

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

IURI DORNELAS PRATES FREITAS

**FOTOBIMODULAÇÃO DE PERICITOS NG2+ DSRED NA CICATRIZAÇÃO
ALVEOLAR PÓS-EXTRAÇÃO: UM ESTUDO PRELIMINAR**

Sete Lagoas-MG
2021

IURI DORNELAS PRATES FREITAS

**FOTOBIMODULAÇÃO DE PERICITOS NG2+ DSRED NA CICATRIZAÇÃO
ALVEOLAR PÓS-EXTRAÇÃO: UM ESTUDO PRELIMINAR**

Projeto de pesquisa apresentado como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Orientadora: Prof. Dra. Érica Guilhen Mario

Coorientadora: Profa. Dra. Ivana Márcia Alves Diniz

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a minha mãe que me forneceu todo apoio para que eu pudesse ter um futuro melhor. Uma mulher que sempre batalhou e conquistou suas vitórias contrariando as perspectivas sociais e culturais. Uma mulher que levo como exemplo de superação e determinação na vida. Te amo muito !!

A minha orientadora científica, Ivana Diniz, a pessoa que me deu todo suporte e orientação para minha vida acadêmica e pessoal. Agradeço por todo ensinamento, cuidado, compromisso, compreensão, oportunidade e carinho. Muito obrigado por fazer parte da minha vida!

A professora Érica Guilhen, agradeço por toda sua atenção, carinho e principalmente responsabilidade com um ensino de qualidade. Futuramente, espero me tornar um professor como você.

Aos meus amigos, do grupo “Os melhores da Turma V” pessoas que a faculdade me concedeu com amigos para além da faculdade. Obrigado por todo suporte e companheirismo durante a graduação. Em especial, Vitor, Amanda e Daniele pela amizade nos dias turbulentos

A Natália, aluna de Doutorado da profa. Ivana Diniz. Muito obrigado por toda ajuda durante esse projeto.

Ao grupo “Alunos Ivana”. Muito obrigado por fazerem parte da minha jornada.

A professora Simone Amormino, obrigado por toda confiança que você depositou em mim e por compartilhar essa paixão pela periodontia.

Aos professores, Luciano Marques, Elisa Carvalho, Luiza Cruz, Lucas Rodarte, Monize Carvalho e Juliana Rocha. Agradeço vocês por me mostrarem uma Odontologia com responsabilidade, humanidade, empatia e dedicação.

Agradeço a todos que fazem parte do movimento contra esse governo que trouxe como o caos a realidade social. A pesquisa ainda prevalece como ato de resistência. Fora Bolsonaro!

*“São as nossas escolhas que revelam o que realmente somos,
muito mais do que as nossas habilidades”*

J.K. Rowling



Iuri Dornelas Prates Freitas

FOTBIOMODULAÇÃO DE PERICITOS NG2+ DSRED NA CICATRIZAÇÃO ALVEOLAR PÓS-EXTRAÇÃO: UM ESTUDO PRELIMINAR

A banca examinadora abaixo-assinada aprova o presente trabalho de conclusão de curso como parte dos requisitos para conclusão do curso de Graduação em Curso da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Aprovada em 15 de julho de 2021.

Prof. (a) Érica Guilhen Mario
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE
Orientador(a)

Prof. (a) Ivana Márcia Alves de Diniz
Universidade Federal de Minas Gerais
Coorientadora

Prof. (a) Elisa Carvalho Siqueira
Centro Universitário Una

Sete Lagoas, 15 de julho de 2021.

Artigo Original

FOTOBIMODULAÇÃO DE PERICITOS NG2⁺ DsRED NA CICATRIZAÇÃO ALVEOLAR PÓS-EXTRAÇÃO: UM ESTUDO PRELIMINAR

PHOTOBIMODULATION OF NG2⁺ DsRED PERICYTES IN ALVEOLAR HEALING AFTER EXTRACTION: A PRELIMINARY STUDY

FOTOBIMODULACIÓN DE PERICITOS NG2⁺ DsRED EN CURACIÓN ALVEOLAR DESPUES DE EXTRACCIÓN: UNO ESTUDIO PRELIMINAR

Iuri Dornelas Prates Freitas¹, Natalia Aparecida Gomes², Érica Guilhen Mario³, Ivana Márcia Alves Diniz⁴

¹ Graduação em Odontologia. Departamento de Odontologia. Faculdade de Sete Lagoas, Sete Lagoas. Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0003-0918-0346. dornelasiuri20@gmail.com

² Doutoranda em Clínica Odontológica. Departamento de Odontologia Restauradora. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0001-6316-4713. natalia.gomes11@hotmail.com

³ Docente no curso de Odontologia. Departamento de Odontologia. Faculdade de Sete Lagoas, Sete Lagoas. Minas Gerais, Brasil. ORCID: 0000-0002-7958-6707. ericagm77@gmail.com

⁴ Docente no curso de Odontologia. Departamento de Odontologia Restauradora. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. Minas Gerais, Brasil: ORCID: 0000-0003-4261-0037. ivanadiniz@ymail.com

Endereço para correspondência:

Ivana Márcia Alves Diniz. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia. Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627. Pampulha. Belo Horizonte. Brasil. E-mail: ivanadiniz@ymail.com

RESUMO

Introdução: A aceleração do reparo tecidual após a exodontia pode influenciar na qualidade de vida e na reabilitação posterior do paciente odontológico. Os pericitos, por sua vez, exercem múltiplas funções que são críticas durante a cicatrização de feridas e parecem ser diretamente influenciados pela fotobiomodulação (PBM, *do inglês Photobiomodulation*). Ainda não se conhecem os efeitos da PBM sob pericitos no reparo alveolar pós-exodontia. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi explorar a associação entre a PBM e os pericitos, além do reparo tecidual alveolar, após 3 e 7 dias da exodontia. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados camundongos C57BL/6 transgênicos (n=18) de 3 a 4 semanas com o fenótipo NG2⁺DsRed. Após anestesia, o primeiro molar superior esquerdo de cada animal foi extraído. Os alvéolos foram tratados (n=3) ou não pela PBM (n=3) no trans-operatório e por 3 dias consecutivos utilizando laser de diodo (660 nm, 20 mW, 0,71 W/cm², 5J/cm², 7 s). Amostras foram processadas para microscopia confocal e as células NG2⁺ DsRed contadas (n=3 por grupo). Outros 3 animais por grupo foram processados para análises histológicas aos 3 e 7 dias utilizando as colorações de hematoxilina & eosina (H&E) e Tricrômico de Masson. **Resultados:** Tanto o grupo tratado com PBM como o controle não-irradiado apresentam quantidade similar de células NG2⁺ DsRed no tecido de granulação e no osso perialveolar. Aos 3 dias pós-operatórios, maior neoformação óssea foi observada no grupo controle, enquanto maior quantidade de tecido de granulação foi observada no grupo PBM. Aos 7 dias, o grupo PBM já apresentava significativa redução do tecido de granulação e numericamente maior quantidade de tecido ósseo em relação ao controle. **Conclusão:** Neste estudo preliminar, ainda não foi possível identificar

uma influência diferencial da PBM sob as células NG2+. Entretanto, é sugestivo de que a PBM acelera reparo tecidual alveolar e contribui para possíveis avanços na neoformação óssea.

Palavras-chave: Extração Dentária, Pericitos, Reparo Ósseo, Microscopia Confocal

INTRODUÇÃO:

A perda do dente é resultado de inúmeras causas, dentre elas: a cárie dentária e a doença periodontal, tem sido mais frequentemente associada a essa ausência [1,2]. Após a exodontia, há uma série de alterações locais complexas e integradas a mudanças histológicas e histoquímicas a fim de cicatrizar o alvéolo [3]. A ausência do dente em seu alvéolo resulta na formação de um coágulo sanguíneo e, posteriormente, na proliferação celular e na reabsorção de estruturas danificadas e, por fim, na mineralização intra e perialveolar [4,5,6].

Schropp et al. (2003) em um estudo clínico, demonstrou redução média de 3-5 mm na largura do osso do rebordo alveolar no período de 6 meses após a exodontia, sendo que, 80% dessa perda ocorreu em até 3 meses após a exodontia [7]. Portanto, as alterações alveolares após extração podem comprometer as reabilitações dentárias, tanto com próteses dentárias fixas ou removíveis, como com próteses sobre implantes [8]. Dessa forma, preservar as dimensões alveolares após exodontia são fundamentais para alcançar resultados estéticos e funcionais ideais em reabilitações orais [8]. A preservação da altura da crista alveolar ligada à rápida cicatrização da ferida, após a exodontia, é fundamental para proteção da altura da crista óssea [9].

Atualmente, a fotobiomodulação a laser (do inglês, *photobiomodulation* - PBM) têm sido uma aliada importante na aceleração da regeneração e da cicatrização de feridas [10,11,12]. A utilização da terapia por luzes não ionizantes promove benefícios terapêuticos, como o alívio da dor, imunomodulação e aceleração da cicatrização de feridas e regeneração tecidual [12,13]. Sendo assim, a PBM é capaz de modular mecanismos biológicos na cicatrização de feridas, angiogênese e inflamação [13]. Daigo et al. (2020) demonstraram que

após exodontia em ratos, a combinação da terapia baseada em laser em alta intensidade com a PBM preservou a altura da crista óssea alveolar, acelerou a cicatrização da ferida e alcançou uma boa preservação do alvéolo [9].

Os pericitos são células que circundam as células endoteliais de capilares e microvasos. Essas células estão localizadas, portanto, na região perivascular e possuem alto potencial de diferenciação, além de participar nos processos de cicatrização [14,15,16]. Estudos recentes indicam que os pericitos, assim como as células-tronco mesenquimais, possuem capacidade de diferenciação miogênica, adipogênica, fibrogênica, osteogênica, angiogênica e neurogênica [14,15,16]. Ao longo dos anos, inúmeros estudos procuraram esclarecer o real potencial dos pericitos na fisiopatologia dos tecidos, tais como: retinopatia diabética, doenças vasculares cerebrais, alzheimer, doenças renais entre outras [17]. No entanto, ainda há pouco conhecimento da atuação dos pericitos na cicatrização alveolar. Neste sentido, o estudo da associação da PBM e pericitos no alvéolo dentário após exodontia se faz importante para a compreensão de mecanismos celulares envolvidos durante o reparo tecidual alveolar.

MATERAIS E MÉTODOS

Aspectos Éticos

A Comissão de Ética no Uso de Animais em pesquisa da UFMG aprovou o manuseio e procedimentos nos animais deste trabalho (CEUA #181/2020). Os camundongos da linhagem C56BL/6 transgênicos utilizados neste estudo são descendentes de matrizes com fluorescência endógena para NG2 (Neural-Glial antigen 2), proteína tipicamente encontrada em pericitos, e cuja marcação com DsRed (fluorescência endógena vermelha) foi utilizada nas análises confocais

(n=6) no grupo de 3 dias. Animais selvagens (n=12) foram utilizados nas análises histoquímicas no tempo de 3 e 7 dias. Os animais foram mantidos em condições de temperatura controlada (24°C), água e ração *ad libitum*, e ciclo dia e noite (12 horas/12 horas).

Exodontia

Os animais foram divididos em dois grupos: um grupo controle e outro grupo tratado com laser (PBM) dividido em dois tempos experimentais: 3 dias (n= 12) e 7 dias (n=6) totalizando 18 animais. Camundongos de 3-4 semanas foram anestesiados por injeção intraperitoneal (I.P) com solução contendo xilazina (10 mg/Kg) e ketamina (100 mg/Kg). Os animais foram colocados em uma mesa cirúrgica 3D (Figura 1) e foi realizada incisão sulcular e, posteriormente, a luxação do primeiro molar superior esquerdo com um bisturi e lâmina nº11. Animais do grupo PBM foram irradiados no transoperatório e a cada 24h até fim do tempo experimental. Após a exodontia, os animais receberam injeção de cloridrato de tramadol (10 mg/Kg), 12:12h, 48h, via subcutânea, e foram alimentados com ração pastosa (1:1). Aos final dos 3 e 7 dias do tempo experimental de cada grupos, os animais foram eutanasiados e a maxila superior foi coletada e fixada em solução de paraformaldeído 4%. Após a fixação por 48 h, foram lavados com solução salina tamponada com fosfato (PBS) e desmineralizados por 21 dias em solução de EDTA à 10%, pH 7,4, à temperatura ambiente.

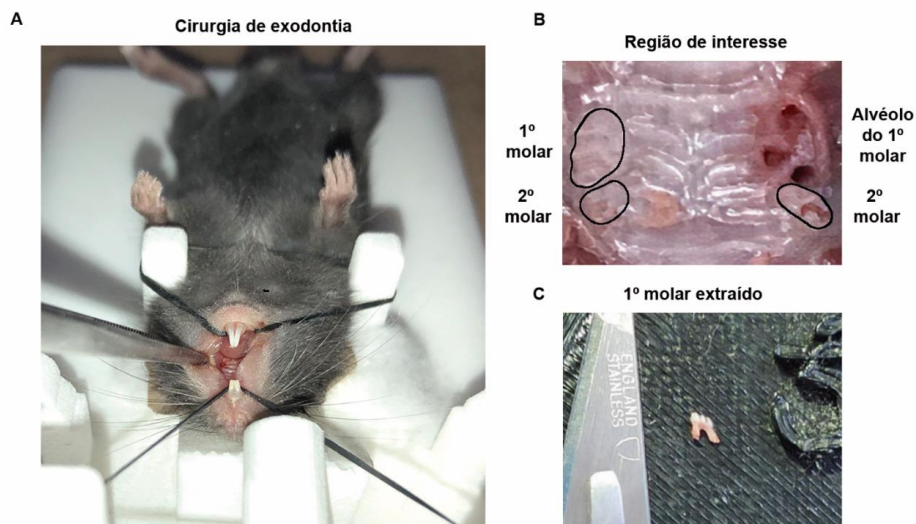


Figura 1: A) Exodontia atraumática do 1º molar superior esquerdo B) Região alveolar imediatamente após exodontia C) 1º molar superior evidenciando integridade das raízes.

Microscopia Confocal

As células NG2⁺ foram investigadas no grupo de 3 dias por microscopia confocal (n=3 por grupo). Após a fixação, as amostras foram embebidas em sacarose 30% e incluídas em composto de temperatura ótima (OCT) para criosecção. Seções de 14 µm do alvéolo foram coradas com DAPI e montados em lâminas usando *Fluoroshield Mounting Medium (Abcam)* e, posteriormente, analisadas por microscopia confocal (Eclipse Ti com cabeça confocal A1R, Nikon, Japão), sob objetiva Plano Apo 10x. O canal vermelho (DsRed) correspondente aos pericitos (marcação NG2) foi avaliado separadamente e analisado por intensidade de fluorescência (valores médios de cinza) utilizando o software Fiji (NIH, Bethesda, Maryland, USA).

Análise histológica

As amostras foram avaliadas macroscopicamente e processadas por técnica histológica de rotina em série ascendente de álcool e xilol, seguido de inclusão (Do Valle et al., 2020). Coloração de Hematoxilina & Eosina (H&E) foi utilizada para observação do tecido de granulação, enquanto Tricrômico de Masson foi

utilizado para quantificação da neoformação óssea, ambos aos 3 e 7 dias experimentais (Do Valle et al. 2020).

Análise estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade e, em seguida, diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste *t* de Student não pareado utilizando o software Graph Pad Prism 8.0 (GraphPad Prism versão 8.0c para Mac, GraphPad Software, La Jolla, Califórnia, EUA). As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

PBM aumento numericamente a quantidade de pericitos NG2 porém não sendo estatisticamente significativo

A análise da intensidade de fluorescência por valores médios de cinza não revelou diferença estatística significativa entre o grupo controle não-irradiado (CTRL) e PBM ($p < 0,05$). Tanto na região perialveolar em tecido ósseo, quanto na região de tecido de granulação, a análise de 3 dias mostrou valores numericamente maiores para o grupo PBM, sem que essa diferença fosse significativa ($p > 0,05$) (Figuras 2 e 3).

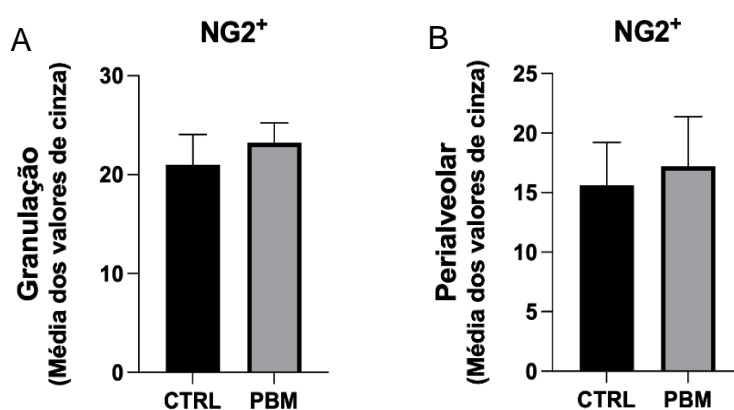


Figura 2: Gráficos de barras mostrando a quantificação de células NG2⁺ pela média dos valores de cinza no tecido de granulação (A) e perialveolar (B). CTRL: Controle, PBM= Photobiomodulation

3 DIAS

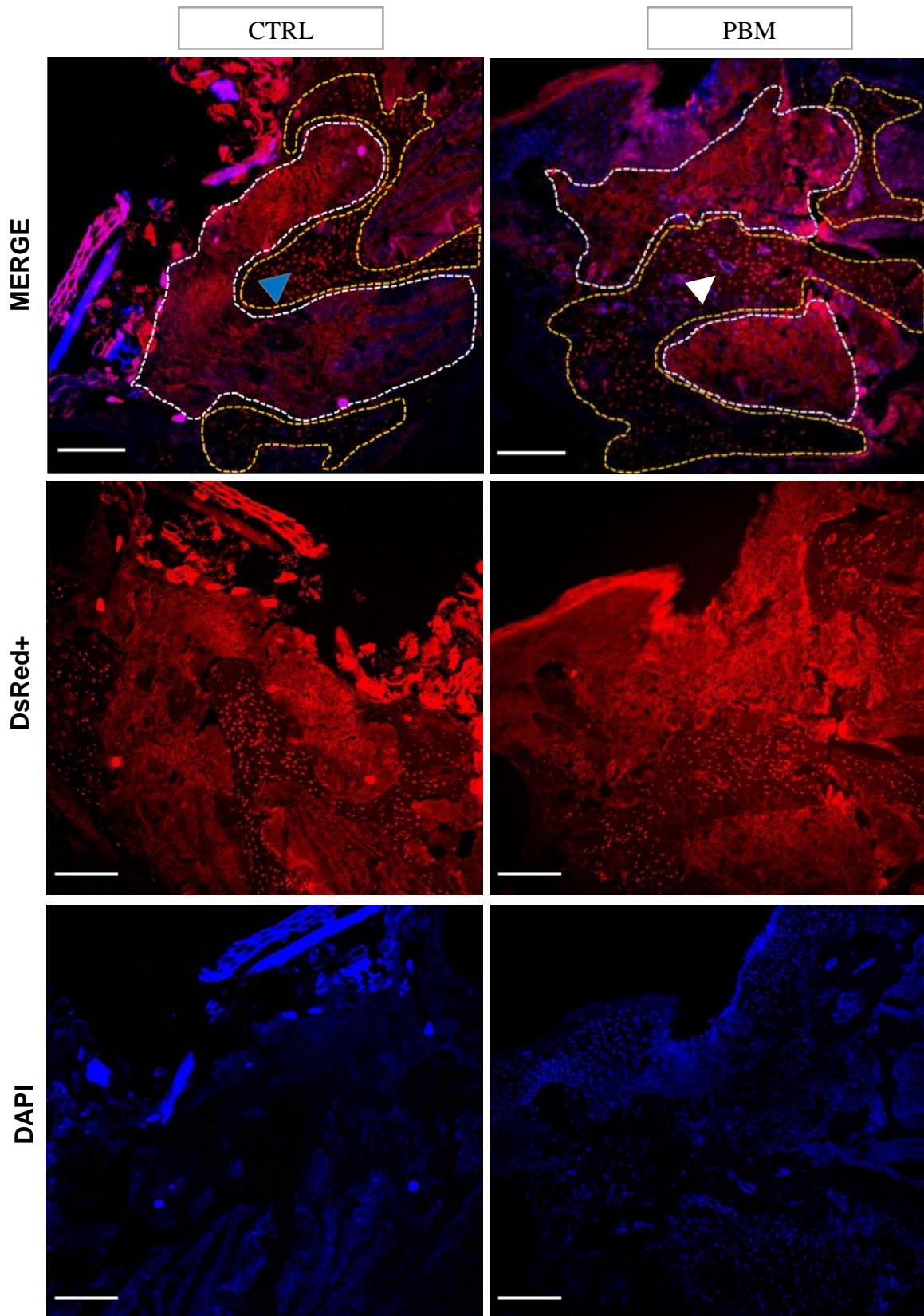


Figura 3: Rastreamento de células NG2⁺ no 3^o dia pós-operatório. O merge é representado pela sobreposição da fluorescência dos canais DAPI e DsRed. Marcação NG2⁺ na área perialveolar

(seta azul), estruturas sugestivas de vasos sanguíneos (seta branca), delimitação do tecido ósseo (traço amarelo) e tecido de granulação (tracejado branco).

PBM não demonstrou avanços na neoformação óssea aos 3 dias

A análise de neoformação óssea e quantificação de tecido de granulação aos 3 dias está representada na Figura 4A. No primeiro tempo experimental, a quantificação óssea apresentou-se significativamente maior no grupo controle do que no grupo PBM ($p < 0,05$). A presença de tecido de granulação, entretanto, foi maior no grupo PBM ($p < 0,05$).

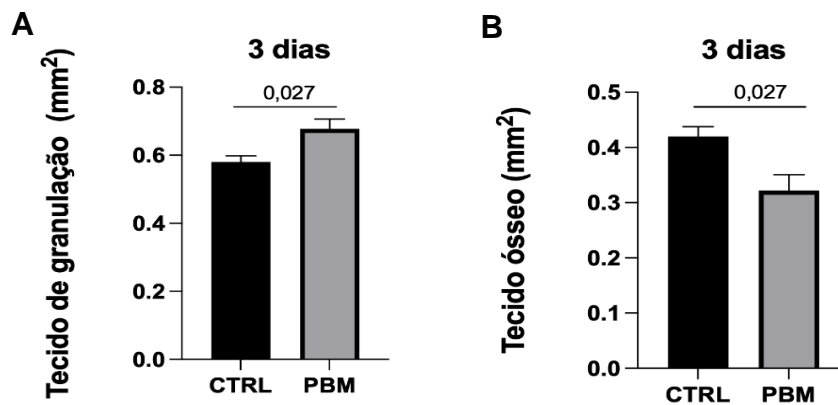


Figura 4: Os gráficos de barras demonstram a diferença entre os grupos na quantidade de tecido de granulação (A) e tecido ósseo presente (B).

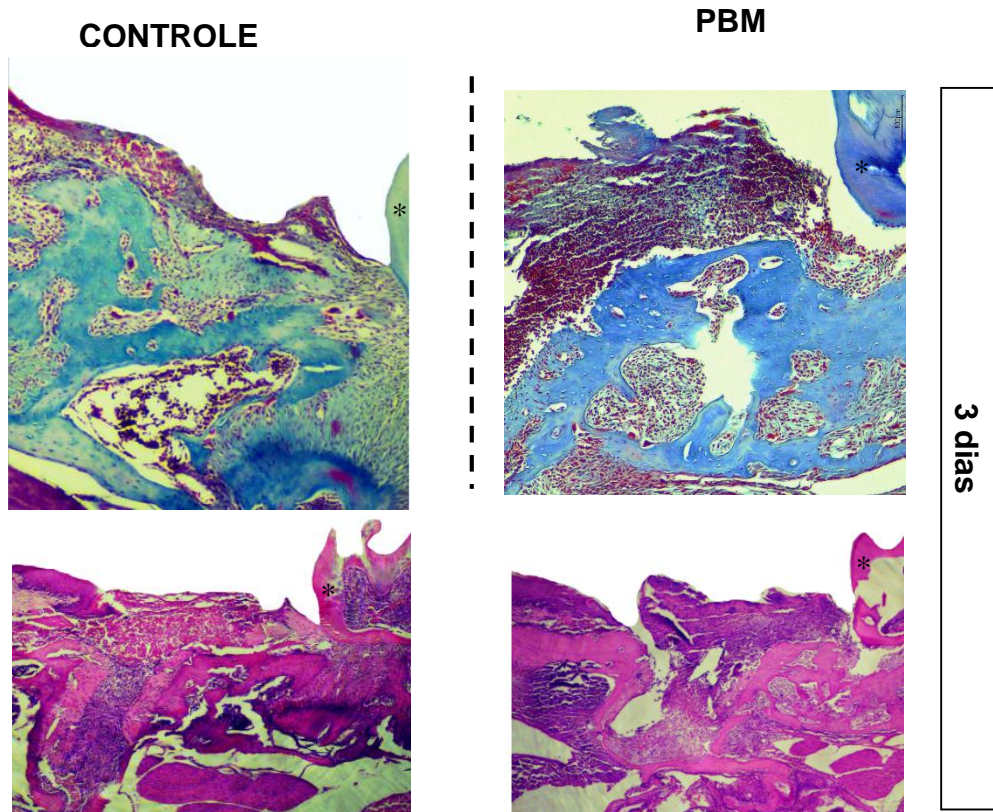


Figura 5: Fotomicrografias representativas da região do alvéolo do primeiro molar superior aos 3 dias coradas com Tricrômico de Masson e H&E. Asterisco indicando a estrutura dentária.

A PBM promoveu o fechamento mais uniforme do tecido gengival que recobre o alvéolo

O grupo experimental de 7 dias tratado com a PBM revelou recobrimento homogêneo da região da exodontia na maioria das amostras (Figura 6). No controle, foi possível perceber regiões de fechamento epitelial incompleto em alguns espécimes.



Figura 6: Aspecto cicatricial do local da exodontia.

Aos 7 dias, foi possível perceber o aumento da área epitelial no grupo PBM (Figura 7A) ($p > 0,05$). Entretanto, essa não foi uma diferença estatisticamente significativa em relação ao controle (Figura 7A). O epitélio do grupo PBM pareceu qualitativamente mais diferenciado que no grupo CTRL (Figura 8).

Menor quantidade de tecido de granulação estava presente nos grupos tratados com PBM

Numericamente, foi possível perceber maior neoformação óssea no grupo tratado pela PBM, embora essa diferença não tenha se mostrado significativa (Figura 7B). O tecido de granulação, entretanto, apresentou-se significativamente reduzido no grupo PBM em relação ao controle aos 7 dias de avaliação ($p < 0,05$) (Figura 7C).

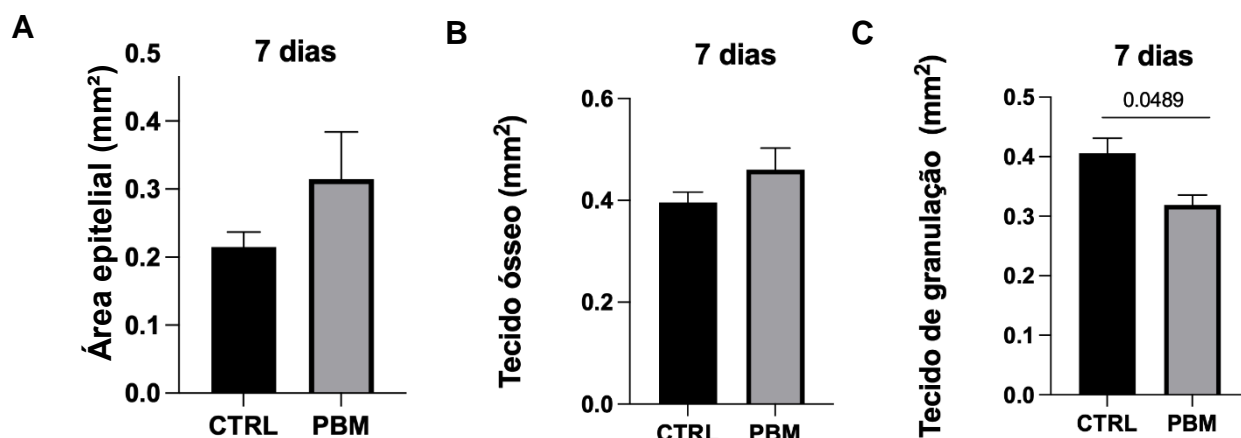
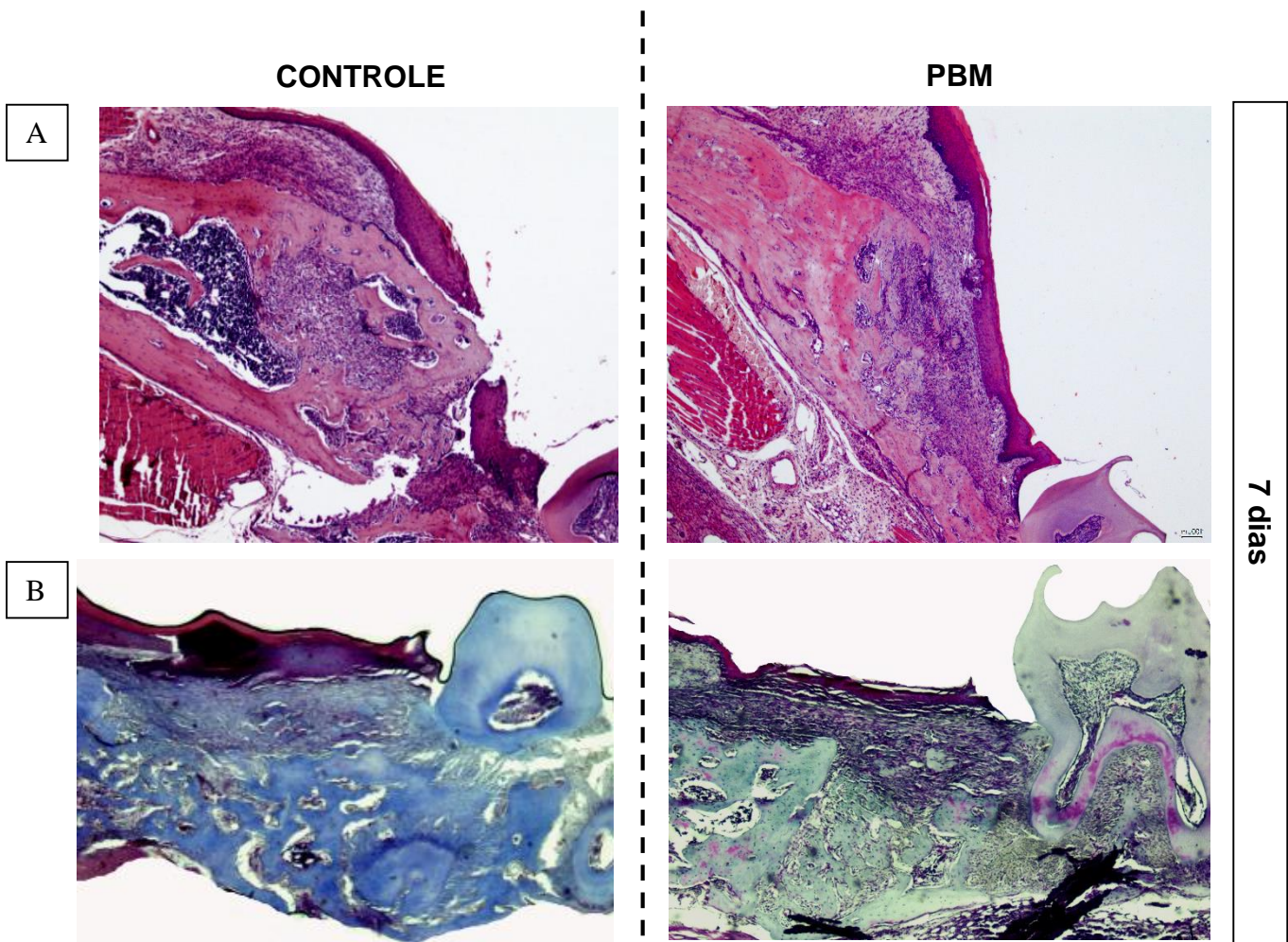


Figura 7: Os gráficos de barras mostram a mensuração da área epitelial, tecido ósseo e granulação. Os dados mostram a redução significativa do tecido de granulação aos 7 dias.



7 dias

Figura 8: Fotomicrografias representativas dos grupos CTRL e PBM aos 7 dias coradas em H&E da região de alvéolo dentário (A). Fotomicrografias representativas dos grupos CTRL e PBM aos 7 dias coradas em Tricrômico de Masson.

DISCUSSÃO:

A PBM e sua eficácia clínica tem sido amplamente relatada na literatura, principalmente em processo de reparação tecidual [9,10,18,19]. A PBM possui efeitos imunomodulatórios que promovem a aceleração da cicatrização de feridas e o alívio da dor. Evidências acumuladas demonstram que a PBM melhora a cicatrização alveolar após a extração dentária [20,21,9,4].

No presente estudo, o grupo tratado com a PBM mostrou visualmente uma melhor cicatrização do tecido gengival que recobre o alvéolo. O tecido gengival nesse grupo teve o fechamento epitelial qualitativamente mais uniforme quando comparado ao controle. A melhora do aspecto cicatricial da ferida pode ser explicada pela interação do laser com tecido lesionado. Noda et al., (2016) mostrou em um modelo de extração dentária em ratos que a cicatrização de tecido mole sobre o alvéolo de fato foi mais evidente no grupo PBM quando comparado o controle [11]. A rápida reepitelização pode ser interessante para estabilização do coágulo na cavidade alveolar favorecendo a preservação da altura alveolar.

A PBM é conhecida por aumentar a produção da ATP gerando mais energia para maquinaria celular, o que permite o aumento da função e do metabolismo celular em tecidos isquêmicos, feridos ou mal perfundidos [22,13,10,18]. Além disso, a PBM aumenta a proliferação celular e a mobilidade de queratinócitos e fibroblastos, que são importantes para cicatrização de feridas [19]. Dessa forma, o fechamento alveolar acelerado pelo laser demonstra benefícios clínicos como a redução do desconforto gerado pelo alvéolo vazio e a melhora da recuperação pós-cirúrgica [23].

Em nosso estudo, foi utilizado um modelo de camundongos transgênicos que possui fluorescência endógena para células NG2⁺, um dos marcadores clássicos de pericitos. Estas células são conhecidas por estarem distribuídas em torno de vasos sanguíneos [16]. Até o momento nenhum estudo investigou a relação funcional dos pericitos e da PBM na cicatrização alveolar após a extração dentária. Num estudo realizado por Supakul et al., (2019) em modelo de fratura óssea em camundongo e cultivo in vitro dessas células foi possível notar a participação dos pericitos na consolidação óssea [14]. De fato, os pericitos estão envolvidos com inúmeras funções fisiológicas e participam da regeneração de vários tecidos em resposta ao trauma [17]. Apesar da indicação da participação dessas células no reparo alveolar, no presente estudo não houve diferença estatística entre o grupo controle e PBM. Entretanto numericamente a PBM induziu o aumento de células NG2⁺ já nos 3 dias pós-operatórios. O estudo em número maior de amostras e diferentes tempos experimentais poderá gerar conclusões mais robustas a esse respeito.

Nossos achados demonstram uma diminuição significativa no tecido de granulação no grupo tratado com laser, condizente com o efeito benéfico da PBM na cicatrização também relatada pelo estudo de Ayuk SM et al., (2012) [24]. A PBM aumenta a proliferação osteoblástica, síntese de colágeno por fibroblasto, proliferação de células epiteliais e aumento da angiogênese influenciando diretamente no processo de cicatrização da ferida alveolar [25]. No entanto, a neoformação óssea não foi significativa no intervalo de 3 dias para o grupo PBM. Diferentemente, no estudo de Daigo et al., (2020), no intervalo de 3 dias foi possível perceber sinais de reabsorção e neoformação óssea. Observamos que, apenas no tempo de 7 dias, a PBM pareceu incrementar a neoformação óssea

e reparo tecidual, particularmente pela reduzida quantidade de tecido de granulação observada nos grupos irradiados nesse tempo experimental. Noda et al., (2016), em linha com nossos achados, também demonstra avanços ósseos significativos no intervalo de 7 dias no grupo tratado laser. É digno de nota que, o resultado da PBM pode ser variável e incompatível entre os estudos, pois há uma gama de parâmetros de irradiação descritos na literatura [22].

A PBM demonstrou ter efeitos positivos na cicatrização alveolar. Tais benefícios podem ser aplicáveis clinicamente para outros tratamentos, além da exodontia, tais como: cirurgias periodontais, osseointegração de implantes, mucosite, etc. O nosso estudo teve como limitação o baixo número amostral. Todavia, os dados preliminares são um guia para o aprimoramento e ampliação desse n. Outro fator limitante foi a disponibilidade reduzida de camundongos transgênicos com fenótipo NG2⁺.

CONCLUSÃO:

O presente estudo não demonstrou evidências que fossem significativas da PBM na modulação de pericitos NG2. No entanto, houve indícios dos efeitos terminais positivos do laser no reparo tecidual alveolar.

APOIO FINANCEIRO:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG; Bolsa APQ 0100-18)

REFERÊNCIAS:

1. Aida J *et al.* Reasons for permanent tooth extractions in Japan. *J Epidemiol.* 2006 Sep; 16(5):214-9.
2. Ahrari F *et al.* Effectiveness of Low-Level Laser Irradiation in Reducing Pain and Accelerating Socket Healing After Undisturbed Tooth Extraction. *J Lasers Med Sci.* 2020 Summer;11(3):274-279.
3. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2009 Dec;36(12):1048-58.
4. Mozzati M *et al.* Influence of superpulsed laser therapy on healing processes following tooth extraction. *Photomed Laser Surg.* 2011 Aug;29(8):565-71.
5. Hassumi JS *et al.* Alveolar bone healing in rats: micro-CT, immunohistochemical and molecular analysis. *J Appl Oral Sci.* 2018 Jun 18;26:e20170326.
6. Saghiri MA, Asatourian A, Sheibani N. Angiogenesis and the prevention of alveolar osteitis: a review study. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jun;44(3):93-102.
7. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003 Aug;23(4):313-23.

8. John V, De Poi R, Blanchard S. Socket preservation as a precursor of future implant placement: review of the literature and case reports. *Compend Contin Educ Dent*. 2007 Dec;28(12):646-53; quiz 654, 671.
9. Daigo Y *et al*. Utility of High-Intensity Laser Therapy Combined with Photobiomodulation Therapy for Socket Preservation After Tooth Extraction. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020 Feb;38(2):75-83
10. Do Valle IB *et al*. Photobiomodulation drives pericyte mobilization towards skin regeneration. *Sci Rep*. 2020 Nov 6;10(1):19257.
11. Noda, M *et al*. (2016). High-frequency pulsed low-level diode laser therapy accelerates wound healing of tooth extraction socket: A in vivo study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(10), 955–964.
12. Mosca RC, Ong AA, Albasha O, Bass K, Arany P. Photobiomodulation Therapy for Wound Care: A Potent, Noninvasive, Photoceutical Approach. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Apr;32(4):157-167.
13. Arany PR *et al* . Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- β 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. *Sci Transl Med*. 2014 May 28;6(238):238ra69.
14. Supakul S *et al* . Pericytes as a Source of Osteogenic Cells in Bone Fracture Healing. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 2;20(5):1079.
15. Ribatti D, Nico B, Crivellato E. The role of pericytes in angiogenesis. *Int J Dev Biol*. 2011;55(3):261-8.
16. Çelebi-Saltik B. Pericytes in Tissue Engineering. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1109:125-137

17. Birbrair A *et al.* Pericytes at the intersection between tissue regeneration and pathology. *Clin. Sci.* 2015;128:81–93.
18. Diniz IMA *et al.* Photobiomodulation of mesenchymal stem cells encapsulated in an injectable rhBMP4-loaded hydrogel directs hard tissue bioengineering. *J Cell Physiol.* 2018 Jun;233(6):4907-4918. doi: 10.1002/jcp.26309. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29215714.
19. Lemes CHJ *et al.* Does laser therapy improve the wound healing process after tooth extraction? A systematic review. *Wound Repair Regen.* 2019 Jan;27(1):102-113
20. Batinjan G *et al.* Thermographic monitoring of wound healing and oral health-related quality of life in patients treated with laser (aPDT) after impacted mandibular third molar removal. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(12):1503-1508.
21. Hamad SA, Naif JS, Abdullah MA. Effect of Diode Laser on Healing of Tooth Extraction Socket: An Experimental Study in Rabbits. *J Maxillofac Oral Surg.* 2016 Sep;15(3):308-314
22. Woodruff LD *et al.* The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg.* 2004 Jun;22(3):241-7.
23. Isolan C *et al.* Photobiomodulation therapy reduces postoperative pain after third molar extractions: A randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021 May 1;26(3):e341-e348.

24. Ayuk SM, Houreld NN, Abrahamse H. Collagen production in diabetic wounded fibroblasts in response to low-intensity laser irradiation at 660 nm. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Dec;14(12):1110-7
25. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med.* 2000;26(3):282-91.

APÊNDICE A:



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Prezado(a):

Esta é uma mensagem automática do sistema Solicite CEUA que indica mudança na situação de uma solicitação.

Protocolo CEUA: 181/2020

Título do projeto: Fotobiomodulação de pericitos NG2 DsRed+ no reparo/cicatrização alveolar pós-exodontia

Finalidade: Pesquisa

Pesquisador responsável: Ivana Marcia Alves Diniz

Unidade: Faculdade de Odontologia

Departamento: Departamento de Odontologia Restauradora

Situação atual: [Decisão Final - Aprovado](#)

Aprovado na reunião "on line" do dia 14/09/2020. Validade: 14/09/2020 à 13/09/2025.
Belo Horizonte, 14/09/2020.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG
https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3409-4516
www.ufmg.br/bioetica/ceua - cetea@prpq.ufmg.br