em termos de regeneração óssea e na atividade osteoblástica. • Grupo de Controlo: Novas áreas ósseas pouco mineralizadas começaram a formar-se minimamente dentro das margens do defeito ósseo 30 dias após a cirurgia. • Grupos Experimentais: Ambos os grupos de ozono e LLLT apresentaram mais tecido ósseo recém-formado do que o grupo de controlo, com fibroblastos moderados, numerosas fibras de colagénio e vasos sanguíneos. • Análise Histomorfométrica: As novas áreas ósseas foram significativamente maiores no grupo ozono em comparação aos grupos de controlo e LLLT ($P > 0,05$). O grupo LLLT apresentou maior áreas de neoformação óssea total do que o grupo de controlo, mas não significativamente ($P > 0,05$).
A4	<ul style="list-style-type: none"> • Após 4 semanas: O grupo de terapia com ozono teve pontuações mais altas que os grupos de controlo e o LLLT. Ambos os grupos LLLT e ozono tiveram pontuações significativamente mais altas do que o grupo de controlo em termos de medidas de volume ósseo em mm^3 ($P < 0,05$). • Após 8 semanas: A análise histológica mostrou que tanto os grupos de terapia com ozono quanto os de LLLT tiveram pontuações significativamente mais altas do que o grupo de controlo após 4 semanas. O grupo LLLT teve as pontuações mais altas após 8 semanas ($P < 0,05$).

A5

A taxa global de sobrevivência do implante foi de 92% após um período de observação de 6 meses. Os valores de estabilidade do implante foram significativamente maiores no Grupo 1 (LLLT) e no Grupo 3 (protocolo diferente de ozono) do que nos demais grupos ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa no Grupo 2 (ozono) e no grupo de controle ($P > 0,05$).

Tabela 10 – Principais conclusões

ARTIGO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
A1	Ambos os grupos experimentais exibiram maior neoformação óssea em comparação ao grupo de controlo. A única diferença estatisticamente significativa foi observada entre o grupo do laser e de controlo após 8 semanas. Estes resultados ressaltam os efeitos bioestimulatórios das terapias com laser e ozono na cicatrização de defeitos ósseos. Não houve diferenças significativas entre a terapia com ozono e a LLLT.
A2	A terapia com ozono reduziu mais a reabsorção óssea do que a LLLT, no entanto, a LLLT melhorou mais a formação óssea do que o ozono. Além disso, o ozono diminuiu a destruição óssea e o LLLT aumentou a formação óssea em comparação ao grupo de controlo. Ambos melhoraram a cicatrização e reduziram a infiltração e a hipóxia de PMNL.
A3	Ambas as terapias com ozono e laser aumentaram a formação óssea em comparação ao grupo de controlo em defeitos na calvária de ratos. A terapia com ozono foi mais eficaz que a LLLT na consolidação óssea.
A4	Melhor osseointegração dos implantes com miniparafusos quando tratados com LLLT e ozono em comparação com os grupos de controlo. Os grupos experimentais não revelaram pontuações significativamente mais altas nos implantes com carga imediata (G1), mas foram significativamente mais eficazes após 4 e 8 semanas em termos de osseointegração (G2 e G3).
A5	Tanto a LLLT quanto a terapia com ozono, com tempo de aplicação prolongado revelaram ser métodos promissores para melhorar a cicatrização óssea ao redor de implantes com carga imediata e aumentar a estabilidade do implante.

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A análise dos estudos elegidos para esta investigação evidenciou três parâmetros principais nos grupos de estudo: o efeito do laser, o efeito do ozono, e a regeneração óssea sem tratamento (grupo de controlo).

Para uma melhor compreensão dos dados existentes entre os estudos selecionados, decidimos dividir em subitens cada parâmetro, a fim de evidenciar as diferenças, e comparar as características de cada um.

REPARACAO TECIDUAL SEM TRATAMENTO ESPECÍFICO

O osso é um tecido dinâmico com capacidade de regeneração, passando por três fases: inflamatória, reparação e remodelação. Na ausência de tratamento, a resposta inflamatória nos tecidos evolui formando em primeiro lugar um calo fibrocartilaginoso, que se transforma sucessivamente em calo ósseo. A formação completa deste último marca o início da fase de remodelação, durante a qual osteoblastos, osteoclastos e osteócitos colaboram para substituir o tecido mole por osso denso e compacto, consolidando a fratura.(40)

Dispositivos a laser e geradores de ozono como auxílio na reparação óssea nem sempre existiram ou são empregues atualmente nas clínicas. Nestes casos, a recuperação do osso depende exclusivamente da sua atividade metabólica.(13)

Em procedimentos realizados com defeitos críticos na calvaria de ratos, Kazancioglu *et al.*(37) visualizaram no grupo de controlo que após quatro semanas de pós-operatório, novas áreas ósseas pouco mineralizadas começaram a se formar dentro das margens do defeito. A cicatrização foi marcada pela presença de enxertos ósseos remanescentes e tecido conjuntivo fibroso fino, contendo numerosas fibras de colagénio e fibroblastos alinhados paralelamente à superfície da ferida. No entanto, a neoformação óssea devida a reparação natural, influenciada apenas pelo fator tempo, foi pouco

significativa em comparação com os grupos que receberam tratamentos de irradiação a laser ou com gás ozono.

Resultados semelhantes foram também encontrados em outros estudos conduzidos por Alan *et al.*(36) Alinca *et al.*(35) e Yücesoy *et al.*(38), os quais constataram que após quatro e oito semanas dos procedimentos cirúrgicos, os grupos sem tratamento demonstraram pontuações significativamente inferiores em termos de volume ósseo e neoformação óssea.

Por outro lado, embora o grupo de controlo tenha apresentado as pontuações menos favoráveis, Alan *et al.*(36) ressaltaram a relevância do tempo no processo de reparação. Em seu estudo, após quatro semanas, houve uma neoformação óssea minimamente significativa e, na seguinte, após oito semanas, foram encontrados muitos megacariócitos na medula óssea e células positivas para osteocalcina nas superfícies das espículas ósseas e no tecido conjuntivo.

A presença destes componentes justifica o aumento de volume ósseo observado, uma vez que os megacariócitos são responsáveis pela produção de plaquetas sanguíneas e a osteocalcina estimula a atividade dos osteoblastos, desempenhando um papel importante na regulação da maturação óssea.(41,42)

Durante o processo de cicatrização dos tecidos ósseos após um trauma, alguns elementos significativos para o processo de regeneração podem ser identificados. Alinca *et al.*(35) evidenciaram a presença de biomarcadores RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) e OPG (*Osteoprotegerin*) em grandes quantidades nos osteoblastos ao redor do osso alveolar.

Durante a reparação óssea, a regulação apropriada desses biomarcadores é essencial para que aconteça formação de novo osso no local da lesão, evitando um excesso de reabsorção óssea.(43) Segundo Hofbauer LC *et al.*(44) a interação entre RANKL e OPG assume um papel central no

equilíbrio entre formação e reabsorção óssea durante o processo de remodelação óssea.

Dois estudos incluídos na revisão, conduzidos por Yücesoy *et al.*(38) e Karaca *et al.*(39), avaliaram os efeitos pós-implantes em diferentes organismos e locais. O primeiro foi desenvolvido em modelos experimentais, onde os implantes foram colocados nas tíbias dos coelhos, e o segundo, foi efetuado na cavidade oral de modelos humanos. Ambos observaram uma boa estabilidade dos implantes logo após a sua inserção e após a osseointegração e também um leve aumento de volume ósseo. No entanto, a pontuação foi significativamente menor em comparação com os grupos que receberam terapias coadjuvantes.

De acordo com as evidências científicas em estudos semelhantes aos supracitados, Silva Júnior *et al.*(45) revelaram boa resposta biológica durante os processos de cicatrização e reparação natural levando à formação de osso ao redor dos implantes. Foi observado na superfície dos implantes, uma adequada organização celular nas camadas de osso recém-depositado, indicando que o processo de reparação óssea pode ocorrer espontaneamente, mesmo na ausência de terapias específicas.

TERAPIA COM IRRADIAÇÃO A LASER

A terapia com laser tem sido objeto de intensa investigação na Literatura científica devido à sua influência positiva tanto nas células osteoblásticas, com proliferação celular e estímulo de colagénio, como nas células endoteliais, promovendo um melhoramento na circulação sanguínea e fornecendo mais nutrientes e oxigénio às células envolvidas na regeneração dos tecidos. Durante o tratamento, o laser emite uma luz de baixa intensidade que é absorvida pelas mitocôndrias, permitindo a migração celular através dos seus efeitos na produção de ATP, ROS e fatores de transcrição, resultando em uma aceleração dos processos de reparação e regeneração dos tecidos danificados.(19,21,46)

Alguns autores apontam que a eficácia da terapia com laser depende de vários parâmetros, incluindo a fluência de energia e a profundidade do alvo. Fluências de energia que variam de 3 a 10 J/cm², quando aplicadas ao nível celular, podem estimular a atividade metabólica de forma desejada.(47) Pesquisas adicionais sugerem que a bioestimulação ocorre em uma faixa de 0,5 a 1 J/cm² em feridas abertas e de 2 a 4 J/cm² quando direcionada a um alvo através da pele sobreposta.(48) As doses para alvos superficiais devem encontrar-se na região de 4 J/cm², com uma variação de 1 a 10 J/cm², enquanto as doses para alvos mais profundos devem estar na faixa de 10 a 50 J/cm².(49,50)

Um estudo experimental conduzido por Alan *et al.*(36), explorou o impacto do laser díodo na reparação óssea, respeitando o protocolo previamente mencionado e recomendado pela Literatura. Sendo o foco a histomorfologia e imunohistoquímica, e o alvo não sendo superficial, foi utilizado um dispositivo a laser com um comprimento de onda contínuo de 810 nm, potência de 0,3 W, dose de energia de 12 J/cm² (dose total 144 J/cm²), administrada logo após a cirurgia e repetida três vezes por semana durante 12 sessões. Com esta forma de aplicação, não houve aumento significativo de neoformação óssea nas primeiras quatro semanas de tratamento. Contudo, foi observado um aumento substancial após oito semanas da primeira aplicação.

Observações semelhantes figuram na Literatura, onde Matos *et al.*(51) avaliaram a eficácia de um laser de 980 nm com 238,85 J/cm² de exposição total, cujos resultados apresentaram também um aumento da formação óssea. No entanto, estes autores referem que a obtenção de tal resposta pode ser atribuída principalmente ao processo natural de regeneração óssea ao longo do tempo, questionando então a eficácia do laser.

Quando analisado o número de aplicações do laser em procedimentos cirúrgicos, pode observar-se em estudo conduzido por Kazancioglu *et al.*(37) uma distância de aplicação suficiente de 0,5 a 1 cm do defeito ósseo, utilizando

um laser de onda contínua com densidade de energia de 4 J/cm² por sessão, potência de 0,1 W, durante 120 segundos por dia, três dias por semana, durante duas semanas. Este protocolo revelou benefícios em diversas aplicações clínicas, incluindo a estimulação da neoformação óssea em defeitos de 5 mm de profundidade.

Resultados semelhantes foram encontrados na Literatura utilizando lasers de baixa potência, onde Pretel *et al.*(52) (As-Ga-Al, 830nm, contínuo, 40mW, 57,6 J/cm²), Ribeiro *et al.*(53) (Ga-As, 735 nm, 16J/cm²) e Barbosa *et al.*(54) (As-Ga-Al, 830nm, 4 J/cm², 100 mW, 40s) verificaram uma aceleração do processo de consolidação óssea. Em contrapartida, o estudo de Guzzardella *et al.*(55) (Ga-Al-As, 780 nm, 2.500 mW) não relatou efeitos na reparação de tecidos mineralizados.

Quando direcionamos as observações clínicas em casos de controle da periodontite, Alinca *et al.*(35), evidenciaram uma redução na perda óssea alveolar e consolidação de novo tecido ósseo quando empregada a irradiação do laser díodo de onda contínua a 2 mm do tecido, com dose de energia de 30 J/cm², durante 8 segundos e com potência de 0,3 W.

De acordo com a Literatura, Qadri *et al.*(56) constataram também que o tratamento com o laser reduziu a inflamação periodontal a curto prazo, entretanto, Lai *et al.*(57) não visualizaram melhoras significativas em nenhum aspecto clínico da periodontite.

Relativamente aos benefícios da aplicação do laser após a colocação de implantes, Yücesoy *et al.*(38) conduziram um estudo experimental onde inseriram mini-implantes na tíbia de coelhos e relataram um aumento considerável no crescimento ósseo e uma boa estabilidade da osseointegração aplicando o laser díodo de onda contínua de 618 nm, durante 5 minutos por 21 dias, com densidade de energia de 6 J/cm² e potência de 20 mW/cm².

Com o mesmo intuito, Karaca *et al.*(39), efetuou um estudo em modelos humanos utilizando irradiações de 86 ± 2 mW de potência do laser de onda contínua de 830 nm, com energia de 0,25 J por ponto (3s por ponto/20 pontos) e uma aplicação de 3 segundos a cada dois dias durante duas semanas. Com

esta forma de aplicação reportou-se um melhoramento na consolidação óssea ao redor de implantes unitários de carga imediata na região posterior da mandíbula e aumento da estabilidade dos mesmos.

Seguindo os mesmos parâmetros, Gomes *et al.*(58) (*Ga-Al-As*, 830 nm, 50 mW, 20 J/cm²) e Mayer *et al.*(59) (20 J/cm²), observaram maior estabilidade óssea peri-implantar e melhor osseointegração em estudos com modelos animais.

Empregando uma energia respectivamente de 21,5 J/cm² e de 20 J/cm², Lopes *et al.*(60) e Massotti *et al.*(61), obtiveram altos índices de estabilidade e consolidação óssea ao redor dos implantes.

Entretanto, García-Morales *et al.*(62) reportaram que um laser de 830nm, potência de 86 mW e energia total de 92,1 J/cm² não obteve impacto significativo na estabilidade do implante dentário na região posterior da mandíbula.

Para que seja possível obter osseointegração do implante, é essencial que ocorra a migração e adesão dos osteoblastos à sua superfície, desencadeando uma cascata de eventos celulares e moleculares relacionados à síntese e mineralização da matriz rica em colagénio.(63)

Nesta perspectiva, de acordo com as investigações científicas, Rech *et al.*(64) referiram que a adesão dos osteoblastos à superfície não foi influenciada pelo laser, mas que este último, conseguiu estimular o metabolismo celular. Contrariamente a este resultado, Khadra *et al.*(65) relataram resposta positiva nos osteoblastos quando submetidos a aplicação do laser com energia de 3 J/cm².

Lirani-Galvão *et al.*(66) fornecem outra explicação possível pela ausência de aumento significativo na neoformação óssea. Relatam que este fenómeno pode ser atribuído à inexistência de um padrão ideal de aplicação do laser que indique frequência, dose, intensidade, tempo e número de sessões necessárias para obter reparação óssea. Desta forma, fica evidente que, não

existindo um protocolo específico pré-estabelecido para esse tratamento, como dosagem e benefícios, serão sempre geradas controvérsias entre os autores.

Em detrimento aos estudos sobre a aplicação da irradiação a laser e analisados através do atual estudo, constatamos que a heterogeneidade no sucesso da terapia foi observada nos parâmetros e regimes do laser com comprimentos de onda variando de 630 a 830 nm, potência de 0,2 a 250 mW, densidades de energia de 1,7 a 24 J/cm² e frequências de aplicação variando de 4 a 10 sessões.(67)

Embora muitos dados encontrados na Literatura indiquem que a utilização do laser seja uma metodologia segura, a falta de protocolos padronizados e de relevância científica nos estudos em humanos dificulta a interpretação de seus efeitos na osseointegração, tornando a comparação de resultados entre estudos desafiadora e destacando a necessidade de protocolos mais claros para garantir comparações mais precisas.(39)

TERAPIA COM GÁS OZONO

A terapia com ozono emergiu como uma abordagem terapêutica versátil, com aplicações em diversas condições, incluindo o tratamento de fraturas, a reparação de defeitos ósseos e a aceleração da consolidação óssea. Investigações clínicas demonstram que a sua aplicação em forma gasosa acelera a formação do calo ósseo, aprimorando a qualidade do osso regenerado. Ademais, promove a proliferação e viabilidade celular favorecendo, como consequência, a uma melhor deposição de matriz óssea, resultando em uma regeneração tecidual mais eficaz.(24,68)

Dois estudos incluídos nesta revisão conduzidos por Alan *et al.*(36) e Alinca *et al.* (35) investigaram os efeitos do gás ozono na regeneração óssea em modelos experimentais.

Nestes estudos foi evidenciado o número de aplicações do gás ozono em procedimentos cirúrgicos críticos. Utilizando uma única aplicação tópica de gás

ozono durante um período de 30 segundos (concentração de 80%), Alan *et al.*(36) observaram eficiência limitada na reparação tecidual.

Em contrapartida, quando realizadas repetidas aplicações durante um período de 2 semanas, com a mesma concentração de 80%, Alinca *et al.* (35) reportaram resultados mais promissores, com observação de diminuição da reabsorção óssea, melhoria da cicatrização, e redução da hipoxia e infiltração de células polimorfonucleares (PMNL).

Seguindo o mesmo método, Kazancioglu *et al.*(37) aplicaram a mesma concentração de gás ozono reportada nos estudos acima mencionados, durante um período de 120 segundos ao dia, três vezes por semana, em um total de duas semanas de tratamento. Os resultados obtidos demonstraram consolidação óssea local altamente significativa.

Os tratamentos de defeitos ósseos que agregam os biomateriais como coadjuvantes da reparação, e associados a terapias com gás ozono, podem acelerar a cicatrização tecidual. Ozdemir *et al.*(12) reportaram melhorias na regeneração óssea e no número de osteoblastos após utilização de enxertos autógenos em ratos.

Quando empregados xenoenxertos, Alpan *et al.*(69), constataram uma aceleração no processo de reabsorção destes biomateriais, criando espaço para uma melhor regeneração tecidual, principalmente nos estágios iniciais do processo de cicatrização óssea.

Como referem Shekhar *et al.*(70), a aplicação de ozono facilita e acelera a cicatrização de feridas pela sua participação ativa na estimulação dos mecanismos de síntese proteica. Em tratamento de infecções graves na mandíbula e osteotomias, o gás ozono promoveu a cicatrização local, melhorando as características dos eritrócitos e aumentando o fornecimento de oxigênio aos tecidos. De forma semelhante, o gás pode ser utilizado em situações de cicatrização de feridas após procedimentos cirúrgicos como extrações dentárias ou durante a instalação de implantes.

Na pesquisa de evidências sobre o impacto do ozono na regeneração óssea e na cicatrização de feridas após a colocação de implantes, Yücesoy *et*

al.(38), aplicaram em modelos animais uma concentração de 90% de ozono durante 30 segundos, uma vez ao dia, por um período de três semanas. A resposta obtida com esta forma de aplicação, revelou um aumento significativo no volume ósseo e na osseointegração dos implantes após 8 semanas.

Quando avaliado em modelos humanos, Karaca *et al.*(39), realizou um estudo dividido em dois grupos. No primeiro grupo, aplicou-se gás de ozono por 3 minutos e concentração de 80%, três vezes por semana, num total de duas semanas. No segundo grupo, foram utilizados os mesmos parâmetros do primeiro grupo, contudo foi aumentado o período de aplicação para 6 minutos. Foi verificada uma diferença significativa na osseointegração e na estabilidade dos implantes somente no grupo que recebeu mais longa exposição.

De acordo com as evidências científicas, Silva *et al.*(71) e Duman *et al.*(72) obtiveram parâmetros concordantes com os estudos supracitados, ou seja, um aumento no número de células ao redor dos implantes, uma melhor organização do tecido conjuntivo e o início da formação óssea.

Os resultados indicam que uma aplicação prolongada de ozono pode aumentar os seus benefícios. As discrepâncias nos resultados observados entre os estudos selecionados para esta investigação e a Literatura podem ser atribuídas às diferenças no número de sessões de tratamento, destacando a importância da dose e da frequência na eficácia da terapia.(12,36)

No entanto, assim como o laser, a variedade de protocolos utilizados em estudos humanos dificulta a interpretação dos efeitos do ozono na osseointegração de tal população, e a comparação dos resultados é impossibilitada pela ausência de estudos semelhantes na Literatura.(39)

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Para o desenvolvimento desta revisão sistemática, foram seguidas as diretrizes PRISMA e foi efetuada a pesquisa das informações relevantes em bases de dados diferentes. No entanto, mesmo seguindo uma metodologia

rigorosa, é possível que artigos relevantes tenham sido excluídos devido as palavras chaves inseridas e as restrições quanto ao tipo de estudo.

As limitações deste estudo incluem um número reduzido de artigos, justificado pelo fato de que as terapias com irradiação a laser e com ozono são recentes e os estudos de investigação ainda não se encontram desenvolvidos.

Além disso, é importante realçar que também as condições dos estudos variam, impossibilitando uma verdadeira comparação, já que o tipo de regeneração óssea procurada é específica e direcionada. Essas limitações devem ser consideradas ao interpretar os resultados.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

As limitações existentes para o desenvolvimento desta revisão sistemática são ligadas a uma relevância limitada de estudos que avaliem e comparem os efeitos na reparação óssea das terapias com irradiação à laser, e da terapia com gás ozono.

Estas terapias demonstraram possuir características favoráveis em muitos processos biológicos, e ser úteis em qualidade de adjuvantes na reparação óssea, especialmente quando utilizadas nas fases iniciais da cicatrização, e se respeitados o tempo, a distância de aplicação do laser e a concentração de ozono indicada do fabricante.

De forma geral, encontraram-se benefícios utilizando uma energia do laser que variava entre os 4 J/cm² e 12 J/cm² com potência aproximadamente de 0,3 W.

Por outro lado, a concentração de ozono utilizada para obter biomodulação foi mais frequentemente de 80%.

Ambas as terapias provaram ser uma boa alternativa para acelerar a cicatrização e a regeneração óssea e tiveram performances parecidas, sendo que o ozono demonstrou ser mais eficaz em reduzir a reabsorção óssea e o laser em aumentar a sua neoformação.

Mesmo assim, não existindo homogeneidade entre os estudos pelas diversidades entre as amostras e os resultados obtidos, a rigorosa comparação entre estes, limita a acuidade desta investigação.

Desta forma consideramos que deve ser efetuada uma atualização desta revisão nos próximos anos tentando incluir mais estudos clínicos que comparem estas terapias no mesmo nível de ação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration. Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 2937–48.
2. Remedios A. Bone and bone healing. Vol. 29, *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 1999.
3. Marsell R, Einhorn TA. The role of endogenous bone morphogenetic proteins in normal skeletal repair. *Injury*. 2009;40 Suppl 3.
4. Al-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. Vol. 87, *Journal of Dental Research*. 2008.
5. Peng H, Usas A, Olshanski A, Ho AM, Gearhart B, Cooper GM, et al. VEGF improves, whereas sFlt1 inhibits, BMP2-induced bone formation and bone healing through modulation of angiogenesis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(11).
6. Marx RE. Bone and Bone Graft Healing. Vol. 19, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2007.
7. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal*. 2001;10.
8. Zhang S, Li X, Qi Y, Ma X, Qiao S, Cai HX, et al. Comparison of Autogenous Tooth Materials and Other Bone Grafts. Vol. 18, *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2021.
9. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol*. 2019;46(S21).
10. Kolk A, Handschel J, Drescher W, Rothamel D, Kloss F, Blessmann M, et al. Current trends and future perspectives of bone substitute materials - From space holders to innovative biomaterials. Vol. 40, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012.
11. Alves FAM, Marques MM, Cavalcanti SCSXB, 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;213.

12. Ozdemir H, Toker H, Balci H, Ozer H. Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: A histologic and histometric study in rats. *J Periodontal Res.* 2013;48(6).
13. Hamblin MR. Photobiomodulation or low-level laser therapy. Vol. 9, *Journal of Biophotonics.* 2016.
14. Escudero JSB, Perez MGB, de Oliveira Rosso MP, Buchaim DV, Pomini KT, Campos LMG, et al. Photobiomodulation therapy (PBMT) in bone repair: A systematic review. Vol. 50, *Injury.* 2019.
15. Rando RG, Buchaim DV, Cola PC, Buchaim RL. Effects of Photobiomodulation Using Low-Level Laser Therapy on Alveolar Bone Repair. Vol. 10, *Photonics.* 2023.
16. Berni M, Brancato AM, Torriani C, Bina V, Annunziata S, Cornella E, et al. The Role of Low-Level Laser Therapy in Bone Healing: Systematic Review. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences.* 2023.
17. Carroll JD, Milward MR, Cooper PR, Hadis M, Palin WM. Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. Vol. 30, *Dental Materials.* 2014.
18. Musstaf RA, Jenkins DFL, Jha AN. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. Vol. 95, *International Journal of Radiation Biology.* 2019.
19. Arjmand B, Khodadost M, Sherafat SJ, Tavirani MR, Ahmadi N, Moghadam MH, et al. Low-Level Laser Therapy: Potential and Complications. *J Lasers Med Sci.* 2021;12.
20. Fabre HSC, Navarro RL, Oltramari-Navarro PVP, Oliveira RF, Pires-Oliveira DAA, Andraus RAC, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of low-level laser therapy on the postoperative healing process. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(6).
21. Kheiri A, Amid R, Kheiri L, Namdari M, Mojahedi M, Kadkhodazadeh M. Effect of Low- Level Laser Therapy on Bone Regeneration of Critical-Size Bone Defects: A Systematic Review of In Vivo Studies and Meta-Analysis. Vol. 117, *Archives of Oral Biology.* 2020.
22. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J Biomed Opt.* 2018;23(12).

23. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S. Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(5).
24. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. Vol. 20, *International Wound Journal.* 2023.
25. Seidler V, Linetskiy I, Hubáľková H, Stanková H, Smucler R, Mazánek J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague Med Rep.* 2008;109(1).
26. Ferreira S, Célio MARIANO R, Rangel GARCIA JÚNIOR I, Piza PELLIZER E. OZÔNIO TERAPIA NO CONTROLE DA INFECÇÃO EM CIRURGIA ORAL OZONE THERAPY IN INFECTION CONTROL IN ORAL SURGERY MATERIAIS E MÉTODOS. Vol. 34, *Revista Odontológica de Araçatuba.* 2013.
27. Bocci V. The Clinical Application of Ozonotherapy. In: *OZONE.* 2010.
28. Lacerda AC, Grillo R, de Barros TEP, Martins CB, de Carvalho Luposeli F. Efficacy of biostimulatory ozone therapy: Case report and literature review. Vol. 21, *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2022.
29. Almaz ME, Sönmez IŞ. Ozone therapy in the management and prevention of caries. Vol. 114, *Journal of the Formosan Medical Association.* 2015.
30. Serra MEG, Baeza-Noci J, Mendes Abdala CV, Luvisotto MM, Bertol CD, Anzolin AP. The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map. Vol. 10, *Frontiers in Public Health.* 2023.
31. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques J. Ozone therapy in medicine and dentistry. Vol. 9, *Journal of Contemporary Dental Practice.* 2008.
32. Bocci V. *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation.* 1st edition. Springer, editor. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002.
33. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? Vol. 1, *Medical Gas Research.* 2011.

34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. 2021.
35. Bayer Alinca S, Sağlam E, Zengin Celik T, Hacisalihoglu P, Doğan MA. Is low level laser therapy or ozone therapy more effective for bone healing? Understanding the mechanisms of HIF-1 α , RANKL and OPG. *Biotechnic and Histochemistry*. 2020;95(8).
36. Alan H, Vardi N, Özgür C, Hüseyin A, Yolcu Ü, Dogan DO. Comparison of the effects of low-level laser therapy and ozone therapy on bone healing. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(5).
37. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Aydin MS. Effects of laser and ozone therapies on bone healing in the calvarial defects. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2013;24(6).
38. Yücesoy T, Seker E, Cenkci E, Yay A, Alkan A. Histologic and Biomechanical Evaluation of Osseointegrated Miniscrew Implants Treated with Ozone Therapy and Photobiomodulation at Different Loading Times. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2019;34(6).
39. Karaca I, Ergun G, Ozturk D. Is Low-level laser therapy and gaseous ozone application effective on osseointegration of immediately loaded implants? *Niger J Clin Pract*. 2018;21(6).
40. Butler HC. Resume of fracture healing. *Vet Clin North Am*. 1975;5(2).
41. Noetzli LJ, French SL, Machlus KR. New insights into the differentiation of megakaryocytes from hematopoietic progenitors. Vol. 39, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019.
42. Komori T. Functions of osteocalcin in bone, pancreas, testis, and muscle. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
43. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. Vol. 55, *Annals of Clinical Biochemistry*. 2018.
44. Hofbauer LC, Kluger S, Kühne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M, et al. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem*. 2002;86(4).
45. Silva Júnior AN, Pinheiro ALB, Oliveira MG, Weismann R, Pedreira Ramalho LM, Amadei Nicolau R. Computerized morphometric

- assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: An experimental animal study. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20(2).
46. Peplow P V., Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of wound healing: A review of experimental studies in mouse and rat animal models. Vol. 28, *Photomedicine and Laser Surgery.* 2010.
 47. Ando T, Xuan W, Xu T, Dai T, Sharma SK, Kharkwal GB, et al. Comparison of therapeutic effects between pulsed and continuous wave 810-nm wavelength laser irradiation for traumatic brain injury in mice. *PLoS One.* 2011;6(10).
 48. Lanzafame RJ, Stadler I, Kurtz AF, Connelly R, Timothy PA, Brondon P, et al. Reciprocity of exposure time and irradiance on energy density during photoradiation on wound healing in a murine pressure ulcer model. *Lasers Surg Med.* 2007;39(6).
 49. Al-Watban FAH, Zhang XY. The Comparison of Effects between Pulsed and CW Lasers on Wound Healing. *J Clin Laser Med Surg.* 2004;22(1).
 50. Barbosa D, De Souza RA, Xavier M, Da Silva FF, Arisawa EÂL, Villaverde AGJB. Effects of low-level laser therapy (LLLT) on bone repair in rats: Optical densitometry analysis. *Lasers Med Sci.* 2013;28(2).
 51. Matos DS, Palma-Dibb RG, de Oliveira Santos C, da Conceição Pereira Saraiva M, Marques FV, Matsumoto MAN, et al. Evaluation of photobiomodulation therapy to accelerate bone formation in the mid palatal suture after rapid palatal expansion: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2021;36(5).
 52. Pretel H, Lizarelli RFZ, Ramalho LTO. Effect of low-level laser therapy on bone repair: Histological study in rats. *Lasers Surg Med.* 2007;39(10).
 53. Ribeiro DA, Matsumoto MA. Low-level laser therapy improves bone repair in rats treated with anti-inflammatory drugs. *J Oral Rehabil.* 2008;35(12).
 54. Barbosa D, Villaverde AGJB, LoschiavoArisawa EÂ, de Souza RA. Laser therapy in bone repair in rats: Analysis of bone optical density. *Acta Ortop Bras.* 2014;22(2).
 55. Guzzardella GA, Morrone G, Torricelli P, Rocca M, Tigani D, Brodano GB, et al. Assessment of low-power laser biostimulation on chondral lesions: An “in vivo” experimental study. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2000;28(5).

56. Qadri T, Miranda L, Tunér J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 2005;32(7).
57. Lai SML, Zee KY, Lai MK, Corbet EF. Clinical and radiographic investigation of the adjunctive effects of a low-power he-ne laser in the treatment of moderate to advanced periodontal disease: A pilot study. *Photomed Laser Surg*. 2009;27(2).
58. Gomes F V., Mayer L, Massotti FP, Baraldi CE, Ponzoni D, Webber JBB, et al. Low-level laser therapy improves peri-implant bone formation: Resonance frequency, electron microscopy, and stereology findings in a rabbit model. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(2).
59. Mayer L, Gomes F, Carlsson L, Gerhardt-Oliveira M. Histologic and Resonance Frequency Analysis of Peri-Implant Bone Healing After Low-Level Laser Therapy: An In Vivo Study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2015;30(5).
60. Lopes CB, Pinheiro ALB, Sathaiah S, Da Silva NS, Salgado MAC. Infrared laser photobiomodulation (λ 830 nm) on bone tissue around dental implants: A raman spectroscopy and scanning electronic microscopy study in rabbits. *Photomed Laser Surg*. 2007;25(2).
61. Massotti FP, Gomes FV, Mayer L, De Oliveira MG, Baraldi CE, Ponzoni D, et al. Histomorphometric Assessment of the Influence of Low-Level Laser Therapy on Peri-Implant Tissue Healing in the Rabbit Mandible. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(3).
62. García-Morales JM, Tortamano-Neto P, Todescan FF, De Andrade JCS, Marotti J, Zezell DM. Stability of dental implants after irradiation with an 830-nm low-level laser: A double-blind randomized clinical study. *Lasers Med Sci*. 2012;27(4).
63. Shah R, Thomas R, Gowda TM, Baron TKA, Vemanaradhya GG, Bhagat S. In Vitro Evaluation of Osteoblast Response to the Effect of Injectable Platelet-rich Fibrin Coating on Titanium Disks. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2021;22(2).
64. Rech CA, Pansani TN, Cardoso LM, Ribeiro IM, Silva-Sousa YTC, de Souza Costa CA, et al. Photobiomodulation using LLLT and LED of cells

- involved in osseointegration and peri-implant soft tissue healing. *Lasers Med Sci.* 2022;37(1).
65. Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanæs HR, Mustafa K. Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material. *Biomaterials.* 2005;26(17).
 66. Lirani-Galvão AP, 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.* 2006;24(6).
 67. Ren C, McGrath C, Jin L, Zhang C, Yang Y. The effectiveness of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2017;52(1).
 68. Pereira-Silva M, Hadad H, de Jesus LK, de Freitas Santana Oliveira ME, de Almeida JM, Nímia HH, et al. Ozone therapy effect in medication-related osteonecrosis of the jaw as prevention or treatment: microtomographic, confocal laser microscopy and histomorphometric analysis. *Clin Oral Investig.* 2024;28(2).
 69. Alpan AL, Toker H, Ozer H. Ozone Therapy Enhances Osseous Healing in Rats With Diabetes With Calvarial Defects: A Morphometric and Immunohistochemical Study. *J Periodontol.* 2016;87(8).
 70. Shekhar A, Srivastava S, Kumar Bhati L, Chaturvedi A, Singh S, Agarwal B, et al. An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants. *Int Immunopharmacol.* 2021;96.
 71. da SILVA WPP, E Santos JMF, de SOUZA MC, Barbosa S, Santos AM de S, Ervolino E, et al. Ozone therapy improves early stages of osseointegration in ovariectomized rats. *Journal of Applied Oral Science.* 2024;32.
 72. Duman IG, Davul S, Gokce H, Gonenci R, Özden R, Uruc V. Effects of gaseous ozone treatment on bone regeneration in femoral defect model in rats. *J Hard Tissue Biol.* 2017;26(1).

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

My other records

These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.

ID	Title	Status	Last edited
CRD42024504550	"Biomodulation of bone repair in response to ozone gas and laser irradiation therapies"	Registered	26/03/2024 