



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Carolina Horn Troian Michel

Efeito de dois protocolos de fotobiomodulação no reparo de periodontites apicais em ratas osteoporóticas.

PORTO ALEGRE

2024

Carolina Horn Troian Michel

Efeito de dois protocolos de fotobiomodulação no reparo de periodontites apicais em ratas osteoporóticas.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Vinicius Reis Só

PORTO ALEGRE

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Michel, Carolina Horn Troian

Efeito de dois protocolos de fotobiomodulação no reparo de periodontites apicais em ratas osteoporóticas. / Carolina Horn Troian Michel. -- 2024.

77 f.

Orientador: Marcus Vinicius Reis Só.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Osteoporose. 2. Ovariectomia. 3. Periodontite Apical. 4. Tratamento Endodôntico. 5. Fotobiomodulação. I. Só, Marcus Vinicius Reis, orient.
II. Título.

Carolina Horn Troian Michel

**EFEITO DE DOIS PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NO REPARO DE
PERIODONTITES APICAIS EM RATAS OSTEOPORÓTICAS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Porto Alegre, 14 de agosto de 2024.

Profa. Dra. Fernanda Geraldo Pappen

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Maximiliano Schünke Gomes

PPG em Odontologia, Escola de Ciências da Saúde e da Vida da PUCRS

Prof. Dr. Vinicius Coelho Carrard

Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Daiana Elisabeth Böttcher (suplente)

Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do RS

AGRADECIMENTOS

“Seize the day and take your time... Wise man used to say: it’s better to travel well than arrive.” Essa frase foi escrita por Alexandre Ravanello, músico e amigo gaúcho, e reflete minha jornada nesses quatro anos e meio de doutorado. E esse ‘viajar bem’ tem a mão de pessoas e a força de instituições às quais eu devo e quero agradecer.

A primeira não é uma pessoa, mas sim uma força superior. Cada religião A vê sob uma forma. Na minha, essa força é Deus. Agradeço a Ele e à minha fé por ter conseguido chegar até aqui.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especificamente ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, o meu muito obrigada por ter sido minha casa durante esse período. Foi um grande privilégio estudar em uma instituição de tamanha qualidade e relevância dentro da Odontologia nacional e mundial, aprendendo com os melhores professores e criando vínculos que levarei para a vida.

À Capes, instituição que proveu suporte financeiro para que esses anos fossem possíveis e viáveis, agradeço imensamente.

Agradeço também ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por abrir suas portas para a realização de grande parte do experimento da minha tese. Foi um privilégio enorme e um grande bônus conhecer de perto essa instituição gigante, séria e extremamente importante para o nosso Estado.

À Unidade de Experimentação Animal (UEA) do HCPA, meu eterno obrigada. A oportunidade de pertencer a um local de trabalho como esse é transformadora. A seriedade, o acolhimento, o carinho, o respeito, a logística e a organização dessa unidade são exemplos para a vida.

Ao Laboratório de Materiais Dentários da UFRGS, agradeço a disponibilidade em proporcionar a realização das análises desse estudo com a melhor infraestrutura possível.

Tão importante quanto as instituições são as pessoas. E foram muitas as que fizeram parte desse trabalho e são responsáveis por essa jornada junto comigo.

Trabalhar no Hospital de Clínicas só foi possível graças ao respaldo dessa grande professora e ser humano: Manoela Domingues Martins. Manô, agradeço de coração o teu apoio e incentivo nesse caminho.

A UEA é capitaneada com maestria por uma pessoa ímpar: Marta Justina Cioato. Duas veterinárias incríveis estavam o tempo todo lá para o que precisasse: a Tuane Nerissa Alves Garcez e a Daniela Campagnol. A Tuane, exímia cirurgiã, fez todas as cirurgias de ovariectomia, enquanto a Dani, grande anestesista e hoje estimada amiga, cuidava de manter os animais sem dor, vivos e bem durante todas as fases desse experimento. A equipe contava ainda com a

Soninha, a Rosalina e o Ignácio, também responsáveis por fazer daquele lugar um modelo de qualidade. O meu muito obrigada mais carinhoso para vocês todos, pela paciência em me ensinar e me ajudar.

Famosa frase de Aristóteles diz que “Uma andorinha só não faz verão”. Uma grande equipe estava envolvida nessa pesquisa para que o cronograma pudesse ser seguido à risca e os procedimentos fossem realizados com a qualidade necessária. Muito obrigada aos meus colegas e amigos da área da Endodontia Thalita Ayres Arrué, Dayana Chaves, Theodoro Weissheimer e Gabriel Só por terem embarcado nessa pesquisa comigo. Ao pessoal da área de Estomatologia/Patologia, posso dizer que sou uma pessoa de sorte por ter podido contar também com a ajuda de vocês. Alexia de Luca, Vanessa Rodrigues, Amanda Lara, Grazielle Stelter, Joana Schorr, Tuany Schmitt, Lauren Schuch e Bruna Só, vocês foram incansáveis e eu sou só gratidão por nossos caminhos terem se cruzado. Tivemos a oportunidade de nos tornarmos mais que colegas, e a amizade de vocês me é muito cara e preciosa. Obrigada!!

Tem uma pessoa a quem devo o amor que sinto pela Endodontia. Meu querido orientador Marcus Vinicius Reis Só, tu estiveste presente em todas as fases da minha formação dentro da Odontologia. Tu tens o dom de ensinar, de orientar sem pressionar, com confiança e afeto. Tu dás liberdade, de forma leve e natural, para que cada orientado teu voe até onde puder, até onde quiser, até onde conseguir. Obrigada por estar novamente ao meu lado e por me dar a oportunidade para mais uma grande conquista.

Para que eu pudesse me dedicar ao estudo, precisei de amparo em outra esfera: minha vida pessoal. A cada amigo que esteve ao meu lado e a toda minha grande família, o meu muito obrigada pelo incentivo, pela força e pelos muitos momentos de descontração.

Agradeço a duas pessoas que foram essenciais para que minha casa e meus filhos ficassem bem cuidados: ao meu braço direito Ieda Corrêa e à minha sogra Maria Helena Crestana Michel. Sem vocês, o caminho teria sido muito mais difícil.

Meus apoiadores desde que o mundo é mundo, Roberto e Eva, pai e mãe, muito obrigado por ter de alguma maneira plantado em mim a semente da curiosidade e da vontade de estudar e aprender. Muito obrigada por terem renunciado a alguns sonhos de vocês para garantir os meus. Vocês me inspiram todo dia a ser uma pessoa melhor.

Aí tem o meu maior incentivador. A primeira pessoa a quem eu disse, receosa, que estava pensando em voltar a estudar, e ouvi na hora um “claro!! Eu te dou todo o apoio e suporte!” Rodrigo, meu marido, poucas pessoas entenderiam e dariam validade à minha ideia. Sei que não foi fácil para ti esse longo período, em todas suas fases, então te agradeço com todo meu amor.

Aos meus dois amores maiores, meus filhos Bernardo e Helena, agradeço a compreensão da minha ausência, agradeço o olhar de admiração que vocês por vezes me dirigem quando eu

conto alguma descoberta bacana e o olhar de curiosidade quando tentam entender o porquê de eu gostar tanto de estudar. Vocês foram incríveis. Vocês são incríveis.

Um agradecimento especial a cada animal que fez parte dessa pesquisa. Trabalhar em modelo animal ensina respeito, resistência, resiliência e humildade, e a essa aprendizagem que eles me proporcionaram sou eternamente grata.

Por fim, parafraseando a cantora Anita, 'obrigada a mim... eu quero agradecer a mim, porque eu trabalhei muito duro, meu Deus!'

“Às vezes os passos mais firmes são dados com as pernas tremendo.”

Millena Nóbrega

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi de avaliar o impacto da osteoporose e de dois protocolos de fotobiomodulação (PBM) no reparo de periodontites apicais (AP) induzidas em molares de ratas, após seu tratamento endodôntico. Sessenta ratas Wistar de 12 semanas foram alocadas randomicamente em 4 grupos controle e 8 grupos experimentais, de acordo com o procedimento e o tempo de avaliação: controle saudável (GCS14/ GCS28), controle osteoporose (GCO14/ GCO28), sham (SHAM14/ SHAM28), osteoporose (OVX14/ OVX28), laser de baixa potência (OVX-LLL14/ OVX-LLL28) e laser de alta potência (OVX-GEM14/ OVX-GEM28). Todos os grupos foram submetidos a ovariectomia (OVX) bilateral, exceto os grupos controle saudável e sham. Oito semanas após a OVX, periodontites apicais foram induzidas nas raízes mesiais dos primeiros molares inferiores dos grupos experimentais, e, após 21 dias, seu tratamento endodôntico foi realizado. Durante 14 ou 28 dias, PBM ocorreu 3x/semana da seguinte forma: aplicação simulada (grupos SHAM, OVX); laser de baixa potência (100J/cm²) intraoral na região periapical dos molares inferiores (grupos OVX/LLL); laser de alta potência desfocado (6,11J/cm²) extraoral em cada hemiface (grupos OVX/GEM). Depois dos respectivos períodos experimentais, foi realizada eutanásia dos animais. Tíbias e mandíbulas foram coletadas e levadas para obtenção de imagens em microtomografia computadorizada (μ CT) e posteriormente exportadas para o software *CTan*. As tíbias foram submetidas a análise de volume ósseo, número de trabéculas, espessura de trabéculas e espaço entre trabéculas. Nas mandíbulas, foi obtido o escore de limite apical do tratamento endodôntico e o volume de ligamento periodontal ou de PA. Resultados foram submetidos a análise estatística para comparação entre os grupos através do teste *t* de Student, ANOVA e teste de Qui-Quadrado, com nível de significância de 5%. As tíbias dos grupos OVX mostraram menor fração de volume ósseo ($P < 0,0001$) e número de trabéculas ($P < 0,0001$), e maior espessura ($P = .020$) e espaço entre trabéculas ($P < 0,0001$) em comparação com os grupos sham. Nas mandíbulas, diferença estatística entre os volumes de AP foi encontrada no período de 14 dias, com menores valores para o grupo SHAM14 em relação aos grupos OVX14, OVX/LLL14 e OVX/GEM14 ($P < 0,05$), que não foram diferentes entre si. No período de 28 dias, não houve diferença estatisticamente significativa nos volumes de AP entre os grupos ($P > 0,05$). Analisando o efeito das variáveis, tempo, PBM e limite apical do tratamento endodôntico não mostraram impacto no volume das AP ($P > .05$), enquanto a ovariectomia exibiu significativo aumento nesse resultado ($P = .004$). Em conclusão, a osteoporose induziu a maiores volumes de AP, e os protocolos de PBM testados não foram capazes de reverter esse efeito.

Palavras-chave: Ovariectomia; Osteoporose; Estrogênio; Periodontite Apical; Tratamento Endodôntico; Lasers; Terapia de Fotobiomodulação.

ABSTRACT

The purpose of the present study was to evaluate the impact of osteoporosis and two photobiomodulation (PBM) protocols on the repair of apical periodontitis (AP) induced in rat molars after their endodontic treatment. Sixty 12 weeks- female Wistar rats were randomly allocated into 4 control (n=6 teeth) and 8 experimental (n=12 teeth) groups, according to procedure and time of evaluation: healthy control (GCS14/ GCS28), osteoporotic control (GCO14/ GCO28), sham (SHAM14/ SHAM28), osteoporotic (OVX14/ OVX28), low-level laser (OVX-LLL14/ OVX-LLL28) and high-level laser (OVX-GEM14/ OVX-GEM28). All groups were submitted to bilateral ovariectomy (OVX), except for healthy control and sham. Eight weeks after OVX, AP was induced bilaterally in lower first molars' mesial roots of experimental groups, and after 21 days their endodontic treatment (RCT) was carried out. For 14 or 28 days, PBM was applied 3x/ week, as follows: simulated application (in SHAM and OVX groups); low-level laser with a dose of 100J/cm² intra-oral in the periapical region (OVX/LLL groups); defocused high-power laser with a dose of 6,11J/cm² extra-oral in the cheek region (OVX/GEM groups). After the respective experimental periods, the animals were euthanized. Tibial and mandibular samples were collected and taken to μ CT analysis to obtain images later exported to the *CTan* software. In tibias, bone volume fraction, trabeculae number, spacing and thickness were analyzed to confirm osteoporosis induction. In mandibulae, RCT apical limit's score and periodontal ligament or AP's volume were evaluated. Data were subjected to statistical analysis through Student's *t* test, ANOVA and Chi-Square test with a significance level of 5%. Tibias in OVX groups showed lower bone volume fraction ($P < 0,0001$), lower trabeculae number ($P < 0,0001$), higher trabeculae thickness ($P = .020$) and larger trabeculae space ($P < 0,0001$) in relation to sham groups. Regarding AP volumes, statistically significant difference was found between 14-days groups, with lower values for SHAM14 when compared to OVX14, OVX/LLL14 e OVX/GEM14 ($P < 0,05$), that showed no difference between them. In the 28-day analysis, there was no statistically significant difference in AP volumes between the groups. Analyzing variables effects, time, PBM and RCT apical limit showed no effect on AP volume ($P > .05$), while ovariectomy showed a significant increase in the volume of the APs ($P = .004$). In conclusion, osteoporosis induced higher AP volumes, and the two PBM tested protocols were not able to reverse this effect.

Keywords: Ovariectomy; Osteoporosis; Estrogen; Apical Periodontitis; Endodontic Treatment; Lasers; Photobiomodulation Therapy.

SUMÁRIO

Sumário.....	11
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	34
2.1 Objetivo Geral.....	34
2.2 Objetivos Específicos	34
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXO 1	50

1 INTRODUÇÃO

A busca por soluções para certas doenças que prejudicam a qualidade de vida e resultam em um pesado fardo econômico é de fundamental importância para a sociedade (SCALIZE et al., 2015). A osteoporose, em particular, é um importante problema de saúde pública: é a doença óssea mais comum nos humanos, caracterizada pela redução da massa, deterioração do tecido e rompimento da arquitetura óssea, comprometendo a força do tecido e aumentando o risco de fraturas (COSMAN et al., 2014). De acordo com a classificação diagnóstica da Organização Mundial da Saúde, a osteoporose é definida pela densidade de massa óssea (DMO) do quadril ou da espinha lombar menor ou igual a 2,5 desvios padrão abaixo da média de DMO da população de referência de adultos jovens.

A osteoporose afeta um número enorme de pessoas, de ambos os sexos e todas as raças, e sua prevalência aumenta à medida que a idade da população também aumenta. Com base em dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição III (NHANES III), a NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (NOF) estimou que, em 2014, mais de 9,9 milhões de americanos tinham osteoporose, e que mais 43,1 milhões tinham baixa densidade óssea (WRIGHT et al., 2014).

O processo de remodelação óssea que mantém um esqueleto saudável pode ser considerado um programa de manutenção preventiva, removendo continuamente o osso antigo e substituindo-o por osso novo. Em indivíduos saudáveis, existe um equilíbrio nesse processo de remodelação, e a homeostase óssea é, assim, garantida. De modo específico, a remodelação óssea inicia quando o ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa Beta (em inglês, *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* - RANKL), secretado por células da linhagem osteoblástica, liga-se ao seu receptor RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*), que se localiza na membrana dos pré-osteoclastos, estimulando a diferenciação do precursor do osteoclasto em osteoclasto maduro. De outra parte, a osteoprotegerina (OPG), que também é produzida pelo osteoblasto, liga-se ao RANKL, com o qual tem grande afinidade, bloqueando a formação do osteoclasto (ROUX et al., 2002). A perda óssea acontece quando esse equilíbrio é alterado, resultando em remoção óssea maior que a sua substituição. Esse desequilíbrio acontece com a menopausa e com o avanço da idade (KHOSLA; RIGGS, 2005), sob efeito da variação de diversos hormônios: calcitonina (“Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts - Chambers - 1982 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library”, [s.d.]), paratormônio (SØGAARD et al., 1997), vitamina D3 (KAASTAD et al., 2001), e, em especial, o estrogênio (LIU; HOWARD, 1991). Os estrogênios são um conjunto de hormônios (estradiol, estrona e estriol) derivados do colesterol e sintetizados nos tecidos adrenais e gonadais (CLARK, 1992). A diminuição de

estrogênio desequilibra o sistema reabsorção/ neoformação óssea através de diversos mecanismos. O estrogênio tem a capacidade de se ligar aos osteoblastos, aumentando a produção da osteoprotegerina, responsável por impedir a maturação dos pré-osteoclastos provenientes da medula óssea (BORD et al., 2004; SATO et al., 2001), e também de inibir a atividade dos osteoclastos já diferenciados (RAISZ, 2005). Dessa forma, quando se perde a função ovariana e há uma redução na produção de estrogênio pela gônada feminina, a produção de OPG fica comprometida, então um número maior de receptores RANK é ativado, aumentando a diferenciação de osteoclastos e, conseqüentemente, a reabsorção é maior que a neoformação óssea e há perda de massa óssea corporal (RIGGS; KHOSLA; MELTON, 1998). Além disso, o estrogênio regula a secreção das citocinas IL-1, IL-6, TNF- α , fator estimulador de macrófago e prostaglandina E (PGE); essas citocinas aumentam o número de pré-osteoclastos secretados pela medula óssea quando o estrogênio está em declínio (PACIFICI, 1996). Outro mecanismo alterado pela baixa de estrogênio é o estresse oxidativo celular. O estresse oxidativo é consequência do desequilíbrio entre a formação e a remoção de radicais livres do organismo (HALLIWELL; WHITEMAN, 2004), favorecendo a ocorrência de danos à estrutura e/ou à função biológica das células e induzindo a efeitos deletérios (BARBOSA et al., 2008). Os radicais livres parecem ter grande impacto na patogênese da perda óssea pela ativação do RANKL (BAI et al., 2005). O estrogênio tem atividade antioxidante (LEAN et al., 2003) por apresentar um composto hidrofênólico na sua molécula, o que lhe confere uma ação de escavador de radicais livres, diminuindo a formação de espécies reativas de oxigênio (NIKI; NAKANO, 1990). Dessa maneira, a deficiência de estrogênio provoca acúmulo de radicais livres, estimulando a diferenciação de osteoclastos (BAX et al., 1992; GARRETT et al., 1990). Assim, essa deficiência faz com que o processo de reabsorção seja maior que o de formação, e, conseqüentemente, o reparo ósseo em indivíduos osteoporóticos possa ser atrasado, assim como a qualidade do osso neoformado passe a ser pobre (HOLLINGER et al., 2008).

Existem diversas opções farmacológicas para o tratamento da osteoporose que são aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA). Estão entre elas os bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risendronato e ácido zoledrônico), a calcitonina, os estrógenos (estrogênio e/ou terapia hormonal), agonistas ou antagonistas de estrogênio (raloxifeno), complexo estrogênico seletor de tecido (estrógenos conjugados/ bazedoxifeno), hormônio para paratireoide, e o inibidor de RANKL denosumab.

Os bifosfonatos são as drogas mais utilizadas, tanto por via oral quanto por via intravenosa, e variam em relação à presença de nitrogênio na sua composição; os alvos intracelulares são distintos quando há ou não nitrogênio na sua formulação. Dentre os bifosfonatos está o alendronato, que contém nitrogênio, é administrado por via oral e é

considerado um medicamento capaz de prevenir a perda óssea induzida pela deficiência de estrogênio (SEEDOR; QUARTUCCIO; THOMPSON, 1991). Seu uso está associado com o aumento da densidade mineral óssea e com a redução do risco a fraturas (BLACK et al., 2000; MUSCHITZ et al., 2014). Outro bifosfonato, este injetável e de terceira geração, é o ácido zoledrônico (ZOL). É usado uma vez ao ano e mostra bons resultados na prevenção e tratamento da osteoporose induzida pela pós menopausa (BLACK et al., 2007; DEVOGELAER et al., 2007; MCCLUNG et al., 2007) e na osteoporose induzida pelo uso de glicocorticoides (REID et al., 2009). Embora osteonecrose dos maxilares seja o efeito adverso mais associado à administração do ZOL em altas e frequentes doses (tratamento de neoplasias), a posologia para osteoporose mostra uma incidência de osteonecrose extremamente baixa (KHAN et al., 2015).

O odanacatib (ODN) é um medicamento que atua como inibidor altamente seletivo da cathepsina K, que é a colagenase secretada pelos osteoclastos. Desta forma, ele diminui a atividade osteoclástica, apresentando capacidade de reduzir a reabsorção óssea sem diminuir o número de osteoclastos, e mantendo a formação óssea concomitante (BRIXEN et al., 2013; MASARACHIA et al., 2012).

Diminuição da incidência de fraturas devido ao aumento da DMO é também efeito do raloxifeno (RLX) (KOMM; MIRKIN, 2014). Ele é um modulador seletivo, via oral, do receptor de estrogênio, que simula o efeito do estrogênio em alguns órgãos. Não ativa, porém, os receptores de estrogênio nos tecidos uterinos e mamários, consequentemente não está associado a tumores (MIRKIN et al., 2014). É, portanto, indicado para pacientes com história de neoplasias de mama ou de endométrio, ou portadores de outros fatores que contraindiquem a terapia de reposição hormonal (OHMICHI et al., 2005).

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano anti-RANKL. Ele se liga ao RANKL de maneira a suprimir a diferenciação osteoclástica, resultando em um alto poder anti-reabsortivo e recuperação dos padrões ideais de DMO (KEARNS; KHOSLA; KOSTENUIK, 2008).

É ampla a disponibilidade de tratamentos bem tolerados para osteoporose, e com bom custo-benefício no sentido de diminuir os riscos de fratura. Apesar disso, somente 23% das mulheres com mais de 67 anos que exibem alguma fratura relacionada à doença recebem uma recomendação de exame de densidade mineral óssea, ou a prescrição para uma medicação para o tratamento da mesma, nos 6 meses seguintes à fratura (COSMAN et al., 2014).

Um modelo amplamente utilizado com o intuito de observar as relações entre a osteoporose e as alterações da cavidade bucal é o de estudo em ratos. De acordo com DAMMASCHKE (2010), os molares de ratos, inclusive seu tecido pulpar, podem ser considerados anatômica, histológica, biológica e fisiologicamente como miniaturas de molares humanos. São, portanto, um modelo de estudo válido para fornecer dados importantes sobre reações de tecidos a questões relacionadas à Odontologia. STASHENKO et al. (1994) revisaram a literatura existente na época, com o intuito de elucidar os mecanismos de destruição do osso periapical. Concluíram que o modelo de estudo em ratos é muito semelhante a macacos e humanos em relação à microbiologia do canal radicular. Nesse modelo, a remoção bilateral dos ovários (ovariectomia – OVX) é reconhecida na literatura como indutora de deficiência de estrogênio (WRONSKI et al., 1989). Grande número de estudos recorreu a essa técnica com o objetivo de induzir a osteoporose, uma vez que é sabido que os baixos níveis de estrogênio são indutores de tal condição. Os grupos controle, nesses estudos, são denominados grupos SHAM, compostos por ratas que passam pelos mesmos passos do procedimento cirúrgico da ovariectomia, porém sem que seja feita a excisão dos ovários (BRASIL et al., 2017; GILLES et al., 1997; GOMES-FILHO et al., 2015a, 2015b; LIU et al., 2010; QIAN; GUAN; BIAN, 2016; WAYAMA et al., 2015; XIONG et al., 2007; ZHANG et al., 2007, 2011b).

O efeito da osteoporose na microarquitetura e densidade mineral dos ossos maxilares foi estudado em modelo pré-clínico (DAI et al., 2014; EJIRI et al., 2008). Em geral, os ossos longos e a coluna vertebral são mais sensíveis à deficiência de estrogênio que ocorre após a OVX, em comparação aos ossos maxilares (LIU et al., 2015; TANAKA et al., 2002). Alguns estudos evidenciaram que os ossos maxilares são pouco afetados pela OVX (ISHIHARA et al., 1999; LIU et al., 2015; PATULLO et al., 2009), enquanto outros demonstraram grandes alterações na porosidade do osso alveolar, com diminuição da sua DMO em ratas ovariectomizadas (DAI et al., 2014; TANAKA et al., 2002). Os resultados controversos parecem ter origem na diversidade de metodologias empregadas; o assunto ainda precisa, portanto, ser elucidado, através da realização de estudos com metodologias de indução da osteoporose (e avaliação da mesma) adequadas e padronizadas (LEE et al., 2019).

De outra parte, existe um número crescente de evidências clínicas que sugerem uma relação positiva entre a osteoporose e a presença de alterações na massa óssea da cavidade bucal (HORNER; DEVLIN, 1998; PIZZO et al., 2010). Tem sido proposto, nessa ordem de ideias, que os índices mandibulares obtidos em radiografias panorâmicas poderiam ser usados no diagnóstico precoce da osteoporose (LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2011). O papel do dentista se tornaria, assim, sumamente importante, se for levado em

consideração que a radiografia panorâmica é realizada rotineiramente na prática odontológica.

A suscetibilidade de mulheres pós menopausa à doença periodontal tem atraído a atenção de diversos autores (DUARTE et al., 2004; KIM et al., 2015; LIU et al., 2015; RICHA et al., 2017). Eles perceberam que a deficiência de estrogênio aumentou a perda óssea alveolar, independente da presença de biofilme, estabelecendo uma associação entre a presença de osteoporose e a ocorrência de doença periodontal.

Estudo transversal comparou mulheres na menopausa saudáveis e com osteoporose (RICHA et al., 2017). Concluíram que há associação entre osteoporose e o aumento da progressão da doença periodontal. Além disso, outro estudo transversal, também com mulheres na pós menopausa, verificou relação entre baixa DMO e diminuição do número de dentes na cavidade bucal (KIM et al., 2015). Indivíduos com osteoporose apresentam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, devido à falta do estrogênio. Essas citocinas promovem a ação osteoclástica, e dessa maneira podem agravar a resposta reabsortiva do osso alveolar na presença de infecções periodontais (WANG; MCCAULEY, 2016).

Além da questão periodontal, muitos estudos vêm mostrando também que a osteoporose pode estar relacionada a um atraso na cicatrização óssea no reparo de alvéolos pós extração (ARIOKA et al., 2019; CHEN et al., 2018; LUVIZUTO et al., 2010a, 2010b; PEREIRA et al., 2007; RAMALHO-FERREIRA et al., 2017; SÓ et al., 2021). SÓ et al., 2021 realizaram uma revisão sistemática cujos resultados indicaram que o fenótipo ósseo osteoporótico pareceu prejudicar o reparo alveolar após a extração dentária.

A Endodontia é uma área da Odontologia que também parece ser impactada pela presença de osteoporose. A principal repercussão das enfermidades do tecido pulpar é a periodontite apical (PA), que se caracteriza por ser um processo imuno patológico inflamatório dos tecidos periapicais em resposta a um agente causador bacteriano, fúngico ou viral, resultando em inflamação e reabsorção óssea (KAKEHASHI; STANLEY; FITZGERALD, 1965). A polpa dental necrótica e infectada serve como um ambiente favorável para a proliferação bacteriana, que avança e invade a região periapical. Frente a essa agressão, o mecanismo de defesa do organismo recruta células imunocompetentes para a região periapical, estimulando os mediadores químicos da inflamação, que ativam os osteoclastos e levam à destruição dos tecidos em torno do ápice radicular, ocasionando as lesões ósseas periapicais (NAIR, 2004). Estudo sobre a ocorrência das periodontites apicais no mundo mostrou uma prevalência de 52% (TIBÚRCIO-MACHADO et al., 2021).

Os mecanismos regulatórios que agem sobre as PA são complexos e não foram elucidados por completo, mas sabe-se que há o envolvimento de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), que contribuem para a diferenciação dos osteoclastos e reabsorção óssea periapical (KAWASHIMA; STASHENKO, 1999; WEI et al., 2013). Além disso, a degradação da matriz orgânica extracelular, importante componente do tecido conjuntivo, é um dos primeiros estágios da reabsorção que ocorre na região periapical (TJÄDERHANE et al., 2007). Metaloproteinases da matriz (MMPs) são enzimas que exercem um papel essencial nessa degradação (BROVERMAN et al., 1998), particularmente as colagenases MMP-8 e MMP-13 (MATSUI et al., 2011).

A patogênese das doenças periapicais pode ser influenciada por alguns fatores sistêmicos, entre eles os hormônios (QIAN; GUAN; BIAN, 2016; XIONG et al., 2007). A deficiência de estrogênio, que é uma característica das mulheres pós-menopausa, tem diversos efeitos na saúde bucal (SCARDINA; MESSINA, 2012) e parece influenciar a remodelação óssea em locais com processo inflamatório, exacerbando o processo reabsortivo. Uma vez que as citocinas envolvidas na remodelação induzida por inflamação são muito similares às que exercem papéis cruciais na osteoporose pós-menopausa, se percebe que a osteólise induzida pela osteoporose parece ser um fator sistêmico que agrava a periodontite apical (LERNER, 2006). Em ambas as doenças, o processo inflamatório, seja interno ou nas vizinhanças do esqueleto, afeta a remodelação do tecido ósseo de tal maneira que o total de osso reabsorvido excede o neoformado, resultando em perda óssea (LERNER, 2006); essa perda óssea é consequência da interação entre o desafio bacteriano e a resposta imune, envolvendo o recrutamento de células inflamatórias, geração de citocinas, elaboração de enzimas e ativação dos osteoclastos (LIU et al., 2010).

Há diversos estudos na literatura, na sua maioria pré-clínicos e alguns estudos clínicos observacionais, que relacionaram a deficiência de estrogênio com a progressão das periodontites apicais, e entre eles alguns que testaram o efeito de diferentes medicações antirreabsortivas nessa progressão. A hipótese dos estudos pré-clínicos sobre a relação entre osteoporose e periodontite apical é de que a variação da concentração de estrogênio plasmático produza mudanças na microarquitetura óssea (AMADEI et al., 2011; ANBINDER et al., 2006), influencie a reabsorção do osso alveolar (ZHANG et al., 2011b) e possa agravar o curso da periodontite apical (XIONG et al., 2007). Considerações éticas tornam difícil a realização de estudos clínicos experimentais sobre esse tema, por isso os resultados dos estudos pré-clínicos são muito relevantes.

A perda óssea apical de região de dentes molares de ratas ovariectomizadas e não ovariectomizadas foi investigada (GILLES et al., 1997). *Interleucina 1 (IL-1)* e *Campylobacter rets*, um patógeno periodontal, foram inseridos no interior dos condutos radiculares, e foi realizada avaliação radiográfica da evolução da perda óssea na lesão periapical. Os autores perceberam que a deficiência de estrogênio resultou em aumento da perda óssea periapical das ratas. Discutiram, então, que os endodontistas devem considerar as condições osteoporóticas dos pacientes quando da tomada de decisão sobre alternativas de tratamento.

Avaliar o impacto da deficiência de estrogênio e da terapia com alendronato na perda óssea resultante de lesões periapicais experimentais induzidas em ratas foi o objetivo do estudo de XIONG et al. (2007). Constataram, em análise radiográfica e histológica, que a reabsorção óssea foi significativamente maior em animais ovariectomizados, indicando que esse procedimento realça a perda óssea em lesões periapicais. A administração de alendronato foi eficaz na diminuição da progressão das periodontites apicais, protegendo contra o efeito do declínio do estrogênio.

Outro estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o número de células marcadas positivamente para TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato, um marcador de osteoclasto), RANKL e OPG nas periodontites apicais induzidas em ratas ovariectomizadas ou não (ZHANG et al., 2007). Perceberam que, num período inicial – até 14 dias após a indução das periodontites apicais, houve aumento tanto de RANKL quanto de OPG nos grupos OVX, o que indica que, no início da deficiência de estrogênio, a osteoblastogênese também é aumentada. Com o passar dos dias (até 28 dias após a indução), aumentou no grupo OVX a quantidade de RANKL e diminuiu a de OPG, e conseqüentemente, 28 dias após a indução das PA, a quantidade de TRAP foi significativamente maior nas ratas ovariectomizadas. Densidade óssea dos fêmures e níveis séricos de estrogênio foram significativamente menores nos grupos OVX. Os autores concluíram afirmando que destruição óssea mais severa foi encontrada nos grupos OVX.

Análise radiográfica, histométrica e contagem de TRAP foi utilizada para avaliar o efeito da OVX e do uso de leuprorrelina (LE) em ratas ovariectomizadas (LIU et al., 2010). A leuprorrelina é um inibidor do hormônio estimulador de folículo (FSH), hormônio secretado pela glândula pituitária, considerado uma via paralela que aumenta com a diminuição do estrogênio e estimula a reabsorção óssea. Os autores constataram que a perda óssea em lesões periapicais de ratas ovariectomizadas foi significativamente maior do que nas ratas que passaram por cirurgia sham e que a LE foi capaz de conter a progressão das PA.

Concluíram afirmando que a deficiência de estrogênio e o consequente aumento do FSH são capazes de aumentar a reabsorção óssea alveolar.

Ratos machos e fêmeas, castrados ou não, e com periodontite apical induzida ou não, tiveram suas citocinas inflamatórias séricas medidas em estudo realizado por ZHANG et al. (2011a). Nos grupos em que a PA foi induzida (em molares superiores), não constataram diferença radiográfica de área de perda óssea periapical. Entretanto, em relação às citocinas inflamatórias avaliadas, perceberam que nem a presença de periodontite apical nem a castração impactaram sua expressão nos machos; nas fêmeas, de outra parte, a presença de PA foi capaz de aumentar concentração de IL-18, IL-6, TNF- α , IL-1 β e MMP-9, e quando aliada à ovariectomia a expressão sérica desses marcadores foi significativamente ainda mais abundante. Concluíram afirmando que as fêmeas reagiram mais severamente à presença de PA, e que, na deficiência de estrogênio, essa resposta sistêmica é ainda maior, aumentando citocinas sanguíneas que estão associadas ao risco de arteriosclerose arterial coronariana (TNF- α e IL-6) e ao aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2 e síndromes metabólicas (IL-18).

Os mecanismos reguladores locais da osteoclastogênese e angiogênese durante a progressão da periodontite apical em ratas com deficiência de estrogênio, tratadas ou não com raloxifeno (RLX), foram estudados através de análises imunohistoquímicas (GOMES-FILHO et al., 2015b). Foi detectado um aumento inicial nos níveis de HIF-1 α – marcador de angiogênese e alta expressão de RANKL no grupo de ratas ovariectomizadas, sugerindo que a hipoestrogenia é capaz de estimular o recrutamento de pré-osteoclastos e a atividade osteoclástica durante a progressão da periodontite apical, e que o raloxifeno reverteu esse aumento. Uma segunda parte desse estudo analisou essas periodontites apicais através de outros parâmetros (radiográfico, histopatológico, histométrico e imunohistoquímico) (GOMES-FILHO et al., 2015a). Verificaram que o grupo de ratas ovariectomizadas mostrou lesões periapicais maiores, com resposta inflamatória mais intensa e mais células marcadas positivamente para TRAP, e que esse efeito foi revertido com o uso do raloxifeno. Puderam concluir que hipoestrogenia potencializou a progressão das periodontites apicais.

Estudo acerca da indução de periodontite apical em ratas ovariectomizadas e o efeito do uso de ácido zoledrônico nas mesmas utilizou a microtomografia computadorizada (μ CT) como método de avaliação (WAYAMA et al., 2015). Puderam perceber que maiores lesões periapicais e maior infiltrado inflamatório foram encontradas no grupo OVX, quando em comparação com ratas que passaram por cirurgia sham ou que foram tratadas com ácido zoledrônico. Nos grupos que receberam tratamento com o ácido zoledrônico, entretanto, áreas de osteonecrose foram visualizadas em 12,2% das amostras do grupo sham e em

14,3% das amostras do grupo OVX aos 30 dias após a indução da lesão. Os autores creditam essa ocorrência à supressão da remodelação óssea que é efeito do ZOL.

A associação entre a presença de lesões periapicais radiolúcidas e a densidade óssea mineral foi investigada em um estudo transversal conduzido em mulheres pós-menopausa (LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2015). Os autores dividiram as mulheres de acordo com o resultado obtido na densitometria óssea – saudáveis, osteopênicas ou osteoporóticas, e relacionaram esses dados com o número de periodontites apicais verificadas nas suas radiografias panorâmicas. Perceberam que 25% das mulheres com osteopenia e osteoporose apresentaram pelo menos um dente com PA, enquanto nas saudáveis esse percentual foi de 7,4%. Após ajuste de covariáveis como idade, número de dentes em boca, número de restaurações e número de dentes endodonticamente tratados, concluíram que a baixa densidade óssea mineral foi marginalmente associada com maior frequência de lesões periapicais radiolúcidas em radiografias panorâmicas.

O efeito do aumento de dos níveis séricos de FSH e do uso de seu antagonista LE nas periodontites apicais de ratas ovariectomizadas ou sham foi o objetivo do estudo de QIAN; GUAN; BIAN (2016). Verificaram, em análise histométrica, maiores área de PA e maior número de osteoclastos nas ratas OVX, o que foi revertido quando a LE foi administrada. Nos grupos em que foi aumentado o nível sérico de FSH, as áreas de perda óssea periapical e o número de osteoclastos foram ainda significativamente maiores do que nos grupos OVX e sham. Resultados semelhantes foram obtidos em relação a células marcadas positivamente para RANKL, TNF- α e IL-1 β . Em suma, a deficiência de estrogênio foi um agravante para a progressão das periodontites apicais, e o FSH potencializou esse efeito.

O efeito da deficiência prolongada dos níveis de estrogênio na progressão das PA foi objetivo de outra pesquisa (BRASIL et al., 2017). Os autores aguardaram um período de 120 dias após a ovariectomia (ou cirurgia sham) para induzir as periodontites apicais. Em avaliação radiográfica, perceberam que, 21 dias após a indução, houve diferença entre as áreas de PA, mas essa não foi estatisticamente significativa; 40 dias após a indução, entretanto, as áreas de PA foram significativamente maiores no grupo OVX.

ROMUALDO et al. (2018) avaliaram periodontites apicais induzidas em ratas ovariectomizadas com o propósito de compreender o desenvolvimento e seu impacto em pacientes pós menopausa. Perceberam, em análise por μ CT, que nas ratas ovariectomizadas as periodontites apicais têm significativamente maior volume em relação às sham. Constataram também que, quando a periodontite apical é induzida em ratas saudáveis, há um aumento na expressão de IL-6 e MMP-13; quando é induzida em ratas

ovariectomizadas, de outra parte, há aumento significativo de IL-1 β , TNF- α , IL-6, MMP-8 e MMP-13. Nenhum aumento das citocinas inflamatórias e enzimas foi verificado quando não houve indução de periodontite apical, independente do grupo (OVX ou sham). Os autores afirmaram que a resposta sistêmica de ratas hipoestrogênicas à lesão periapical foi exacerbada, com altos níveis séricos de citocinas inflamatórias, sugerindo que o estrogênio desempenha importante papel protetivo contra os efeitos da inflamação.

Um estudo desenvolvido em duas etapas foi conduzido para medir a expressão de NLRP3, Caspase-1 e IL-1 β (cascata evolutiva das interleucinas, envolvidas no desenvolvimento de lesões periapicais inflamatórias) em periodontites apicais de pacientes pré- e pós-menopausa – parte 1, e em ratas sham ou OVX – parte 2 do estudo (GUAN et al., 2020). Os resultados da parte 1 mostraram que a expressão de todas as citocinas foi significativamente maior em periodontites apicais coletadas de pacientes pós-menopausa. Mesmos resultados foram obtidos no estudo em ratas; os autores perceberam, além disso, que havia mais osteoclastos e maiores áreas radiográficas de perda óssea periapical nas ratas OVX.

O efeito do alendronato (ALN) e da ovariectomia na progressão de PA de ratas foi testado por SILVA et al. (2020): mandíbulas foram usadas para a análise histológica, enquanto maxilas foram utilizadas para as análises das expressões gênicas de citocinas pró-inflamatórias e marcadores da osteoclastogênese. Constataram que as lesões periapicais do grupo OVX foram significativamente maiores e mostraram infiltrado inflamatório mais intenso do que grupo sham e grupo tratado com ALN. Além disso, o ALN foi capaz de reduzir a expressão de IL-6, considerada a citocina pro-inflamatória clássica da reabsorção óssea, aos níveis do grupo sham.

Os efeitos do FSH foram novamente testados em estudo realizado em duas etapas: a primeira em cultura de células e a segunda em periodontites apicais de ratas ovariectomizadas tratadas ou não com seu inibidor LE (QIAN et al., 2020). Na primeira etapa, avaliaram a secreção de citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α em cultura de células do ligamento periodontal humano expostas ao FSH em diferentes concentrações, ao *pgLPS* (lipopolissacarídeo de *Porphyromonas gingivalis*) e a ambos. Verificaram que tanto o FSH em concentração de 30ng/mL (semelhante a mulheres pós-menopausa) quanto o *pgLPS*, isoladamente, aumentaram a secreção das citocinas, e que esse aumento foi ainda maior quando a exposição das células foi aos dois em conjunto. Na segunda etapa, constataram que, no grupo OVX, os níveis séricos de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , o número de osteoclastos e as periodontites apicais foram maiores (tanto em análise histológica quanto microtomográfica) do que nos grupos sham e OVX+LE, semelhantes entre si. Um dado

curioso apresentado pelos autores se refere à diferença nas dosagens sanguíneas de estrogênio e de FSH entre os grupos. A ovariectomia diminuiu os níveis de estrogênio das ratas para $\frac{1}{4}$ dos níveis do grupo sham, e a LE não foi capaz de manter elevados os níveis de estrogênio das ratas ovariectomizadas. Já os níveis séricos de FSH foram maiores no grupo OVX, mas se mantiveram nivelados nos grupos sham e OVX+LE. Analisando em conjunto os resultados obtidos, a inibição de FSH foi capaz de conter a progressão das PA e de diminuir a expressão de citocinas inflamatórias, de forma independente do estrogênio. Os autores inferiram assim que, sob exposição às bactérias presentes no sistema de canais radiculares, destruição tecidual inflamatória agravada pelo FSH pode aumentar a severidade das PA em mulheres pós-menopausa.

O efeito da microbiota bucal na progressão de periodontites apicais induzidas em ratas ovariectomizadas foi objetivo de estudo realizado por LUCISANO et al. (2021). Perceberam que, em condição de deficiência de estrogênio, houve alteração da microbiota bucal – ratas OVX mostraram maior quantidade e variedade de bactérias em relação às sham. Os animais controle (sham), com ou sem periodontite apical, não mostraram diferença nos complexos microbianos avaliados; enquanto isso, animais ovariectomizados e com PA foram os que exibiram maior quantidade e variedade microbiana. Os volumes de PA dos animais ovariectomizados foram significativamente maiores em relação ao grupo sham. Os autores concluíram sugerindo que condições de hipoestrogenia interferem na microbiota bucal, aumentando a quantidade de bactérias na saliva e influenciando a progressão das periodontites apicais.

A prevalência de periodontites apicais em pacientes osteoporóticos tratados ou não com bifosfonatos foi avaliada em estudo retrospectivo em humanos (KATZ; ROTSTEIN, 2021). Um banco de dados com um total de 1.644.953 pacientes foi analisado, associando códigos computadorizados para cada um dos critérios de inclusão. A prevalência de PA em pacientes saudáveis foi 0,52%, enquanto em pacientes osteoporóticos essa prevalência foi de 1,78% (1,25% não tratados, 1,86% tratados com bifosfonatos). Concluíram afirmando que a prevalência de periodontite apical é significativamente maior em pacientes osteoporóticos.

Estudo retrospectivo caso-controle avaliou radiografias panorâmicas e periapicais de 76 pacientes osteoporóticos (tratados ou não), em comparação com 75 pacientes-controle saudáveis, para diagnóstico de PA (CADONI et al., 2022). Embora a prevalência de PA tenha sido similar entre os grupos saudável e osteoporótico, independente de tratamento antirreabsortivo empregado, as PA foram significativamente mais frequentes em dentes endodonticamente tratados de pacientes osteoporóticos. Os autores teceram a hipótese de

que, em pacientes osteoporóticos, uma vez que o processo infeccioso tem início, após o tratamento endodôntico o reparo pode se tornar dificultado ou atrasado, devido a respostas celulares alteradas.

Uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos foi conduzida com o objetivo de responder à seguinte pergunta: ‘a deficiência de estrogênio influencia a progressão das periodontites apicais?’ (ROSSETTI et al., 2022). Um total de 12 estudos foram incluídos na análise, com base nos critérios estabelecidos de elegibilidade. Concluíram que, com certeza de evidência moderada, a deficiência de estrogênio impacta significativamente a progressão das periodontites apicais, com lesões de tamanhos maiores em relação aos animais saudáveis.

Ao longo dos últimos anos, o termo ‘medicina endodôntica’ surgiu, com o objetivo de estudar as associações entre as lesões periapicais e as doenças sistêmicas, que parecem ter uma relação bidirecional (SEGURA-EGEA; MARTÍN-GONZÁLEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015). Pacientes com periodontite apical crônica exibiram, em avaliação feita no estudo de INCHINGOLO et al. (2014), níveis mais altos de estresse oxidativo em relação aos controles. Esses níveis, após o tratamento endodôntico, mostraram uma tendência de volta à normalidade em 90 dias. Revisão sistemática foi realizada com o objetivo de identificar se a periodontite apical pode modificar os níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios em humanos (GOMES et al., 2013). Os achados da revisão apontaram que a PA pode contribuir para uma resposta imune sistêmica não confinada à área da lesão, levando a um potencial aumento da inflamação sistêmica. CINTRA et al. (2018) afirmaram que, enquanto há farta evidência de que doenças sistêmicas têm influência na patogênese das infecções endodônticas, o contrário também parece ser verdadeiro: a infecção endodôntica pode causar alterações sistêmicas. Isso parece ocorrer devido às inúmeras citocinas pró inflamatórias que são produzidas localmente para mediar as respostas imunes. Uma vez que a periodontite apical está ligada ao corpo pelos vasos sanguíneos, deve haver preocupação a respeito do seu papel nas alterações sistêmicas, além da óbvia inflamação local. Revisão *umbrella* foi realizada com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas que buscaram associação entre PA e doenças crônicas (PINTO et al., 2023). Os autores observaram associação positiva entre PA e *diabetes mellitus* (evidência limitada) e entre PA e doenças cardiovasculares, desordens sanguíneas, doença renal crônica, osteoporose e doenças autoimunes (evidência moderada).

Sendo assim, cabe a busca por métodos terapêuticos que possam acelerar o processo de reparo das periodontites apicais, principalmente em pacientes que tenham desequilíbrio no balanço entre a reabsorção e neoformação óssea. Embora o uso de

medicações anti-reabsortivas tenha se mostrado eficaz no controle da progressão as PA, vários são os efeitos colaterais do seu uso reportados na literatura, o que faz com que uma pequena porcentagem de pacientes receba prescrição ou aceite adotar terapia medicamentosa. Mulheres na pós menopausa buscam, frequentemente, por terapias alternativas e complementares para tratar seus sintomas (HAN et al., 2015). Da mesma maneira, com o anseio de auxiliar o reparo ósseo em condições osteoporóticas, terapias alternativas vêm sendo investigadas.

A fotobiomodulação (em inglês, *photobiomodulation* ou PBM), antigamente chamada de terapia com laser de baixa potência (*low-level laser therapy* - LLLT), vem sendo amplamente estudada na Odontologia. Isso se deve à sua capacidade de acelerar a cicatrização, modular a inflamação e promover a diminuição ou o alívio da dor, sem gerar calor. Os métodos para realizá-la envolvem o uso de luz vermelha visível ou infravermelho próximo, que podem ser o diodo emissor de luz (LED) ou o laser de baixa potência (AGUINALDO SILVA GARCEZ NUNEZ, 2012). Monocromaticidade, potência variável, coerência e pouca divergência são algumas das suas peculiaridades em relação às fontes luminosas convencionais. Dependendo da finalidade terapêutica, o comprimento de onda do laser utilizado em Odontologia varia de 630 a 1000nm. MESTER; SZENDE; GÄRTNER (1968) foram os descobridores do efeito biológico do laser de baixa potência na saúde: ao acaso, os autores testavam a possibilidade de a radiação laser causar câncer. Aplicaram laser rubi em ratos, sobre uma área depilada, e perceberam que os pelos cresceram muito mais rapidamente no grupo teste do que no grupo controle, em que o laser não foi aplicado. Desde então, muitos estudos vêm comprovando os efeitos benéficos da bioestimulação com laser de baixa potência.

A maioria dos estudos acerca desse tópico foi realizada com vários tipos de lasers, e durante muito tempo se pensou que a luz laser teria características especiais, ausentes em outras fontes de luz, que lhe confeririam essas propriedades. Entretanto, estudos mais recentes que compararam o laser com fontes de luz equivalentes em comprimento de onda e densidade de potência na sua emissão não encontraram diferenças entre elas (HAMBLIN; 2017). A PBM desempenha efeitos benéficos através de uma série de mecanismos. Ocorre um aumento na produção de energia (ATP), somado à redução das espécies reativas de oxigênio (ROS) nas células e tecidos afetados pelo estresse oxidativo. Além disso, a PBM diminui os marcadores inflamatórios em células inflamatórias ativadas, fazendo com que um dos seus efeitos mais reprodutíveis seja a redução geral de quadros inflamatórios.

Uma vez que a PBM vem sendo foco de variados grupos de pesquisadores nos anos recentes, clarear os mecanismos subjacentes da sua ação pode levar à melhor

compreensão dos seus efeitos nas células e seus vários benefícios para promover reparo. As mitocôndrias contêm cromóforos, que absorvem fótons da PBM. O primeiro cromóforo a absorver a luz vermelha é a enzima citocromo c oxidase (CCO), localizada na unidade IV da cadeia respiratória mitocondrial, resultando na atividade de diversas moléculas como o óxido nítrico, ATP, íons cálcio, espécies reativas de nitrogênio e muitas outras. Acredita-se que glicólise e produção de ATP são provenientes dos elétrons que, estimulados pela PBM nos cromóforos, passam para órbitas de maior energia, e então os transportadores de elétrons (como a CCO) entregam esses elétrons aos seus aceitadores de elétrons finais, enquanto um gradiente de prótons é feito, além de criar um gradiente de prótons que aumenta a produção de ATP (HAMBLIN, 2018).

Um grupo de pesquisadores foi um dos primeiros a descrever os mecanismos de ação da terapia com PBM (KARU, 1989). A base da técnica envolve a aplicação direta da energia da luz com a capacidade de estimular biologicamente as células. Fotorreceptores celulares, como os cito-cromóforos e pigmentos, conseguem absorver esse grupo de radiação e, transferindo-o para a mitocôndria e alterando a atividade da citocromo-oxidase e do ciclo de Krebs, conseguem aumentar a produção de ATP. Isso leva a um aumento na atividade celular, afetando os macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, proliferação dos mastócitos, secreção de bradicinina e neurotransmissão. Em tecidos estressados, as mitocôndrias também geram óxido nítrico, que compete com o oxigênio e se liga à citocromo-c-oxidase, diminuindo a produção de ATP, aumentando o estresse oxidativo e aumentando a inflamação (ANTUNES; BOVERIS; CADENAS, 2004). Após a PBM, a citocromo-c-oxidase absorve a luz e o óxido nítrico liberado da cadeia respiratória, o que aumenta a geração de ATP e diminui o estresse oxidativo (DE LIMA et al., 2013).

DOMPE et al. (2020) afirmaram que a fotobiomodulação pode ser usada para acelerar o reparo, uma vez que ela aumenta a viabilidade celular pelo estímulo das mitocôndrias, que geram síntese de ATP pelos fotorreceptores das membranas celulares. Esse processo pode ser usado para promover a proliferação de osteoblastos, permitindo o desenvolvimento de novas abordagens clínicas onde a influência da radiação a laser estará interligada com o conhecimento do comportamento das células-tronco e sua manipulação será direcionada no sentido de acelerar o reparo ósseo.

O reparo ósseo é melhorado pelas terapias a laser através da aceleração da diferenciação de células mesenquimais indiferenciadas em osteoblastos e células ósseas, e também através do aumento do transporte de cálcio durante a formação óssea (SON et al., 2017). A PBM também promove aumento na angiogênese, através da regulação de VEGF

(*vascular endothelial growth fator* – fator de crescimento endotelial vascular) e HIF-1 α (*hypoxia-inducible factor 1-alpha* – fator 1-alfa induzível por hipóxia).

Uma revisão sistemática foi conduzida com o intuito de averiguar o papel da PBM no reparo ósseo (BERNI et al., 2023). Os autores comentaram que, para que a PBM tenha eficácia na promoção da regeneração óssea, ela deveria obedecer a parâmetros específicos de dose, mas que infelizmente a evidência da literatura é conflitante em determinar os parâmetros precisos. O que puderam identificar foi uma faixa de valores que parecem ser adequados, abaixo dos quais o tratamento não é efetivo, enquanto acima dos mesmos há uma tendência de dano tecidual: comprimento de onda (λ) entre 500 e 1000nm, densidade de energia entre 0,5 e 3J/cm², energia entre 5 e 100mW, tempo de irradiação entre 3 e 1440 segundos, taxa de repetição entre 1 e 60 dias, a uma distância entre 0 e 14cm da amostra.

No âmbito da Odontologia, a fotobiomodulação já tem aplicações cuja eficácia está bem estabelecida na literatura, como no tratamento da mucosite oral, e outras em que ela vem se mostrando promissora, como no tratamento da estomatite aftosa recorrente, do herpes labial, da síndrome da ardência bucal e das lesões bucais de líquen plano. A utilização do laser de baixa potência, nessas situações, acelera a cicatrização e diminui a recorrência e os sintomas associados (DE PAULA EDUARDO et al., 2014; DE SOUZA et al., 2010; OBEROI et al., 2014; SPANEMBERG et al., 2016). Além disso, em estudos experimentais *in vivo* com animais, a terapia com laser de baixa potência vem promovendo cicatrização óssea pós extração dentária significativamente mais acelerada, maior densidade óssea e mais expressão de marcadores osteogênicos (BRIGNARDELLO-PETERSEN et al., 2012; KULKARNI; MEER; GEORGE, 2019; LEMES et al., 2019; NOBA et al., 2018). A aceleração do processo de reparo do alvéolo pós extração quando do uso da PBM foi comprovada também em estudos *in vivo* em humanos (MOZZATI et al., 2012; ROMÃO et al., 2015; SCARANO et al., 2021). Redução de dor e desconforto pós-operatório é também uma área em que a fotobiomodulação tem sido testada: se mostrou efetiva no pós-cirúrgico de extrações dentárias (KUCEROVÁ et al., 2000; MOZZATI et al., 2012) e de retalhos periodontais (HEIDARI et al., 2018). Aumento da profundidade anestésica quando da aplicação da PBM prévia ao procedimento de bloqueio do nervo dentário inferior também é efeito comprovado do uso do laser de baixa potência (GHABRAEI et al., 2018).

Em relação à associação entre PBM e osteoporose, o efeito da fotobiomodulação em defeitos ósseos de animais osteoporóticos foi estudado *in vitro* e *in vivo* por uma gama de autores. A PBM estimula a modulação da resposta inflamatória inicial e antecipa condições normais (PRETEL; LIZARELLI; RAMALHO, 2007), promove proliferação de osteoblastos, aumenta a deposição de colágeno, e aumenta a formação de matriz óssea devido ao

aumento da vascularização e à sua propriedade anti-inflamatória (LIRANI-GALVÃO; JORGETTI; DA SILVA, 2006; RÉ POPPI et al., 2011; STEIN et al., 2005). O número de osteócitos e de canais de Havers também é maior quando o laser é aplicado (FREIRE et al., 2010). Além de promover a proliferação de osteoblastos, a PBM também aumenta sua atividade, bem como dos condrócitos e dos fibroblastos (PINHEIRO; OLIVEIRA; MARTINS, 2001).

O efeito da PBM na regeneração óssea em expansões de suturas maxilares foi testado em ratas osteoporóticas (ARAS et al., 2015). A PBM foi realizada com aplicações diárias de $5\text{J}/\text{cm}^2$ do laser gálio-alumínio-arsênio (GaAIs), com comprimento de onda 808nm, por 7 ou 17 dias, e após esses períodos os animais foram eutanasiados para análise histomorfométrica. Os autores perceberam maior número de osteoblastos e menor número de osteoclastos nos grupos irradiados com a PBM, em relação aos controles, além de constatar que os grupos que receberam a PBM mostraram processo de reparo mais avançado.

Estudo foi realizado com o objetivo de testar a eficácia da PBM em defeitos ósseos em calvária de ratas osteoporóticas (SCALIZE et al., 2015). Foi utilizado laser de baixa potência de GaAIs, com comprimento de onda de 780nm, e duas densidades de energia foram avaliadas (20 e $30\text{J}/\text{cm}^2$), em comparação com grupo controle. A maior parte dos parâmetros estereológicos ósseos avaliados foram maiores nos animais tratados com laser, tanto com 20 quanto com $30\text{J}/\text{cm}^2$, quando comparados aos controles. Com o passar do tempo, a dose de $30\text{J}/\text{cm}^2$ teve melhores resultados em comparação com a de $20\text{J}/\text{cm}^2$.

O efeito da PBM na resistência óssea e nas unidades Hounsfield (HU) do reparo de defeitos ósseos nas tíbias de ratos diabéticos e osteoporóticos foi avaliado por tomografia computadorizada e por testes mecânicos (MOSTAFAVINIA et al., 2017). Foi utilizado laser infravermelho pulsado, com densidade de energia $4.5\text{J}/\text{cm}^2$ em cada aplicação, com frequência de aplicação 3 vezes por semana durante 1 mês (total 14 aplicações). Os autores puderam afirmar que somente a combinação de PBM com a administração de alendronato foi capaz de aumentar significativamente o reparo de defeitos ósseos em ratos osteoporóticos e diabéticos.

Defeitos ósseos em animais osteoporóticos foram produzidos em outros três estudos. No primeiro, se comprovou o efeito benéfico da PBM aplicada 3 vezes por semana com laser de baixa potência de comprimento de onda 890nm ($2,96\text{J}/\text{cm}^2$ por sessão) sobre a resistência óssea em defeitos produzidos no fêmur de ratas ovariectomizadas (ASGARI et al., 2020). No segundo, os autores puderam perceber que a PBM com laser de GaAIs de comprimento de onda 830nm, com aplicações a cada dois dias (densidade de energia total

60 ou 120J/cm²), em associação com biomaterial, promoveu uma maior quantidade de tecido ósseo neoformado em defeitos ósseos produzidos nas tíbias de ratas osteoporóticas (BOSSINI et al., 2011). No terceiro, foi testada através de espectroscopia Raman a eficácia da PBM com laser (780nm de comprimento de onda) e com luz LED (850nm) em fraturas de tíbias de coelhos (PINHEIRO et al., 2018). Os resultados mostraram que a PBM influenciou os picos de hidroxiapatita, melhorando o reparo completo das fraturas.

Na Endodontia, devido às suas capacidades de ablação, penetrabilidade e desinfecção, os lasers têm tido um bom desempenho em relação aos tratamentos endodônticos, incluindo tratamentos de polpa vital (capeamento e pulpotomia), tratamento da hipersensibilidade dentinária, manejo da dor dentária relacionada à polpa e também aos tecidos perirradiculares (HUANG et al., 2023). Duas diferentes formas de aplicação dos lasers vêm sendo estudadas, nesse sentido, ao longo dos anos. A primeira se chama terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), e tem o objetivo de, através de cromóforos endógenos e exógenos (agente fotossensibilizante), destruir microrganismos como bactérias, fungos e vírus, além de alguns tipos de tumores. A segunda, a fotobiomodulação, tem por objetivo estimular ou inibir respostas biológicas dos organismos, se valendo apenas de cromóforos endógenos (RAHMAN et al., 2018). Ambos os tratamentos utilizam uma modalidade em comum: a luz de baixa intensidade de maneira não-térmica como agente primário, mas têm diferenças inerentes que permitem sua ampla aplicabilidade clínica. A PBM, por se valer apenas dos cromóforos endógenos, geram menos espécies reativas de oxigênio, em comparação com a aPDT. Há diversos estudos que estudaram o efeito da fotobiomodulação sob um enfoque voltado para a área da Endodontia.

O efeito clínico da PBM na cirurgia endodôntica foi objeto de um estudo clínico prospectivo (PAYER et al., 2005). Um total de 72 pacientes com necessidade de cirurgia endodôntica em incisivos e pré-molares foi dividido randomicamente em 3 grupos: teste (LLLT intra e pós-operatório com laser diodo Y680nm, 75mW de potência e densidade de energia 3 a 4J/cm² por aplicação, 1, 3 e 7 dias após a cirurgia), placebo (aplicações com o aparelho de laser desligado) e controle (sem terapia adjunta). Avaliador cegado para o estudo registrou dados relativos a edema, cicatrização e dor. Os resultados não mostraram efeito significativo da LLLT na reação inflamatória e no processo de reparo dos procedimentos realizados. Ademais, os dados não revelaram diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos avaliados entre os 3 grupos. De outra parte, em relação aos dados subjetivos, os pacientes do grupo controle mostraram significativamente maior dor pós-operatória em relação aos pacientes teste e placebo. Os autores concluem sugerindo que o efeito positivo da LLLT na cirurgia endodôntica parece ter um componente psicológico associado (efeito placebo).

Ensaio clínico randomizado controlado foi realizado com o objetivo de avaliar o efeito da PBM na formação óssea em defeitos decorrentes de enucleação cística (ZAKY et al., 2016). Foi utilizado laser diodo no pós-cirúrgico imediato e três vezes por semana durante duas semanas. A densidade óssea do grupo que recebeu a PBM foi significativamente maior no tempo avaliado (90 dias pós-cirúrgico), em relação ao grupo controle. Os autores concluíram afirmando que a PBM é um método auxiliar válido na prevenção de possíveis atrasos cicatriciais e fraturas patológicas.

Um estudo clínico foi conduzido com o objetivo de avaliar a resposta pulpar em dentes humanos saudáveis à PBM com laser diodo GaAs (comprimento de onda 904nm, densidade de energia 3,6J/cm²) (LIANG; GEORGE; WALSH, 2016). Foi utilizado modelo de boca-dividida, onde o primeiro pré-molar superior de um lado foi irradiado, e o contralateral foi placebo (aplicação com laser desligado). As respostas pulpares foram obtidas através de teste pulpar elétrico 2 minutos antes e imediatamente após a aplicação do laser. Comprovaram, na maioria dos dentes irradiados, o potencial analgésico pulpar do laser na hipersensibilidade dentinária e elevação nos resultados dos testes elétricos.

A proliferação e diferenciação de osteoblastos foi investigada quando do emprego de PBM (OLIVEIRA et al., 2016). Foram testados laser diodo de InGaAlP vermelho (Y660nm) e de GaAlAs infravermelho (Y780nm) e diodos emissores de luz (LED – Y637nm), em duas densidades de energia (10 e 50J/cm²). Para avaliar proliferação osteoblástica, foram realizadas uma ou duas aplicações de PBM (nesse último caso, com intervalo de 6 horas). Para o estudo da diferenciação e mineralização celular, a irradiação foi realizada a cada 6 dias. Os resultados mostraram que as diferentes fontes da PBM ativaram diferentes mecanismos, mas que todas promoveram aumento no número, na proliferação e na mineralização osteoblástica.

O efeito da PBM na cicatrização de tecidos moles e duros após cirurgia endodôntica foi testado *in vivo* em humanos por METIN; TATLI; EVLICE (2018). O grupo de pacientes que foi irradiado com laser (GaAlAs, Y810nm, 129mW, 3,87J/cm², imediatamente após o procedimento cirúrgico e diariamente durante uma semana) apresentou menos dor, menos equimose e melhor resultado nos questionários para qualidade de vida no pós-operatório imediato (até uma semana após o procedimento), quando comparados com o grupo controle. Além disso, os resultados foram mais favoráveis em termos de densidade óssea, volume e área do defeito ósseo e índice periapical no terceiro mês pós-operatório.

A dor pós-operatória de molares com periodontite apical sintomática submetidos à LLLT foi averiguada em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo (DOĞANAY YILDIZ; ARSLAN, 2018). Uma amostra de 42 pacientes que receberam tratamento

endodôntico foi dividida em 3 grupos: controle (sem aplicação de laser), placebo (aplicação com aparelho desligado) e teste (laser diodo Y970nm, densidade de potência $286\text{W}/\text{cm}^2$, aplicação única de 30s em cada região apical – mesial e distal), e os níveis de dor pós-operatória e dor à percussão foram registrados. O grupo LLLT teve significativamente menos dor em relação aos demais no 1º e 3º dia após o procedimento, o que permitiu aos autores concluir que a LLLT pode ser benéfica na redução da dor pós-operatória em endodontia.

A quantidade de substância P presente no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite apical sintomática antes e 7 dias depois do tratamento endodôntico com e sem o uso da PBM foi analisada em ensaio clínico randomizado controlado (DOĞANAY YILDIZ et al., 2019). A substância P está envolvida no reparo tecidual: estimula a produção de diversas citocinas envolvidas nesse processo, e tem importante papel na angiogênese, proliferação de células e proliferação de capilares e fibroblastos, e sua redução está diretamente relacionada a uma anormalidade no processo de reparo. Perceberam que, no grupo que recebeu a PBM (aplicada com laser diodo de comprimento de onda 970nm e densidade de energia $2,86\text{J}/\text{cm}^2$), a quantidade total de substância P no fluido crevicular gengival era significativamente maior que os níveis pré-operatórios e do que o pós-operatório do grupo placebo, e, portanto, afirmaram que a PBM mostrou um efeito favorável de imunomodulação. Além disso, a dor pós-operatória foi menor no grupo que recebeu a PBM.

A influência da PBM no desenvolvimento de molares de ratos com rizogênese incompleta e necrose pulpar foi avaliada em análises histológicas e imunohistoquímicas (ZACCARA et al., 2019). A PBM foi realizada com laser diodo de fosfeto de gálio-índio-alumínio (InGaAlP), com comprimento de onda 660nm e densidade de energia $3\text{J}/\text{cm}^2$, aplicado diariamente por 30 dias (cada dente recebeu um total de 30J de energia). Concluíram os autores que a PBM aumentou a formação de tecido mineralizado quando utilizada em complementação a todos modelos experimentais testados (MTA, coágulo sanguíneo e células mesenquimais da polpa dental humana). Quando associada ao uso intracanal do MTA, aumentou a resposta do tecido à apicificação, permitindo a formação de espessa barreira apical de dentina dentro do período avaliado. Quando associada com a indução de formação de coágulo sanguíneo ou com o transplante de células mesenquimais da polpa dentária humana para o interior do canal radicular, a PBM favoreceu a apicogênese, com aumento do comprimento e da espessura radicular. Os autores concluíram afirmando que a PBM pode ser indicada como uma terapia adjuvante para acelerar o reparo apical e o processo de desenvolvimento radicular.

ZACCARA et al. (2020) testaram o efeito da PBM na viabilidade de migração de células-tronco da polpa dentária humana. Utilizaram, para isso, laser diodo InGaAlP com comprimento de onda 660nm e densidade total de energia 33.33J/cm². Os autores constataram que a PBM aumentou rapidamente a viabilidade e a migração de células e consideraram a PBM como uma terapia coadjuvante promissora para tratamentos endodônticos regenerativos.

O efeito da PBM com laser InGaAlP (comprimento de onda 660nm, densidade de energia 2,5J/cm²) foi testado em cultura de células mesenquimais indiferenciadas submetidas a meio osteogênico (MIRANDA et al., 2020). Os autores perceberam que a PBM aumentou a proliferação e a diferenciação osteogênica das células indiferenciadas, sem causar danos às mesmas e preservando suas características específicas.

Os efeitos da irradiação com laser Er: YAG (comprimento de onda 2,94µm) na proliferação e diferenciação osteogênica de células precursoras de osteoblastos isoladas da calvária de ratos Wistar jovens foi o objetivo de alguns autores (NIIMI et al., 2020). Perceberam que a irradiação com laser a uma densidade de potência de 3,3J/cm² aumentou a calcificação dos precursores de osteoblastos através do aumento da expressão dos genes *Bglap* (marcador de diferenciação osteoblástica) e sinalização *Notch* – via que desempenha papel crítico em uma série de funções celulares, o que pode representar uma fluência ideal para promover formação óssea.

Duas revisões sistemáticas sobre a influência da PBM na dor pós-operatória de origem endodôntica foram conduzidas (CHEN et al., 2019; GUERREIRO et al., 2021). A maioria dos estudos reportaram dor pós-operatória significativamente menor após a PBM em diferentes períodos, concluindo que seu uso para controle analgésico pós-tratamento endodôntico parece promissor. Os autores discutem os resultados sugerindo que a luz laser com intensidade de energia maior que 300mW/cm² absorvida pelos nociceptores podem exercer um efeito inibitório sobre as fibras αA e C, diminuindo assim sua velocidade de condução, reduzindo a intensidade do seu potencial de ação e suprimindo a inflamação neurogênica (CHOW et al., 2011). Eles ressaltam, ainda, como limitação das revisões sistemáticas a falta de padronização dos parâmetros de aplicação do laser entre os estudos clínicos.

ANAGNOSTAKI et al. (2020) revisaram a literatura a respeito das evidências para o uso clínico do laser na Endodontia. Avaliaram suas três aplicações viáveis: como irradiação direta dos canais radiculares, em combinação com um fotossensibilizante (aPDT – terapia fotodinâmica antimicrobiana) e no manejo da dor (PBM). A maioria dos estudos que cumpriram com os critérios de inclusão (14 de 17) apresentaram melhora nos resultados

para a terapia endodôntica complementada com o uso do laser, e nenhum dos artigos relatou algum efeito adverso do seu emprego. Os autores concluem afirmando que a energia laser empregada com parâmetros adequados pode ser proposta como uma terapia complementar válida na Endodontia.

Resultados semelhantes foram encontrados em outra revisão de literatura, incluindo apenas estudos clínicos que avaliassem os efeitos endodônticos do uso da PBM (VAHDATINIA et al., 2019). Em geral, os achados dos estudos clínicos mostraram que a PBM pode ter papel significativo na redução da dor pós-operatória, no aumento da profundidade anestésica, na melhora da hipersensibilidade dentinária, na redução da inflamação dos tecidos e no reparo tecidual.

O efeito da PBM nos sintomas pós-operatórios de dentes monorradiculares com periodontite apical assintomática tratados em sessão única com alargamento foraminal foi avaliado em ensaio clínico randomizado (GUIMARÃES et al., 2021). Um total de 70 pacientes cegados para o estudo foi incluído na amostra; desses, 35 constituíram o grupo controle, e os outros 35, o grupo teste. No grupo teste, os canais foram submetidos à aPDT e à PMB (laser diodo GaAlAs, Y808nm, densidade de energia 133J/cm², por 40 segundos em contato com a gengiva localizada na região periapical correspondente ao dente tratado). Os achados mostraram que a PBM não promoveu diferença na dor pós-operatória, na sensibilidade, no edema e na necessidade do uso de analgésicos entre os grupos dentro do período avaliado (até 30 dias).

O efeito da bioestimulação na resposta de dentes imaturos com necrose pulpar e periodontite apical foi estudado em cães (FOUAD et al., 2022). Após a desinfecção dos canais radiculares, a PBM foi aplicada com laser diodo de Y808nm, potência 300mW por 90 segundos, densidade de energia 27J/cm² em sessões diárias por 7 dias, e comparada com a ausência de terapia complementar. A maturação radicular foi acompanhada radiograficamente e histologicamente por 1, 2 e 3 meses. A aplicação da bioestimulação gerou aumento no comprimento e espessura radicular e diminuição no diâmetro apical em relação ao grupo controle, diferença essa que foi estatisticamente significativa no 3º mês. Nesse período, a análise histológica mostrou também o mais alto escore de formação de tecido vivo e menores escores inflamatórios.

Ensaio clínico randomizado foi conduzido para avaliar o efeito do laser diodo na dor pós-operatória de molares inferiores com periodontite apical sintomática tratados endodonticamente em sessão única (ISMAIL; OBEID; HASSANIEN, 2023). No grupo LLLT, foi realizada apenas uma aplicação de PBM, ao final do preparo químico-mecânico do canal radicular, com laser diodo de Y980nm por 30 segundos em direção ao ápice radicular

vestibular e outros 30 segundos por lingual. No grupo laser simulado, procedimento semelhante foi adotado, mas com o aparelho desligado. Os resultados revelaram que o grupo LLLT teve significativamente menos dor pós-operatória nos períodos de 24 e 48 horas. Em 72 horas, não houve diferença estatística entre os grupos.

Dois estudos clínicos avaliaram *in vivo* em humanos o reparo radiográfico de dentes com periodontite apical tratados endodonticamente em duas sessões, com ou sem a ação adjuvante da PBM (DAS et al., 2023; SHAH; PONAPPA; PONNAPPA, 2021). A aplicação da PBM foi realizada a cada 7 dias por 3 semanas (uma na consulta inicial, outra no período intermediário, e a terceira na consulta final), com laser diodo Y660nm, densidade de energia $1\text{J}/\text{cm}^2$, por 60 segundos, na região correspondente ao periápice do dente em tratamento. Embora não tenha havido diferença entre os grupos em relação à dor pós-operatória imediata, em 9 meses houve diferença significativa na redução das áreas de periodontite apical, com melhores resultados para o grupo que recebeu a terapia com PBM. Os autores sugerem que a PBM pode ser uma nova modalidade de tratamento adjunto a ser aplicada em casos de periodontite apical para que seu reparo seja acelerado.

Diversos tipos de aparelhos e protocolos para terapia com laser vêm sendo propostos. Embora a PBM seja realizada, de modo padrão, por aparelhos que emitem o laser em baixa potência, algumas pesquisas avaliaram o uso de um laser de alta potência, que tem efeito térmico, de forma desfocada e extraoral com o intuito de promover a PBM.

Três diferentes protocolos de PBM foram comparados em relação à sua eficácia no tratamento de mucosite oral induzida em hamsters (CAMPOS et al., 2016). Os resultados mostraram que as terapias com LED (635nm, 1,2J) e laser de baixa potência (660nm, 1,2J) foram tratamentos eficazes na redução da mucosite oral, diminuindo a concentração de TNF- α e promovendo reparo completo da mucosa em 10 dias. De outra parte, o laser de alta potência desfocado (808nm, 10J) não interferiu no reparo da mesma.

Os efeitos da irradiação com laser diodo intra- e extraoral foram estudados em mucosite oral induzida por quimioterapia em ratos (THIEME et al., 2020). A aplicação intraoral foi realizada diariamente com laser diodo InGaAIP, com comprimento de onda 660nm e densidade de energia de $6\text{J}/\text{cm}^2$ por aplicação. Já a extraoral foi realizada diariamente com um laser diodo de comprimento de onda dual (810+980nm) e dois diferentes protocolos: $6\text{J}/\text{cm}^2$ e $12\text{J}/\text{cm}^2$. Os resultados mostraram que o laser extraoral exibiu efeitos positivos na redução da mucosite oral, tanto em relação a parâmetros clínicos quanto histopatológicos. Entre os dois protocolos extraorais testados, os resultados mais encorajadores foram para a densidade de energia de $6\text{J}/\text{cm}^2$. De acordo com os autores, isso parece estar de acordo com o modelo de dose bifásica postulado pela curva Arndt-

Schultz, que postula que baixas doses de radiação estimulam, enquanto altas doses inibem o reparo.

A regeneração óssea tende a ser um processo fisiológico ideal. Todavia, na presença de infecção, insuficiência sanguínea, defeitos ósseos, patologias e doenças sistêmicas, o fracasso do reparo é possível (DIMITRIOU et al., 2011). Abordagens clínicas das mais variadas têm sido estudadas no sentido de estimular e acelerar esse processo, incluindo estimulação física, tratamentos químicos e estimulação por luz (KUNIMATSU et al., 2018). A PBM é usada para promover o processo de reparo ósseo, atuando em cada uma das suas quatro fases: inflamatória, angio-mesenquimal, formação óssea e remodelação óssea (WANG et al., 2013). Entretanto, a sua utilização como terapia adjuvante no reparo de periodontites apicais em dentes endodonticamente tratados de animais osteoporóticos ainda não foi testada. A hipótese desse trabalho é de que a terapia de fotobiomodulação influencie positivamente no reparo após o tratamento endodôntico de dentes portadores de periodontites apicais em ratas ovariectomizadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar, através de microtomografia computadorizada, o impacto de dois protocolos de PBM sobre o reparo de periodontites apicais de molares de ratas com osteoporose tratados endodonticamente.

2.2 Objetivos Específicos

Comparar o volume das periodontites apicais (mm^3) após tratamento endodôntico entre animais sham e ovariectomizados, a fim de verificar o efeito da ovariectomia e consequente redução de estrogênio nas mesmas.

Avaliar o impacto do limite apical do tratamento endodôntico no volume das periodontites apicais (mm^3) de ratas sham e ovariectomizadas, através de microtomografia computadorizada.

Avaliar o efeito de protocolos de PBM com laser de alta potência desfocado (Gemini Dual 1W) comparado a um laser de diodo de baixa potência convencional (GaAlAs; 0.1W) no volume das periodontites apicais após tratamento endodôntico (mm^3), através de análise por microtomografia computadorizada.

Avaliar o efeito do tempo após o tratamento endodôntico (14 ou 28 dias) no volume das periodontites apicais (mm^3) de ratas sham e ovariectomizadas, submetidas ou não aos protocolos de PBM, através de microtomografia computadorizada.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na metodologia empregada e nos resultados obtidos, algumas conclusões podem ser tecidas.

Primeiramente, pôde-se observar que a indução da osteoporose através da ovariectomia e da adoção de dieta baixa em cálcio foi bem-sucedida, assim como a indução das lesões de periodontite apical. Os baixos níveis de estrogênio que são comprovadamente decorrentes do método de indução da osteoporose pareceram exercer efeito significativo sobre o volume das lesões de periodontite apical. Os protocolos de PBM testados, entretanto, não pareceram capazes de repercutir positivamente no reparo dessas lesões.

Considerando as limitações do presente estudo, é possível que a adoção de métodos de análise além da microtomografia computadorizada, como por exemplo as análises histomorfométrica e imuno-histoquímica, possam descortinar maiores informações a respeito dos resultados obtidos. Ademais, devido à grande variabilidade dos parâmetros de PBM, é possível que alterações nos mesmos possam trazer resultados mais promissores.

Diante do fato de que esse é o primeiro estudo a avaliar essa temática, pesquisas futuras se fazem necessárias com o intuito de corroborar os achados desse trabalho.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUINALDO SILVA GARCEZ NUNEZ, S. C. **Laser de Baixa Potência. Princípios Básicos e Aplicações Clínicas na Odontologia**. 1ª edição ed. [s.l.] Elsevier, 2012.

AMADEI, S. U. et al. Influence of different durations of estrogen deficiency on alveolar bone loss in rats. **Brazilian Oral Research**, v. 25, p. 538–543, dez. 2011.

ANAGNOSTAKI, E. et al. Systematic Review on the Role of Lasers in Endodontic Therapy: Valuable Adjunct Treatment? **Dentistry Journal**, v. 8, n. 3, p. 63, 1 jul. 2020.

ANBINDER, A. L. et al. Estrogen deficiency and periodontal condition in rats: a radiographic and macroscopic study. **Brazilian Dental Journal**, v. 17, p. 201–207, 2006.

- ANDERS, J. J.; LANZAFAME, R. J.; ARANY, P. R. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 4, p. 183–184, abr. 2015.
- ANTUNES, F.; BOVERIS, A.; CADENAS, E. On the mechanism and biology of cytochrome oxidase inhibition by nitric oxide. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 48, p. 16774–16779, 30 nov. 2004.
- ARAS, M. H. et al. Effects of low-level laser therapy on changes in inflammation and in the activity of osteoblasts in the expanded premaxillary suture in an ovariectomized rat model. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 3, p. 136–144, mar. 2015.
- ARIOKA, M. et al. Osteoporotic Changes in the Periodontium Impair Alveolar Bone Healing. **Journal of Dental Research**, v. 98, n. 4, p. 450–458, abr. 2019.
- ASGARI, M. et al. Combined therapy of adipose-derived stem cells and photobiomodulation on accelerated bone healing of a critical size defect in an osteoporotic rat model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 530, n. 1, p. 173–180, 10 set. 2020.
- BAI, X. et al. Reactive Oxygen Species Stimulates Receptor Activator of NF- κ B Ligand Expression in Osteoblast *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 17, p. 17497–17506, 29 abr. 2005.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: avaliação de marcadores. **Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr**, p. 111–128, 2008.
- BAX, B. E. et al. Stimulation of osteoclastic bone resorption by hydrogen peroxide. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 183, n. 3, p. 1153–1158, 31 mar. 1992.
- BERNI, M. et al. The Role of Low-Level Laser Therapy in Bone Healing: Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7094, jan. 2023.
- BLACK, D. M. et al. Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 11, p. 4118–4124, 1 nov. 2000.
- BLACK, D. M. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 18, p. 1809–1822, 3 maio 2007.
- BOBBITT, Z. **Effect Size: What It Is and Why It Matters**. Disponível em: <<https://www.statology.org/effect-size/>>. Acesso em: 11 jun. 2024.
- BONNET, N. et al. Assessment of trabecular bone microarchitecture by two different x-ray microcomputed tomographs: A comparative study of the rat distal tibia using Skyscan and Scanco devices. **Medical Physics**, v. 36, n. 4, p. 1286–1297, 2009.
- BORD, S. et al. Estrogen stimulates differentiation of megakaryocytes and modulates their expression of estrogen receptors α and β . **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 92, n. 2, p. 249–257, 2004.
- BOSSINI, P. S. et al. Biosilicate® and low-level laser therapy improve bone repair in osteoporotic rats. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 5, n. 3, p. 229–237, mar. 2011.

BOUXSEIN, M. L. et al. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 7, p. 1468–1486, 2010.

BRASIL, S. C. et al. Influence of oestrogen deficiency on the development of apical periodontitis. **International Endodontic Journal**, v. 50, n. 2, p. 161–166, 2017.

BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. et al. Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 70, n. 8, p. 1789–1801, ago. 2012.

BRIXEN, K. et al. Bone Density, Turnover, and Estimated Strength in Postmenopausal Women Treated With Odanacatib: A Randomized Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 2, p. 571–580, 1 fev. 2013.

BROVERMAN, R. L. et al. Changes in the expression of extracellular matrix (ECM) and matrix metalloproteinases (MMP) of proliferating rat parotid acinar cells. **Journal of Dental Research**, v. 77, n. 7, p. 1504–1514, jul. 1998.

CADONI, E. et al. Periapical status in patients affected by osteoporosis: A retrospective clinical study. **Clinical and Experimental Dental Research**, v. 8, n. 5, p. 1068–1075, 2022.

Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts - Chambers - 1982 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library. Disponível em: <<https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1711360104>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

CAMPOS, L. et al. Comparative study among three different phototherapy protocols to treat chemotherapy-induced oral mucositis in hamsters. **Journal of Biophotonics**, v. 9, n. 11–12, p. 1236–1245, dez. 2016.

CESCHIN, Á. P. et al. Avaliação hormonal indireta e estudo da preservação folicular em tecido ovariano autólogo transplantado para região inguinal em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 19, p. 27–30, jan. 2004.

CHEN, C.-H. et al. An osteopenic/osteoporotic phenotype delays alveolar bone repair. **Bone**, v. 112, p. 212–219, jul. 2018.

CHEN, Y. et al. Efficacy of low-level laser therapy in pain management after root canal treatment or retreatment: a systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 7, p. 1305–1316, set. 2019.

CHOW, R. et al. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 29, n. 6, p. 365–381, jun. 2011.

CINTRA, L. T. A. et al. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. **Brazilian Oral Research**, v. 32, n. suppl 1, 18 out. 2018.

- ÇIRAK, E. et al. Comparative evaluation of various low-level laser therapies on bone healing following tooth extraction: An experimental animal study. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 46, n. 7, p. 1147–1152, jul. 2018.
- CLARK, G. M. The biology of breast cancer in older women. **Journal of Gerontology**, v. 47 Spec No, p. 19–23, nov. 1992.
- COSMAN, F. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v. 25, n. 10, p. 2359–2381, out. 2014.
- DAI, Q.-G. et al. Ovariectomy induces osteoporosis in the maxillary alveolar bone: an in vivo micro-CT and histomorphometric analysis in rats. **Oral Diseases**, v. 20, n. 5, p. 514–520, 2014.
- DAMMASCHKE, T. Rat molar teeth as a study model for direct pulp capping research in dentistry. **Laboratory Animals**, v. 44, n. 1, p. 1–6, jan. 2010.
- DAS, M. et al. Comparison and Evaluation of Effect of Low Level Laser Therapy (LLLT) with Intracanal Medicament on Periapical Healing. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 15, n. Suppl 2, p. S990, jul. 2023.
- DE LIMA, F. M. et al. Low-level laser therapy restores the oxidative stress balance in acute lung injury induced by gut ischemia and reperfusion. **Photochemistry and Photobiology**, v. 89, n. 1, p. 179–188, 2013.
- DE PAULA EDUARDO, C. et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. **Lasers in Medical Science**, v. 29, n. 4, p. 1517–1529, jul. 2014.
- DE SOUZA, T. O. F. et al. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 28 Suppl 2, p. S85-88, out. 2010.
- DEVOGELAER, J. P. et al. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 18, n. 9, p. 1211–1218, 1 set. 2007.
- DIMITRIOU, R. et al. Bone regeneration: current concepts and future directions. **BMC medicine**, v. 9, p. 66, 31 maio 2011.
- DOĞANAY YILDIZ, E. et al. The effect of photobiomodulation on total amount of substance P in gingival crevicular fluid: placebo-controlled randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 3, p. 517–523, abr. 2019.
- DOĞANAY YILDIZ, E.; ARSLAN, H. Effect of Low-level Laser Therapy on Postoperative Pain in Molars with Symptomatic Apical Periodontitis: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 11, p. 1610–1615, nov. 2018.
- DOMPE, C. et al. Photobiomodulation-Underlying Mechanism and Clinical Applications. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 6, p. 1724, 3 jun. 2020.

- DUARTE, P. M. et al. Alendronate May Protect Against Increased Periodontitis-Related Bone Loss in Estrogen-Deficient Rats. **Journal of Periodontology**, v. 75, n. 9, p. 1196–1202, 2004.
- EJIRI, S. et al. Estrogen deficiency and its effect on the jaw bones. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 26, n. 5, p. 409–415, 1 set. 2008.
- FLEISS, J. L. Confidence intervals vs significance tests: quantitative interpretation. **American Journal of Public Health**, v. 76, n. 5, p. 587–588, maio 1986.
- FOUAD, E. M. et al. Effect of Biostimulation on Response of Immature Teeth with Necrotic Pulp and Apical Periodontitis to Regenerative Endodontic Therapy in Immature Dogs Teeth. **Al-Azhar Dental Journal for Girls**, v. 9, n. 2, p. 265–276, 1 abr. 2022.
- FRAZÃO, D. R. et al. Modulation of blood redox status by the progression of induced apical periodontitis in rats. **Frontiers in Physiology**, v. 14, 2023.
- FREIRE, M. R. S. et al. The photobiomodulation in the bone repair after radiotherapy: experimental study in rats. v. 7552, p. 75520H, 1 fev. 2010.
- G, R. F. et al. Increased Prevalence of Periapical Lesions in Osteoporosis Patients: A Systematic Review. **European endodontic journal**, 30 maio 2024.
- GARRETT, I. R. et al. Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 85, n. 3, p. 632–639, 1 mar. 1990.
- GEURS, N. C.; LEWIS, C. E.; JEFFCOAT, M. K. Osteoporosis and periodontal disease progression. **Periodontology 2000**, v. 32, n. 1, p. 105–110, 2003.
- GHABRAEI, S. et al. The Effect of Photobiomodulation on the Depth of Anesthesia During Endodontic Treatment of Teeth With Symptomatic Irreversible Pulpitis (Double Blind Randomized Clinical Trial). **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 11–14, 2018.
- GILLES, J. A. et al. Oral bone loss is increased in ovariectomized rats. **Journal of Endodontics**, v. 23, n. 7, p. 419–422, 1 jul. 1997.
- GOMES, M. S. et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 10, p. 1205–1217, out. 2013.
- GOMES-FILHO, J. E. et al. Effect of Raloxifene on Periapical Lesions in Ovariectomized Rats. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 5, p. 671–675, 1 maio 2015a.
- GOMES-FILHO, J. E. et al. Raloxifene modulates regulators of osteoclastogenesis and angiogenesis in an oestrogen deficiency periapical lesion model. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 11, p. 1059–1068, nov. 2015b.
- GUAN, X. et al. Estrogen deficiency aggravates apical periodontitis by regulating NLRP3/caspase-1/IL-1 β axis. **American Journal of Translational Research**, v. 12, n. 2, p. 660–671, 15 fev. 2020.
- GUERREIRO, M. Y. R. et al. Effect of low-level laser therapy on postoperative endodontic pain: An updated systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 57, p. 102638, mar. 2021.

GUIGLIA, R. et al. Osteoporosis, jawbones and periodontal disease. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, p. e93–e99, 2013.

GUIMARÃES, L. DA S. et al. Effect of photobiomodulation on post-operative symptoms in teeth with asymptomatic apical periodontitis treated with foraminal enlargement: A randomized clinical trial. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 10, p. 1708–1719, out. 2021.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **British Journal of Pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 231–255, 2004.

HAMBLIN, M. R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. **AIMS biophysics**, v. 4, n. 3, p. 337–361, 2017.

HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation for traumatic brain injury and stroke. **Journal of Neuroscience Research**, v. 96, n. 4, p. 731–743, abr. 2018.

HAN, N.-R. et al. Glutamic acid ameliorates estrogen deficiency-induced menopausal-like symptoms in ovariectomized mice. **Nutrition Research (New York, N.Y.)**, v. 35, n. 9, p. 774–783, set. 2015.

HEIDARI, M. et al. Evaluating the effect of photobiomodulation with a 940-nm diode laser on post-operative pain in periodontal flap surgery. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 8, p. 1639–1645, nov. 2018.

HOLLINGER, J. O. et al. Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable beta-tricalcium phosphate/collagen matrix. **Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society**, v. 26, n. 1, p. 83–90, jan. 2008.

HORNER, K.; DEVLIN, H. The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. **Journal of Dentistry**, v. 26, n. 4, p. 337–343, maio 1998.

HUANG, Q. et al. Current Applications and Future Directions of Lasers in Endodontics: A Narrative Review. **Bioengineering (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 3, p. 296, 26 fev. 2023.

HUANG, Y.-Y. et al. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy. **Dose-Response**, v. 7, n. 4, p. 358–383, 1 set. 2009.

INCHINGOLO, F. et al. Influence of endodontic treatment on systemic oxidative stress. **International Journal of Medical Sciences**, v. 11, n. 1, p. 1–6, 2014.

ISHIHARA, A. et al. Effects of ovariectomy on bone morphology in maxillae of mature rats. **Journal of Electron Microscopy**, v. 48, n. 4, p. 465–469, 1 jan. 1999.

ISMAIL, H. H.; OBEID, M.; HASSANIEN, E. Efficiency of diode laser in control of post-endodontic pain: a randomized controlled trial. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, n. 6, p. 2797–2804, jun. 2023.

JARA, C. M. et al. Influence of apical enlargement on the repair of apical periodontitis in rats. **International Endodontic Journal**, v. 51, n. 11, p. 1261–1270, nov. 2018.

- KAASTAD, T. S. et al. Vitamin D Deficiency and Ovariectomy Reduced the Strength of the Femoral Neck in Rats. **Calcified Tissue International**, v. 69, n. 2, p. 102–108, 1 ago. 2001.
- KAKEHASHI, S.; STANLEY, H. R.; FITZGERALD, R. J. THE EFFECTS OF SURGICAL EXPOSURES OF DENTAL PULPS IN GERM-FREE AND CONVENTIONAL LABORATORY RATS. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, v. 20, p. 340–349, set. 1965.
- KALU, D. N. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. **Bone and Mineral**, v. 15, n. 3, p. 175–191, 1 dez. 1991.
- KARU, T. Laser biostimulation: a photobiological phenomenon. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology**, v. 3, n. 4, p. 638–640, ago. 1989.
- KATZ, J.; ROTSTEIN, I. Prevalence of Periapical Lesions in Patients with Osteoporosis. **Journal of endodontics**, v. 47, n. 2, p. 234–238, fev. 2021.
- KAWASHIMA, N.; STASHENKO, P. Expression of bone-resorptive and regulatory cytokines in murine periapical inflammation. **Archives of Oral Biology**, v. 44, n. 1, p. 55–66, 1 jan. 1999.
- KEARNS, A. E.; KHOSLA, S.; KOSTENUIK, P. J. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 2, p. 155–192, abr. 2008.
- KHAJURIA, D. K.; RAZDAN, R.; MAHAPATRA, D. R. Description of a new method of ovariectomy in female rats. **Revista Brasileira De Reumatologia**, v. 52, n. 3, p. 462–470, 2012.
- KHAN, A. A. et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3–23, 1 jan. 2015.
- KHOSLA, S.; RIGGS, B. L. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 1015–1030, xi, dez. 2005.
- KIM, C.-S. et al. Relationship between bone mineral density, its associated physiological factors, and tooth loss in postmenopausal Korean women. **BMC women's health**, v. 15, p. 65, 26 ago. 2015.
- KOMM, B. S.; MIRKIN, S. An overview of current and emerging SERMs. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 143, p. 207–222, set. 2014.
- KUCEROVÁ, H. et al. Low-level laser therapy after molar extraction. **Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery**, v. 18, n. 6, p. 309–315, dez. 2000.
- KULKARNI, S.; MEER, M.; GEORGE, R. Efficacy of photobiomodulation on accelerating bone healing after tooth extraction: a systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 4, p. 685–692, jun. 2019.
- KUNIMATSU, R. et al. Effects of high-frequency near-infrared diode laser irradiation on the proliferation and migration of mouse calvarial osteoblasts. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 5, p. 959–966, jul. 2018.

- LASOTA, A.; DANOWSKA-KLONOWSKA, D. Experimental osteoporosis--different methods of ovariectomy in female white rats. **Roczniki Akademii Medycznej W Białymstoku (1995)**, v. 49 Suppl 1, p. 129–131, 2004.
- LEAN, J. M. et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 6, p. 915–923, set. 2003.
- LEE, J.-H. et al. Microarchitectural changes in the mandibles of ovariectomized rats: a systematic review and meta-analysis. **BMC Oral Health**, v. 19, n. 1, p. 128, 26 jun. 2019.
- LEMES, C. H. J. et al. Does laser therapy improve the wound healing process after tooth extraction? A systematic review. **Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 27, n. 1, p. 102–113, jan. 2019.
- LERNER, U. H. Inflammation-induced Bone Remodeling in Periodontal Disease and the Influence of Post-menopausal Osteoporosis. **Journal of Dental Research**, v. 85, n. 7, p. 596–607, 1 jul. 2006.
- LIANG, R.; GEORGE, R.; WALSH, L. J. Pulpal response following photo-biomodulation with a 904-nm diode laser: a double-blind clinical study. **Lasers in Medical Science**, v. 31, n. 9, p. 1811–1817, dez. 2016.
- LIRANI-GALVÃO, A. P.; JORGETTI, V.; DA SILVA, O. L. Comparative study of how low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound affect bone repair in rats. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 24, n. 6, p. 735–740, dez. 2006.
- LIU, C.-C.; HOWARD, G. A. Bone-cell changes in estrogen-induced bone-mass increase in mice: Dissociation of osteoclasts from bone surfaces. **The Anatomical Record**, v. 229, n. 2, p. 240–250, 1991.
- LIU, S. et al. Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 4, p. 658–663, abr. 2010a.
- LIU, S. et al. Protective Effects of Follicle-stimulating Hormone Inhibitor on Alveolar Bone Loss Resulting from Experimental Periapical Lesions in Ovariectomized Rats. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 4, p. 658–663, 1 abr. 2010b.
- LIU, Z. et al. Effects of estrogen deficiency on microstructural changes in rat alveolar bone proper and periodontal ligament. **Molecular Medicine Reports**, v. 12, n. 3, p. 3508–3514, 1 set. 2015.
- LÓPEZ-LÓPEZ, J. et al. Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays: a systematic review. **Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal**, v. 16, n. 7, p. e905-913, 1 nov. 2011.
- LÓPEZ-LÓPEZ, J. et al. Radiolucent periapical lesions and bone mineral density in post-menopausal women. **Gerodontology**, v. 32, n. 3, p. 195–201, 2015.
- LUCISANO, M. P. et al. Alteration of the oral microbiota may be a responsible factor, along with estrogen deficiency, by the development of larger periapical lesions. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 6, p. 3651–3662, jun. 2021.

- LUVIZUTO, E. R. et al. Histomorphometric analysis and immunolocalization of RANKL and OPG during the alveolar healing process in female ovariectomized rats treated with oestrogen or raloxifene. **Archives of Oral Biology**, v. 55, n. 1, p. 52–59, jan. 2010a.
- LUVIZUTO, E. R. et al. Osteocalcin immunolabeling during the alveolar healing process in ovariectomized rats treated with estrogen or raloxifene. **Bone**, v. 46, n. 4, p. 1021–1029, abr. 2010b.
- LUVIZUTO, E. R. et al. Raloxifene therapy inhibits osteoclastogenesis during the alveolar healing process in rats. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 10, p. 984–990, out. 2011.
- MASARACHIA, P. J. et al. Odanacatib reduces bone turnover and increases bone mass in the lumbar spine of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys*. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 3, p. 509–523, 1 mar. 2012.
- MATSUI, H. et al. Expression of MMP-8 and MMP-13 in the development of periradicular lesions. **International Endodontic Journal**, v. 44, n. 8, p. 739–745, 2011.
- MAVROPOULOS, A.; RIZZOLI, R.; AMMANN, P. Different Responsiveness of Alveolar and Tibial Bone to Bone Loss Stimuli. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 3, p. 403–410, 2007.
- MCCLUNG, M. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. **Bone**, v. 41, n. 1, p. 122–128, 1 jul. 2007.
- MESTER, E.; SZENDE, B.; GÄRTNER, P. [The effect of laser beams on the growth of hair in mice]. **Radiobiologia, Radiotherapia**, v. 9, n. 5, p. 621–626, 1968.
- METIN, R.; TATLI, U.; EVLICE, B. Effects of low-level laser therapy on soft and hard tissue healing after endodontic surgery. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 8, p. 1699–1706, nov. 2018.
- MIRANDA, J. M. et al. Photobiomodulation Therapy in the Proliferation and Differentiation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: An In Vitro Study. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 11, n. 4, p. 469–474, 2020.
- MIRKIN, S. et al. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 21, n. 8, p. 899–908, ago. 2014.
- MOSTAFAVINIA, A. et al. Evaluation of the Effects of Photobiomodulation on Biomechanical Properties and Hounsfield Unit of Partial Osteotomy Healing in an Experimental Rat Model of Type I Diabetes and Osteoporosis. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 35, n. 10, p. 520–529, out. 2017.
- MOZZATI, M. et al. Superpulsed laser therapy on healing process after tooth extraction in patients waiting for liver transplantation. **Lasers in Medical Science**, v. 27, n. 2, p. 353–359, mar. 2012.
- MUSCHITZ, C. et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density--the CONFORS Study. **Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 8, p. 1777–1785, ago. 2014.

NAIR, P. N. R. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine: An Official Publication of the American Association of Oral Biologists**, v. 15, n. 6, p. 348–381, 1 nov. 2004.

NG, Y.-L.; MANN, V.; GULABIVALA, K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. **International Endodontic Journal**, v. 44, n. 7, p. 583–609, jul. 2011.

NIIMI, H. et al. Effects of Low-Level Er:YAG Laser Irradiation on Proliferation and Calcification of Primary Osteoblast-Like Cells Isolated From Rat Calvaria. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 459, 2020.

NIKI, E.; NAKANO, M. [34] Estrogens as antioxidants. Em: **Methods in Enzymology**. Oxygen Radicals in Biological Systems Part B: Oxygen Radicals and Antioxidants. [s.l.] Academic Press, 1990. v. 186p. 330–333.

NOBA, C. et al. Laser for bone healing after oral surgery: systematic review. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 3, p. 667–674, abr. 2018.

OBEROI, S. et al. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 9, n. 9, p. e107418, 2014.

OHMACHI, M. et al. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues. **Endocrine Journal**, v. 52, n. 2, p. 161–167, abr. 2005.

OLIVEIRA, F. A. et al. Low intensity lasers differently induce primary human osteoblast proliferation and differentiation. **Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology**, v. 163, p. 14–21, out. 2016.

PACIFICI, R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 11, n. 8, p. 1043–1051, ago. 1996.

PATULLO, I. et al. Influence of ovariectomy and masticatory hypofunction on mandibular bone remodeling. **Oral Diseases**, v. 15, n. 8, p. 580–586, 2009.

PAYER, M. et al. The clinical effect of LLLT in endodontic surgery: a prospective study on 72 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 100, n. 3, p. 375–379, set. 2005.

PERCIE DU SERT, N. et al. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. **PLOS Biology**, v. 18, n. 7, p. e3000411, 14 jul. 2020.

PEREIRA, M. C. et al. Ovariectomy delays alveolar wound healing after molar extractions in rats. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 65, n. 11, p. 2248–2253, nov. 2007.

PINHEIRO, A. L. B. et al. Laser/LED phototherapy on the repair of tibial fracture treated with wire osteosynthesis evaluated by Raman spectroscopy. **Lasers in Medical Science**, v. 33, n. 8, p. 1657–1666, nov. 2018.

PINHEIRO, A.; OLIVEIRA, M. G.; MARTINS, P. P. M. Biomodulatory effects of LLLT on bone regeneration. **Laser Therapy**, v. 13, p. 73–79, 1 jan. 2001.

PINTO, K. P. et al. Association between Apical Periodontitis and Chronic Diseases: An Umbrella Review. **Iranian Endodontic Journal**, v. 18, n. 3, p. 134–144, 2023.

PIZZO, G. et al. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. **European Journal of Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 496–502, dez. 2010.

PRADO, R. F. D. et al. Effects of experimental osteoporosis and low calcium intake on postextraction sockets of rats. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 93, n. 2, p. 139–147, abr. 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 in Surgery and Medicine**, v. 39, n. 10, p. 788–796, dez. 2007.

QIAN, H. et al. A Follicle-Stimulating Hormone Exacerbates the Progression of Periapical Inflammation Through Modulating the Cytokine Release in Periodontal Tissue. **Inflammation**, v. 43, n. 4, p. 1572–1585, 1 ago. 2020.

QIAN, H.; GUAN, X.; BIAN, Z. FSH aggravates bone loss in ovariectomised rats with experimental periapical periodontitis. **Molecular Medicine Reports**, v. 14, n. 4, p. 2997–3006, out. 2016.

RAHMAN, S. U. et al. Learning from clinical phenotypes: Low-dose biophotonics therapies in oral diseases. **Oral Diseases**, v. 24, n. 1–2, p. 261–276, mar. 2018.

RAISZ, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 12, p. 3318–3325, 1 dez. 2005.

RAMALHO-FERREIRA, G. et al. Effect of antiresorptive drugs in the alveolar bone healing. A histometric and immunohistochemical study in ovariectomized rats. **Clinical Oral Investigations**, v. 21, n. 5, p. 1485–1494, jun. 2017.

RÉ POPPI, R. et al. Evaluation of the osteogenic effect of low-level laser therapy (808 nm and 660 nm) on bone defects induced in the femurs of female rats submitted to ovariectomy. **Lasers in Medical Science**, v. 26, n. 4, p. 515–522, jul. 2011.

REID, D. M. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 373, n. 9671, p. 1253–1263, 11 abr. 2009.

RIBEIRO, L. N. S. et al. Low-level laser therapy (LLLT) improves alveolar bone healing in rats. **Lasers in Medical Science**, v. 37, n. 2, p. 961–969, mar. 2022.

RICHA, NULL et al. Association between osteoporosis and periodontal disease among postmenopausal Indian women. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 8, n. 3, ago. 2017.

RICUCCI, D. et al. Apically Extruded Sealers: Fate and Influence on Treatment Outcome. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 2, p. 243–249, fev. 2016.

RIGGS, B. L.; KHOSLA, S.; MELTON, L. J. A unitary model for involutinal osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. **Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 13, n. 5, p. 763–773, maio 1998.

ROMÃO, M. M. A. et al. Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair induced by laser phototherapy: a pilot study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 12, p. 1521–1528, 1 dez. 2015.

ROMUALDO, P. C. et al. Ovariectomy Exacerbates Apical Periodontitis in Rats with an Increase in Expression of Proinflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinases. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 5, p. 780–785, 1 maio 2018.

ROSSETTI, B. R. et al. Effects of estrogen deficiency on the progression of apical periodontitis. A systematic review of preclinical studies. **Archives of Oral Biology**, v. 142, p. 105496, out. 2022.

ROUX, S. et al. RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B) and RANK Ligand Are Expressed in Giant Cell Tumors of Bone. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 117, n. 2, p. 210–216, 1 fev. 2002.

SATO, T. et al. Generation of Bone-Resorbing Osteoclasts from B220+ Cells: Its Role in Accelerated Osteoclastogenesis due to Estrogen Deficiency*. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 16, n. 12, p. 2215–2221, 1 dez. 2001.

SCALIZE, P. H. et al. Low-level laser therapy improves bone formation: stereology findings for osteoporosis in rat model. **Lasers in Medical Science**, v. 30, n. 5, p. 1599–1607, jul. 2015.

SCARANO, A. et al. Photobiomodulation Enhances the Healing of Postextraction Alveolar Sockets: A Randomized Clinical Trial With Histomorphometric Analysis and Immunohistochemistry. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 79, n. 1, p. 57.e1-57.e12, jan. 2021.

SCARDINA, G. A.; MESSINA, P. Oral microcirculation in post-menopause: a possible correlation with periodontitis. **Gerodontology**, v. 29, n. 2, p. e1045–e1051, 2012.

SCARPARO, R. K. et al. Response to intracanal medication in immature teeth with pulp necrosis: an experimental model in rat molars. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 8, p. 1069–1073, ago. 2011.

SEEDOR, J. G.; QUARTUCCIO, H. A.; THOMPSON, D. D. The bisphosphonate alendronate (MK-217) inhibits bone loss due to ovariectomy in rats. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 6, n. 4, p. 339–346, 1 abr. 1991.

SEGURA-EGEA, J. J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 10, p. 933–951, out. 2015.

SHAH, D.; PONAPPA, M. C.; PONNAPPA, K. C. Evaluation of Effect of Low Level Laser Therapy with Intracanal Medicament on Periapical Healing: A Randomised Control Trial. **Indian Journal of Dental Research**, v. 32, n. 3, p. 299, set. 2021.

- SILVA, R. A. B. et al. Alendronate inhibits osteocyte apoptosis and inflammation via IL-6, inhibiting bone resorption in periapical lesions of ovariectomized rats. **International Endodontic Journal**, v. 53, n. 1, p. 84–96, jan. 2020.
- SÓ, B. B. et al. Effects of osteoporosis on alveolar bone repair after tooth extraction: A systematic review of preclinical studies. **Archives of Oral Biology**, v. 125, p. 105054, maio 2021.
- SØGAARD, C. H. et al. A comparison of the effects of two anabolic agents (fluoride and PTH) on ash density and bone strength assessed in an osteopenic rat model. **Bone**, v. 20, n. 5, p. 439–449, 1 maio 1997.
- SON, J.-H. et al. A novel combination treatment to stimulate bone healing and regeneration under hypoxic conditions: photobiomodulation and melatonin. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 3, p. 533–541, 1 abr. 2017.
- SPANEMBERG, J. C. et al. Low-level Laser Therapy: A Review of Its Applications in the Management of Oral Mucosal Disorders. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 22, n. 6, p. 24–31, nov. 2016.
- STASHENKO, P. et al. Pathogenesis of induced rat periapical lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology**, v. 78, n. 4, p. 494–502, out. 1994.
- STEIN, A. et al. Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 23, n. 2, p. 161–166, abr. 2005.
- TANAKA, M. et al. Effects of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. **Journal of Periodontal Research**, v. 37, n. 2, p. 161–165, 2002.
- TEÓFILO, J. M. et al. Comparison between two experimental protocols to promote osteoporosis in the maxilla and proximal tibia of female rats. **Pesquisa Odontológica Brasileira = Brazilian Oral Research**, v. 17, n. 4, p. 302–306, 2003.
- TEZAL, M. et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. **Journal of Periodontology**, v. 71, n. 9, p. 1492–1498, set. 2000.
- THIEME, S. et al. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 2, p. 867–876, fev. 2020.
- TIBÚRCIO-MACHADO, C. S. et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 5, p. 712–735, maio 2021.
- TJÄDERHANE, L. et al. The effect of chemical inhibition of matrix metalloproteinases on the size of experimentally induced apical periodontitis. **International Endodontic Journal**, v. 40, n. 4, p. 282–289, abr. 2007.
- VAHDATINIA, F. et al. Photobiomodulation in Endodontic, Restorative, and Prosthetic Dentistry: A Review of the Literature. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, v. 37, n. 12, p. 869–886, dez. 2019.

- WANG, C.-W. J.; MCCAULEY, L. K. Osteoporosis and Periodontitis. **Current Osteoporosis Reports**, v. 14, n. 6, p. 284–291, dez. 2016.
- WANG, X. et al. Role of mesenchymal stem cells in bone regeneration and fracture repair: a review. **International Orthopaedics**, v. 37, n. 12, p. 2491–2498, dez. 2013.
- WAYAMA, M. T. et al. Diminished Progression of Periapical Lesions with Zoledronic Acid in Ovariectomized Rats. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 12, p. 2002–2007, 1 dez. 2015.
- WEI, S. et al. Kinetics of Th17-related cytokine expression in experimentally induced rat periapical lesions. **Australian Endodontic Journal: The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc**, v. 39, n. 3, p. 164–170, dez. 2013.
- WRIGHT, N. C. et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. **Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 11, p. 2520–2526, nov. 2014.
- XIONG, H. et al. Effect of an Estrogen-deficient State and Alendronate Therapy on Bone Loss Resulting from Experimental Periapical Lesions in Rats. **Journal of Endodontics**, v. 33, n. 11, p. 1304–1308, 1 nov. 2007.
- YONEDA, N. et al. Development of a root canal treatment model in the rat. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 3315, 12 jun. 2017.
- ZACCARA, I. M. et al. Influence of photobiomodulation therapy on root development of rat molars with open apex and pulp necrosis. **Brazilian Oral Research**, v. 33, p. e084, 26 ago. 2019.
- ZACCARA, I. M. et al. Photobiomodulation therapy improves human dental pulp stem cell viability and migration in vitro associated to upregulation of histone acetylation. **Lasers in Medical Science**, v. 35, n. 3, p. 741–749, abr. 2020.
- ZAKY, A. A. et al. Can Low Level Laser Therapy Benefit Bone Regeneration in Localized Maxillary Cystic Defects? - A Prospective Randomized Control Trial. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 720–725, 15 dez. 2016.
- ZEIN, R.; SELTING, W.; HAMBLIN, M. R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. **Journal of Biomedical Optics**, v. 23, n. 12, p. 120901, dez. 2018.
- ZHANG, H. et al. Effects of gender on serum biomarkers of systemic inflammation coincident to experimentally-induced periapical lesions. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 2, p. 168–176, 1 fev. 2011a.
- ZHANG, X. et al. The Effect of Estrogen Deficiency on Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand and Osteoprotegerin Synthesis in Periapical Lesions Induced in Rats. **Journal of Endodontics**, v. 33, n. 9, p. 1053–1056, 1 set. 2007a.
- ZHANG, X. et al. The Effect of Estrogen Deficiency on Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand and Osteoprotegerin Synthesis in Periapical Lesions Induced in Rats. **Journal of Endodontics**, v. 33, n. 9, p. 1053–1056, 1 set. 2007b.

ZHANG, Y.-B. et al. Involvement of Oxidative Stress in Age-Related Bone Loss. **Journal of Surgical Research**, v. 169, n. 1, p. e37–e42, 1 jul. 2011b.

Anexo 1. Termo consubstanciado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa emitido pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Grupo de Pesquisa e Pós Graduação

Carta de Aprovação

Certificamos que o projeto abaixo, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) e pelas áreas de apoio indicadas pelo pesquisador.

Projeto: 2021/0252

Título: COMPARAÇÃO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE FOTOBIMODULAÇÃO NO REPARO DE PERIODONTITES APICAIS EM RATAS OVARIETOMIZADAS

Pesquisador Responsável: MANOELA DOMINGUES MARTINS

Equipe de Pesquisa:

TUANE NERISSA ALVES GARCEZ MARCUS VINÍCIUS REIS SÓ CAROLINA HORN TROIAN MICHEL

BRUNA BARCELOS SÓ

Data de Aprovação: 11/08/2021

Data de Término: 04/08/2023

Data Reunião Documento

- Os membros da CEUA/HCPA não participaram do processo de avaliação onde constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada à CEUA/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEUA/HCPA.