

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DANIEL OKSMAN**

**EFEITOS DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO NA  
CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS ATÍPICAS DO FÊMUR EM  
MULHERES IDOSAS**

São Paulo, SP

**2020**

**DANIEL OKSMAN**

**EFEITOS DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO NA  
CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS ATÍPICAS DO FÊMUR EM  
MULHERES IDOSAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - Ciências da Saúde da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Aparecida Dalboni

São Paulo, SP

**2020**

Oksman, Daniel.

Efeitos da terapia de fotobiomodulação na consolidação de fraturas atípicas do fêmur em mulheres idosas. / Daniel Oksman. 2020.  
120 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maria Cristina Chavantes.

1. Cirurgia Ortopédica. 2. Fotobiomodulação. 3. Laserterapia. 4. Fraturas Atípicas. 5. Consolidação. 6. Dor. 7. Cicatrização.

I. Chavantes, Maria Cristina. II. Título

CDU 616



São Paulo, 07 de dezembro de 2020.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno: DANIEL OKSMAN

Título da tese: EFEITOS DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO NA CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS ATÍPICAS DO FÊMUR EM MULHERES IDOSAS.

Presidente: PROFA. DRA. MARIA CRSTINA CHAVANTES \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. JOSÉ ANTÔNIO SILVA JÚNIOR \_\_\_\_\_

Membro: PROFA. DRA. STELLA REGINA ZAMUNER \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. ALESSANDRO MELO DE ANA \_\_\_\_\_

Membro: PROF. DR. HÉLIO PLAPLER \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Dedico meus estudos e projetos aos pacientes que a mim confiaram seus problemas e aceitaram minhas sugestões de tratamento. Por vocês busco continuamente conhecimento, atualizações e terapias que promovam alívio das queixas e a melhora funcional.

Dedico esta tese e todo sucesso deste trabalho à minha Família: mamãe Vitória, papai Leon, vovó Carlinda, meus irmãos Alexandre e Simone e suas (nossas) famílias.

Para os amores da minha vida, minha esposa Marisa e meu filho Dudu!!!  
Vocês são e serão sempre o motivo de tudo!!!

Ao meu Pai: por me inspirar, educar, corrigir, bancar, alertar, supervisionar, ajudar, estimular, e parabenizar por cada conquista. E por ainda me ligar todo dia e pedir pra avisar a hora que chegar em casa. Te amo!!!

À minha mãe: por zelar, cuidar, amar, dedicar, organizar, cozinhar, pacificar e juntar essa nossa linda família! Muito obrigado por cuidar dos lindos netos! E por manter as Tradições!!!! E por ligar todo dia! Te amo muito!

Tudo por vocês e para vocês!!!

## AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, quero agradecer a Deus, por ter abençoado todos os dias da minha vida, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente. E muito agradecido por proteger e preservar minha Família de todas pandemias e males.

Agradeço aos meus pais Vitória e Leon, e a minha esposa Marisa, por terem me apoiado em todas minhas escolhas, e me mantendo firme quando tive dificuldades. Obrigada por me fazer enxergar lições boas mesmo diante de situações difíceis.

Marisa, minha companheira inseparável, sempre com palavras fortes de incentivo nas horas mais difíceis. Incansável nos cuidados com nosso Dudu, nossa parte mais importante...

Meus pais são, com meus irmãos e suas famílias, todo motivo e gratidão para buscar mais alegrias, felicidades e prosperidade, com caráter, dignidade e esforço. Isso dá orgulho e honra a todos da nossa família!!!

Pelos nossos avós: *Babe Rosa, Zeide Moishe, Vô Chico e Vó Carlinda*, vocês são todo nosso orgulho e motivação para manter o respeito e o amor à família e tradições, e pela busca e dedicação, por dias melhores e melhores dias, todos os dias. Vovó te amamos muito e por isso te protegemos, sofrendo por não podermos ainda estar perto.

Agradeço muito à Professora Dra. Maria Cristina Chavantes, pela oportunidade de desenvolver esse lindo projeto, esse promissor estudo e inovadora proposta para o melhor aos nossos pacientes. Agradeço muito pelos ensinamentos e orientações, pela serenidade na condução e pela paciência nas correções. Sua contribuição tanto profissional quanto pessoal fazem parte da minha formação e da minha vida. Sua grande colaboração técnica e pessoal, auxiliando no desenvolvimento do estudo e na superação de desafios, foi uma tarefa árdua, pelos inerentes desafios da vida e da pesquisa clínica. Admiro seu conhecimento, dedicação ao ensino e amor à ciência!

Professora Dra. Maria Aparecida Dalboni, muito obrigado pelo apoio e pela contribuição para realização deste sonho. Seu conhecimento, objetividade e serenidade foram essenciais para conclusão e refinamento deste trabalho.

Vocês são pessoas que me inspiram, e deixo aqui registrado todo meu carinho, agradecimento e admiração.

Agradeço aos meus professores que desde a infância até o Doutorado, foram mestres enviados por Deus, para contribuir imensamente na minha vida e na minha história. Motivos de inspiração, me levaram onde sonhei e me motivam a buscar ainda mais novos sonhos, projetos e realizações.

Prof. Dr. Nelson Franco Filho, da fundação da Liga de Ortopedia até se tornar meu Pai Torto, me ensinou muita ortopedia e muito da “arte da vida”, Mestre sempre nobre com bisturi ou com baqueta em mãos, me propiciou muitas cirurgias e/ou shows, literalmente, igualmente maravilhosos. Sempre ao meu lado, mesmo ora distante, agradeço por me agregar, pelos amigos do Quadril, pela Equipe Quadril HUT, pelos Professores da Residência, pelo Goiano, pelo Xará, pelos charutos e congressos... se não for presente divino foi a maior sorte que um aluno ou filho postiço poderia ter. Acredito mais em D-us que em sorte! Obrigado!

Agradeço aos meus amigos e colegas de profissão, e todas as pessoas que ao meu lado no dia a dia, passam pelas mesmas situações, buscando promover o melhor atendimento, o mais efetivo tratamento, a cura, ou apenas o alívio, mas sempre buscando com afinco e dedicação, promover o bem, como se fosse com seu ente mais querido.

Aos companheiros da Prevent Senior... muitos a agradecer. Alguns a agradecer muito: principalmente ao Dr. Eduardo Parrillo, e toda sua família, meu eterno agradecimento pelos ensinamentos, oportunidades, desafios e realizações que me trouxeram a um nível de experiência, formação técnica e acadêmica, pela valorização pessoal e profissional que tanto busquei. E tanto pela oportunidade de ofertar com dedicação, amor, carinho e estudo, o melhor aos nossos pacientes. Que são nossa Família Prevent também. Obrigado!

Aos meus amigos: Sempre essencial o vosso apoio nas lutas e nas horas mais difíceis. Nas coisas simples do dia a dia. No whatsapp ou “lives”. Em churrascos ou viagens... Ou mesmo isolados na Pandemia. Nunca perderemos o carinho e os bons votos de sucesso para todos.

Parceira amiga Stephany, quem muito agradeço por toda ajuda e colaboração a manter o foco, o gás e a organização das idéias e da redação.

Prof. Fábio Lana muito honrado em conhecer, aprender, e seguir a Medicina Regenerativa com sua parceria. Um grande pesquisador, professor e amigo! Gratidão e Respeito por você, sua família e todos do IOC e Orthoregen!!!

Aos meus amigos e parceiros Prevent Senior: a todos companheiros e funcionários, muitos são como família pra mim... Parceiros Ortopedistas e todos os funcionários do Hospital Sancta Maggiore Mooca, Família Moocão, que por muito tempo foi minha casa e assim me realizei e ajudei a realizar... Parceiros de gestão e da operação, da Enfermaria, PS, Cirurgias, Equipe Trauma, e muitos amigos e irmãos que seria pouco espaço para listar todos... Parceiros de desafios e conquistas. Também de dificuldades e muita resiliência para sempre oferecermos o melhor!

Agradeço aos pacientes que participaram do estudo por terem confiado no meu trabalho e por terem colaborado com esta pesquisa. Vocês fazem parte de um momento muito importante para mim. Obrigada por tudo que me ensinaram, e pela oportunidade de entregar o meu melhor.

Agradeço sempre a Deus por tudo, e por me dar motivos pelos quais pedir e agradecer, e por me proporcionar sabedoria para o desenvolvimento deste estudo.

*A criatividade é pensar coisas novas. A inovação é fazer coisas novas. Theodore Levitt*

*Para inovar é preciso estar disposto a errar. Quem não está disposto a falhar, dificilmente conseguirá solucionar ou criar algo novo. Martha Gabriel*

*Você quer passar o resto da vida vendendo água com açúcar ou quer ter uma chance de mudar o mundo? **Steve Jobs** (tentando convencer John Sculley, CEO da Pepsi Co., a assumir a Apple)*

## RESUMO

Fraturas Femorais Atípicas (FFAs) são descritas como decorridas por trauma mínimo, na região subtrocantérica ou diafisária do fêmur, frequentemente associadas ao uso prolongado de Bisfosfonatos. A cirurgia ortopédica para fixação óssea é o mais recomendado, contudo, complicações, como as altas taxas encontradas de atrasos ou falha na consolidação óssea, ou mesmo falência da síntese com quebra do implante, são mais frequentes que em fraturas habituais. O presente estudo tem como objetivo a aplicação da Terapia de Fotobiomodulação (TFBM) Óssea Intramedular Transoperatória, com uso de Fibra Ótica Longa Estéril. É um estudo piloto, clínico-cirúrgico, comparativo com casos controles, longitudinal, com onze pacientes do sexo feminino, entre 60 e 90 anos, diagnosticadas com FFAs, distribuídas em dois grupos: Grupo tratado com TFBM intramedular transoperatória; e Grupo Controle, indivíduos submetidos apenas à cirurgia. Utilizado equipamento protótipo Therapy Laser Plus (DMC, São Carlos/SP - Brasil). A aplicação da TFBM através de fibra longa estéril de polímero, com emissão por diodo laser (modo contínuo), comprimento de onda  $\lambda$  de  $638 \pm 10$  nm, potência de 200 mW, energia de 3,2 J vermelho, por 16 segundos, em 2 pontos das extremidades da fratura. A irradiância é de 25,47 W/cm<sup>2</sup>, com densidade de energia ou fluência de 407,64 J/cm<sup>2</sup>, em contato direto com a fratura. Neste estudo não observamos diferenças entre os grupos em relação à evolução da cicatrização, complicações de pele, início da carga parcial e total, uso de analgésicos, tempo de internação, tempo e critérios objetivos de consolidação óssea (escore de RUST modificado) e exames laboratoriais. Embora não tenhamos observado diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, em relação ao escore de RUSTm, notamos que houve uma tendência de aumento do escore na segunda avaliação do grupo tratado com TFBM. Contudo, o reduzido tamanho amostral foi insuficiente para afirmar quaisquer inferências neste aspecto. A partir destes resultados, verifica-se que o uso da TFBM neste estudo piloto não apresentou efeito aditivo à cirurgia no tratamento das FFAs. Estudos futuros devem ser conduzidos para novas avaliações da relação da TFBM com o reparo ósseo.

**Palavras-chave:** Cirurgia Ortopédica; Terapia de Fotobiomodulação / TFBM; Laserterapia; Fraturas Atípicas; Consolidação; Dor; Cicatrização

## ABSTRACT

Atypical Femoral Fractures (AFFs) are described as caused by minimal trauma, in the subtrochanteric or diaphyseal region of the femur, often associated with prolonged use of Bisphosphonates. Orthopedic surgery for bone fixation is the most recommended, however, complications, such as the high rates of delayed or failed bone consolidation, or even failure of the synthesis with implant failure, are more frequent than in typical fractures. The present study aims at the application of Transoperative Intramedullary Bone Photobiomodulation Therapy (PBMT), using Long Sterile Fiber Optics. It is a pilot, clinical-surgical, comparative study with control cases, longitudinal, with eleven female patients, between 60 and 90 years old, diagnosed with FFAs, distributed in two groups: Group treated with intraoperative intramedullary; and Control Group, individuals submitted to surgery only. Prototype Therapy Laser Plus equipment (DMC, São Carlos / SP - Brazil) was used. The application of PBMT through sterile polymer long fiber, with emission by laser diode (continuous mode), wavelength  $\lambda$  of  $638 \pm 10$  nm, power of 200 mW, energy of 3.2 J red, for 16 seconds, in 2 points of the fracture ends. The irradiance is  $25.47 \text{ W / cm}^2$ , with energy density or fluency of  $407.64 \text{ J / cm}^2$ , in direct contact with the fracture. In this study, we did not observe differences between the groups regarding the evolution of healing, skin complications, beginning of partial and total load, use of analgesics, length of stay, time and objective criteria for bone healing (modified RUST score) and laboratory tests . Although we did not observe statistically significant differences between the groups, in relation to the RUSTm score, we noticed that there was a tendency to increase the score in the second assessment of the group treated with PBMT. However, the small sample size was insufficient to confirm any inferences in this regard. From these results, it appears that the use of PBMT in this pilot study did not have an additive effect to surgery in the treatment of AFFs. Future studies should be conducted for new assessments of the relationship between PBMT and bone repair.

**Keywords:** Orthopedic Surgery; Low Level Laser Therapy / LLLT; Laser; Atypical fractures; Consolidation; Pain; Healing

## Lista de Tabelas e Quadros

<b>Tabela 1.</b> Definição Revisada de FFAs (ASBMR/2014) .....	22
<b>Tabela 2.</b> Achados clínicos e radiográficos - FFAs e osteoporóticas do fêmur.....	23
<b>Quadro 1.</b> Cálculo Amostral para Estudo Clínico.....	39
<b>Tabela 3.</b> Parâmetros Dosimétricos: Aparelho Therapy Plus, DMC.....	46
<b>Tabela 4.</b> Características da TFBM Intraóssea.....	47
<b>Tabela 5.</b> Avaliação de Consolidação Óssea pela Escala RUST Modificada.....	48
<b>Tabela 6.</b> Característica da Amostra no Pré-operatório.....	50
<b>Tabela 7.</b> Média das variáveis laboratoriais por grupo durante o seguimento.....	53
<b>Tabela 8.</b> Porcentagens de ocorrências de cicatrização da pele, complicação clínica, início de carga parcial, carga total sem apoio e dor por instantes de avaliação, segundo grupos.....	55
<b>Tabela 9.</b> Resumo do Escore de RUST Modificado por Avaliação, segundo grupo.....	56
<b>Tabela 10.</b> Porcentagens de Fraturas Consolidadas Pós operatório, segundo Escore de RUST modificado por momentos de Avaliação, segundo grupo.....	57
<b>Quadro 2.</b> Síntese de artigos referentes a estudos in vivo com uso de FB como tratamento para reparo ósseo entre os anos de 2010 e 2018.....	85

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Imagem radiográfica da fratura e após inserção da haste.....	20
<b>Figura 2:</b> Imagem radiográfica de típica Fratura Osteoporótica do Fêmur esquerdo.....	20
<b>Figura 3.</b> Fraturas completas dos Fêmures, bilateral simultânea, com características Atípicas.....	23
<b>Figura 4.</b> Fratura Femoral Atípica esquerda que evoluiu com complicação.....	29
<b>Figura 5.</b> Paciente posicionada em mesa ortopédica de tração após a redução incruenta da fratura, sob visão do intensificador de imagem.....	42
<b>Figura 6.</b> Fresas intramedulares, passagem da haste e os bloqueios proximal e distal.....	43
<b>Figura 7.</b> Aplicação da TFBM intramedular transoperatória com uso de fibra longa estéril, acompanhada pela imagem da fluoroscopia.....	44
<b>Figura 8.</b> Equipamento de TFBM, óculos de proteção, Fibra longa estéril desligada e ligada.....	45
<b>Gráficos 1 a 6.</b> Resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios até o período de seguimento de 6 meses dos pacientes inclusos no estudo.....	52

<b>Gráfico 7. Médias do Escore de RUST por instantes de Avaliação e Grupo.....</b>	<b>57</b>
--	-----------

## Lista de Abreviaturas

ANOVA: Análise de Variância

AP/PF: Exames de imagem nas posições ântero posterior e perfil

ASBMR: *American Society for Bone and Mineral Research*

BFFs: Bisfosfonatos

BMP: Bone Morphogenetic Proteins

DMO: Densidade mineral óssea

DP: Desvio padrão

ECRs: Ensaios clínicos randomizados

FDA: *Food and Drug Administration*

FFAs: Fraturas do fêmur atípicas

FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia Estatística

IC: Intervalo de Confiança

ILIB: *Intravascular Laser Irradiation of Blood*

LAP: Laser de Alta Potência (ou cirúrgico)

LASER: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*

LBI: Laser de baixa intensidade

OMS: Organização Mundial de Saúde

PO: Pós Operatório

POI: Pós Operatório Imediato

PTH: Paratormônio

RUSTm: Escore de RUST modificado (escala radiográfica de consolidação)

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TFBM: Terapia de Fotobiomodulação

TRH: Terapia de Reposição Hormonal

## **SUMÁRIO**

<b>1.INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
1.1 Envelhecimento e Risco de Fraturas	15
1.2 Osteoporose e os Bisfosfonatos	16
1.3 Fraturas do Fêmur Atípicas (FFAs)	18
1.3.1 Epidemiologia, Fisiopatologia e Complicações das FFAs	24
1.4 Tratamento Cirúrgico das FFAs e Morbidades	26
1.5 Emprego da Terapia de Fotobiomodulação no Tratamento das Fraturas do Fêmur Atípicas	30
1.6 Marcadores Bioquímicos de Metabolismo Ósseo	34
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	<b>35</b>
<b>3. HIPÓTESE</b>	<b>36</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>37</b>
4.1. Objetivo Geral	37
4.2. Objetivos Específicos	37
<b>5. MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>38</b>
5.1 Aspectos Éticos	38
5.2 Tipo de Estudo e Cálculo Amostral	38
5.3 Metodologia	40
5.4 Local do Estudo	41
5.5 Pré-Operatório	41
5.6. Procedimento Cirúrgico / Osteossíntese com Haste Cefalomedular Longa de Fêmur Proximal	41
5.7 Terapia de Fotobiomodulação Intramedular Óssea	44
5.8 Avaliações Pós-Operatório	47
5.9 Análise Estatística	49
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>50</b>
<b>7. DISCUSSÃO</b>	<b>59</b>
8. Limitações do Estudo	68
<b>9. CONCLUSÕES</b>	<b>69</b>
Referências Bibliográficas	70
<b>10. ANEXOS</b>	<b>85</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Envelhecimento e Risco de Fraturas

O envelhecimento da população mundial nas últimas décadas fez com que os pesquisadores voltassem seus esforços às doenças relacionadas a chamada “terceira idade”. Os problemas de saúde e os aspectos relativos à qualidade de vida destes pacientes tem sido motivo de estudo e preocupação pela busca de melhores estratégias de prevenção e tratamentos <sup>1</sup>.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), em 2018, o total da população acima de 65 anos era de 9,2% (19,2 milhões), e estima-se que em 2060, aproximadamente um quarto (25,5%) dos Brasileiros serão idosos, correspondendo a cerca de 58,2 milhões de pessoas nessa faixa etária <sup>2</sup>.

Biologicamente, o envelhecimento é um fenômeno multifatorial, cujas mudanças na composição corporal, como diminuição na quantidade de peso, altura, densidade mineral óssea, entre outras, deve ser observada <sup>3</sup>.

Muito comum nessa faixa etária, e apontado como um problema de saúde pública, com elevada frequência e prejuízos, são as fraturas traumáticas. Ocasionalmente normalmente por uma queda oriunda da própria altura, ou ainda, por outros fatores como acidentes de trânsito, possuem várias consequências, dentre elas, lesões graves como fraturas do fêmur. Estudos apontam que mais de 90% das fraturas de quadril, região proximal do fêmur, são resultado de uma queda <sup>4</sup>. E normalmente associados com a fragilidade óssea pela osteoporose.

Já que a perda de massa óssea é inevitável com o envelhecimento, é importante a observação dos indivíduos com osteoporose, já que o risco de fraturas é ainda maior. As fraturas e suas complicações são também sequelas desta doença.

Homens e mulheres, habitualmente, iniciam perda óssea após os 40 anos. Contudo, as mulheres possuem ainda os efeitos somados da menopausa, devido à queda de estrogênio. Associada à perda óssea relacionada essa fase adulta, as mulheres também acumulam menos massa esquelética do que os homens ao longo da vida, resultando em ossos com corticais mais finas e diâmetros menores. Assim, o risco de fraturas ósseas é em torno de 2 a 3 vezes maior na população feminina <sup>5</sup>.

## 1.2 Osteoporose e Bisfosfonatos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a osteoporose como doença esquelética sistêmica caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade e susceptibilidade às fraturas <sup>6</sup>. É a principal doença óssea metabólica na atualidade e um dos maiores problemas de saúde pública no mundo inteiro.

Espera-se um aumento significativo da osteoporose devido ao incremento da expectativa de vida da população. Sua maior incidência é em mulheres pós-menopausa e homens idosos <sup>7</sup>. Cerca de 200 milhões de pessoas apresentam osteoporose e aproximadamente 17,8% sofrem com uma fratura osteoporótica. As chamadas “fraturas por fragilidade” são fraturas resultantes de trauma de baixa energia, como cair da própria altura ou contusões leves, que resultam em alguma perda da integridade do esqueleto. Essas fraturas têm consequências devastadoras para os pacientes, familiares, e toda comunidade, a partir de então, elevando significativamente a morbimortalidade em até 60%, bem como custos para o SUS e todos os sistemas de saúde no mundo <sup>1-5</sup>.

Os locais mais comuns das fraturas são: quadril (fêmur proximal), vértebras e rádio distal, e estão, significativamente, associadas com maior morbidade e mortalidade, além de apresentarem redução da qualidade de vida, atribuída não somente a fratura, mas devido à alta prevalência de comorbidades nos pacientes acometidos <sup>7,8</sup>. Ademais, a osteoporose representa um importante impacto econômico para o Brasil, com alto ônus tanto para as Instituições envolvidas a nível privado quanto público, com gasto de R\$ 288.986.335, devido aos procedimentos cirúrgicos realizados durante os anos de 2008-2010 <sup>9</sup>.

As fraturas do fêmur proximal, comum em idosos, representam um grave problema ao paciente e familiares, pois gera dependência, física e funcional, para as atividades cotidianas. Cerca de 20% destes pacientes necessitam de cuidados a longo prazo, e apenas 40% recuperam totalmente o nível de independência pré-fratura.

Em estudo publicado em 2004, as causas mais frequentes de hospitalização por causas externas no Brasil, em pacientes acima de 60 anos, foram as consequências devido às quedas, correspondendo a 56,1% do total das internações. As fraturas representaram 68,3% destas, sendo 38,6% no fêmur. As mulheres sofreram o dobro de fraturas do fêmur que os homens,

também pela incidência aumentada de osteoporose entre o público feminino, mesmo sendo uma doença diagnosticável, tratável e evitável, sendo que na maioria dos casos a prevenção não é dispendiosa, mas pode trazer algumas outras importantes e indesejadas complicações <sup>4</sup>.

Fraturas em adultos acima de 50 anos devem ser observadas como um evento significativo e urgente, também para o diagnóstico de osteoporose e instituição do seu tratamento. As fraturas nessa faixa etária podem ser seguidas por maiores complicações, como dor crônica, incapacidade e até mesmo a morte <sup>10</sup>. Em mulheres na pós-menopausa, as fraturas osteoporóticas são mais comuns que o acidente vascular cerebral, o infarto do miocárdio e o câncer de mama combinados, sendo que podem custar caro e resultar em incapacidade ou óbito. Como muitas vezes não há sinais ou sintomas de osteoporose, além da fratura, a avaliação de risco é necessária para identificar aqueles com maior possibilidade de eventos clínicos ou traumáticos <sup>11</sup>. Para efeitos preventivos, a estimativa do risco de fratura (método FRAX por exemplo) e a medição da densidade mineral óssea (DMO), em mulheres, é recomendada a partir dos 65 anos, e ainda mais cedo para aquelas que possuem fatores de risco. É necessário, sempre, identificar risco de novos eventos nessa população <sup>11</sup>.

No tratamento da osteoporose e, portanto, na prevenção de fraturas por fragilidade, numerosas estratégias foram consagradas nas diretrizes mundiais, como o tratamento com vitamina D, a suplementação de cálcio, a terapia de reposição hormonal (TRH) e medicações, como os Bisfosfonatos <sup>1-4,6,12</sup>.

Aproximadamente 50% das mulheres com mais de 50 anos sofrem uma fratura relacionada à osteoporose, ou por fragilidade, durante sua vida, e um, em cada cinco pacientes, morre dentro até 12 meses após a fratura <sup>13,14</sup>. Neste sentido, a introdução dos BFFs na terapia da osteoporose foi um grande avanço, levando a uma notável redução da incidência de fraturas vertebrais em até 70%, e também beneficiando na redução das fraturas não vertebrais e de quadril <sup>13,14</sup>.

Os BFFs, em particular, tornaram-se a principal medicação no tratamento da osteoporose, enquanto um conjunto crescente de evidências apoia seu papel, reduzindo os riscos de fraturas por fragilidade. No entanto, nas últimas duas décadas, um fenômeno paradoxal tem chamado a atenção dos especialistas e pacientes: a associação entre o uso prolongado de BFFs e a ocorrência espontânea de fraturas denominadas Fraturas Femorais Atípicas (FFAs), com

padrão radiográfico e clínico diferentes das típicas fraturas do fêmur de padrão osteoporótico, das fraturas traumáticas ou mesmo das patológicas.

A literatura tem questionado a possibilidade da ocorrência dessas fraturas subtrocantéricas espontâneas, designadas na literatura de atípicas, como consequência do tratamento em longo prazo com BFFs. Embora as intervenções farmacológicas para o tratamento de osteoporose terem sido associadas à ocorrência de FFAs, não se sabe ao certo, qual a real influência destes medicamentos nesta patologia <sup>15-25</sup>.

### **1.3 Fraturas do Fêmur Atípicas (FFAs)**

As FFAs são eventos pouco frequentes, correspondendo de 1 a 3% de todas as fraturas femorais. Entretanto, é crescente a identificação desse problema na literatura médica específica, principalmente, com o interesse em elucidar sua etiologia e tratamentos preventivos e pós-operatórios seguros e eficazes <sup>26</sup>.

A maior incidência das FFAs tem sido observada em pacientes acima dos 65 anos de idade e com mais de cinco anos de uso de algum bisfosfonato, aumentando conforme tempo de uso.

Em geral os BFFs previnem muitas mais fraturas do que as que causam. No entanto, o benefício do uso prolongado de BFFs superior a alguns anos não é claro, dado que estes fármacos permanecem no osso muitos anos após sua interrupção <sup>27</sup>.

Evidências epidemiológicas recentes ainda mostram que a incidência absoluta de fraturas femorais atípicas é pequena em comparação com a incidência de fraturas de quadril típicas, mas mesmo nos casos que se demonstrou vantagem no uso destas medicações, observou-se que essa diferença absoluta é baixa, induzindo ao questionamento de se os benefícios compensam os riscos <sup>10,13,14, 28</sup>.

Estas FFAs têm características clínicas e radiológicas que podem fornecer indícios de sua patogênese. Clinicamente, muitas vezes são precedidas por dor prodrômica em coxa, que pode durar por vários meses antes da ocorrência da súbita e espontânea fratura atípica. Ocorrem, tipicamente, com o paciente andando, após nenhum ou mínimo trauma, surpreendendo o paciente, que tipicamente relata “sensação” de ter tropeçado em algo, nem sempre

evidente, sendo mecanismo de baixa energia, semelhante às fraturas patológicas por neoplasias onde o osso encontra-se fragilizado normalmente.

Radiologicamente, possuem como características peculiares, a localização na região subtrocantérica ou diafisária do fêmur, e revelam geralmente padrão de traço simples (sem fragmentação também denominada sem cominuição), com inclinação transversal ou oblíqua curta, originado em parede cortical lateral nitidamente hipertrofiada, concluindo traço com bico ósseo medial <sup>10,13,14,29</sup>. Podem, também, apresentar-se ainda de forma incompleta, acometendo apenas o córtex lateral do fêmur, em nítida hipertrofia local desta cortical, as vezes com sutil linha preta identificando ruptura da integridade desta cortical engrossada (Figura 1).

Koh e colaboradores, sugeriram que essa linha de fratura radiolúcida no córtex lateral é um indicador de progressão para fratura completa <sup>30</sup>.

O acometimento do fêmur contralateral, simultaneamente ou não, é descrito com frequência em cerca de 50% dos casos. Estudos apontam índices ainda maiores com FFAs bilaterais presentes em 62,9% dos casos, característica importante por oportunizar o tratamento precoce, antes da conclusão para fratura completa, minimizando dor e complicações. Os sintomas prodrômicos pré fratura, uni ou bilaterais, como dor na coxa, são frequentemente descritos em cerca de 70% dos casos <sup>12, 31</sup>.

Durante sua evolução, a consolidação destas fraturas atípicas muitas vezes é retardada ou não consolida em definitivo. Dificuldades cirúrgicas e complicações no tratamento destas fraturas relacionadas a BFFs são descritas, como baixas taxas de consolidação e potenciais dificuldades cirúrgicas devido ao osso duro e obliteração completa do canal medular. Taxas de não união foram muito mais altas do que as fraturas comuns, mostrando pseudoartrose (não consolidação) em 35% dos casos tratados com haste longa e 100% dos casos com haste curta <sup>32</sup>.

Em contraste, tais aspectos fenotípicos não são reconhecidos em fraturas por fragilidade em pacientes com osteoporose, como exemplificado na Figura 2, o que corrobora as suspeitas de uma patogênese distinta <sup>13,14,16,29</sup>.

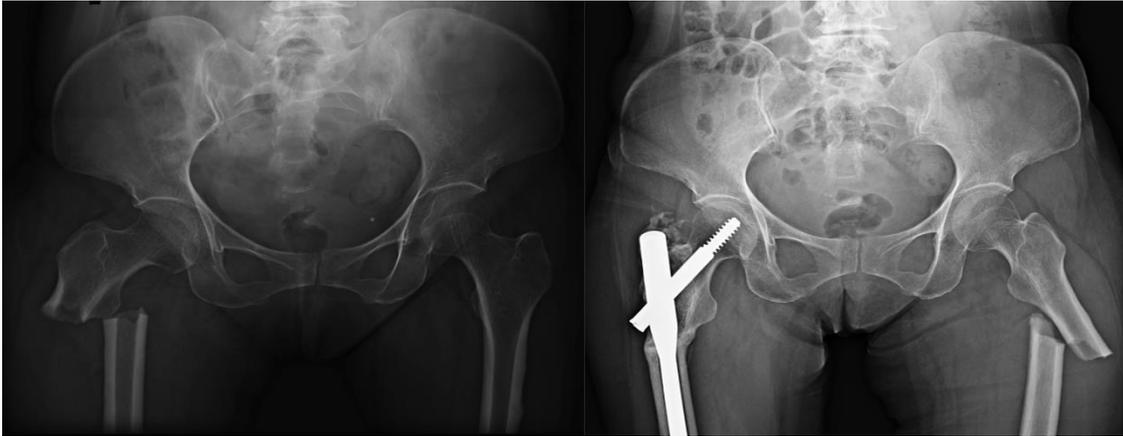


Figura 1. Imagem radiográfica da esquerda: Fratura Atípica do Fêmur direito, Fêmur esquerdo com hipertrofia da cortical lateral (Pré-fratura). Imagem radiográfica da direita: Fratura Atípica Fêmur direito fixada com Haste intramedular e sinais de consolidação, Fratura Atípica do Fêmur esquerdo ocorrida em região da cortical hipertrofiada. *Fonte: Arquivo pessoal*



Figura 2. Imagem radiográfica de típica Fratura Osteoporótica do Fêmur esquerdo, com cortical uniforme e fina, traço em espiral. *Fonte: Arquivo pessoal*

Em 2009, a *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) definiu critérios maiores e menores para o diagnóstico das FFAs, revisados no segundo relatório da força-tarefa da ASBMR realizado em 2013 e publicado em 2014 <sup>33</sup>.

Para ser definida como uma fratura atípica do fêmur, pelo menos quatro dos cinco critérios maiores devem ser atendidos: localizada na região subtrocantérica ou diafisária do fêmur, orientação transversa ou oblíqua curta, bico medial quando a fratura é completa, não ser cominutiva (multifragmentada), espessamento ou reação cortical lateral. Nenhum dos critérios menores (características secundárias) é requisito para o diagnóstico, mas também foram associados a esse tipo de fratura: Espessamento cortical diafisário, pródromos de dor, bilateralidade e atraso na consolidação da fratura (Tabela 1).

Esta definição revisada incluiu critérios para o diagnóstico de FFAs incompletas, bem como completas, e também pautou os critérios de exclusão: fraturas do colo do fêmur, transtrocantéricas e com extensão subtrocantérica descendente, fraturas periprotéticas e patológicas associadas a tumores primários ou metastáticos e a outros distúrbios ósseos (por exemplo, doença de Paget e displasia fibrosa).

Tabela 1. Definição Revisada de FFAs (ASBMR/2014)

<b>Características Principais</b>	<b>Características Secundárias</b>	<b>Critérios de Exclusão</b>
Fratura associada a mínimo ou nenhum trauma, como queda da própria altura ou menos	Aumento da espessura cortical da diáfise femoral;	Fratura do colo femoral
Linha de fratura transversal ou ligeiramente oblíqua	Fraturas da diáfise completa ou incompleta bilateral;	Fratura intertrocanterica com extensão subtrocantérica espiral
Fraturas completas se estendem por ambas corticais e podem estar associadas a um bico medial; Fraturas incompletas envolvem apenas a cortical lateral	Sintomas prodrômicos unilaterais ou bilaterais, como dor incômoda ou incômoda na virilha ou coxa	Fraturas patológicas relacionadas a tumores ósseos primários ou metastáticos ou doenças ósseas diversas (Paget, displasia fibrosa)
Fratura simples ou minimamente cominuída (fragmentada)	Atrasos na consolidação	Fraturas periprotéticas
Espessamento periosteal ou endosteal da cortical lateral localizado no local da fratura		

Fonte: Shane et al., 2014<sup>33</sup>

Segundo referência das Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres, publicado em 2017, uma revisão da literatura reforçou que pacientes com FFAs possuem padrão radiográfico comum, diferenciado das habituais fraturas osteoporóticas ou traumáticas do fêmur. Em 2013, Unnanuntana e colaboradores descreveram estes principais achados clínicos e radiográficos, diferenciando-as das fraturas osteoporóticas típicas (Tabela 2)<sup>34</sup>.

Tabela 2. Achados clínicos e radiográficos - FFAs e osteoporóticas do fêmur <sup>35</sup>

Característica	Achados clínicos e radiográficos comuns	
	<b>Fratura Atípica</b>	<b>Fratura Osteoporótica</b>
Associação com trauma	Sem trauma ou de baixa energia	Baixa energia
Pródromos	Dor na coxa	Nenhum
Localização (região)	Subtrocantérica ou diáfise femoral	Colo do fêmur ou intertrocantérica
Configuração da fratura	Transversa ou oblíqua curta	Oblíqua longa ou espiral
Fragmentação	Nenhuma	Possível
Morfologia da cortical	Relativamente espessada	Fina
Outros sinais	Reação perióstica localizada Retardo de consolidação	Osteopenia generalizada Canal medular alargado

Fonte: Radominski e colaboradores, 2017<sup>35</sup>

A Figura 3 representa uma radiografia típica destes achados como bilateralidade e critérios maiores e menores.



Figura 3. Fraturas completas dos Fêmures, bilateral simultânea, com características Atípicas: região diafisária, espessamento da cortical lateral (destaque em amarelo), traço simples, transversal (lado esquerdo) e oblíquo curto (lado direito). Bico medial do lado direito (destaque em laranja). Bilateralidade também evidente. *Fonte: Arquivo pessoal*

### 1.3.1 Epidemiologia, Fisiopatologia e Complicações das FFAs

As FFAs têm sido definidas como um tipo de fratura subtrocantérica ou diafisária alta, localizadas mais frequente cerca de 5 cm distalmente ao pequeno trocânter, ocasionada em evento traumático mínimo ou na ausência deste, com características clínicas e radiográficas típicas já citadas como: traço linear transversal ou oblíquo curto, originado na cortical lateral hipertrofiada e completando na cortical medial, normalmente, com formação de um bico ósseo conhecido por “spike” medial oblíquo. Estas FFAs têm uma incidência relatada de 2,3/10.000 habitantes/ano, sendo frequentes relatos de evolução com altas taxas de complicações, como atraso de consolidação e elevadas taxas de morbidade e mortalidade (25% aos 2 anos até 100% em alguns casos) <sup>36-38,32</sup>.

A explicação para ocorrência dessa patologia seria que os BFFs são integrados nos cristais de hidroxiapatita durante a calcificação da matriz óssea, podendo assim persistir durante vários anos. Esta localização preferencial faz com que sejam absorvidos pelas células dos osteoclastos durante o processo da remodelação óssea. Após a absorção, inibem a enzima Farnesil Pirofosfato Sintetase no osteoclasto, o que conduz à apoptose com consequente diminuição da capacidade reabsortiva. Essa redução da reabsorção pode aumentar, paradoxalmente, a fragilidade óssea, à medida que as moléculas se acumulam, preferencialmente, nas zonas de maior atividade osteogênica, sendo locais de maior estresse mecânico em que onde ocorrem fenômenos de microfratura-remodelação. Esta associação contribui para um efeito cumulativo, com risco de fratura atípica tanto maior quanto mais prolongado o tempo do uso da medicação <sup>36</sup>.

Bisfosfonatos que possuem nitrogênio inibem a farnesil pirofosfato sintase, enzima chave na via do mevalonato. Essa via é importante para a biossíntese de isoprenóides, moléculas essenciais para múltiplos processos celulares. O rompimento desta via afeta, diretamente, a função e a viabilidade dos osteoclastos, trazendo redução da reabsorção óssea. Como seu efeito é a redução do *turnover* ósseo, associa-se seu uso o longo prazo à estrutura óssea e biomecânica alteradas <sup>13,14</sup>.

Os primeiros relatos clínicos das FFAs, associadas aos BFFs foram em 2005, em relatório de segurança da *Food and Drug Administration* (FDA). Assim,

até 2010, houve queda de 50% no uso dessas terapias de medicamentos anti-reabsortivos, ainda eficazes para osteoporose <sup>13</sup>.

Intervenções farmacológicas para o tratamento de osteoporose têm sido associadas às fraturas atípicas, porém não se sabe ao certo, qual a real influência destes medicamentos <sup>15-20</sup>. Embora, a patogênese das FFA permaneça em grande parte desconhecida, essa associação epidemiológica com uso dos BFFs levou a vários estudos<sup>13,15-20</sup>.

Talvez, pela relativa raridade das FFAs entre os milhões de usuários dessas medicações em todo o mundo, sugestiona-se a possibilidade de uma susceptibilidade individual ou predisposição genética <sup>13</sup>.

A maioria das referências sugestionam que o desenvolvimento de FFAs seria devido a esse referido “*turnover*” ósseo suprimido dos osteoclastos, resultando em efeitos adversos nas propriedades e na resistência do material ósseo <sup>17-20</sup>.

Em todo o nível geométrico do osso, uma característica marcante das fraturas atípicas são as corticais espessadas, por vezes bilateralmente, nas radiografias dos fêmures. Na ausência de alterações localizadas, como as hipertrofias nos locais da fratura, espera-se que os córtices espessos uniformemente fortaleçam o fêmur <sup>16-23</sup>.

Embora o Alendronato esteja em muito maior frequência nestas ocorrências, alguns estudos trazem, também, fraturas relatadas após uso de outros BFFs, como o Ibandronato, diariamente, prescrito para metástases ósseas no câncer de mama. Outros tratamentos farmacológicos a longo prazo, como os glicocorticóides e os inibidores da bomba de prótons, têm sido associados ao alterado “*turnover*” ósseo com risco para FFAs <sup>9,10,12,13</sup>.

Ressalta-se além de medicamentos, doenças sistêmicas, como mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin, patologias ósseas, deficiência de vitamina D e artrite reumatóide, também podem afetar a estrutura óssea de maneira similar aos BFFs <sup>9,12</sup>.

Assim, além dos agentes farmacológicos, doenças sistêmicas, ainda, outros distúrbios relacionados a mutação genética são discutidos e relacionados à suscetibilidade às FFAs, tais como <sup>13,14</sup>:

- Hipofosfatase (ALPL);
- Osteopetrose, hipofosfatemia ligada ao X (PHEX);

- Picnodisostose (CTSK);
- Osteogênese imperfeita (COL1A1 / COL1A2);
- Osteoporose ligada ao cromossomo X (PLS3);
- Síndrome do pseudoglioma osteoporótico (LRP5);
- Displasia gnatodiafisária;
- Osteopetrose

As FFAs ainda podem se apresentar como fraturas completas, com ou sem desvio, ou incompletas sem desvio, e em ambas não desviadas deve-se observar a imagem radiográfica, cuidadosamente, de quadril e pelve pelo risco de não identificação. Nos casos de fratura atípica, o lado contralateral, também, deve ser radiografado, já que 40% ou mais têm acometimento bilateral <sup>14, 39</sup>.

Nos casos com radiografias normais, mas onde ainda há suspeita clínica, a tomografia computadorizada deve ser considerada, já que as linhas de fratura, não visíveis nas radiografias, podem ser diagnosticadas. O edema periosteal e endosteal visível na ressonância magnética, também, pode ser indicativo de uma fratura iminente e pode ser usado no acompanhamento conservador de fraturas incompletas ou pré-fraturas. A cintilografia também pode ser utilizada para busca de fraturas ocultas <sup>39</sup>.

#### **1.4 Tratamento Cirúrgico das FFAs e Morbidades**

Estudos clínicos descrevem a ocorrência crescente dos procedimentos anestésico-cirúrgicos devido às fraturas de fêmur, principalmente em pessoas idosas. Além disso, mostram que muitos destes pacientes, mesmo submetidos ao tratamento cirúrgico, não recuperam sua função de base e sua independência, e alguns destes estudos sugerem até 50% dos pacientes com fratura proximal do fêmur morrem dentro dos primeiros seis meses após este evento traumático <sup>21</sup>.

O procedimento cirúrgico para fixação de uma fratura do fêmur é, também, denominado osteossíntese, e objetiva promover a aproximação, estabilização e fixação provisória entre os fragmentos, ou seja, com uso ou de placa e parafusos ou de haste intramedular, ou mesmo em casos reservados, como fraturas expostas, outros dispositivos como fixadores externos.

A biomecânica da fixação com haste intramedular é, atualmente, o método padrão ouro no tratamento cirúrgico das fraturas de fêmur, pois dividem melhor a carga com o osso e diminuem o braço de alavanca no fragmento proximal, favorecendo a consolidação óssea <sup>22-25; 34; 36-38</sup>. O tratamento cirúrgico objetiva fixação estável, que propicie ao paciente a deambulação precoce ativa e passiva.

Todavia, por ser uma cirurgia extensa, pode levar a problemas inerentes a qualquer cirurgia, como: processo infeccioso, deficiência de cicatrização, retardos de consolidação, falência da síntese (soltura ou quebra do implante), bem como a necessidade de novos procedimentos cirúrgicos <sup>32,40</sup>. Tais dificuldades são comumente observadas ainda mais em cirurgias com fixação por placa, representando maior porcentagem de necessidade de revisão cirúrgica nas fraturas tratadas com fixação de placa (31,3%), do que as tratadas com haste intramedular (12,9%) <sup>30</sup>.

Mesmo que a fixação com placas ou outros métodos sejam considerados ainda como opções cirúrgicas, a haste cefalomedular, atualmente, é a opção mais indicada para fixação cirúrgica das FFAs. Casos reservados de deformidade femoral acentuada, frequentemente em varo, tornando o fêmur côncavo, podem impedir a passagem da haste intramedular, que tipicamente é reta, causando fraturas associadas durante ou procedimento. Nesses casos o uso da placa e parafusos pode ser uma opção alternativa <sup>30,32</sup>.

A via cirúrgica das hastes é percutânea, ou seja, minimamente invasiva: sem incisões longas e evitando a exposição do foco da fratura. São pequenas incisões, iniciando na região proximal lateral do quadril, para acessar o canal medular do fêmur, através do grande trocânter. E a seguir, introduzindo guias e instrumentos pelo canal medular ósseo, visualizando apenas pela fluoroscopia (equipamento de imagem radiográfica em tempo real), o trajeto dos equipamentos para abertura do canal (fresagem óssea), e aplicação da TFBM intramedular. Na sequência realizamos a introdução e fixação da haste intramedular, preservando a cobertura de partes moles e a vascularização local máximo possível. Esses cuidados tornam as fixações intramedulares e as cirurgias minimamente invasivas de maneira geral, técnicas com menos sangramento e desvitalização de partes moles, comparativamente as fixações extramedulares com placas tradicionais, que necessitam incisões extensas e

maior agressões para afastamento ou secções das partes moles, e acabam expondo foco da fratura com relativa perda do hematoma fraturário, essencial para formação do calo ósseo.

Do mesmo modo, em fraturas incompletas, a haste é recomendada também no tratamento cirúrgico profilático, tanto para evitar a progressão para uma fratura completa, quanto na relativa redução do tempo de tratamento e da necessidade de novos procedimentos <sup>41</sup>.

Além disso, cerca de 50% das fraturas incompletas podem progredir para uma fratura completa e, exigir tratamento cirúrgico, após dor aguda e deformidade que poderiam ser evitadas. Uma taxa de falha mais alta foi observada para o tratamento não cirúrgico de fraturas incompletas, enquanto a cirurgia profilática resultou em uma taxa de cura de 97% <sup>30,41</sup>.

A literatura descreve bons resultados no tratamento destas fraturas com uso de hastes intramedulares, porém o tempo de consolidação em geral é bastante mais prolongado nas FFAs em relação a fraturas comuns, o que pode ser explicado pela ação dos BFFs no calo mole, suprimindo sua remodelação <sup>42-45</sup>; atrapalhando processo de reparo ósseo e consolidação.

Em revisão sistemática da literatura referenciada por 77 ensaios clínicos, incluindo 834 pessoas com FFAs completas ou incompletas, foi relatado tempo médio de cura de 7,3 meses (2–31 meses) <sup>36</sup>.

Outros estudos, também, demonstraram retardo na consolidação e taxas de revisão cirúrgica aumentadas <sup>45</sup>. Em 179 pacientes com fraturas relacionadas aos BFFs e com critérios para FFAs definidos segundo a ASBMR, vinte (12%) pacientes foram submetidos à revisão em média 11 meses. Excluindo as revisões, o tempo médio de união foi de 5,2 meses. Para as revisões, a união ocorreu em média 10,2 meses após a intervenção <sup>46</sup>.

De fato, as diretrizes da ASBMR consideram o atraso na consolidação e cura como um critério menor.

Na Figura 4 apresentamos caso de FFA que evoluiu com ausência da consolidação, e conseqüente quebra da haste intramedular em ponto de maior fragilidade, perto do túnel da passagem do parafuso de bloqueio proximal.



Figura 4. Fratura Femoral Atípica esquerda que evoluiu com complicação. Nota-se evolução com radiografias trimestrais demonstrando ausência de consolidação óssea culminando na quebra da haste. *Fonte: Arquivo Pessoal*

Estudos mostram que as fraturas, mesmo sem desvio ou incompletas, curam mais brevemente quando tratadas cirurgicamente. A taxa de sucesso do tratamento não cirúrgico de fraturas incompletas, comparadas ao cirúrgico, cai em torno de 50%<sup>47,48</sup>. Entretanto, comumente poderemos encontrar dificuldades durante as cirurgias, principalmente, devido a dureza deste osso alterado e muitas vezes pela obliteração do canal medular, devido hipertrofia da cortical. Perfurações com uso de fresas progressivas para alargamento da medular podem ser necessárias para abrir o canal femoral<sup>49</sup> e possibilitar colocação adequada da haste dentro do osso, como evidenciado na Figura 4.

Todas as complicações associadas a implantes ortopédicos são relacionadas a longos e custosos tratamentos<sup>50, 51</sup>.

Portanto, torna-se de grande valia terapias efetivas que solucionem o processo inflamatório, a regeneração tecidual, o quadro álgico e auxiliem na redução do tempo de internação, assim como tratamentos alternativos, evitando outras comorbidades, diminuindo os custos hospitalares e possibilitando de maneira mais precoce o retorno a realização das atividades rotineiras aos pacientes com FFAs<sup>50, 51</sup>.

Para pacientes com FFA em qualquer das formas (incompletas ou completas), devem ser descontinuados o uso dos BFFs ou outros potentes agentes antirreabsortivos. Somado a isso, os níveis de cálcio e vitamina D na dieta devem ser avaliados e corrigidos<sup>52,53</sup>. Opções farmacológicas como a Teriparatida, uma forma recombinante do hormônio da paratireóide (PTH), tem evidências de melhora na cicatrização óssea tardia, diminuindo a não união, teoricamente, uma boa opção suplementar para pacientes com FFAs<sup>54, 55</sup>.

Concomitante, o uso da terapia de laser de baixa intensidade, denominada Terapia de Fotobiomodulação (TFBM) tem recebido atenção devido ao seu grande potencial em uma variedade de condições patológicas. A TFBM pode ajudar a atender as necessidades de saúde de uma população mundial crescente e envelhecida, e evitar complicações em fraturas de difícil evolução como as FFAs <sup>49, 56-66</sup>.

### **1.5 Emprego da Terapia de Fotobiomodulação no Tratamento das Fraturas do Fêmur Atípicas**

O reparo da fratura envolve reações fisiológicas e bioquímicas complexas e é bem diferente da cicatrização de tecidos moles. Nas últimas décadas, objetivando acelerar recuperação e prevenir complicações, a atividade celular no tecido ósseo tem sido estimulada por meio de emissão de energia, como ultrassom, ondas de choque, estimulação elétrica e mais recente, o Laser <sup>24,25, 34, 36-38</sup>.

O termo *LASER*, acrônimo da expressão inglesa *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (amplificação da luz por emissão estimulada de radiação), consiste em uma terapia através de radiação eletromagnética, unidirecional, monocromática, com colimação, propagação paralela, coerência e com ondas dos fótons em fase <sup>66</sup>, permitindo que esta energia seja absorvida por cromóforos teciduais específicos, que apresentam afinidade pelo comprimento de onda da respectiva luz do Laser que está sendo emitida <sup>67</sup>.

O Laser pode ser classificado didaticamente, segundo Chavantes (2009), em dois grupos, Laser de Alta Potência (LAP) ou Cirúrgico, e Laser de Baixa Intensidade (LBI) ou terapêutico <sup>63</sup>.

O LAP é muito utilizado com finalidade cirúrgica e age por meio de efeitos fototérmicos, fotomecânico-acústico, fotoionizante e fotoablativo, com energia superior a 5 W, emitindo radiação com capacidade de destruição de tecidos, empregando alta energia em tempos muito reduzidos <sup>63</sup>.

A terapia com uso do laser, é empregada através de uma luz amplificada por emissão estimulada de radiação eletromagnética e, ao ser irradiado sobre o tecido humano, desencadeia uma série de reações fotoquímicas benéficas para o organismo num processo denominado Fotobiomodulação <sup>68</sup>. A absorção da luz do laser ocorre nos cromóforos, moléculas com “afinidade” para determinados

comprimentos de onda transmitida (Efeito primário). Após o término da irradiação, os átomos do cromóforo absorvem a luz e, ao decaírem os elétrons, a energia é passada para a célula e tecido (Efeito secundário). Ao final, temos a resposta biológica do laser – efeito terapêutico (Efeito terciário) <sup>69</sup>.

Sendo assim, de acordo com o comprimento de onda, o laser terá ação sobre diversos tecidos: epitelial, conjuntivo, muscular e nervoso.

Por várias décadas, acreditava-se que a luz laser coerente era necessária, mas demonstrou-se com passar dos anos que, fontes de luz não coerentes, como a emissão de luz por diodos, os chamados LEDs, provaram ser tão eficientes quanto os lasers na promoção da TFBM <sup>70</sup>.

A TFBM, portanto, apresenta a capacidade de modular a resposta inflamatória, aliviando a dor, melhorando a cicatrização dos defeitos ósseos como fraturas ou consolidações tardias, além de combater a reabsorção óssea, aumentando a viabilidade celular e equilibrando a remodelação óssea <sup>71</sup>. E para essa terapia, os comprimentos de onda mais utilizados são o vermelho no espectro visível (625 - 740), e o infravermelho (720-980nm).

A terapia com laser de baixa intensidade foi criada por Endre Mester na Hungria, em 1967. Ele tentou reproduzir um experimento inicial de Paul McGuff (EUA), que utilizou de um laser rubi para curar tumores malignos em ratos <sup>72</sup>. No entanto, o laser modificado por Mester possuía apenas uma pequena fração do poder do laser utilizado no experimento original. Ao utilizar em ratos que foram implantados com tumores, ele observou um maior crescimento dos pêlos e melhor cicatrização da ferida cirúrgica. Esta foi a primeira indicação para o uso do laser de baixa intensidade na área médica <sup>73</sup>.

A TFBM pode auxiliar na consolidação óssea devido à ativação dos fatores osteogênicos, como já demonstrados por estudos *in vivo* e *in vitro* <sup>74, 75</sup>. A TFBM também pode estimular a angiogênese e induzir a proliferação celular. Apesar dos resultados positivos oriundos da pesquisa básica e clínica, o uso da TFBM para auxiliar a consolidação óssea ainda é controverso. Estas discrepâncias podem ser decorrentes dos distintos protocolos de irradiação, incluindo o comprimento de onda, fluência, densidade de potência e a forma pulsada, como também, dos modelos experimentais utilizados <sup>76</sup>.

A variação dos tecidos moles intermediários, como cor ou densidade de gordura, envolvidos na região da aplicação desejada, interferem diretamente nos

parâmetros dosimétricos que se pretende utilizar e com a avaliação e reprodução dos resultados.

Este tipo de laser terapêutico é uma terapia atérmica, ou seja, não emprega calor no tecido alvo, não elevando a temperatura acima de 1 grau Celsius. Este é, rotineiramente, utilizado como adjuvante aos tratamentos médicos, odontológicos e fisioterápicos, facilitando a intervenção terapêutica o mais precocemente possível, promovendo um melhor prognóstico ao paciente <sup>1</sup>.

O laser de baixa potência pode ser aplicado ao longo de dispositivos metálicos utilizados para estabilizar fraturas sem qualquer dano térmico ao tecido alvo.

O laser de baixa potência pode gerar os seguintes e conhecidos efeitos terapêuticos <sup>62, 63, 77-81</sup>:

Efeito anti-inflamatório – há redução da inflamação por estímulos de reabsorção de exsudatos e eliminação de substâncias alógenas. Além disso, há interferência na síntese de prostaglandinas que levam à redução da inflamação, bem como ação na microcirculação que, acelerada, reduz o edema e elimina o acúmulo de catabólitos. Presença de interleucinas pré-inflamatórias e pós-inflamatórias. Finalmente, há efeitos na redução do consumo de oxigênio e glicose nestas células <sup>77-80</sup>;

Efeito antiedematoso – ocorre redução do edema pelo estímulo à microcirculação, que favorece a drenagem do plasma, bem como a ação fibrinolítica <sup>77-80</sup>.

Efeito reparador (cicatrizante e consolidação) – pelo aumento da produção e liberação de ATP nas células, há estímulo à mitose, ao metabolismo, ocorre vasodilatação local e aceleração da reparação tecidual. Além disso, também influencia na proliferação celular do endotélio, contribuindo na angiogênese e, conseqüentemente, na aceleração do reparo de feridas e consolidação de estruturas ósseas <sup>62, 77-80</sup>.

Efeito analgésico - A radiação age desde os receptores periféricos até o SNC, promovendo o alívio do processo algico, especialmente nos casos de dor crônica, pela estimulação da liberação de beta-endorfinas e serotoninas <sup>77-81</sup>.

Portanto, dentre os vários benefícios da TFBM estão a melhora nos quadros inflamatórios, com melhora no edema e nas dores agudas e crônicas,

auxiliando na cicatrização e na consolidação óssea, bem como um aumento na qualidade e diminuição no tempo de reparo tecidual.

A TFBM traz efeitos de regeneração trófica, anti-inflamatória e analgésica e incremento na microcirculação local e sistêmica, atuando na circulação linfática e, assim, proliferação de células e tecidos. Promove síntese de colágeno de fibroblastos, regeneração nervosa, sem atuação de medicamentos <sup>1-6,10, 13, 14</sup>. Além disso, pode ter um efeito catalisador de reparação e cicatrização das lesões <sup>28, 4-6,10</sup>.

Para ser considerado como laser de baixa potência, o aparelho deve sempre apresentar uma potência abaixo de 1.000 mW, pode ser operado no modo contínuo (CW) ou pulsado (Puls). Dessa maneira é classificado e designado como um recurso terapêutico fotobiomodulador de processos biológicos, por bioestimulação ou bioinibição, de acordo com a dose aplicada e o tecido alvo.

Estudos experimentais pré-clínicos com TFBM demonstraram efeitos benéficos no processo de reparo em defeitos ósseos <sup>82,83</sup>. Ainda, em outra pesquisa com animais observou-se a osteossíntese após tratamento com TFBM. Ratos do grupo experimental que receberam TFBM continham, significativamente, maior formação de tecido conjuntivo e ósseo do que do grupo controle <sup>84</sup>.

Em pesquisas com seres humanos, a TFBM na odontologia é utilizada há décadas. Muitas foram as pesquisas realizadas, cujas observações trouxeram, como a TFBM e sua bioestimulação têm influência no metabolismo de tecidos orais, tanto de tecidos duros quanto moles. Ainda, acelera a cicatrização óssea, sendo um facilitador da osteogênese <sup>85</sup>.

É importante destacar que, além de todos os efeitos citados acima, a TFBM é segura e não invasiva, tem custo relativamente baixo. Este está em destaque nas pesquisas atuais, por se caracterizar como terapia adjuvante e facilitadora do processo de reabilitação do paciente, muitas vezes tornando-se recurso de primeira escolha em diversas áreas da saúde <sup>62, 63, 77-80</sup>.

Entretanto, estes benefícios ainda não foram totalmente estudados em seres humanos, bem como sua aplicabilidade em procedimentos cirúrgicos diretamente no osso fraturado.

Não encontramos propostas na literatura para estudos clínicos com o uso da TFBM diretamente no foco da fratura ou da lesão óssea.

Ademais, ainda também não há evidências de benefícios em situações de difícil consolidação, como nas FFAs.

### **1.6 Marcadores Bioquímicos de Metabolismo Ósseo**

Independente da técnica de tratamento (cirúrgico, ou não cirúrgico, como a TFBM) o uso dos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo é muito útil, pois trazem a avaliação e a resposta ao tratamento associado à cirurgia. Porém o acesso muitas vezes é difícil ou muito custoso.

O ideal seria que marcadores avaliassem, precocemente, o grau da resposta terapêutica, funcionando como sinalizadores do sucesso ou falha da terapia associada à cirurgia.

Ao contrário dos exames radiográficos para densidade óssea (DMO), que pode levar de um a dois anos para uma resposta mais completa, os marcadores possibilitam em um período de três a seis meses, informar a resposta ao tratamento. Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo não devem ser considerados substitutos da DMO, e sim, um complemento <sup>86</sup>.

Os marcadores sorológicos de formação óssea são: a fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e peptídeos terminais N ou C do pró colágeno tipo I. A fosfatase alcalina tartarato-resistente e, mais recentemente, os N-telopeptídeos e C-telopeptídeos são também mensurados no soro, contudo, pouco utilizados até o momento. Sobre os marcadores de reabsorção, rotineiramente, são avaliados na urina, e dentre eles estão os Interligadores do colágeno, piridinolina / desoxipiridinolina, cálcio e hidroxiprolina (U), telopeptídeos N e C do colágeno tipo I (NTX, CTX) <sup>86</sup>.

Funções dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea <sup>86-88</sup>:

- Previsão de risco de fratura;
- Previsão da perda óssea em pacientes não tratados;
- Previsão da extensão da redução do risco de fratura quando repetido após 3-6 meses de tratamento com terapias;
- Previsão da magnitude do aumento da DMO com terapias;
- Adequação do paciente com a terapia da osteoporose.

## **2. JUSTIFICATIVA**

O tratamento cirúrgico é o padrão ouro para os indivíduos acometidos por FFAs, porém com importante taxa de insucesso, devido a complicações como a não união da fratura, conforme referenciamos.

O uso de terapias adjuvantes seguras e acessíveis, como a TFBM, são muito bem vindas, objetivando complementar o tratamento em sinergia, com colaboração na cicatrização, no reparo e regeneração óssea, e, assim, reduzir o tempo de tratamento e as taxas de insucessos.

### **3. HIPÓTESE**

Nossa hipótese é que a TFBM óssea intramedular transoperatória, durante a cirurgia de fixação da fratura, contribui para a consolidação óssea, comparado ao tratamento das FFAs somente com a conduta cirúrgica.

Ademais, a TFBM poderá evitar problemas, como: inflamações, dores, infecções, ou mesmo as deficiências na cicatrização tecidual, retardos de consolidação ou pseudoartroses (não consolidação definitiva de fraturas).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo Geral**

Avaliar a aplicação e o efeito da técnica de TFBM óssea intramedular transoperatória, com uso de fibra laser longa estéril, e sua influência na consolidação de FFAs em mulheres idosas.

### **4.2. Objetivos Específicos**

- a) Verificar a evolução da cicatrização dos tecidos moles, comparado à terapia convencional.
- b) Avaliar os resultados de exames laboratoriais entre os grupos de pacientes nos períodos pré, pós imediato e tardio, entre seis e sete meses após o procedimento cirúrgico.
- c) Avaliar a consolidação óssea, objetivamente, por meio do escore de RUST modificado, utilizando uma graduação métrica em radiografias pós-operatórias.
- d) Analisar o tempo de recuperação entre os grupos, bem como retorno à carga parcial e/ou total entre os pacientes tratados.

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1. Aspectos Éticos**

O estudo foi apresentado ao Comitê de Ética da Universidade 9 de julho sob o protocolo CAAE número 39399120.4.0000.5511, com o parecer número 4.387.795 aprovado. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa humana (anexo II), os pacientes foram submetidos à rotina de exames laboratoriais e inclusão no estudo.

### **5.2. Tipo de Estudo e Cálculo Amostral**

Foi realizado um ensaio clínico, piloto, caso-controle, no qual foram avaliados efeitos da TFBM na consolidação óssea no pós-operatório em pacientes com FFAs.

Inicialmente, foi idealizado um estudo maior, a partir do cálculo amostral inicial de 44 pacientes incluídos, divididos em dois grupos, porém, devido a dificuldades e intempéries, descritas no item limitações do estudo, não conseguimos incluir esta quantidade de pacientes, optando por conduzir e analisar este estudo inédito e inovador como estudo piloto.

Por definição, o estudo piloto é um teste, em pequena escala, dos procedimentos, materiais e métodos propostos para determinada pesquisa<sup>89</sup>. É um tipo de estudo, que envolve a realização de todos os procedimentos previstos na metodologia de modo a possibilitar alteração/melhora dos instrumentos na fase que antecede a investigação em si. A importância de conduzir um estudo piloto está na possibilidade de testar, avaliar, revisar e aprimorar os instrumentos e procedimentos de pesquisa.

Realizamos um estudo piloto com o objetivo de descobrir pontos fracos e problemas em potencial, para que sejam resolvidos e evoluídos, antes da implementação de pesquisa clínica propriamente dita. Para essa realização, a quantidade de participantes não precisa ser superior a 10% da amostra almejada<sup>90, 91</sup>.

Os cálculos iniciais do tamanho da amostra ideal, foram realizados para apoiar o número de pacientes necessários para estudo clínico. O desvio padrão, para a diferença entre as pontuações pré e pós (calculadas a partir das

populações controle e baseadas na literatura), foi estabelecido com nível de confiança de 95% e o poder de 80%. Considerando como significativo a diferença entre os grupos de 58%, poder de 0,8, teste de hipótese e significância estatística com erro alfa de 0,05, e admitindo-se uma perda de 10% da amostra durante o acompanhamento, o valor da amostra total para estudo clínico deve ser 44 pacientes, divididos de maneira homogênea entre os grupos. Porém, conforme justificado, decidimos por estudo piloto de técnica inédita e inovadora. (vide Quadro 1).

Quadro 1. Cálculo Amostral para Estudo Clínico

Porção na população: <b>33%</b>		
Proporção sugerida: <b>10%</b>		
Nível de significância: <b>5%</b>		
Poder do teste: <b>80%</b>		
Teste de hipótese: <b>bicaudal</b>		
Tamanho da amostra calculado: <b>22</b>		
Para outros valores do nível de significância e poder do teste temos:		
<b>Nível Significância</b>	<b>Poder do teste</b>	<b>Tamanho da amostra</b>
5%	75%	18
5%	80%	20
5%	90%	25

### 5.3. METODOLOGIA

Foi conduzido um estudo piloto clínico-cirúrgico, controlado, aleatório, no qual 5 mulheres com FFAs foram submetidas a TFBM transoperatória, empregando uma fibra óptica intramedular. Outros 6 pacientes mulheres com FFAs, de forma aleatória, submetidas apenas ao procedimento cirúrgico sem uso do laser, foram avaliados como Grupo Controle, totalizando 11 pacientes.

No grupo 1 a TFBM foi empregada na região da FFA, objetivando melhorar a consolidação após a osteossíntese. Essa intervenção ocorreu diretamente no foco da fratura durante a realização da cirurgia com uso de fibra óptica, estéril, pela via intramedular óssea. No grupo 2, os pacientes controles foram submetidos somente à intervenção cirúrgica, conforme descrito, sem nenhuma intervenção com Laser.

#### **Critérios de Inclusão do Estudo**

- Sexo feminino
- Pacientes com FFAs (critérios da ASBMR / 2013);
- Idade acima de 40 anos e abaixo de 90 anos;
- Submetidos a cirurgia de fixação com haste intramedular longa bloqueada fresada;
- Concordância e assinatura do TCLE;

#### **Critérios de Exclusão**

- Fraturas expostas
- Fraturas patológicas neoplásicas
- Complicações clínicas instáveis;
- Pacientes Renais Crônicos;
- Doença de Paget;
- Osteogênese imperfeita;
- Hipercalcemia maligna;
- Septicemia;
- Imunossuprimidos;
- Discrasias sanguíneas importantes;
- Diabetes não controlada;
- Insuficiência cardíaca, respiratória, hepática ou renal.

#### **5.4. Local do Estudo**

O estudo foi desenvolvido na Pós Graduação em Ciências da Saúde – Departamento de Medicina da Universidade Nove de Julho e foi realizado no setor de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Sancta Maggiore, Unidade Mooca em São Paulo / SP, Brasil.

#### **5.5. Pré-Operatório**

Foram realizadas imagens radiográficas e as seguintes análises hematológicas rotineiras no período pré-operatório: Hemograma, PCR, coagulograma; glicemia, concentrações de sódio, potássio, uréia e creatinina. Também, exame de urianálise, além de radiografia do tórax e eletrocardiograma.

Após coletados exames de sangue pré-operatórios e após avaliação geriátrica e anestésica, se liberado para procedimento, foi realizado agendamento cirúrgico para após 8 horas de jejum absoluto. Em centro cirúrgico, a paciente foi sedada e administrada a anestesia raquidiana, seguido do preparo do paciente na mesa cirúrgica.

#### **5.6. Procedimento Cirúrgico / Osteossíntese com Haste Cefalomedular Longa de Fêmur Proximal**

Realiza-se atendimento das fraturas do fêmur, de acordo com o protocolo institucional, objetivando o tratamento cirúrgico mais precoce possível após preparo do paciente, estratificação de risco e acerto operacional de equipe cirúrgica e materiais ortopédicos especiais. Durante internação hospitalar objetiva-se cumprir protocolos operacionais e preventivos até a alta segura e bem orientada, para continuidade do tratamento em domicílio até reabilitação plena, após cumpridas etapas hospitalares.

Após cumprir etapas pré operatórias, conduzido ao centro cirúrgico, a paciente foi sedada e realizada a anestesia raquidiana, seguido do preparo do paciente na mesa cirúrgica. A paciente foi posicionada em decúbito dorsal horizontal, preferencialmente, em mesa ortopédica radiotransparente para facilitar visão da radioscopia, com dispositivo de tração dos membros inferiores, conforme Figura 5.

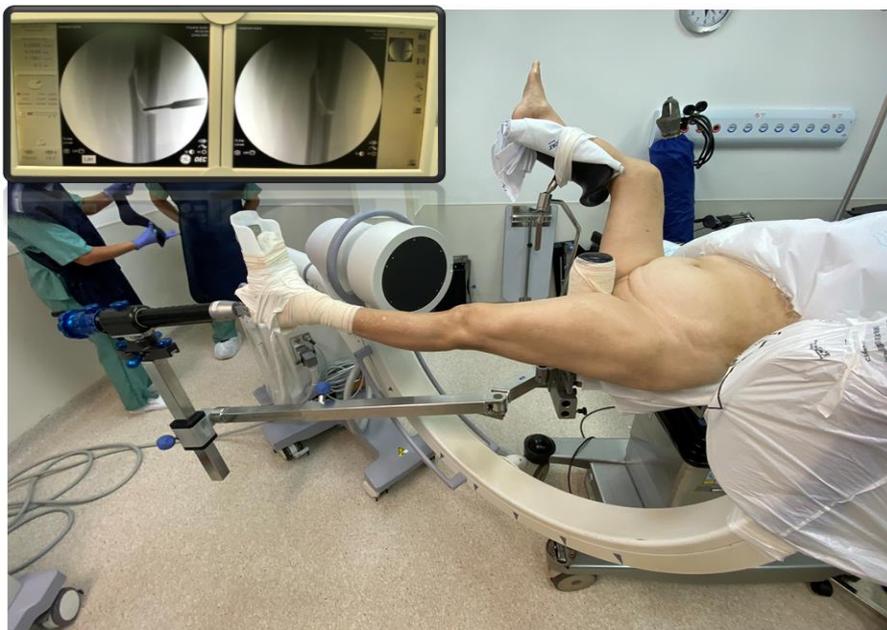


Figura 5. Paciente posicionada em mesa ortopédica de tração após a redução incruenta da fratura, sob visão do intensificador de imagem. *(arquivo pessoal)*

Durante esse posicionamento, sob visão radioscópica, é realizada a redução fechada da fratura com alinhamento dos fragmentos e do membro inferior fraturado, e, assim, procedendo o travamento da mesa cirúrgica e do membro operados sob tração, e somente após esse travamento, inicia-se o procedimento para realização da incisão cutânea e abertura do canal medular para a passagem da haste para fixação.

Após conferência da imagem radiográfica com boa posição dos fragmentos, com redução (posicionamento) adequada, visualizável na imagem da radioscopia do intensificador de imagem. Após a assepsia do membro a ser operado (clorexidine degermante e alcoólico) e a colocação de campos estéreis, isolando o resto do corpo da área cirúrgica estéril, é iniciado o procedimento cirúrgico através de via cirúrgica femoral proximal com incisão na lateral do quadril. desde 5 centímetros proximal a região trocântérica estendendo proximal por aproximadamente, 15 centímetros para acessar o ápice do Grande Trocânter do Fêmur, onde foi nosso ponto de introdução dos fios guias e da haste intramedular.

É realizada a dissecação de planos com hemostasia adequada, inserindo o fio guia e realizando a fresagem para abertura do canal medular, tanto quanto necessária para acomodação de haste, com mínimo tamanho de

nove mm de espessura. Quando necessário realizamos uma via acessória para melhor redução direta da fratura, exatamente sob o local a ser manipulado.

Comumente, podemos encontrar dificuldades durante essas cirurgias de FFAs, principalmente, devido a dureza do osso e a frequente estenose e obliteração da cavidade medular pela hipertrofia da cortical no sítio da fratura.

Fresagens para o alargamento da medular com uso de fresas ou raspas adequadas, para possibilitar a introdução da haste, podem ser necessárias para dilatar o canal femoral, comumente diminuído <sup>92</sup>. Na Figura 6 mostramos as fresas intramedulares, a passagem da haste e os bloqueios proximal e distal.

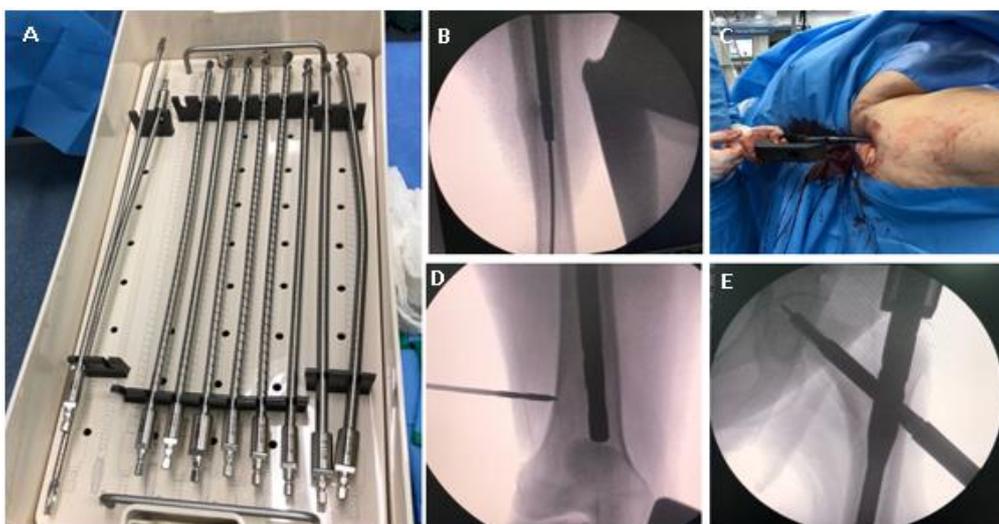


Figura 6. A) Caixa de fresas para alargamento do canal femoral intramedular; B) Imagens radioscópicas da fresagem do osso medular; C) Introdução da haste intramedular; D) Bloqueio distal; E) Bloqueio proximal.

A introdução da fibra estéril foi realizada pela via intramedular, a partir do acesso cirúrgico na região trocantérica até a extremidade proximal fraturada e região do hematoma, e assim, posicionamos a emissão do laser no exato local da fratura, através de diodo laser, com comprimento de onda ( $\lambda$ ) de  $638 \pm 10$  nm, energia de 3,2J vermelho, durante 16 segundos, com potência de 200 mW.

Ocorre na sequência a introdução da haste e é conferida a redução da fratura (posicionamento dos fragmentos de forma anatômica), para adequado alinhamento da fratura e de parâmetros como comprimento e rotação do membro.

Realizados, sequencialmente, introdução de fio guias e broqueamento, para realização do bloqueio proximal da haste com parafuso deslizante cefálico e do bloqueio distal, com parafuso percutâneo estático.

Após conferir que a fratura se encontra alinhada, reduzida, estabilizada e a haste bloqueada, procedemos o fechamento por planos com suturas das camadas profundas e da pele, com curativo finalizando procedimento cirúrgico.

A retirada cuidadosa do paciente da mesa de tração e passagem para maca, conduzindo ao setor de pós operatório concluiu o momento cirúrgico.

### 5.7. Terapia de Fotobiomodulação Intramedular Óssea

A aplicação da TFBM foi realizada unicamente durante o procedimento cirúrgico, utilizando o mesmo acesso cirúrgico da introdução da haste. A colocação da fibra via intramedular óssea até o local exato da fratura, guiada por fio metálico alinhado para visualização radioscópica de sua posição (Figura 7).



Figura 7. Aplicação da TFBM intramedular transoperatória com uso de fibra longa estéril, acompanhada pela imagem da fluoroscopia (intensificador de imagem).

A fibra é introduzida pela mesma via cirúrgica, logo após a fresagem óssea, antes da introdução definitiva da haste intramedular. O trajeto da fibra é exatamente dentro do canal medular ósseo, com irradiação em 2 pontos, primeiro na extremidade do fragmento distal e na sequência na extremidade

proximal da fratura, sendo 3,2J por ponto em 16 segundos, totalizando 6,4J de energia somada, aplicada no hematoma da fratura e região onde deverá se formar o calo ósseo. A TFBM intramedular transoperatória transcorreu por cerca de 40 segundos entre a introdução, aplicação da técnica nos 2 pontos e retirada do dispositivo.

O equipamento utilizado foi um protótipo (SN0346) produzido pela empresa DMC (São Carlos/SP, Brasil), fabricado especialmente para este estudo (Figura 8), bem como as fibras óticas longas estéreis.

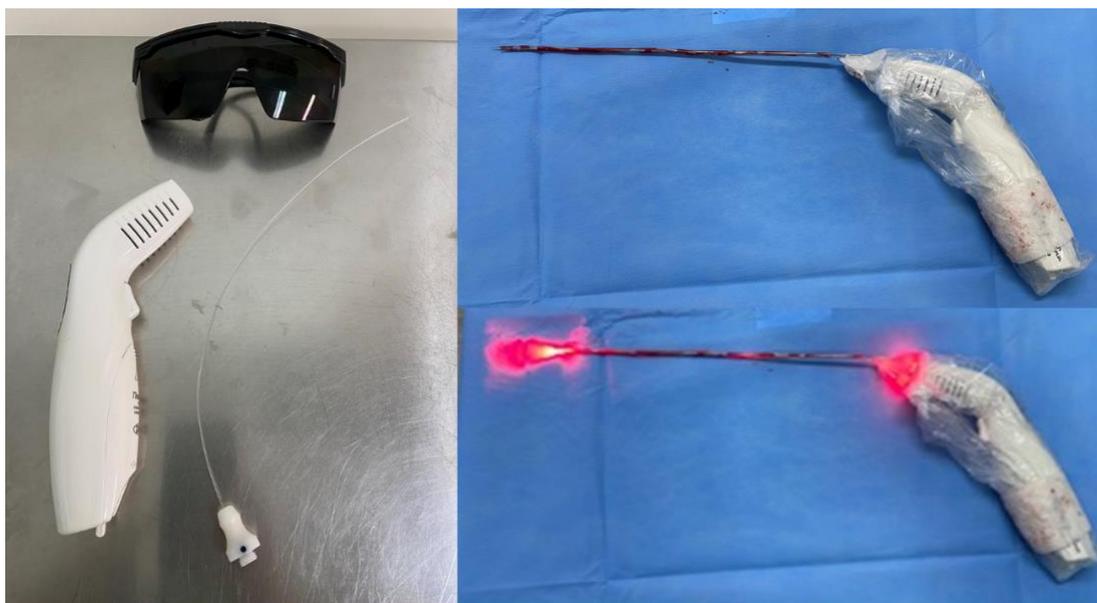


Figura 8: Equipamento de TFBM, óculos de proteção, Fibra longa estéril desligada e ligada.

Os parâmetros dosimétricos e as características físicas do aparelho de TFBM estão descritos na Tabela 3.

A aplicação da TFBM intramedular óssea, é realizada através de fibra longa estéril de polímero, com diodo laser em modo contínuo, com comprimento de onda  $\lambda$  de  $638 \pm 10$  nm, energia de 3,2 J vermelho a cada 16 segundos, com potência de 200 mW. Foi realizada uma única aplicação da TFBM durante todo tratamento, durante o procedimento cirúrgico, em 2 pontos da fratura.

A área do spot do laser, provido em modo contato pela fibra óptica, com diâmetro de núcleo de 1,0 milímetro,  $A = 0,00785$  cm<sup>2</sup> corresponde à área do núcleo da fibra.

A irradiância (densidade de potência) foi calculada pela razão entre a potência de saída do laser (200 mW) pela área do spot do laser, em modo contato, correspondendo ao valor de 25,47 W/cm<sup>2</sup>.

A energia aplicada de 3,2 J em tempo de irradiação de 16 segundos, resultou em fluência de 407,64 J/cm<sup>2</sup>, em modo contato direto, sendo distância mínima considerada para esse cálculo, pelo posicionamento da extremidade da fibra em contato direto com o osso e com a região do hematoma da fratura.

A densidade de energia ou fluência da aplicação corresponde ao total de energia entregue em 16 s (3,2 J), através da área da secção transversal do feixe no local de incidência (área do spot), e corresponde a  $3,2 \text{ W} / 0,00785 \text{ cm}^2 = 407,64 \text{ J/cm}^2$ .

Tabela 3: Parâmetros Dosimétricos: Aparelho Therapy Plus, DMC

<b>PARÂMETROS DOSIMÉTRICOS</b>	
<b>(Aparelho Therapy Protótipo, DMC / Brasil)</b>	
1. Potência Radiante	200 mW
2. Modo de Operação / Emissão	Contínua (CW)
3. Comprimento de Onda Central	638 nm
4. Energia Radiante por Ponto	3,2 J
5. Área de feixe saída	0,00785 cm <sup>2</sup>
6. Exposição Radiante / Fluência	407,64 J/cm <sup>2</sup>
7. Irradiância (Potência / Área)	25,47 W/cm <sup>2</sup>
8. Tempo de exposição	16 segundos
9. Pontos irradiados	2 pontos
10. Método de Irradiação	Contato direto osso
11. Localização anatômica	Fêmur - Fratura
12. Ritmo de irradiação	Pontual
13. Número de tratamentos	1 local
14. Tecido irradiado	Osso e hematoma da fratura

Os parâmetros da TFBM intraóssea estão descritos, na Tabela 4.

Tabela 4: Características da TFBM Intraóssea.

<b>CARACTERÍSTICAS DA TFBM INTRAÓSSEA (Fibra de Polímero, Protótipo, DMC / Brasil)</b>	
1. Material da Fibra	Polímero
2. Ângulo de divergência do feixe	30°
3. Diâmetro do núcleo	1 mm
4. Área do núcleo	0,00785 cm <sup>2</sup>
5. Comprimento da fibra	30 cm

### 5.8. Avaliações Pós-Operatório

Foram programados exames de sangue e imagens radiográficas de forma sistematizada, porém condições epidêmicas (Covid-19) e dependentes de cada paciente e família, dificultaram retornos ambulatoriais, coleta de exames e realização das radiografias.

Foram analisados, também o tempo de uso de medicações da classe dos BFFs, tempos de internação e de cirurgia. Também foram analisadas a presença de complicações de pele, complicações relacionadas ao procedimento cirúrgico, dor, tempo de início de carga parcial e carga total (com ou sem apoio de órtese), e o retorno funcional às mesmas condições prévias à fratura.

Os exames de sangue foram analisados no período pré-operatório, 2 coletas pós-operatório imediato (aproximadamente, 6 e 12 horas POI) e pós operatório tardio (entre 6 a 7 meses). Foram avaliados os exames laboratoriais: hemograma, completo, uréia e creatinina, os quais são exames realizados na rotina hospitalar de internação e avaliação clínica do paciente.

As avaliações radiográficas no pré operatório foram realizadas por 3 observadores, considerando os critérios de fraturas atípicas, segundo ASBMR<sup>33</sup>, para a inclusão do paciente no estudo. Posteriormente, aproximadamente no primeiro, terceiro e sexto mês foram avaliadas novamente as radiografias pós operatórias realizadas, analisando a formação do calo e da consolidação óssea, também por 3 observadores, e de acordo com os critérios de RUST modificado<sup>82</sup>. Os exames de imagem foram sempre realizados e avaliados em 2 posições ortogonais: ântero-posterior e perfil (AP/PF), quantificando a formação óssea do calo, somando a análise das 4 corticais visíveis ao método.

O diagnóstico radiográfico de consolidação da fratura, segundo a escala RUST modificada (RUSTm)<sup>93</sup>, baseia-se na avaliação da presença/ausência de

sinais de calo ou ponte óssea unindo o foco de fratura, e na presença/ausência de linha de fratura visível. A avaliação foi feita em cada uma das 4 corticais visíveis nas 2 incidências ortogonais (AP/PF). A pontuação mínima é de 4 pontos (1 ponto por cortical nas 4 corticais visíveis) e a máxima de 16 pontos (4 pontos por cortical). Esses parâmetros foram quantificados e pontuados, conforme descritos na Tabela 5. Tabela de Avaliação do Processo de Cicatrização da Ferida Cirúrgica:

Tabela 5. Avaliação de Consolidação Óssea pela Escala RUST Modificada.

---

**RUSTm - Pontos por cortical:**

- 1 ponto:** calo ausente e fratura visível
  - 2 pontos:** calo presente e fratura visível
  - 3 pontos:** ponte óssea e fratura visível
  - 4 pontos:** calo remodelado e fratura invisível
- 

O diagnóstico de consolidação radiográfica, segundo RUSTm, é estabelecido nos pacientes com escore  $\geq 13$ . Abaixo de 11, consideramos a fratura ainda não consolidada.

Durante o período de consolidação pode-se ver a evolução de formação e preenchimento do calo, com aumento da pontuação a cada análise tardia. A delicada determinação e distinção dos diagnósticos de atraso ou retardo de consolidação ou mesmo pseudoartrose (não consolidação definitiva) é relativa ao tempo médio de consolidação de cada osso, com variações relativas a cada traço e extensão da fratura, sua localidade, a idade do paciente e mesmo doenças associadas.

O diagnóstico de consolidação óssea e cura da fratura fica estabelecido no paciente, sem queixa álgica no local da fratura e com sinais radiográficos de formação do calo ósseo (RUSTm  $\geq 13$ ). É esperado nesse momento o retorno às condições funcionais prévias a fratura, ser capaz de sustentar o peso e deambular sem auxílio ou uso de muletas, ou na mesma condição prévia com auxílio por órteses.

## 5.9. Análise Estatística

Inicialmente, os dados foram analisados, descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas, utilizando-se o teste exato de Fisher, devido ao tamanho da amostra. A comparação de médias entre dois grupos foi realizada utilizando-se o teste t de Student para amostras independentes.

A comparação de porcentagens entre os instantes de tempo foi avaliada via teste Q de Cochran. Em se verificando diferenças de porcentagens, a identificação de instantes de tempo com porcentagens distintas, foram realizadas o teste de Bonferroni, para se manter o nível de significância global.

Foram empregados os modelos análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para se avaliar o efeito de grupo e tempo nas variáveis do hemograma e escore de RUST. Uma vez verificada a existência de diferenças de médias, os grupos distintos de médias foram identificados por meio de contrastes com correção de Bonferroni, para se manter o nível de significância global.

Tanto para o teste t de Student, como a ANOVA, apresentam como um dos pressupostos a normalidade nos dados, o qual foi verificado utilizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Adicionalmente, a reprodutibilidade do escore de RUST foi avaliada via correlação intraclasse.

Para todos os testes estatísticos foram adotados um nível de significância de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SPSS 20.0 e Stata 12.

## 6. RESULTADOS

Para todas as variáveis numéricas, o teste de Kolmogorov-Smirnov evidenciou a curva gaussiana e distribuição normal das mesmas.

Foram analisadas as informações de 11 mulheres que faziam uso de alendronato, dos quais 5 (45,5%) receberam terapia com laser durante a cirurgia.

A média das idades foi de 79,6 anos (DP=7,9 anos) e o tempo médio de uso alendronato foi de 7,7 anos (DP=4,9 anos). Mais detalhes estão apresentados nos resultados da Tabela 6.

Tabela 6. Característica da Amostra no Pré-operatório

	Total (n=11)	Controle (N=6)	Laser (N=5)	P
Idade (anos)	79,6 ± 7,9	76,3 ± 8,3	83,4 ± 5,9	0,145
Fratura no lado direito	5 (45,5)	3 (50,0)	2 (40,0)	1,000 <sup>a</sup>
Tempo de uso de alendronato (anos)	7,7 ± 4,9	7,8 ± 6,3	7,6 ± 3,2	0,942
Tempo de cirurgia (minutos)	80,5 ± 60,6	54,2 ± 16,3	112 ± 81,1	0,119
Tempo de internação (dias)	2,27 ± 1,01	2,17 ± 0,98	2,4 ± 1,14	0,724
Hemoglobina (g/dL)	12,6 ± 1,0	12,5 ± 1,2	12,6 ± 0,9	0,871
Hematócrito (%)	36 ± 5	35 ± 5	38 ± 3	0,349
Leucócitos (1.000/mm <sup>3</sup> )	10.833 ± 6.048	12.958 ± 7.485	8.284 ± 2.553	0,218
Plaquetas (1.000/mm <sup>3</sup> )	190.000 ± 29.587	194.333 ± 9.667	184.800 ± 44.829	0,621
Uréia (mg/dL) – pré operatório	57 ± 21	61 ± 20	52 ± 22	0,523
Creatinina (mg/dL)	1,03 ± 0,32	1,00 ± 0,23	1,08 ± 0,43	0,715

p - nível descritivo do teste t de Student ou exato de Fisher<sup>(a)</sup>.

Conforme Tabela 6, não se verificaram diferenças de médias de idade (p=0,145), de tempo de uso de alendronato (p=0,942), de tempo de cirurgia (p=0,119), de tempo de internação (p=0,724), hemoglobina – pré operatório (p=0,871), hematócrito – pré operatório (p=0,349), leucócito – pré operatório (p=0,218), plaquetas – pré operatório (p=0,621), uréia – pré operatório (p=0,523)

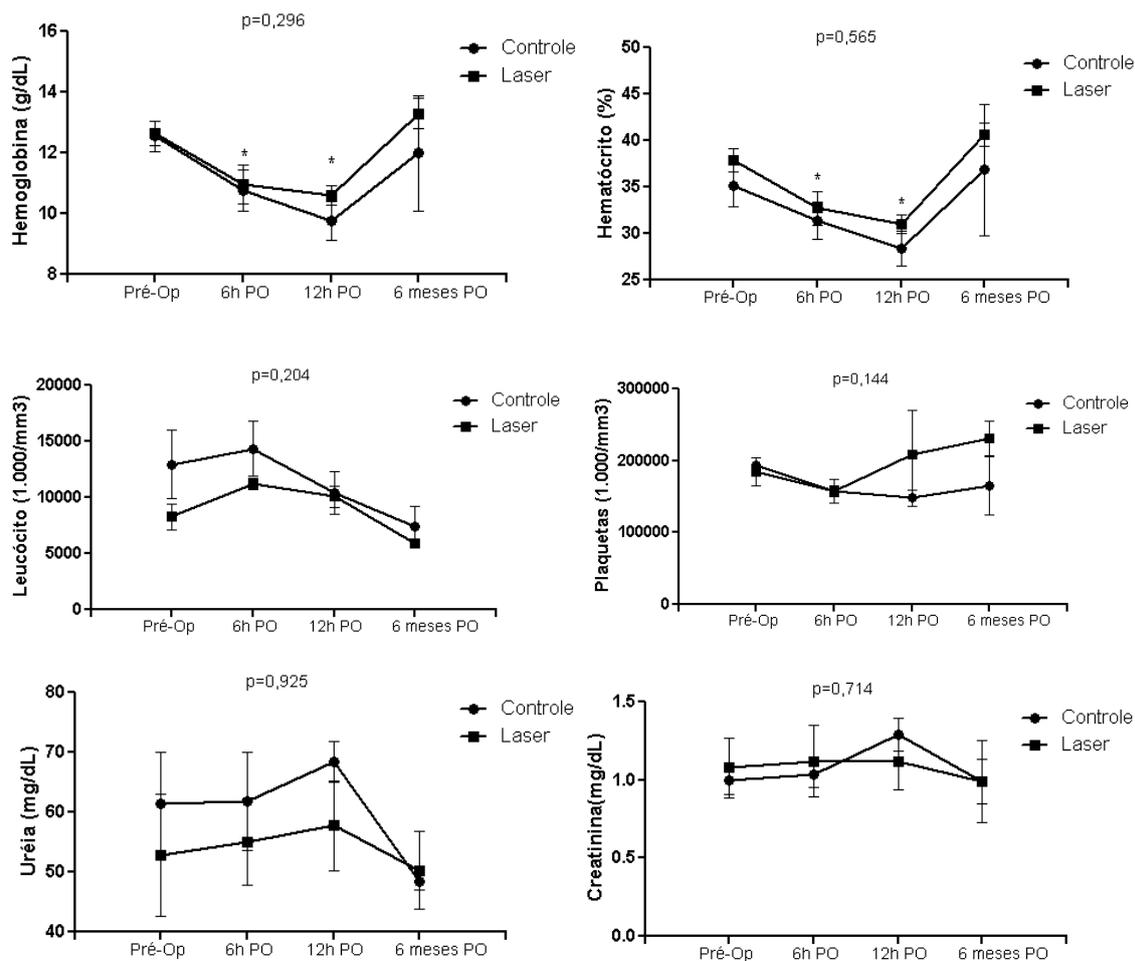
e creatinina – pré operatório ( $p=0,715$ ) entre o grupo de laser e controle. Adicionalmente, não se verificaram diferenças de porcentagens de lado da fratura ( $p=1,000$ ).

As variáveis do hemograma foram analisadas via análise de variâncias (ANOVA) com medidas repetidas no qual foram avaliados os efeitos de três componentes: tempo, grupo e interação entre grupo e tempo. A existência de interação indica que as médias das características avaliadas evoluem de forma distinta ao longo do tempo entre os grupos, implicando que as variações das médias entre os momentos de avaliação por grupo foram distintas. Dessa forma, conforme os gráficos a seguir (Gráficos 1-6), não se observaram presenças de interações em todas as variáveis do hemograma, indicando que as evoluções médias das características dos hemogramas foram similares entre os grupos.

Adicionalmente, não se verificaram diferenças de médias entre grupos em todos os instantes de avaliação. Além disso, foram observados médias distintas entre os instantes de avaliação para hemoglobina ( $p < 0,001$ ), hematócrito ( $p < 0,001$ ) e plaquetas ( $p < 0,001$ ).

Desta forma, para hemoglobina e hematócrito, as médias de 6h e 12h PO mostraram-se similares e inferiores ao do pré-operatório e 6 meses, similares entre si. Já a média de leucócitos de 6 meses PO mostrou-se inferior ao dos demais momentos similares entre si.

Valores de referência para mulheres: hemoglobina média de 13,2 g/dL (limites: 11,5-14,9), hematócrito com média de 40,7% (limites: 35,3-46,1), leucócitos o valor médio é de 6.426 por  $\text{mm}^3$  (limites: 2.883-9.969), as plaquetas apresentam um valor médio referência de 239.325 células por  $\text{mm}^3$  (limites: 135.606-343.044) <sup>94</sup>. Para a uréia os valores de referência são: 10-50 mg/dL. Para a creatinina os valores de referência são 0,6 a < 1,1 mg/dL <sup>95</sup>.



Gráficos 1 a 6. Resultados dos exames laboratoriais pré-operatórios até o período de seguimento de 6 meses dos pacientes incluídos no estudo. p - nível descritivo da interação entre tempo e grupo da ANOVA. \*Valores significativamente inferiores em comparação com os outros tempos avaliados.

A Tabela 7 resume a média dos valores de hemoglobina, pós operatório imediato e seis meses após o procedimento cirúrgico em relação aos grupos avaliados.

Tabela 7. Média das variáveis laboratoriais por grupo durante o seguimento

	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>N</b>
<b>Controle</b>			
<b>Hemoglobina</b>			
Pré-operatório	12,55	1,22	6
6h PO*	10,77	1,66	6
12h PO*	9,77	1,53	6
6 meses PO	12,00	2,69	2
<b>Hematócrito</b>			
Pré-operatório	35,20	5,55	6
6h PO*	31,38	4,88	6
12h PO*	28,35	4,63	6
6 meses PO	36,85	9,97	2
<b>Leucócito</b>			
Pré-operatório	12.958,33	7.485,72	6
6h PO	14.355,00	5.921,08	6
12h PO	10.411,67	4.662,99	6
6 meses PO*	7.465,00	2.467,80	2
<b>Plaquetas</b>			
Pré-operatório	194.333,33	9.667,82	6
6h PO	157.666,67	19.283,84	6
12h PO	148.166,67	26.392,55	6
6 meses PO	164.500,00	57.275,65	2
<b>Ureia</b>			
Pré-operatório	61,50	20,67	6
6h PO	61,83	20,07	6
12h PO	68,50	8,29	6
6 meses PO	48,50	2,12	2
<b>Creatinina</b>			
Pré-operatório	1,00	0,23	6
6h PO	1,04	0,22	6
12h PO	1,29	0,26	6
6 meses PO	0,99	0,37	2
<b>Laser</b>			
<b>Hemoglobina</b>			
Pré-operatório	12,66	0,90	5
6h PO*	10,98	1,44	5
12h PO*	10,60	0,70	5
6 meses PO	13,30	1,01	4
<b>Hematócrito</b>			

Pré-operatório	37,90	2,72	5
6h PO*	32,72	4,07	5
12h PO*	31,00	2,26	5
6 meses PO	40,65	2,44	4
<b>Leucócito</b>			
Pré-operatório	8.284,00	2.553,48	5
6h PO	11.220,00	1.180,87	5
12h PO	10.112,50	1.903,86	4
6 meses PO*	5.907,50	833,56	4
<b>Plaquetas</b>			
Pré-operatório	184.800,00	44.829,68	5
6h PO	158.000,00	36.242,24	5
12h PO	208.250,00	122.826,10	4
6 meses PO	231.250,00	47.856,56	4
<b>Uréia</b>			
Pré-operatório	52,80	22,77	5
6h PO	55,00	16,20	5
12h PO	57,75	14,84	4
6 meses PO	50,33	13,01	3
<b>Creatinina</b>			
Pré-operatório	1,08	0,43	5
6h PO	1,12	0,51	5
12h PO	1,12	0,36	4
6 meses PO	0,99	0,29	3

\*Valores significativamente inferiores em comparação aos outros tempos avaliados

De acordo com a Tabela 8, não se verificaram diferenças de porcentagens de ocorrências de complicação de pele, complicação clínica, início de carga parcial, carga total sem apoio e de dor entre os dois grupos em todos os instantes de avaliação.

Adicionalmente, observou-se no grupo controle que aos 3 meses e 6 meses PO foram similares e superiores ao do 1º mês PO. Já no grupo laser, observou-se que a porcentagem de condição de suportar a carga total sem apoio aos 6 meses PO foi superior ao do 1º mês de PO, não se verificando diferenças de porcentagens entre 3 meses PO e demais momentos.

Tabela 8. Porcentagens de ocorrências de cicatrização da pele, complicação clínica, início de carga parcial, carga total sem apoio e dor por instantes de avaliação, segundo grupos

	Grupos		p
	Controle	Laser	
<b>Complicação da pele</b>			
1 mês PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
3 meses PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
6 meses PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
<b>Complicação clínica</b>			
1 mês PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
3 meses PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
6 meses PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
<b>Início da carga parcial</b>			
1 mês PO	5/6 (83,3%)	5/5 (100,0%)	1,000
3 meses PO	6/6 (100,0%)	5/5 (100,0%)	-
6 meses PO	6/6 (100,0%)	5/5 (100,0%)	-
<b>Carga total sem apoio</b>			
1 mês PO	0/6 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
3 meses PO	5/6 (83,3%)	1/5 (20,0%)	0,080
6 meses PO	6/6 (100,0%)	4/5 (80,0%)	0,455
<b>Dor (uso de analgésicos)</b>			
1 mês PO	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	1,000
3 meses PO	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	1,000
6 meses PO	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	1,000

p - nível descritivo do teste exato de Fisher.

Teste Q de Cochran - Controle: início da carga parcial ( $p=0,368$ ) e carga total sem apoio ( $p=0,006$ ). / Laser: carga total sem apoio ( $p=0,039$ ).

Um mês após a cirurgia, o grupo controle não apresentou complicações de pele, nem complicações clínicas, e houve o início da carga parcial em 83,3% dos pacientes e uso de medicamentos para dor por 16,7% dos pacientes. Já, o grupo que fez uso do laser intraósseo, também, não desenvolveu complicações clínicas nem de pele e 100% dos pacientes iniciaram a carga parcial.

Aos 3 meses PO ambos os grupos não denotaram complicações clínicas nem de pele 100% dos pacientes de ambos os grupos passaram ao início da carga parcial.

O grupo controle exibiu 83,3% dos pacientes com carga total, enquanto o grupo a laser 20% dos pacientes. O uso de analgésicos manteve-se igual.

Aos 6 meses os pacientes de ambos os grupos permaneceram sem complicações de pele, utilizando analgésicos na mesma proporção, sendo que o grupo controle revelou 100% dos pacientes com uso de carga total, enquanto no grupo laser 80% dos pacientes estavam com liberação de carga total, devido uma paciente estar em recuperação de sequente e similar fratura contralateral. Não foram verificadas diferenças significativas entre os parâmetros avaliados e os pacientes tratados ou controles.

A avaliação da existência de calo em cada cortical foi realizada de acordo com a classificação de RUST modificado. Este escore apresentou uma reprodutibilidade moderada (0,733; IC95%: 0,568 a 0,854;  $p < 0,001$ ) na avaliação entre três examinadores. A primeira, segunda e terceira avaliação foram realizadas em média, 21,3 dias (DP=21,7 dias), 83,6 dias (DP=44,7 dias), 193,6 dias (DP=51,2 dias) após a cirurgia, respectivamente. Mais detalhes estão relatados na Tabela 9.

Tabela 9. Resumo do Escore de RUST Modificado por Avaliação, segundo grupo

	Controle		Laser		p
	N	Média ± DP	N	Média ± DP	
<b>Escore de RUST modificado</b>					0,263
1a. avaliação	5	4,8 ± 1,1	5	4,6 ± 0,9	
2a. avaliação	6	9,2 ± 2,6	3	11,7 ± 2,5	
3a. avaliação	6	13,0 ± 3,0	3	13,3 ± 2,5	

p - nível descritivo da interação entre tempo e grupo da ANOVA.  
ANOVA: Efeitos de grupo ( $p = 0,386$ ) e de tempo ( $p < 0,001$ ).

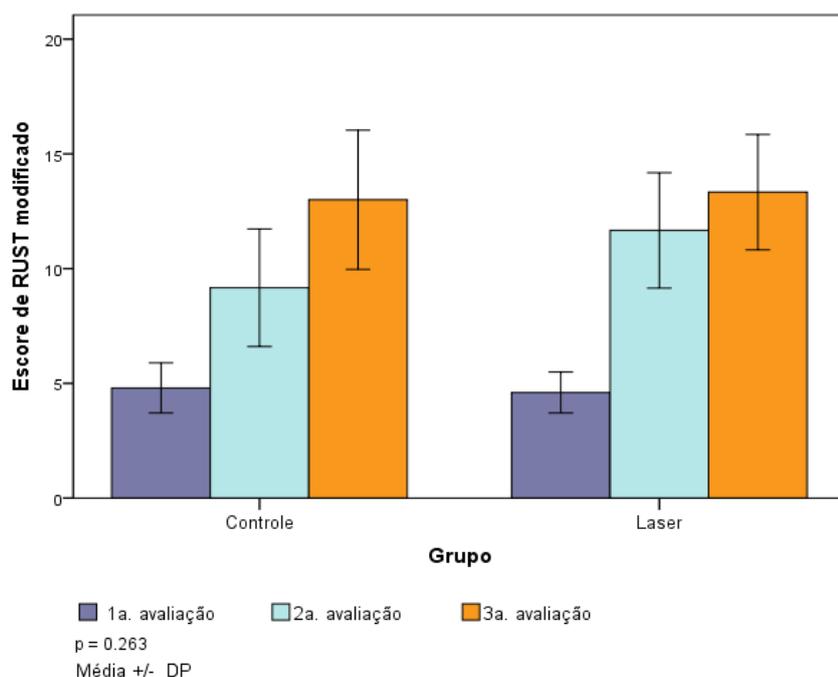


Gráfico 7. Médias do Escore de RUST por instantes de Avaliação e Grupo

Conforme Tabela 9 e Gráfico 7, não se observaram comportamentos médios distintos ao longo do tempo entre os dois grupos ( $p=0,263$ ). Além disso, não se verificaram diferenças de médias entre os grupos em todos os instantes de tempo ( $p=0,368$ ). Em ambos os grupos, observaram diferenças de médias entre os instantes de avaliação ( $p<0,001$ ) – a média da 1ª avaliação foi inferior ao da 2ª avaliação, que por sua vez, foi inferior ao da 3ª avaliação.

As fraturas com escore de RUSTm superior a 13 pontos foram consideradas consolidadas. Os resultados da classificação estão demonstrados na Tabela 10.

Tabela 10. Porcentagens de Fraturas Consolidadas Pós operatório, segundo Escore de RUST modificado por momentos de Avaliação, segundo Grupo

	Grupos		p
	Controle	Laser	
1 mês	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	-
3 meses	0/6 (0,0)	1/3 (33,3)	0,333
6 meses	4/6 (66,7)	1/3 (33,3)	0,524

p - nível descritivo do teste exato de Fisher.

Teste Q de Cochran - Controle ( $p=0,018$ ) e Laser ( $p=0,368$ ).

É importante ressaltar que, no grupo laser, duas pacientes não retornaram para fazer as radiografias no período adequado de seguimento, devido ao isolamento social exigido pela pandemia do coronavírus, o que veio a prejudicar a avaliação deste escore, e por esse motivo temos o resultado de apenas três pacientes nesta avaliação.

Conforme observado na Tabela 10, não se verificaram diferenças de porcentagens de fraturas consolidadas em todos os momentos de avaliação.

Adicionalmente, em ambos os grupos, observou-se efeito normal de tempo ( $p=0,018$ ) – onde a porcentagem de fraturas consolidadas aos 6 meses de PO foi superior ao dos períodos anteriores, conforme esperado na evolução da consolidação de uma fratura.

## 7. DISCUSSÃO

As Fraturas Femorais Atípicas são patologias de difícil manejo e elevado índice de complicações. A partir deste estudo piloto, demonstramos uma técnica inovadora para a aplicação da Terapia de Fotobiomodulação, diretamente no foco da fratura de osso longo, por via intramedular óssea transoperatória.

Os benefícios do tratamento com bisfosfonatos na prevenção de fraturas parece ser maior do que o risco de fraturas atípicas; no entanto, é importante avaliar o risco-benefício em cada paciente no início e durante o tratamento.

Apesar dos principais estudos de acompanhamento de longo prazo com essas drogas possuírem incidências muito baixas de FFAs, e haver poucos relatos de casos clínicos ou das revisões que têm mostrado aumentado risco desse tipo de fratura entre os usuários desse medicamento, seu surgimento sem dúvida tem gerado algum alarme entre os profissionais que se dedicam a esse tipo de patologia.

Em vários estudos recentes, as complicações e as taxas de cura das FFAs foram relativamente elevadas, e com fatores de riscos e prognóstico ainda desconhecidos <sup>96-98</sup>.

Um consenso crescente indica que o metabolismo ósseo prejudicado pelo uso prolongado de bifosfonatos afetaria negativamente a consolidação óssea, mesmo após a osteossíntese <sup>96-98</sup>.

As FFAs, assim como outras fraturas que apresentam dificuldades no tratamento ou na evolução, tanto por problemas relacionados a consolidação, ou pela presença de dor ou sinais inflamatórios, e merecem atenção para a busca de terapias adjuvantes, seguras e acessíveis, que colaborem no alívio precoce e diminuição destas queixas e complicações <sup>17-20, 42-44</sup>. A consolidação tardia ou mal sucedida da fratura está se tornando uma grande preocupação, mesmo após a adequada estabilização da fratura, nestes pacientes que utilizam BFFs. É essencial determinar quais fatores têm impacto positivo ou negativo na consolidação das fraturas atípicas do fêmur, por isso a busca pelos conhecidos efeitos positivos da TFBM na analgesia, cicatrização e consolidação óssea devem ser buscados como agonistas nestes tratamentos.

A TFBM, em associação aos tratamentos convencionais, por possuírem efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, sob técnica e dosimetria adequadas,

devem reduzir a dor pós-operatória e melhorar a cicatrização cirúrgica e a consolidação óssea <sup>59, 74-77</sup>.

O presente estudo comparou mulheres idosas com FFAs, com e sem o emprego da TFBM intramedular transoperatória. Para casos controle, analisamos pacientes submetidos ao tratamento tradicional para a fixação das fraturas diafisárias do fêmur, com uso da haste intramedular bloqueada fresada. No grupo de estudo tratado com Laser, durante a mesma cirurgia, utilizamos a TFBM intramedular, sem nenhuma via ou lesão adicional, considerando possibilidade de benefícios na evolução e no tratamento destas fraturas.

Com relação à evolução da cicatrização das partes moles, comparativa à terapia convencional, os grupos evoluíram de forma semelhantes, sem presença de morbidade cutânea ou complicações relacionadas a pele ou infecciosas.

Todos os pacientes foram orientados a iniciar descarga de peso parcial, com uso de andador, conforme conforto em relação a ausência de dor, mas também notadamente houve variações de acordo com as condições individuais prévias de mobilidade ou fraturas associadas. Assim como evolução para carga total, sem dispositivos de apoio, também dependem de fatores que vão além da consolidação e do alívio da dor.

Em nosso estudo, os tempos analisados foram semelhantes, tanto para o início da carga parcial quanto, também, para evolução para carga total. Basicamente, com a mesma frequência de necessidade do uso de analgésicos entre os grupos.

Isto sugere que os protocolos convencionais e a técnica cirúrgica empregada foram determinantes, e que neste estudo, o uso da TFBM não demonstrou efeito aditivo em relação aos parâmetros de consolidação óssea, cicatrização da pele e alívio da dor, com este pequeno grupo de pacientes avaliados. Todos os pacientes evoluíram com pouca ou nenhuma dor, consolidação em até 7 meses, e retorno a condição prévia de marcha e independência funcional neste período.

O tempo de internação não foi alterado pelas intervenções com TFBM. Não houve nenhuma intercorrência ou mudança evolutiva em nenhum paciente que necessitou retardar e alta e ou prolongar a internação.

O tempo de aplicação da técnica foi menos de um minuto adicional ao tempo cirúrgico total, e o mesmo em todos os pacientes, não havendo relevância

para comparação entre os grupos. Não encontramos estudos que levam em consideração o tempo da aplicação de técnica semelhante, mas consideramos que o tempo de menos de um minuto durante um procedimento de tempo aproximado de uma hora, não se mostra relevante em relação e duração da intervenção.

Com relação à técnica de uso da TFBM intraóssea, esta mostrou-se viável e rápida, uma vez que não houve alteração relevante do tempo cirúrgico ao utilizá-la, nem complicações, apesar do reduzido número de pacientes comparados.

Em relação à consolidação óssea, demonstrou-se semelhança entre os grupos. Quando avaliado o tempo de consolidação não houve diferenças significativas entre os grupos e segundo os critérios de RUSTm. Estes dados podem ter sido prejudicados devido ao pequeno número de avaliações realizadas no grupo da TFBM, uma vez que apenas três pacientes fizeram essa avaliação por raio-X no momento determinado, comprometendo a avaliação do escore de RUSTm relativo ao tempo.

Embora não tenhamos observado diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, em relação ao escore de RUSTm, notamos que houve uma tendência de aumento do escore na segunda avaliação do grupo tratado com TFBM. Contudo, o reduzido tamanho amostral foi insuficiente para afirmar quaisquer inferências neste aspecto.

Na literatura encontramos tempo de consolidação para FFAs, completas e incompletas, entre 2 e 31 meses, com uma média de 7,3 meses. Neste estudo prospectivo multicêntrico, de 2017, cerca de 24% das fraturas fixadas necessitaram de cirurgia de revisão, devido à não união ou falha do implante <sup>30</sup>.

Em outra referência citada, o tempo médio de consolidação radiológica foi de 6 meses e nenhum caso necessitou de revisão durante o tempo médio de acompanhamento de 14,6 meses <sup>45</sup>.

Em um estudo coorte retrospectivo multicêntrico da Universidade de Boston, o tempo médio de consolidação foi de 5,2 meses, mas com significativa taxa de revisão de 12% em uma média de 11 meses <sup>30</sup>.

Em recente publicação, em 2020, analisando fraturas com e sem relação com uso de BFFs, o tempo de consolidação foi significativamente associado ( $p < 0,001$ ) ao tratamento com bisfosfonatos, sendo aproximadamente duas vezes

maior em comparação aos pacientes que não receberam medicação (independentemente do tempo de tratamento). O tempo médio de cicatrização em pacientes sem consumo de bisfosfonatos foi de seis meses, enquanto, no grupo com medicação, foi de 8,5 meses, 10% desses pacientes precisaram de mais de 10 meses para cicatrizar <sup>99</sup>.

Em relação a analgesia, em revisão sistemática incluindo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) comparando a TFBM ao placebo para o tratamento de fraturas ósseas em indivíduos adultos, a TFBM parece estar associado à melhora da dor local e da função física. Sendo assim, os autores sugerem que são necessários novos ECRs para comprovar a efetividade e segurança desta intervenção e suportar sua recomendação na prática clínica <sup>100</sup>.

Alguns autores investigaram o uso da TFBM em tecidos duros, como osso, sendo que a partir de uma revisão da literatura pode-se concluir que a TFBM tem mostrado resultados positivos em reparação de tecido duro, reduzindo a dor e diminuindo o período da reparação <sup>101</sup>.

Um outro parâmetro que buscamos avaliar foram os exames laboratoriais como o hemograma, uréia e creatinina. Entre os grupos não foram verificadas diferenças estatisticamente relevantes, apenas em relação ao tempo foi verificada uma diminuição nos parâmetros de hemoglobina e, conseqüentemente, o hematócrito em 6 e 12 horas após o procedimento cirúrgico para ambos os grupos, conforme esperado devido perda sanguínea durante o procedimento cirúrgico. Também, foi verificado uma diminuição significativa no número de leucócitos para ambos os grupos ainda 6 meses após a cirurgia, provável devido a leucocitose comum nas ocorrências de traumas ou fraturas, identificada no pré operatório.

A TFBM possui efeitos já demonstrados nos tecidos humanos e de animais. Os efeitos primários na presença da luz sugerem serem dependentes da absorção mediada por cromóforos. Os secundários, após a irradiação, são cascatas de reações desencadeadas após a absorção, com melhora do metabolismo celular. Estudos mostram que a radiação com TFBM tem a finalidade de promover a aceleração e estimulação da osteogênese em ossos longos <sup>102</sup>.

Já que os parâmetros mais utilizados se situam nas fluências baixas, acredita-se que doses elevadas poderiam inibir e prejudicar o processo de reparo

<sup>103</sup>, entretanto diversos estudos têm apontado o uso de doses elevadas e obtendo resultados positivos no processo de reparação seja ele analisado histologicamente ou biomecanicamente <sup>104, 105</sup>.

Características clínicas dos pacientes interferem na ação do laser, como tipo de tecido e sua localização, profundidade ou distância do spot até o foco de atuação, tipos de tecidos intermediários (tecidos moles, ósseo, conjuntivo, pele, mucosa, tecido muscular, tecido articular). Também a cor da pele, distribuição de tecido adiposo, condições sistêmicas e características do tecido a ser irradiado (tecido-alvo):

A distância do tecido realmente irradiado ao tecido-alvo, nem sempre superficial ou em íntimo contato com o laser, faz necessário ajuste de dose, para chegar à quantidade de energia necessária e promover efeito desejado.

O comprimento de onda no espectro invisível, infra vermelho (720-980nm), é ideal para modulação da inflação (dor, edema), mas também normalmente escolhido para estimulação óssea através da TFBM, pela ação mais profunda e pelo maior poder de penetração para atravessar as partes moles, quando tradicionalmente aplicado via percutânea, e por ser um laser amplamente utilizado, seguro e de simples aplicação <sup>103, 104</sup>.

Tanto a luz visível vermelha, quanto a infravermelha, podem ser absorvidas por diferentes componentes da cadeia respiratória celular, como os cromóforos no citocromo C oxidase ou porfirinas, o que resulta no aumento da produção de ATP celular e na produção de espécies reativas de oxigênio ou radicais superóxido.

Quando a TFBM é utilizada no espectro eletromagnético visível, (620-690nm), vermelho no caso, existe uma fotobioestimulação inicial na mitocôndria, a qual ativa uma cadeia de eventos biológicos, ideal para regeneração óssea e cicatrização tecidual <sup>69</sup>.

No nosso caso, optamos pelo uso do laser vermelho pela referenciada ação reparadora, por acreditarmos na melhor ação deste espectro na consolidação óssea, e justamente por podermos atuar diretamente no tecido alvo, pela técnica intramedular transoperatória, desprezando a frequente limitação deste comprimento de onda por ser de ação mais superficial e baixa penetração tecidual.

As fluências utilizadas no nosso estudo estão dentro dos parâmetros sugeridos na literatura para promoção dos efeitos terapêuticos responsáveis pela reparação <sup>102</sup>.

É importante ressaltar que a falta de padronização dos protocolos de uso da TFBM, principalmente em relação à dosimetria de irradiação, incluindo variações no comprimento de onda utilizado, fluência, densidade de potência e estrutura pulsada, fazem com que tenhamos uma heterogeneidade de resultados na literatura e torna difícil a comparação entre os estudos avaliados, bem como aprimoramento da técnica <sup>103</sup>.

Apesar de ainda pouco acessível e difundida a nível mundial, a técnica deste estudo piloto, via intramedular transoperatória com uso de fibra estéril longa, por atuar diretamente no foco ósseo e no tecido alvo, poderá trazer melhores possibilidades de controlar os efeitos em diferentes tipos de pacientes, comparar resultados e desfechos clínicos, facilitando a padronização das dosimetrias e o mecanismo de aplicação.

Nosso estudo é o primeiro prospectivo a avaliar o uso clínico da TFBM em fraturas do fêmur. Também não encontramos na literatura nenhuma evidência ou referência de equipamento ou técnica, que utilize o laser ou quaisquer técnicas de TFBM transoperatória diretamente em ossos fraturados, e durante o momento cirúrgico, sendo este um estudo piloto inovador.

O estudo de reparação óssea com uso de terapia de laser de baixa potência abordou a influência no processo de reparo ósseo e 95% dos autores estudados obtiveram efeito positivo enquanto apenas 5% apresentaram efeitos nulos. Após o uso a regeneração óssea ocorreu em 60% dos artigos analisados, a prevenção da perda óssea em 3%, o estímulo da proliferação celular em 3%, em 5% o aumento da resistência mecânica, em 13%, a aceleração da consolidação de fraturas, 10% e o aumento da ósteo-integração e em 3% ocorreram o estímulo de fatores de crescimento e produção de colágeno <sup>106</sup>.

Com relação ao tipo de laser, grande parte dos autores utiliza comprimentos de onda na região do vermelho e do infravermelho, sendo que o laser de diodo é o mais frequentemente utilizado (>70%), seguido do laser de hélio-neônio, o que está de acordo com Karu, em 1989 <sup>68</sup>.

Os chamados “mecanismos mitocondriais” da TFBM, termo amplamente utilizado nos últimos anos para os mecanismos moleculares e celulares de ação

da luz, conforme também referida por Karu<sup>68</sup>, afirma que o cromóforo receptor para os efeitos da fotobiomodulação é a citocromo c oxidase<sup>107</sup>.

Observa-se na literatura uma grande variedade de protocolos de TLBP no reparo ósseo com relação ao tipo de laser utilizado, metodologia e dosimetria, dificultando a comparação entre os mesmos. Geralmente avalia-se a ação da TLBP em organismos diferentes, sob o risco de efeito sistêmico.

Através de revisão da literatura pode-se concluir que a TFBM modifica positivamente e significativamente a regeneração óssea e a consolidação de fratura, acelera a proliferação celular e aumenta a ósteo-integração de implantes e sua resistência mecânica<sup>102</sup>.

Na conclusão de uma pesquisa publicada em 2012, com laser ASGA 904nm, na reparação óssea de fraturas em cobaias, demonstrou-se que a terapia laser de baixa potência apresentou resultado positivo no processo de reparo ósseo de fratura na tíbia de ratos, aumentando a força máxima suportada pelo grupo tratado com dose de 15J/cm<sup>2</sup>. Foi observado também que a dose de 10J/cm<sup>2</sup> não se mostrou eficaz em acelerar o processo de reparo ósseo em fraturas, evidenciando que o reparo ósseo tecidual é dose-dependente, e que doses mais altas parecem ser mais eficazes para estimular o processo de reparo ósseo<sup>108</sup>.

Em estudo de 2015, concluiu-se que a TFBM desempenha um papel importante no aumento da formação do tecido ósseo, o que é relevante para a consolidação da fratura. A TFBM pode, portanto, ser indicada como uma ferramenta terapêutica adjuvante na prática clínica para o tratamento ou recuperação de lesões por não união<sup>109</sup>.

A partir da revisão da literatura realizada em estudos pré-clínicos e clínicos foi verificado um total de 39 estudos, sendo 36 em modelos animais e 3 clínicos. Em relação aos estudos em animais, foram realizados a maior parte em ratos, alguns utilizando grupos de animais diabéticos e animais saudáveis e alguns estudos em coelhos. Destes 36, somente 4 estudos relataram que não houve melhora com a TFBM, seja por não acelerar o processo de reparação inicial ou final, não denotar formação de calo ósseo, nem redução do tempo de reparo ósseo ou não apresentar neoformação óssea, nem melhora das propriedades biomecânicas (Anexo IV).

Os 32 estudos pré-clínicos que avaliaram a TFBM concluíram que a terapia pode contribuir para reparação óssea de maneira isolada ou associado a enxertos ósseos. Sua combinação com agentes anti-osteoporóticos adequados e/ou suporte ósseo pode reverter os efeitos prejudiciais da osteoporose. Alguns autores relataram o incremento da neoformação óssea, quando a TFBM foi associada ao ultrassom pulsado de baixa intensidade. Os estudos, também, relatam uma melhora em tecidos duros e moles, apresentando aumento na osteogênese e epitelização, quando comparado ao grupo controle, bem como organização do osso neoformado e incremento da expressão de marcadores osteogênicos (BMP-2, BMP-9, RUNX-2). Contribuindo para os efeitos positivos da TFBM foi verificado a maior proliferação dos fibroblastos e angiogênese e diminuição da resposta inflamatória. Também, foram verificados que com o uso da TFBM obteve-se a elevação da estabilidade dos implantes, com maior fixação de implantes ósseos e ativação osteoblástica<sup>101,110-147</sup>.

Alguns autores relataram que a dose mais alta, cerca de 6300 J/cm<sup>2</sup> apresenta maior eficácia na neoformação óssea em especial nos estágios iniciais ou no osso recém-formado<sup>130</sup>.

A Tabela descritiva destes estudos, está no Anexo I – Quadro 2.

Considerando os resultados dos estudos revisados, o efeito positivo da TFBM no local da fratura parece ser óbvio. No entanto, não existe um protocolo padrão para irradiação do laser por via intramedular óssea, particularmente em ossos longos. Também não há consenso, entre os estudos publicados, sobre a dosimetria, duração, número de doses ou repetições, ou mesmo associações de técnicas (como ILIB: laser irradiado transvascular - sublingual), podendo favorecer a reparação tecidual, consolidação, analgesia e melhor recuperação funcional.

Em nosso estudo, realizamos apenas uma única aplicação da TFBM intraóssea, durante o procedimento cirúrgico, em apenas 2 pontos da fratura.

Mesmo com uma única aplicação, e dosimetria inexistente em outros estudos e protocolos da literatura, contudo, fomos capazes de promover resultados satisfatórios na cicatrização, na recuperação funcional e na consolidação das FFAs.

A viabilidade, a facilidade do método, e a técnica de uso da TFBM óssea intramedular transoperatória, com fibra longa e estéril, demonstrado nesse

estudo, estimula seu uso "*in loco*", diretamente no foco da fratura e da consolidação. Esta técnica, que além de possibilitar nova via de aplicação, evita perda e dissipação de energia, facilitando cálculos para aplicação de dosimetria uniforme e coerente, na busca de resultados comparativos e reprodutibilidade, em busca de melhores resultados. Minimizar o número de fatores que podem afetar a aplicação da TFBM trará mais consistência aos estudos.

Sugerimos técnicas de TFBM que abordam diretamente o foco alvo do tratamento, sem tecidos intermediários, para aproveitar diretamente toda energia dispendida.

Devido à heterogeneidade dos protocolos de TFBM, buscamos uma inovação com o uso intramedular transoperatório, ou seja, diretamente no foco da fratura e da consolidação, minimizando as perdas energéticas teciduais intermediárias e buscando resultados melhores no uso da TFBM, com o menor número de interferentes possíveis.

Consideramos que a possibilidade de alterações na dosagem, no número e tempo de aplicação, e mesmo aliar outras técnicas de Fotobiomodulação, nos encoraja a estudar melhor esta técnica.

## 8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O número de fraturas atípicas anuais vem diminuindo em nossas estatísticas. Apesar de ideal para intervenções técnicas que visem modificar evolução da doença e melhorar resultados, por serem patologias com aumentado índice de complicações, todavia tem sido cada vez mais infrequentes em nosso serviço especializado em idosos, principalmente pelo melhor manejo da osteoporose e dos seus tratamentos.

É importante ressaltar que durante período de pandemia do coronavírus (Covid-19), a inclusão e o seguimento dos pacientes foram extremamente prejudicados.

O tempo de acompanhamento, rotina de visitas e exames foram muito alterados devido a Covid-19, principalmente pelos pacientes do estudo serem do grupo de risco para complicações, pela idade e por comorbidades. Conforme orientações do Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde, o isolamento social se tornou prioridade e impeditivo ao seguimento ideal programado.

O pequeno número de pacientes incluídos reflete um poder estatístico reduzido, embora, no geral, nossas técnicas cirúrgicas e manejo perioperatório tenham se mostrado bem sucedidos. A ocorrência de FFA é relativamente rara e o manejo bem sucedido das terapias de osteoporose, bem como a intervenção em pré fraturas, torna eficiente a prevenção dessas fraturas atípicas. Um outro fator limitante foi a perda de seguimento ideal de dois pacientes, devido pandemia do coronavírus (COVID-19), recomendando aos idosos permanecerem isolados e o medo da própria pandemia e complicações envolvidas neste grupo mais acessível a morbidade, impedindo retornos ambulatoriais.

A questão da disponibilidade das fibras de TFBM devido ao seu custo, também, é fator relevante na realização de estudos semelhantes.

## 9. CONCLUSÕES

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na adição da TFBM intramedular óssea transoperatória, em mulheres idosas com FFAs, nos parâmetros avaliados entre os grupos: Tempo para consolidação óssea, cicatrização tecidual, exames laboratoriais, consolidação óssea segundo escore de RUSTm, tempo de recuperação, bem como retorno à carga parcial e/ou total.

Embora não tenhamos observado estatisticamente diferença entre os grupos, em relação a consolidação objetiva, notamos que houve uma tendência de elevação do escore de RUSTm, na segunda avaliação do grupo tratado com TFBM. Entretanto, o reduzido tamanho amostral foi insuficiente para afirmar quaisquer inferências neste aspecto.

Pelos resultados ainda não comprovados neste protocolo sugerido, e pelas poucas evidências clínicas da literatura, muitas questões ainda não estão totalmente respondidas e estudos futuros que objetivem novas avaliações da relação da TFBM com o reparo ósseo são fundamentais, e devem ser estimulados com emprego da técnica intramedular, que é rápida e fácil tecnicamente.

## Referências Bibliográficas

1. Rebelatto JR, Calvo JI, Arejuela JR, Portillo JC. Influência de um programa de atividade física de longa duração sobre a força muscular manual e a flexibilidade corporal de mulheres idosas. *Rev Bras Fisioter.* 2006; 10(1): 127-32.
2. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>. Acesso em: 10 de outubro de 2018.
3. De Jong N, A Paw MJMC, De Groot LCPG ML, De Graaf C, Kok F J, et al. Functional biochemical and nutrient indices in frail elderly people are partly affected by dietary supplements but not by exercise. *J Nutr.* 1999; 129: 2028-36.
4. Gawryszewki VP, Jorge MHPM, Koizumi MS. Mortes e internações por causas externas entre idosos no Brasil: o desafio de integrar a saúde coletiva e atenção individual. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(1): 97-103.
5. Stavros CM. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2000; 21(2): 115–137.
6. World Health Organization (WHO). Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis: report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland. 2000.
7. Minisola S, Cipriani C, Occhiuto M, Pepe J. New anabolic therapies for osteoporosis. *Intern Emerg Med* 2017;12(07):915–921.
8. Akkawi I, Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints* 2018,6(2): 122-127.
9. Moraes LFS, da Silval EV, Silval DAS, de Paula AP. Gastos com o tratamento da osteoporose em idosos do Brasil (2008 – 2010): análise dos fatores associados. *Ver Bras Epidemiol* 2014; 719-734
10. Kharwadkar, N., Mayne B, Lawrence JE, Khanduja V. Bisphosphonates and atypical subtrochanteric fractures of the femur. *Bone & joint research,* 2017. 6(3): 144-153.

11. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud JC, et al. Risk Factors for Hip Fracture in White Women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-774.
12. Kondo A, Zierler BK, Hagino H. The timing of hip fracture surgery and mortality within 1 year: A comparison between the united states and japan. *orthopaedic nursing*. 2011;30(1):54-61.
13. Nguyen HH, van de Laarschot, Verkerk AJMH, Milat F, Zilikens MC, Ebeling PR. Genetic Risk Factors for Atypical Femoral Fractures (AFFs): A Systematic Review. *JBMR Plus*, 2018. 2(1): 1-11.
14. Larsen MS, Schmal H. The enigma of atypical femoral fractures: A summary of current knowledge. *EFORT open reviews*, 2018. 3(9): 494-500.
15. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 2011; 305(8):783–9.
16. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in incidence of subtrochanteric fragility fractures and bisphosphonate use among the US elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res*. 2011; 26 (3): 553–60.
17. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*. 2009; 20(8): 1353–62.
18. Dell R, Greene D, Ott S, Silverman S, Eisemon E, Funahashi T, et al. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *ASBMR 2010 Annual Meeting*, Toronto, Canada, 2010.
19. Isaacs JD, Shidiak L, Harris IA, Szomor ZL. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(12): 3384–92.
20. Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *New Engl J Med*. 2011; 364(18): 1728–37.
21. Rachkidi RE, Sari-Leret ML, Wolff S. Atypical bilateral pedicle fracture in long-term bisphosphonate therapy. *Spine*. 2011; 36(26):E1769-73.
22. Wernecke G, Namdari S, DiCarlo EF, Schneider R, Lane J. Case report of spontaneous, nonspinal fractures in a multiple myeloma patient on long-term pamidronate and zoledronic acid. *HSS J*. 2008; 4 (2):123–7.

23. Puhaindran ME, Farooki A, Steensma MR, Hameed M, Healey JH, Boland PJ. Atypical subtrochanteric femoral fractures in patients with skeletal malignant involvement treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(13):1235–42.
24. Whyte, MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(6): 1132–4.
25. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone.* 2000; 27(5):687–94.
26. Rodrigues RM. Fraturas atípicas do fêmur associadas ao uso de bifosfonatos. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel, 2016. Dissertação de Mestrado em Medicina.
27. Aspenberg P. Atypical fractures, a biased perspective. *Injury Int J Care Injured* 2015;47:1-28.
28. Watts, N.B., Postmenopausal Osteoporosis: A Clinical Review. *J Womens Health (Larchmt)*, 2018. 27(9): 1093-1096.
29. Petros RSB, Ferreira PEV, Petros RSB. Influência das fraturas do fêmur proximal na autonomia e mortalidade dos pacientes idosos submetidos a osteossíntese com haste cefalomedular. *Rev Bras Ortopedia*, 2017.
30. Koh A, Guerado E, and Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment. *The Bone & Joint Journal* 2017; 99-B:3: 295-302.
31. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzi P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone.* 2001; 29(2): 185–91.
32. Chun-Man M, Man-Hong C, Wah-Bong W. Surgical Difficulties and Complications in the Treatment of Bisphosphonate-related Proximal Femur Fractures. *Journal of Orthopaedics, Trauma and Rehabilitation.* 2015; 19: 83-8.
33. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al., Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2014; 29:1-23.

34. Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, Kleimeyer JP, Lane JM. Atypical Femoral Fractures: What Do We Know About Them? *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95:e8(1-13).
35. Radominski SC, Bernardo W, de Paulac AP, Albergaria B, Moreira C, Fernandes CE, et al., Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(S2):S452–S466.
36. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone.* 2010; 47:169–180.
37. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(6): 1095–1102.
38. Koizumi MT, Toda GK. Impending Atypical Femoral Fracture in Patients With Medullary Thyroid Cancer With Skeletal Metastasis Treated With Long-term Bisphosphonate and Denosumab. *Clin Nucl Med.* 2017. 42(6): p. 463-464.
39. Lee CH, Son SH, Hong CM, Jeong JH, Jeong SY, Lee S, et al., Prevalence and Risk Factors of Atypical Femoral Fracture Bone Scintigraphic Feature in Patients Experiencing Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018. 52(4): p. 311-317.
40. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell, R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12): 5258–65.
41. Chang-Wug O, Jong-Keon O, Ki Chul P, Joon-Woo K, Yong-Cheol Y. Prophylactic Nailing of Incomplete Atypical Femoral Fractures. *The Scientific World Journal.* 2013. 1-5.
42. Giannoudis PV, Ahmad MA, Mineo GV, Tosounidis TI, Calori GM, Kanakaris NK. Subtrochanteric fracture non-unions with implant failure managed with the "Diamond" concept. *Injury.* 2013;44 Suppl 1: S76-S81.
43. Amanat N, Brown R, Bilston LE, Little DG. Uma dose sistêmica única de pamidronato melhora o conteúdo mineral ósseo e acelera a restauração da força em um modelo de rato de reparo de fratura. *J Orthop Res* 2005; 23:1029-1034.

44. Perren SM. Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J Bone Joint Surg Br.* 2002;84(8):1093-1110.
45. Golsorkhtabaramiri M , Inderjeeth CA. Management Challenges in Atypical Femoral Fractures: A Case Report. *Ann Geriatr Med Res.* 2020;24(1):50-54.
46. Bogdan Y, Tornetta P, Einhorn TA, Guy P, Leveille L, Robinson J, et al., Healing Time and Complications in Operatively Treated Atypical Femur Fractures Associated With Bisphosphonate Use: A Multicenter Retrospective Cohort. *J Orthop Trauma.* 2016 Apr;30(4):177-81.
47. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al., Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research,* 2014. 29(1): p. 1-23.
48. Park, Y.C., et al., Intramedullary Nailing for Atypical Femoral Fracture with Excessive Anterolateral Bowing. *J Bone Joint Surg Am,* 2017. 99(9): p. 726-735.
49. Saygun I, Karacay S, Serdar M, Ural AU, Sencimen M, Kurtis B. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers in Med Science.* 2008; 23(2): 211-15.
50. Neto JSH, Dias C, Almeida JDB. Características epidemiológicas e causas da fratura do terço proximal do fêmur em idosos. *Rev Bras Ortop.* 2011; 46(6): 660–7.
51. Borger RA, Leite FA, de Araújo RP, Pereira TFN, Queiroz RD. Avaliação prospectiva da evolução clínica, radiográfica e funcional do tratamento das fraturas trocântéricas instáveis do fêmur com haste cefalomedular. *Rev Bras Ortop.* 2011; 46(4): 380-9.
52. Bonifacio L, Syson P. Construct Failure in an Atypical Femoral Fracture treated with Intramedullary Nailing: A Case Report. *Malays Orthop J,* 2014. 8(1): p. 82-4.
53. Arakawa S, Saito M, Kubota M, Suzuki H, Tsuchida S, Hashimoto K, et al., Applying low-intensity pulsed ultrasounds (LIPUS) to a zoledronate-associated atypical femoral shaft fracture without cessation of zoledronate

therapy for 3 years follow up: a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2015. 12(3): p. 269-72.

54. Tsuchie H, Miyakoshi N, Iba K, Kasukawa Y, Dohke T, Kosukegawa I, et al., The effects of teriparatide on acceleration of bone healing following atypical femoral fracture: comparison between daily and weekly administration. *Osteoporos Int*, 2018. 29(12): p. 2659-2665.

55. Yeh WL, Su C, Chang C, Chen C, Fu T, Chen L, et al., Surgical outcome of atypical subtrochanteric and femoral fracture related to bisphosphonates use in osteoporotic patients with or without teriparatide treatment. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017. 18(1): p. 527.

56. Claes L, Willie B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2007; 93(n.1-3): 384-98.

57. Tang X, Chai, B. Effect of CO2 laser irradiation on experimental fracture healing: a transmission electron microscopic study. *Lasers in Surgery and Medicine*. 1986; 6: 346-52.

58. Liu X, Lyon R, Meier HT, Thometz J, Haworth ST. Effect of lower-level laser therapy on rabbit tibial fracture. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2007;25(6): 487-94.

59. Al-Habib M, Salman M, Faleh F, Al-Ani IM. Histological observation related to the use of laser and ultrasound on bone fracture healing. *The International Medical Journal Malaysia*. 2011; 10(2): 29-35.

60. Santana-Blank L, Rodríguez-Santana E, Santana-Rodríguez KE, Reyes H. Quantum Leap” in Photobiomodulation Therapy Ushers in a New Generation of Light-Based Treatments for Cancer and Other Complex Diseases: Perspective and Mini-Review. *Photomed Laser Surg*. 2016; 34(3): 93-101.

61. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2000; 26(3), 282-291.

62. Fa'varo-PÍPI E, Feitosa SM, Ribeiro DA, Bossini P, Oliveira P, Parizotto NA, et al. Comparative study of the effects of low-intensity pulsed ultrasound and low-level laser therapy on bone defects in tibias of rats. *Lasers in Med Science*. 2010; 25(5):727-32.

63. Chavantes MC, Tomimura S. Fundamentos do laser. In: Chavantes MC, ed. *Laser em bio-medicina: princípios e prática*. 2009. São Paulo: Atheneu.

64. Zagatto AM. Effects of low-level laser therapy on performance, inflammatory markers, and muscle damage in young water polo athletes: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016; 31(3): 511-21.
65. Garcez AS, Ribeiro MS, Núñez SC. *Laser de baixa potência: princípios e aplicações clínicas na odontologia.* Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
66. Anders JJ, Lanzafame RJ, Arany PR. Low-level light/laser therapy versus photobiomodulation therapy. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33(4):183-184.
67. Chavantes MC, Jatene A. Aplicação do laser na área cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 1990 ; 54( ja 1990): 63-68.
68. Karu TI. Photobiological fundamentals of low power laser therapy. *IEEE Journal Quantum Electronics QE-23.* 1987., v.10, p.1703-1717.
69. Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Lasers Life Sci,* 1988.v.2, n.1, p.53-74.
70. Em M, Chaves A, Piancastelli CC. "Effects of low-power terapia de luz na cicatrização de feridas," *A. Bras. Dermatol.,* vol. 89, no. 4, pp. 616-623, 2014.
71. Parenti SC, Tschon M, Sartori M, Visani A, Aroni E, Fini M, et al. Evidence from systematic reviews on photobiomodulation of human bone and stromal cells: Where do we stand? *Archives of Biochemistry and Biophysics* 685. 2020.
72. McGuff PE, Deterling RA Jr, Gottlieb LS. Tumoricidal effect of laser energy on experimental and human malignant tumors. *The New England journal of medicine.* 1965; 273:490–492.
73. Hamblin MR. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *J Biophotonics.* 2016 December ; 9(11-12): 1122–1124.
74. Nagata MJ, Santinoni CS, Pola NM, de Campos N, Messoria MR, Bomfim SR, et al. Bone marrow aspirate combined with low-level laser therapy: a new therapeutic approach to enhance bone healing, *J. Photochem. Photobiol. B* 121 (2013 Apr 5) 6–14.
75. Khadra M, Lyngstadaas SP, Haanaes HR, Mustafa K. Effect of laser therapy on attachment, proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells cultured on titanium implant material, *Biomaterials* 2005; 26 (17): 3503–3509.
76. Santinoni CS, Oliveira HFF, Batista VES, Lemos CAA, Verri FR. Influence of low-level laser therapy on the healing of human bone maxillofacial defects: A

systematic review. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*. 2017;169: 83–89.

77. Nicola RA, Jorgetti V, Rigau J, Pacheco MT, dos Reis LM, Za'ngaro RA. Effect of low-power GaAlAs laser (660 nm) on bone structure and cell activity: an experimental animal study. *Lasers in Medical Science*. 2003; 18(2): 89-94.

78. de Oliveira AM, Castro-Silva II, de Oliveira Fernandes GV, Melo BR, Alves ATNN, Silva Júnior A, et al. Effectiveness and acceleration of bone repair in critical-sized rat calvarial defects using low-level laser therapy. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2014; 4: 61-67.

79. Oliveira P, Sperandio E, Fernandes KR, Pastor FA, Nonaka KO, Renno, A. Comparison of the effects of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound on the process of bone repair in the rat tibia. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2011; 15(3): 200-5.

80. Shakouri SK, Soleimanpour J, Salekzamani Y, Oskuie MR. Effect of low-level laser therapy on the fracture healing process. *Lasers in Med Science*. 2010; 25(1):73-7.

81. Pinheiro ALB, Almeida PF, Soares LGP. Princípios fundamentais dos lasers e suas aplicações, In: *Biotecnologia Aplicada à Agro&Indústria - Vol. 4*. São Paulo: Blucher, 2017. p. 815 -894.

82. Ettinger ., Stuenkel CA, Schnatz PF. Menopause practitioner perspective on the American Society of Bone and Mineral Research Task Force report on atypical femoral fracture. *Menopause*, 2013. 20(10): p. 1092-7

83. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of Photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017; 4(3): 337–61.

84. Khadra M, Kasem N, Haanæs HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004; 97(5): 693-700.

85. Chawla K. Biostimulation: Healing Through Light. *J Dent Forecast*. 2018; 1(1): 1007.

86. Casalechi VL, Casalechi HL, Sonnewend D, Nicolau RA. O uso da Fotobiomodulação na reparação óssea. Disponível em: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2007/trabalhos/saude/epg/EPG0020\\_0\\_03O.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/saude/epg/EPG0020_0_03O.pdf) XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro

Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. Acesso em: 10 de outubro de 2018.

87. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10): 2359–2381.
88. Popp KL, Caksa S, Martinez-Betancourt A, Yuan A, Tsai J, Yu EW, et al. Cortical bone material strength index and bone microarchitecture in postmenopausal women with atypical femoral fractures. *J Bone Miner Res.* 2018; 34(1): 75-82.
89. Mackey A, Gass S. Common data collection measures. Second language research: methodology and design. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2005. p. 43-99.
90. Canhota C. Qual a importância do estudo piloto? In: Silva EE (Org.). *Investigação passo a passo: perguntas e respostas para investigação clínica.* Lisboa: APMCG, 2008. p. 69-72.
91. Bailer, Cyntia; Tomitch, Leda Maria Braga & D'Ely, Raquel Carolina Souza. Planejamento como processo dinâmico: a importância do estudo piloto para uma pesquisa experimental em linguística aplicada. *Revista Intercâmbio*, v. XXIV: 129-146, 2011. São Paulo: LAEL/PUCSP.
92. Ma CM, Cheung MH, Wong WB. Surgical difficulties and complications in the treatment of Bisphosphonate-related proximal femur fractures. *J Orthop, Trauma and Reh.* 2015; 19 (2):83-88.
93. Kooistra BWB, Dijkman BG, Busse JWDC, Sprague S, Schemitsch EH, Bhandari M. The Radiographic Union Scale in Tibial Fractures: Reliability and Validity, *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2010; 24:S81-S86.
94. Rosenfeld LG, Malta DC, Szwarcwald CL, Bacal NS, Cuder MAM, Pereira CA, et al. Valores de referência para exames laboratoriais de hemograma da população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. *Ver Bras Epidemiol* 2019; 22(Suppl 2). 1-13.
95. Malya DC, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, de Aguiar LK, de Almeida WS, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Ver Bras Epidemiol.* 2019; 22(Suppl 2) 1-13.

96. Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, Peck V, Tejwani NC. Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate associated complete femur fractures treated with IM nails. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472(9):2728-34.
97. Prasarn ML, Ahn J, Helfet DL, Lane JM, Lorich DG. Bisphosphonate-associated femur fractures have high complication rates with operative fixation. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(8):2295-301.
98. Kang JS, Won YY, Kim JO, Min BW, Lee KH, Park KK, et al. Atypical femoral fractures after anti-osteoporotic medication: a Korean multicenter study. *Int Orthop* 2014;38(6):1247-53.
99. Felberg RV, Bassani R, Pereira GKR, Bacchi A, Silva-Sousa YTC, Gomes EA, et al. Possibilidades restaurativas usando cerâmica de zircônia para coroas unitária. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* Volume 2, Issue 11 (2020), Page 12-23. .
100. Casalechi, V L, Casalechi H L, Sonnewend D, Nicolau RA.O uso da fotobiomodulação na reparação óssea (revisão da literatura). XI Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba. 2018: 1841-1844
101. Atasoy KT, Korkmaz YT, Odaci E, Hanci H. The efficacy of low-level 940 nm laser therapy with different energy intensities on bone healing. *Braz. Oral Res.* 2017;31:e7
102. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zângaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the Low Level Laser Therapy on Cultured Human Gingival Fibroblasts Proliferation Using Different Irradiance and Same Fluence. *Lasers Surg Med*, 29:179-184, 2001.
103. Pires-Oliveira DA, Oliveira RF, Amadei SU, Pacheco-Soares C, Rocha RF. Laser 904 nm action on bone repair in rats with osteoporosis .*Osteoporos Int.* v.12, p.2109-14, 2010.
104. Bossini OS, Renno AC, Ribeiro DA, Fangel R, Ribeiro AC, Lahoz M, Parizotto NA. Low level laser therapy (830nm) improves bone repair in osteoporotic rats: similar outcomes at two different dosages. *Exp Gerontol.* V.47, p.136-42, 2012.
105. Tajali BS, Macdermid JC, Houghton P, Grewal R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* v.4, 2010

106. Bittencourt RAN, de Oliveira MA. São José dos Campos-SP. Universidade do Vale do Vale do Paraíba (UNIVAP), Programa de Pós-Graduação Mestrado em Engenharia Biomédica. 2018.
107. Hamblin MR. Introdução aos estudos experimentais e clínicos usando terapia a laser de baixo nível (luz) (LLLT) *Lasers Surg. Med.* 2010; 42 : 447–449.
108. Léo JA, Cunha A, Oliveira EF, Prado RP. Efeito do laser de baixa potência (ASGA 904 nm) na reparação óssea de fraturas em ratos. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(2):235-40.
109. Sella VRG, do Bomfim FRC, Machado PCD, Morsoleto MJMS, Chohfi M, Plapler H. Efeito da terapia a laser de baixa potência no reparo ósseo: um estudo experimental controlado randomizado. *Lasers Med Sci.* 2015; 30, 1061–1068.
110. Jonasson HT, Zancan R, Azevedo LO, Fonseca AC, da Silva MC, Giovanini AF, et al. Effects of low-level laser therapy and platelet concentrate on bone repair: Histological, histomorphometric, immunohistochemical, and radiographic study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2017; 45(11):1846-1853.
111. Mostafavinia, Ahadi R, Abdollahifar M, Ghorishi SK, Jalalifirouzkouhi A, Bayat M. 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. *Photomed Laser Surg.* 2017 Oct;35(10):520-529.
112. Rosa CB, Habib FAL, de Araújo TM, dos Santos JN, Cangussu MCT, Barbosa AFS, et al. Laser and LED phototherapy on midpalatal suture after rapid maxilla expansion: Raman and histological analysis. *Lasers Med Sci* 2017; 32:263–274
113. Sarvestani FK, Dehno NS, Nazhvani SD, Bagheri MH, Abbasi S, Khademolhosseini Y, Gorj I. Effect of low-level laser therapy on fracture healing in rabbits Effect of low-level laser therapy on fracture healing in rabbits. *Laser Therapy.* 2017; 26.3: 189-193.
114. Acar AH, Yolcu U, Altındiş S, Gül M, Alan H, Malkoç S. Bone regeneration by low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy in the rabbit calvarium. *Arch Oral Biol.* 2016;61:60-5.

115. Bosco AF, Faleiros PL, Carmona LR, Garcia VG, Theodoro LH, de Araujo NJ, et al. Effects of low-level laser therapy on bone healing of critical-size defects treated with bovine bone graft. *J Photochem Photobiol B*. 2016;163:303-10.91
116. Noda M, Aoki A, Mizutani K, Lin T, Komaki M, Shibata S, et al. High-frequency pulsed low-level diode laser therapy accelerates wound healing of tooth extraction socket: An in vivo study. *Lasers Surg Med*. 2016;48(10):955-964.
117. Ömür D, Sindel A, Havva TS, Esra Y, Sinan A, Sinan T. The Comparison of the Efficacy of Blue Light-Emitting Diode Light and 980-nm Low-Level Laser Light on Bone Regeneration. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016 27(8): 2185-2189.
118. Medalha CC, Santos ALYS, Veronez SO, Fernandes KR, Magri AGP, Renno ACM. Low level laser therapy accelerates bone healing in spinal cord injured rats *J Photochem Photobiol B*. 2016;159:179-85
119. Tim CR, Bossini PS, Kido HK, Malavaz I, Kress MRVZ, Carazzolle MF, et al. Low-level laser therapy induces an upregulation of collagen gene expression during the initial process of bone healing: a microarray analysis. *Journal of Biomedical Optics*. 2016, 21(8).
120. Monea A, Beresescu G, Tibor M, Popsor S, Antonescu DM. Bone healing after low-level laser application in extraction sockets grafted with allograft material and covered with a resorbable collagen dressing: a pilot histological evaluation. *BMC Oral Health*. 2015;15:134
121. Briteño-Vázquez M, Santillán-Díaz G, González-Pérez M, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Plaza-Manzano G, Romero-Franco N. Low power laser stimulation of the bone consolidation in tibial fractures of rats: a radiologic and histopathological analysis. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):333-8.
122. do Nascimento MF, de Almeida BM, Cunha JLS, Valois RBV, Pinheiro JC, Ribeiro MAG, et al. Improvement of bone repair in diabetic rats subjected to 780 nm low-level laser therapy. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2015;30(10):660-67.
123. Fekrazad R, Ghuchani MS, Eslaminejad MB, Taghiyar L, Kalhori KAM, Pedram MS, et al. The effects of combined low level laser therapy and mesenchymal stemcells on bone regeneration in rabbit calvarial defects. *urnal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2015; 151:180–185.

124. Romao MMA, Marques MM, Cortes ARG, Horliana ACRT, Moreira MS, Lascala CA. 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*. 2015; 44(12): 1521-1528
125. Sella VR, do Bomfim FR, Machado PC, da Silva Morsoleto MJ, Chohfi M, Plapler H. Effect of low-level laser therapy on bone repair: a randomized controlled experimental study. *Lasers Med Sci*. 2015;30(3):1061-8.
126. 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 15(3):308–314.
127. Marques L, Holgado LA, Francischone LA, Ximenez JPB, Okamoto R, Kinoshita A. New LLLT protocol to speed up the bone healing process—histometric and immunohistochemical analysis in rat calvarial bone defect. *Lasers Med Sci*. 2015 30:1225–1230.
128. Akyol UK, Sipal S, Demirci E, Gungormus M. The influence of low-level laser therapy with alendronate irrigation on healing of bone defects in rats. *Lasers Med Sci*. 2015;30(3):1141-6
129. Altan AB, Bicakci AA, Avunduk MC, Esen H. The effect of dosage on the efficiency of LLLT in new bone formation at the expanded suture in rats. *Lasers Med Sci*. 2015 30(1):255-62.
130. Gomes FV, Mayer L, Massotti FP, Baraldi CE, Ponzoni D, Webber JBB, et al. Low-level laser therapy improves peri-implant bone formation: resonance frequency, electron microscopy, and stereology findings in a rabbit model. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(2):245-251
131. Chang W, Wu J, Wang H, Jiang J. Therapeutic Outcomes of Low-Level Laser Therapy for Closed Bone Fracture in the Human Wrist and Hand. *Photomedicine and Laser Surgery* 2014;32(4):212-28.
132. Coelho RCP, Zerbinati LPS, de Oliveira MG, Weber JBB. Systemic effects of LLLT on bone repair around PLLA–PGA screws in the rabbit tibia. *Lasers Med Sci* 2014;29:703–708.
133. Fangel R, Bossini PS, Renno AC, Granito RN, Wang CC, Nonaka KO et al. Biomechanical properties: effects of low-level laser therapy and Biosilicate® on tibial bone defects in osteopenic rats. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2014;12(3):271-277.

134. Garcia VG, Sahyon AS, Longo M, Fernandes LA, Junior ECG, Novaes VCN, et al. Effect of LLT on autogenous bone grafts in the repair of critical size defects in the calvaria of immunosuppressed rats. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2014 42;1196-1202.
135. Mota FC, Belo MA, Beletti ME, Okubo R, Prado EJ, Casale RV. Low-power laser therapy for repairing acute and chronic-phase bone lesions. *Res Vet Sci*. 2013;94(1):105-10
136. Park JB, Ahn SJ, Kang YG, Kim EC, Heo JS, Kang KL. Effects of increased low-level diode laser irradiation time on extraction socket healing in rats. *Lasers Med Sci*. 2015;30(2):719-26.
137. Pinto MR, dos Santos RL, Pithon MM, Araújo MT, Braga JP, Nojima LI. Influence of low-intensity laser therapy on the stability of orthodontic mini-implants: a study in rabbits. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(2):e26-30.
138. Tim CR, Pinto KN, Rossi BR, Fernandes K, Matsumoto MA, Parizotto NA, et al. Low-level laser therapy enhances the expression of osteogenic factors during bone repair in rats. *Lasers Med Sci*. 2014;29(1):147-56.
139. Korany NS, Mehanni SS, Hakam HM, El-Maghraby EMF. Evaluation of socket healing in irradiated rats after diode laser exposure (histological and morphometric studies). *Archives of Oral Biology*. 2012;57:884-891.
140. Omasa S, Motoyoshi M, Arai Y, Ejima K, Shimizu N. Low-level laser therapy enhances the stability of orthodontic mini-implants via bone formation related to BMP-2 expression in a rat model. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(5):255-61.
141. Park JJ, Kang KL. Effect of 980-nm GaAlAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study. *Lasers Med Sci*. 2012; 27:223–230.
142. Poppi RR, Da Silva AL, Nacer RS, Vieira RP, Oliveira LVF, Júnior NSF, 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 Med Sci*. 2011;26:515–522.
143. da Silva AP, Petri AD, Crippa GE, Stuani AS, Stuani AS, Rosa AL, et al. Effect of low-level laser therapy after rapid maxillary expansion on proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *Lasers Med Sci*. 2012 Jul;27(4):777-83.

144. Fávoro–Pípi E, Ribeiro DA, Ribeiro JU, Bossini P, Oliveira P, Parizotto NA, Tim C, de Araújo HSS, Renno ACM. Photomedicine and Laser Surgery. May 2011;311-317.
145. Iyomasa MM, Issa JP, de Queiróz Tavares ML, Pereira YC, Stuari MB, Mishima F, Coutinho-Netto J, et al. Influence of low-level laser associated with osteogenic proteins recombinant human BMP-2 and Hevea brasiliensis on bone repair in Wistar rats. *Microsc Res Tech.* 2012; 75(2):117-25.
146. Campanha BP, Gallina C, Geremia T, Loro RCD, Valiati R, Hübler R, et al. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2010; 365-369.
147. Maluf AP, Maluf RP, Brito Cda R, França FM, de Brito RB Jr. Mechanical evaluation of the influence of low-level laser therapy in secondary stability of implants in mice shinbones. *Lasers Med Sci.* 2010;25(5):693-8.

## ANEXOS

ANEXO I**Quadro 2- Síntese de artigos referentes a estudos *in vivo* com uso de FB como tratamento para reparo ósseo entre os anos de 2010 e 2018.**

Título do artigo/ Periódico	Primeiro autor/Ano de publicação	Objetivos	Tipo FB/ Parâmetros utilizados	Duração da pesquisa/ tratamento	Resultados/ Conclusões
The efficacy of low-level 940 nm laser therapy with different energy intensities on bone healing/ Brazilian oral research	Atasoy, K. T. /2017 <sup>101</sup>	Avaliar os efeitos do LBI (940 nm) com intensidades de energia 5 J/cm <sup>2</sup> , 10 J/cm <sup>2</sup> e 20 J/cm <sup>2</sup> na cicatrização de defeitos ósseos criados cirurgicamente em tibia de ratos	Tipo: Ga-Al-As LASER λ: 940 nm Φ: 1.5 – 6 W Fluência: 5 J/cm <sup>2</sup> - 20 J/cm <sup>2</sup>	12 dias	Aplicação do LBI em 5 J/cm <sup>2</sup> , 10 J/cm <sup>2</sup> , 20 J/cm <sup>2</sup> pode não acelerar o processo de reparação óssea tanto na fase inicial quanto final da cicatrização em defeitos criados, quando comparados com grupo controle
Effects of low-level laser therapy and platelet concentrate on bone repair: Histological, histomorphometric, immunohistochemical, and radiographic study/ Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery	Jonasson, T. H. / 2017 <sup>110</sup>	Avaliar a eficácia da terapia combinada LBI e PC (plaquetas concentradas) na cura de defeitos ósseos de tamanho crítico em ratos.	Tipo: Arsenieto de Gálio Alumínio λ: 670nm Fluência: 7,5 J / cm <sup>2</sup> , T: 1 minuto Local: região central do defeito	7 dias	Nenhuma melhora significativa na consolidação óssea foi observada após o tratamento com LBI combinado com PC. O LBI reduz a inflamação e contribui para o aumento da formação óssea. O tratamento com PC mostrou manter o tecido conjuntivo e induzir fibrose durante reparo ósseo. No entanto, LBI sozinho pode contribuir para a reparação óssea em associação com enxertos ósseos autógenos.

<p>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</p>	<p>Mostafavinia A./ 2017<sup>111</sup></p>	<p>Avaliar os efeitos da TFBM na força óssea e Unidade Hounsfield (HU) para correção de defeito ósseo em tíbias em modelo experimental de ratos com diabetes mellitus tipo I (TIDM) e osteoporose (OP) induzida por ovariectomia (OVX).</p>	<p><math>\lambda</math>: 890 nm Fluência: 1,5 J / cm<sup>2</sup> T: 1300 s</p>	<p>30 dias</p>	<p>LASER pulsado não causou efeitos benéficos na biomecânica e reparação óssea em ratos com diabetes mellitus tipo I + OVX. O LASER Pulsado+alendronato aumentou significativamente e resistência à carga alta de estresse da osteotomia parcial que foi reparado em ratos com diabetes mellitus tipo I + OVX em comparação com grupo controle. LASER sozinho ou em combinação com um agente antiosteoporótico o adequado e / ou suporte ósseo seria capaz de reverter os efeitos prejudiciais de OVX OP em ratos diabéticos.</p>
<p>Laser and LED phototherapy on midpalatal suture after rapid maxilla expansion: Raman and histological analysis</p>	<p>Rosa C.B./ 2017<sup>112</sup></p>	<p>O objetivo deste estudo foi analisar o efeito de Laser ou fototerapia LED na aceleração da formação óssea da sutura palatina mediana após expansão rápida da maxila em ratos</p>	<p>Tipo: LASER diodo <math>\lambda</math>: 780 nm <math>\Phi</math>:70 mW Tipo: LED <math>\lambda</math>: 850 nm <math>\Phi</math>: 150 mW Intensidade:1 8 J / cm<sup>2</sup></p>	<p>14 dias</p>	<p>Os resultados mostraram que o LED na expansão rápida da maxila melhora o reparo ósseo e poderia ser uma alternativa para o uso de laser na aceleração formação óssea na sutura palatina mediana.</p>
<p>Effect of low-level laser therapy on fracture healing in rabbitsEffect of low-level laser therapy on fracture healing in rabbits/ Laser therapy</p>	<p>Sarvestrani, F. K. / 2017<sup>113</sup></p>	<p>Investigar o efeito do LBI na cicatrização da fratura do osso radial em um modelo de coelho.</p>	<p>Tipo: LASER de GaAlAs <math>\lambda</math>: 830 nm <math>\Phi</math>: 50 Mw T: 290 s (total) Fluência: 4 J / cm<sup>2</sup> NP: 3 Local: na lesão (2 min), e em dois pontos laterais da lesão (1 min 25 s em cada).</p>	<p>21 dias</p>	<p>O tratamento com LBI não aumentou a formação de calos ósseos, nem reduziu o tempo de reparo da fratura completa do rádio em coelhos.</p>

<p>Bone regeneration by low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy in the rabbit calvarium/ Archives of Oral Biology</p>	<p>Acar, A. H. /2016<sup>114</sup></p>	<p>Investigar regeneração óssea de células da calvaria de coelhos após aplicação de LBI e ultrassom pulsado de baixa intensidade (LIPUS).</p>	<p>Tipo: Ga-Al-As diode LASER  <math>\lambda</math>: 810 nm  <math>\Phi</math>: 0,1 W  T:120 s;  Fluência:4 J/cm<sup>2</sup></p>	<p>21 dias</p>	<p>Os resultados mostraram que os grupos tratados com LIPUS e LBI diferem estatisticamente do grupo controle, aumentando a neoformação óssea. Mas não se notou efeito aditivo quando há associação entre LBI e LIPUS na terceira semana do experimento.</p>
<p>Effects of low-level laser therapy on bone healing of critical-size defects treated with bovine bone graft/ Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology</p>	<p>Bosco, A. F./ 2016<sup>115</sup></p>	<p>Análise histomorfométrica do efeito do LBI no processo de formação óssea de defeitos cirúrgicos de tamanho considerável em ratos tratados com enxerto ósseo bovino e a influência deste na reabsorção de partículas do enxerto.</p>	<p>Tipo: GaAlAs  <math>\lambda</math>: 660 nm  <math>\Phi</math>: 35mW  Fluência: 30.85 J/cm<sup>2</sup>  Intensidade: 42 W/cm<sup>2</sup>  T: 72s por ponto  NP: 8  Local: pontos ao redor do defeito e um central</p>	<p>60 dias</p>	<p>O LBI melhora o processo de neoformação óssea em defeitos cirúrgicos criados na calvaria de ratos, preenchidos ou não por enxerto ósseo bovino, mas não é capaz de acelerar a reabsorção de partículas deste material no interior do defeito ósseo.</p>
<p>High-Frequency Pulsed Low-Level Diode Laser Therapy Accelerates Wound Healing of Tooth Extraction Socket: An In Vivo Study/ Lasers in surgery and medicine</p>	<p>Noda, M. / 2016<sup>116</sup></p>	<p>Avaliar os efeitos do LBI na cicatrização precoce de soquetes após a extração dos primeiros molares superiores em ratos.</p>	<p>Tipo: LASER de diodo de baixo nível - HiFP  <math>\lambda</math>: 650 - 910 nm  <math>\Phi</math>: 20 – 45 W  Fluência: 17.4 – 43.8 J/cm<sup>2</sup>  f: 30 – 50 kHz</p>	<p>7 dias</p>	<p>Irradiação do LBI melhora a cicatrização dos tecidos moles e duros da extração dentária. Os resultados indicaram uma epitelização significativamente e mais rápida nos tratamentos a LASER do que os não irradiados. Osteogênese e epitelização nos indivíduos tratados com LASER foram mais rapidamente promovidas quando comparadas com o controle no 7º dia pós operatório.</p>

<p>The Comparison of the Efficacy of Blue Light-Emitting Diode Light and 980-nm Low-Level Laser Light on Bone Regeneration/ The Journal of Craniofacial Surgery/ Journal of Craniofacial Surgery</p>	<p>Dereci, O. / 2016<sup>117</sup></p>	<p>Comparar histologicamente os efeitos do LED (400 – 490 nm) e LBI de diodo Ga-Al-As (980 nm) na regeneração óssea de defeitos na calvaria de ratos</p>	<p>LED  <math>\lambda</math>:400 - 490nm          Fluência: 13 J/cm<sup>2</sup>          Intensidade: 12 mW/cm<sup>2</sup>          LBI:          Tipo: LASER diodo  <math>\lambda</math>:980-nm          Fluência: 20 J/cm<sup>2</sup>          Intensidade: 0,2 W/cm<sup>2</sup>          T: 5 minutos</p>	<p>21 dias</p>	<p>Houve diferença estatística em todos os grupos quanto ao comprimento total horizontal (THL), comprimento total vertical (TVL) e diâmetro da trabécula óssea mais longa (LBT) do osso recém-formado. Ainda, aumento significativo do THL e TVL dos grupos LBI e LED quando comparados com o grupo controle, enquanto entre os grupos LBI e LED não houve diferença. Com relação ao parâmetro LBT, houve diferença apenas entre os grupos LBI e controle. A luz de LED não é tão eficaz quanto LBI na transformação de tecido osteoide em osso trabecular.</p>
<p>Low level Laser therapy accelerates bone healing in spinal cord injured rats/ Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology</p>	<p>Medalha, C. C. / 2016<sup>118</sup></p>	<p>Avaliar os efeitos do LBI na cicatrização óssea utilizando um modelo experimental de defeito ósseo em tíbias de ratos com lesão de medula.</p>	<p>Tipo: AsGaAl LASER  <math>\lambda</math>: 808 nm  <math>\Phi</math>: 30 mW          Fluência: 100 J / cm<sup>2</sup>          T: 94 s</p>	<p>14 dias</p>	<p>O LBI melhorou o processo de cicatrização óssea em ratos com lesão de medula, acelerando a deposição e organização do osso neoformado e ativando fatores osteogênicos como RUNX2 nos defeitos ósseos criados nas tíbias destes ratos. A maior expressão de RUNX2 nos animais tratados com LBI pode estar relacionada aumento da atividade osteoblástica e, conseqüentemente, maior deposição de massa óssea é observada na</p>

					análise histológica.
Low-level Laser therapy induces an upregulation of collagen gene expression during the initial process of bone healing: a microarray analysis/ Journal of Biomedical Optics	Tim, C. R. / 2016 <sup>119</sup>	Investigar as modificações histológicas produzidas pelo LBI no primeiro dia de reparação óssea, bem como a expressão de colágeno em ratos submetidos à cirurgia de defeito ósseo.	λ: 830 nm Φ: 30 mW T: 94 s Fluência: 100 J/cm <sup>2</sup> Intensidade: 1,071 W/cm <sup>2</sup> NP: 1 Local: acima da lesão, bilateral	5 dias	O LBI melhorou a cicatrização óssea produzindo um aumento significativo na expressão de genes de colágeno. Além disso, o LBI produziu um aumento significativo na expressão de COL-1, que contribui para a mineralização óssea.
Bone healing after low-level laser application in extraction sockets grafted with allograftmaterial and covered with a resorbable collagen dressing: a pilot histological evaluation/ BMC oral health	Monea. A./ 2015 <sup>120</sup>	O objetivo do estudo foi determinar se o LBI pode diminuir o tempo entre extração / enxerto de soquete e colocação de implantes em humanos, avaliando as alterações histológicas em cavidades enxertadas com material de aloenxerto.	Laser pulsado Intensidade: 20 mW/ cm <sup>2</sup>	21 dias	O LBI pode reduzir o tempo de cicatrização após colocação do enxerto no local de extração. Evidências histológicas sugerem que a formação de novos ossos nas cavidades 60 dias após o tratamento LBI comparado a um mínimo de 120 dias no grupo controle. Não há diferenças significativas em termos de vascularização do osso em regeneração entre os grupos.
Low power laser stimulation of the bone consolidation in tibial fractures of rats: a radiologic and histopathological analysis/ Lasers in medical science	Briteno Vasquez, M. / 2015 <sup>121</sup>	Analisar a eficácia da irradiação do LBI na consolidação óssea de fraturas tibiais em ratos.	Tipo: Ar-Ga λ: 850 nm Φ: 100 mW T: 64 s Fluência: 8 J/cm <sup>2</sup>	10 dias	Dez dias de irradiação de LBI aplicado de forma contínua em aplicação pontual acelerou o processo de consolidação óssea e formação de calo ósseo e aumentou a proliferação de fibroblasto, matriz óssea e neoformação de vasos sanguíneos.

Improvement of bone repair in diabetic rats subjected to $\lambda$ 780 nm low-level laser therapy	Nascimento, M. F. / 2015 <sup>122</sup>	Investigar o efeito do LBI na consolidação óssea em fêmur de ratos com e sem diabetes.	Tipo: GaAIAs $\lambda$ : 780 nm $\Phi$ : 70 mW T: 10 s Fluência: 17,5 J/cm <sup>2</sup> Intensidade: 1,75 W/cm <sup>2</sup>	7 dias	O LBI diminuiu significativamente e a resposta inflamatória em animais diabéticos e não diabéticos e aumentou a neoformação óssea em ratos diabéticos, quando comparados aos não diabéticos. LBI aumentou os níveis séricos de fosfatase alcalina e melhorou a consolidação óssea em ratos diabéticos induzidos por aloxana.
The effects of combined low level laser therapy and mesenchymal stem cells on bone regeneration in rabbit calvarial defects/ Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology	Fekrazad, F. / 2015 <sup>123</sup>	Avaliar o efeito do LBI e o uso de células tronco mesenquimais (MSC) na regeneração de coelhos.	Tipo: GaAIAs $\lambda$ : 810 nm $\Phi$ : 200 mW T: 20 s Fluência: 4 J/cm <sup>2</sup> Intensidade: 0.2 W/cm <sup>2</sup>	21 dias	O uso de LBI nas condições experimentais descritas por um período de 3 semanas pode ser significativamente e eficaz na melhora da regeneração. A aplicação de MSCs sozinho ou em adição ao LBI pode não fazer uma diferença significativa na formação óssea num curto período de tempo em coelhos
Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair induced by laser phototherapy: a pilot study	Romão, M. M. A. / 2015 <sup>124</sup>	Avaliar a cicatrização óssea alveolar humana após 40 dias de cirurgia de extração do molar em pacientes submetidos ao LBI.	Tipo: LASER de diodo - GaAIAs $\lambda$ : 808 nm $\Phi$ : 100 mW Fluência: 75 J/cm <sup>2</sup>	15 dias	O LBI é capaz de acelerar a reparação óssea alveolar após extração molar, levando a uma configuração trabecular mais homogênea representada por trabeculações próximas. O LBI pode ser um protocolo de apoio útil para reparação óssea de soquetes de extração fresco.

Effect of low-level laser therapy on bone repair: a randomized controlled experimental study	Sella, V. R. G. / 2015 <sup>125</sup>	Investigar o efeito do LBI no reparo ósseo em fraturas do fêmur em ratos machos adultos, com diferentes períodos de recuperação.	Tipo: GaAIAs λ: 808 nm T: 5 s Fluência: 37 J/cm <sup>2</sup> Intensidade: 0.2 W/cm <sup>2</sup>	18 dias	O LBI tem papel importante papel no aumento da formação de tecido ósseo, relevante para a consolidação da fratura. O LBI aumentou a expressão de proteínas de formação óssea in vivo e encurtando todas as fases de remodelação óssea.
Effect of Diode laser on Healing of Tooth Extraction Socket: An Experimental Study in Rabbits/ J. Maxillofac. Oral Surg.	Hamad, A. S. / 2015 <sup>126</sup>	Avaliar o efeito do LBI na aceleração da cicatrização óssea em soquete de dente extraído de coelhos saudáveis	Tipo: LASER de diodo GaAIAs λ: 808 nm Φ: 0,9 W T: 5 min Fluência: 1.459 J/cm <sup>2</sup>	12 dias	Houve efeito benéfico do LBI na cicatrização da cavidade, acelerando o processo de neoformação óssea (maior número de trabéculas ósseas maduras, fibras densas de colágeno e maior neovascularização).
New LLLT protocol to speed up the bone healing process—histometric and immunohistochemical analysis in rat calvarial bone defect/ Lasers in Medical Science	Marques, L. / 2015 <sup>127</sup>	Proposição de um novo protocolo de LBI e comparação com outro estudo prévio, em modelo animal, buscando estabelecer um protocolo mais prático de LBI. Experimento realizado criando defeito ósseo em calvária de ratos.	λ: 830 nm Φ: 50 mW T: 3 – 9 s Fluência: 3,7 - 16 J/cm <sup>2</sup>	15 dias tratamento 45 dias experimento	O LBI é mais eficaz nos estágios iniciais do osso recém-formado. Ainda, acelerou o processo de cicatrização óssea nos primeiros períodos após cirurgia.
The influence of low-level laser therapy with alendronate irrigation on healing of bone defects in rats / Lasers in Medical Science	Akyol, U. K. / 2015 <sup>128</sup>	Investigar os efeitos da irrigação com alendronato e LBI na cicatrização de defeitos ósseos em ratos com diferentes períodos de recuperação.	Tipo: GaAIAs λ: 808 nm Φ: 0,1 W T: 20 s Fluência: 2 J/cm <sup>2</sup> Intensidade: 0,1 W/cm <sup>2</sup>	20 dias	Uma única irrigação com 1 mg/ml de alendronato durante a cirurgia tem efeito significativo na melhora da formação óssea em ratos, quando comparados com animais do grupo controle e o uso de alendronato tem maior efeito positivo quando associado ao LBI na

					cicatrização óssea em ratos.
The effect of dosage on the efficiency of LLLT in new bone formation at the expanded suture in rats/ Lasers in Medical Science	Altan, A. B. / 2015 <sup>129</sup>	Investigar o efeito que dosagem tem na eficiência da LBI na formação óssea em estudo em ratos.	Tipo: LASER de diodo GaAlAs λ: 820 nm Φ: 50 - 100 mW T: 3 – 1.980 s Fluência: 5 – 6.300 J/cm2 Intensidade: 1,6 W/ cm2	8 dias	O LBI com doses de 5 e 6.300 J/cm2 mostrou ser eficaz, enquanto a dose de 20 J/cm2 não mostrou efeito significativo no aumento da neoformação óssea. Esse achado revela que a eficiência da terapia é afetada pela dosagem.
Low-level laser therapy improves peri-implant bone formation: resonance frequency, electron microscopy, and stereology findings in a rabbit model/ Int. J. Oral Maxillofac. Surg.	Gomes, F. V. G. / 2014 <sup>130</sup>	Avaliar os efeitos do LBI no processo de cicatrização peri-implantar após colocação do implante na mandíbula de coelhos.	Tipo: GaAlAs λ: 830 nm Φ: 50 mW Fluência: 5 - 20 J/cm2 NP:2	13 dias tratamento 45 dias experimento	O LBI melhorou a reparação óssea peri-implantar e a estabilidade do implante.
Therapeutic Outcomes of Low-Level Laser Therapy for Closed Bone Fracture in the Human Wrist and Hand/ Photomedicine and Laser Surgery	Chang, W. D. / 2014 <sup>131</sup>	Observar resultados terapêuticos do LBI em fraturas fechadas de osso no punho e mão de humanos.	Tipo: LASER de diodo λ: 830 nm Φ: 60 mW T: 600 s Fluência: 9,7 J/cm2 Intensidade: 16,21 W/cm2	14 dias	Após tratamento e acompanhamento, o grupo LASER demonstrou mudanças significativas em todos os parâmetros quando comparados com o grupo controle. O LBI pode aliviar a dor e melhorar o processo de cicatrização em fraturas ósseas fechadas em punhos e mãos em humanos.
Systemic effects of LLLT on bone repair around PLLA-PGA screws in the rabbit tibia/ Lasers in Medical Science	Coelho, R. C. P. / 2014 <sup>132</sup>	Avaliar os efeitos sistêmicos do LBI nos estágios iniciais de reparação óssea após a implantação de parafusos PLLA-PGA em coelhos.	Tipo: LASER de diodo GaAlAs λ: 830 nm Φ: 100 mW T: 10.1 s Fluência: 4 J/cm2 NP: 4	14 dias tratamento 45 dias experimento	Os padrões histológicos sugerem que a formação óssea peri-implantar foi um pouco mais rápida tanto na tibia direita quanto na esquerda dos animais do grupo experimental. Embora pequenas, as trabéculas eram relativamente maiores, mais densas e em

					maior número em todos os campos das lâminas do grupo experimental quando comparados com o grupo controle. O LBI teve um efeito sistêmico positivo nos estágios iniciais da formação óssea em áreas vizinhas ao implante dos parafusos.
Biomechanical properties: effects of low-level laser therapy and Biosilicate® on tibial bone defects in osteopenic rats/ Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials	Fangel, F. / 2014 <sup>133</sup>	Investigar os efeitos do LBI e Biosilicate® (biomaterial – vitrocerâmica) nas propriedades biomecânicas do calo ósseo em ratos osteopênicos.	Tipo: GaAlAs λ: 830 nm Φ: 0,2 W T: 34 s Fluência: 120 J/cm2 Intensidade: 100 W/cm2	14 dias	Embora seja bem conhecido que o LBI exerce uma atividade osteogênica durante o reparo ósseo, esta terapia não foi eficaz em aumentar propriedades biomecânicas neste estudo. De modo interessante, Biosilicato® e a associação entre Biosilicato® e LBI aumentaram a carga máxima e a energia de endentação.
Effect of LLLT on autogenous bone grafts in the repair of critical size defects in the calvaria of immunosuppressed rats/ Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery	Garcia. V. G. , 2014 <sup>134</sup>	Avaliar os efeitos do LBI no reparo ósseo de defeitos críticos (CSDs) preenchidos com osso autógeno na calvária de ratos imunossuprimidos.	Tipo: InGaAlP λ: 660 nm Φ: 35 mW T: 4 s/ ponto Fluência: 24,7 J/cm2 NP: 5	30 dias	A combinação de enxertos ósseos autógenos e LBI melhoraram a cicatrização óssea em defeitos ósseos criados cirurgicamente na calvária de ratos imunossuprimidos. O LBI promoveu um efeito bioestimulador sobre o enxerto ósseo que ultrapassou os efeitos do inibidor da dexametasona.

Low-power laser therapy for repairing acute and chronic-phase bone lesions	Mota, F. C. D. / 2013 <sup>135</sup>	Avaliar a atividade terapêutica do LBI, sobre o processo de reparo agudo e crônico de lesões ósseas de ratos Wistar.	Tipo: InGaAlP λ: 670 nm Φ: 30 mW T: 4 m e 33 s Fluência: 90 J/cm <sup>2</sup>	28 dias	A maior formação óssea foi encontrada o 17º dia PósOp, em ambos os grupos com tratamento a LASER em comparação com os animais de controle. Resultados indicam que o tratamento a LASER no início do período pós-operatório favorece o processo de consolidação, associada à ossificação endocondral nas lesões dos animais.
Effects of increased low-level diode laser irradiation time on extraction socket healing in rats	Park, J. B. / 2013 <sup>136</sup>	Investigar os efeitos da irradiação, ao longo do tempo, na cicatrização de soquetes de extração, avaliando as expressões de genes e proteínas relacionadas com a cicatrização óssea em ratos.	Tipo: LASER de diodo GaAlAs λ: 980 nm Φ: 0,01 W T: 1 – 5 m Fluência: 13,95 – 69,75 J/cm <sup>2</sup>	7 dias	O LBI teve efeitos positivos nos estágios iniciais da cicatrização óssea no local da extração dentária em ratos tratados, dependente do tempo. O aumento do tempo de irradiação proporcionalmente acelerou a formação óssea e mineralização em cavidades de extração em ratos, o que pode contribuir para uma diminuição no tempo de recuperação e uma melhoria na qualidade de vida em pacientes com doenças sistêmicas atraso na cicatrização.
Influence of low-intensity laser therapy on the stability of orthodontic mini-implants: a study in rabbits	Pinto, M. R. / 2013 <sup>137</sup>	Avaliar a estabilidade de diferentes mini-implantes ortodônticos na tibia de coelhos após terapia a LASER de baixa intensidade.	λ: 808 nm T: 25 s Fluência: 90 J/cm <sup>2</sup> NP: 2	21 dias	O LBI pode estar associado ao aumento do número de trabéculas ósseas, sendo capaz de aumentar a estabilidade dos mini-implantes ortodônticos. Ainda, todos os tipos de mini-

					implantes mostraram estabilidade satisfatória para uso clínico, independentemente do LBI.
Low-level laser therapy enhances the expression of osteogenic factors during bone repair in rats/ Lasers in medical science	Tim, C. R. / 2013 <sup>138</sup>	Avaliar as modificações temporais LBI no osso neoformado, imunoexpressão de fatores osteogênico e na carga máxima do calo em um modelo de defeito ósseo tibial em ratos.	Tipo:LASER Ga-Al-As λ: 830 nm Φ: 100 mW T: 34 s Fluência: 120 J/cm2 Intensidade: 3,75 W/ cm2 NP: 1	45 dias	O LBI provocou melhoria do processo de cicatrização óssea, acelerando a deposição e organização do osso recém-formado e ativação de fatores osteogênicos como RUNX-2 e BMP-9 no defeito ósseo criado em tíbias de ratos, mas as propriedades biomecânicas não foram melhoradas.
Evaluation of socket healing in irradiated rats after Diode laser exposure (histological and Morphometric studies)/ Archives of oral biology	Korany, N. S. / 2012 <sup>139</sup>	Avaliar o efeito do LBI na cicatrização óssea de cavidades criadas através da extração dos primeiros molares em ratos tratados com radiação gama e eutanasiados em diferentes dias.	Tipo: LASER de diodo, (GaAIAs)/ λ: 830 nm Φ: 75 mW	10 dias	A aplicação de LBI com um dispositivo de LASER de diodo GaAIAs pode melhorar a cicatrização mineralização após pequenas cirurgias odontológicas.
Low-Level Laser Therapy Enhances the Stability of Orthodontic Mini-Implants via Bone Formation Related to BMP-2 Expression in a Rat Model/ Photomedicine and laser surgery	Omasa, S. / 2012 <sup>140</sup>	Investigar os efeitos estimulatórios da LBI na estabilidade de mini-implantes em tibia de ratos.	Tipo:LASER Ga-Al-As λ: 830 nm Φ: 200 mW T: 135 s Fluência: 195 J/cm2 NP: 2	35 dias	O LBI reforçou a estabilidade de mini-implantes na tibia de ratos e acelerou a formação óssea peri-implantar aumentando a expressão gênica de BMP-2 nas células circundantes.
Effect of 980-nm GaAIAs diode laser irradiation on healing of extraction sockets in streptozotocin-induced diabetic rats: a pilot study/ Lasers in medical science	Park, J. J. / 2012 <sup>141</sup>	Examinar o efeito do LBI na cicatrização de soquetes de extração em ratos diabéticos e saudáveis.	Tipo:LASER Ga-Al-As λ: 980 nm Φ: 0,01 W T: 60 s Fluência: 13,95 J/cm2 NP: 1	14 dias	O LBI promove a cicatrização mais rápida dos ossos alveolares em ratos diabéticos e saudáveis. Efeito na redução de células inflamatórias e proliferação de fibroblastos, além de

					estimular ativação de osteoblastos.
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	Ré Poppi, R. / 2011 <sup>142</sup>	Avaliar os efeitos do LBI (660 e 808 nm) no processo de reparação de defeitos ósseos induzidos nos fêmures de ratas submetidas a ovariectomia.	Tipo:LASER de diodo InGaAlP λ: 660 - 808 nm Φ: 100 mW T:10 s Intensidade: 3,3 W/cm <sup>2</sup> NP: 4	28 dias	O LBI tem efeitos benéficos importantes na fase inicial da reparação óssea, reduzindo o processo inflamatório e estimulando a proliferação de células responsáveis pela síntese da matriz óssea.
Effect of low-level laser therapy after rapid maxillary expansion on proliferation and differentiation of osteoblastic cells/ Lasers in Medical Science	da Silva, A. P. R. B. / 2011 <sup>143</sup>	Investigar a atividade osteoblástica de células derivadas da região da sutura palatina após rápida expansão maxilar e tratamento com LBI em ratos.	Tipo:LASER de diodo AsGaAl λ: 830 nm Φ: 30 mW T: 0,42s Fluência: 160 J/cm <sup>2</sup>	7 dias	Os efeitos de estimulação in vivo na formação óssea observada na sutura média do palato após rápida expansão maxilar, seguida de LBI, são mediados em parte pelo aumento na proliferação e expressão de fenótipo osteoblástico das células ali localizadas.
Low-Level Laser Therapy Induces Differential Expression of Osteogenic Genes During Bone Repair in Rats/ Photomedicine and Laser Surgery	Fávaro-Pipi, E. / 2011 <sup>144</sup>	Mensurar o padrão temporal da expressão de genes osteogênicos após LBI no processo de cicatrização óssea em ratos.	Tipo:LASER de diodo Ga-Al-As λ: 830 nm Φ: 30 mW T: 47 s Fluência: 160 J/cm <sup>2</sup> Intensidade: 1,071 W/cm <sup>2</sup> NP: 1	25 dias	Efeitos positivos foram demonstrados no uso de LBI no reparo ósseo, como retratado pelas análises histopatológica e de expressão gênica, principalmente nas fases intermediária (13 dias) e final (25 dias) após a injúria óssea.
Influence of low-level laser associated with osteogenic proteins recombinant human BMP-2 and Hevea brasiliensis on bone repair in Wistar rats/ Microscopy Research & Technique	Iyomasa, M. M. / 2011 <sup>145</sup>	Analisar tecido ósseo neoformado após a aplicação de proteínas recombinantes de BMP-2 e P-1 (extraídas de Hevea brasiliensis), duas semanas após a criação de defeito ósseo de tamanho	Tipo:LASER de diodo Ga-Al-As λ: 780 nm Φ: 60 mW Fluência: 30 J/cm <sup>2</sup>	14 dias	A área de neoformação óssea não diferenciou entre os grupos irradiados ou não irradiados com LBI. O tratamento a LASER não interferiu no crescimento de tecido ósseo, sendo que o

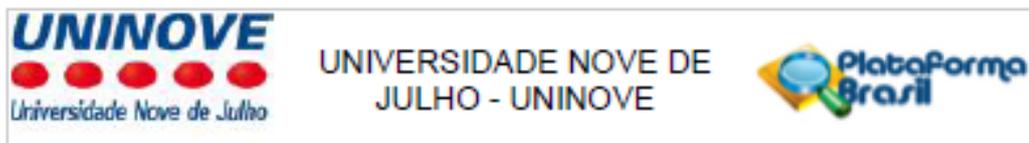
		crítico em ratos tratados ou não com LBI.			maior estímulo para crescimento ósseo envolveu a aplicação das proteínas recombinantes.
Low-Level LASER Therapy for Implants Without Initial Stability/ Photomedicine and Laser Surgery	Campanha, B. P. / 2010 <sup>146</sup>	Avaliação do efeito de LBI nos valores de torque para remoção de implantes com baixa estabilidade inicial inseridos nas tíbias de coelhos com diferentes períodos de recuperação.	Tipo:LASER de diodo Ga-Al-As λ: 830 nm Φ: 10 mW T: 51 s Fluência: 21,5 J/cm <sup>2</sup> NP: 4	45 dias	A maior aderência dos implantes ao osso ocorreu nos dias 15 e 30 nos grupos LASER, quando comparados com seus respectivos grupos controle. Após o dia 45 não houve diferença estatística.
Mechanical evaluation of the influence of low-level LASER therapy in secondary stability of implants in mice shinbones/ Lasers in medical science	Maluf, A. P. / 2010 <sup>147</sup>	Avaliar mecanicamente a adesão de implante ósseo em mandíbulas de ratos submetidos ou não ao LBI.	Tipo:LASER de diodo AsGaAl λ: 795 nm Φ: 120 mW Fluência: 2,0 J/cm <sup>2</sup> NP: 4	14 dias	Maior fixação do implante ósseo no grupo irradiado com LASER. Sugere-se que a terapia a LASER possa biomodular o reparo ósseo, tornando a adesão mais precoce e de melhor qualidade

LBI -LASER de Baixa Intensidade; TC - Tomografia Computadorizada; PréOp - Pré Operatório; PósOp - Pós Operatório;  
λ - Comprimento de onda ; Φ – Potência; T Tempo de exposição; NP - Número de pontos

**ANEXO II**

**QUESTIONÁRIO - AVALIAÇÃO DE PACIENTES**  
**EFEITO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO**  
**EM FRATURA DE FÊMUR ATÍPICA**  
***HOSPITAL SANCTA MAGGIORE (SP)***

1. Nome: \_\_\_\_\_
2. Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
3. Matrícula \_\_\_\_\_
4. Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_                      Idade: \_\_\_\_\_
5. Sexo: ( ) MASC ( ) FEM
6. Cor: ( ) Branco ( ) Pardo ( ) Negro ( ) Amarelo
7. Procedência (Município e Estado): \_\_\_\_\_
8. Telefone: (    ) \_\_\_\_\_
9. Deambulador: ( ) SOCIAL ( ) DOMICILIAR ( ) ACAMADO
10. Membro Inferior: ( ) DIREITO ( ) ESQUERDO ( ) BILATERAL
11. Uso de medicamentos contínuos / Tempo: \_\_\_\_\_
12. Fratura por: ( ) TRAUMA LEVE ( ) SEM TRAUMA
13. Tipo de Fratura: ( ) OBLÍQUA CURTA ( ) TRANSVERSAL ( ) COMINUTIVA
14. Espícula Medial nas Fx completas ( ) SIM ( ) NÃO
15. Espessamento Cortical Lateral: ( ) SIM ( ) NÃO
16. Sintomas Podrômicos Dor: ( ) SIM ( ) NÃO

**ANEXO II****Parecer Circunstanciado do Comitê de Ética****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Efeitos da Fotobiomodulação na consolidação de Fraturas Atípicas do Fêmur

**Pesquisador:** DANIEL OKSMAN

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 39399120.4.0000.5511

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

**Patrocinador Principal:** INSTITUTO PREVENT SENIOR - IPS

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.387.795

**Apresentação do Projeto:**

Informações extraídas do projeto "Efeitos da Fotobiomodulação na consolidação de Fraturas Atípicas do Fêmur," CAAE: 39399120.4.0000.5511, que tem como pesquisador responsável: DANIEL OKSMAN.

**RESUMO:** A osteoporose e as típicas fraturas por fragilidade tiveram importante incremento preventivo e terapêutico com o advento das drogas antirreabsorptivas. Contudo, os efeitos colaterais dessas medicações se tomam cada vez mais preocupantes, principalmente em relação a possibilidade de ocorrência das espontâneas e surpreendentes Fraturas Femorais Atípicas (FFAs). Estas são descritas na literatura como decorrentes por mínimo ou nenhum trauma, normalmente acometendo a região subtrocantérica ou diafisária do fêmur, com traço de fratura de padrão simples, sem cominuição ou fragmentação, normalmente sentido transversal ou oblíquo curto, e que se inicia pelo córtex lateral, normalmente hipertrofiado. A cirurgia ortopédica para fixação óssea é o principal método para tratamento das FFAs. O presente estudo visa propor um modelo para aplicação da técnica Intraoperatória de terapia de fotobiomodulação com a Fibra Laser Intramedular óssea (FLIMO) para uso estéril e intraoperatório, através do mesmo acesso cirúrgico, percutâneo e a distância, atuando com fotobiomodulação diretamente no foco de fratura, objetivando benefícios na consolidação e diminuição de complicações no tratamento dessas e de outras fraturas. Para isto serão recrutadas mulheres, entre 60 e 90 anos, diagnosticadas com FFAs,

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 4.387.795

divididas em dois grupos: grupo LASER (LBI / FLIMO), indivíduos submetidos a cirurgia associada à aplicação de LBI nos períodos pré, trans e pós-operatório; e grupo controle, indivíduos submetidos à cirurgia sem uso do LBI. Será utilizado equipamento DMC Therapy Plus infravermelho com uso intraoperatório de Fibra longa intramedular óssea estéril. Serão analisados também critérios epidemiológicos, como: tempo de uso de medicamentos para osteoporose, presença de dor prodrômica pré fratura, além de tempo de internação e tempo cirúrgico.

Tamanho da amostra: ensaio clínico piloto, caso-controle com inclusão de 10 participantes

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Geral:

Propor modelo para aplicação da técnica intraoperatória de TFBM com a Fibra Laser Intramedular objetivando auxiliar na cicatrização de partes moles e consolidação óssea no pós-operatório em pacientes com fratura de fêmur atípica.

##### Objetivos Específicos

Verificar a evolução da cicatrização dos tecidos moles, como pele, através de questionários telefônicos. O tempo de cicatrização também será verificado e comparado à terapia convencional; Avaliar a consolidação óssea de maneira objetiva, com graduação métrica realizada em radiografias pré e pós-operatórias, Analisar exames laboratoriais nos tempos pré-operatórios, pós-operatório imediato, e sete meses após o procedimento.

Comparar os resultados dos casos em relação aos controles.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

##### Desconforto ou Riscos Esperados:

Durante sua participação nesta pesquisa, você poderá correr alguns riscos ou sofrer alguns desconfortos, tais como: inchaço, dor temporária ou duradoura, hematomas (mancha roxa), infecção no local. São sintomas possíveis no tratamento de fraturas, e caso ocorram, de início sugerimos medidas básicas recomendadas como compressão de curativos se sangramento, compressa fria se edema, em caso de persistência dos sintomas deverá procurar o Pronto Socorro Sancta Maggiore e entrar em contato com equipe de pesquisa. No caso de quaisquer intercorrências (eventos adversos) o(a) Senhor(a) deverá comunicar a equipe do estudo.

##### Benefícios da Pesquisa:

O benefício esperado neste estudo é a redução da sua dor de fratura de fêmur. Melhora na consolidação óssea e restabelecimento das suas atividades cotidianas. Se o benefício desse estudo

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comtedeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 4.387.795

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto APROVADO pois todas as pendências apontadas na versão anterior foram devidamente sanadas.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O pesquisador deverá se apresentar na instituição de realização da pesquisa (que autorizou a realização do estudo) para início da coleta dos dados.

O participante da pesquisa (ou seu representante) e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo, conforme Carta Circular no 003/2011 da CONEP/CNS.

Salientamos que o pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Lembramos que esta modificação necessitará de aprovação ética do CEP antes de ser implementada. De forma objetiva com justificativa para nova apreciação, os documentos alterados devem ser evidenciados para facilitar a nova análise.

Ao pesquisador cabe manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP (Res. CNS 466/12 Item X1. 2. f).

De acordo com a Res. CNS 466/12, X.3.b), o pesquisador deve apresentar a este CEP/SMS os relatórios semestrais. O relatório final deverá ser enviado através da Plataforma Brasil, ícone Notificação. Uma cópia digital do projeto finalizado deverá ser enviada à instância que autorizou a realização do estudo, via correio, e-mail ou entregue pessoalmente, logo que o mesmo estiver concluído.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

UF: SP

Telefone: (11)3388-9010

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

E-mail: comitedeetica@uninove.br

Continuação do Parecer: 4.387.795

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1647035.pdf	03/11/2020 18:23:01		Aceito
Outros	Carta_Resposta_parecer1.pdf	03/11/2020 18:22:51	DANIEL OKSMAN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_LASER_OKSMAN_03_11_2020.pdf	03/11/2020 18:22:39	DANIEL OKSMAN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PB_19_10_2020.pdf	20/10/2020 19:36:18	DANIEL OKSMAN	Aceito
Orçamento	Orcamento_DO.pdf	20/10/2020 19:36:07	DANIEL OKSMAN	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DO_ANUENCIA_ass.pdf	20/10/2020 19:35:49	DANIEL OKSMAN	Aceito
Cronograma	Cronograma_DO.pdf	20/10/2020 19:35:28	DANIEL OKSMAN	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	20/10/2020 19:35:17	DANIEL OKSMAN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 09 de Novembro de 2020

---

 Assinado por:  
 Maria Aparecida Dalboni  
 (Coordenador(a))

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

CEP: 01.504-001

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3385-9010

E-mail: comitedeetica@uninove.br

### ANEXO III

#### TCLE - Termo de Consentimento livre e esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**1. Título do Trabalho Experimental:** *“Efeitos da Fotobiomodulação na consolidação de Fraturas Atípicas do Fêmur”*

**2. Objetivo:** Avaliar uso da Fotobiomodulação (técnica de uso do LASER: Luz vermelha que não aquece e não causa queimaduras ou lesões e sim alguns benefícios comprovados relacionados a cicatrização), com uso de Fibra estéril intraoperatória. E se essa terapia antes da cirurgia, durante e após o procedimento, auxiliará na cicatrização (reparação) do tecido e/ou na consolidação do osso, bem como na melhora da dor, nos exames de sangue e das imagens radiográficas pós operatórias do(a) Senhor(a).

**3. Justificativa:** O motivo que nos leva a estudar esse problema é o fato da fratura atípica de fêmur ser um problema com complicações comuns em pessoas idosas, com um longo período de recuperação pós operatória.

**4. Procedimentos da Fase Experimental:** Caso o(a) Senhor(a) aceite participar deste projeto de pesquisa, o(a) Senhor(a) será convidado(a) a comparecer no Hospital Sancta Maggiore Mooca (Rua da Figueira, 831 – Mooca) ou ambulatórios da Rede Prevent Senior para realizar as reavaliação clínicas e os exames (raio-X de fêmur e exames de sangue). Na primeira avaliação hospitalar o(a) Senhor(a) será selecionado para o tratamento cirúrgico convencional para fraturas atípicas do fêmur (grupo controle) ou para o grupo com tratamento cirúrgico associado ao LASER (grupo tratamento) antes, durante e após o procedimento cirúrgico tradicional para fratura atípica do fêmur. A cirurgia é realizada sob anestesia geral ou raquidiana, e realizamos a fixação da fratura com uso de uma haste de metal introduzida dentro do canal do osso do fêmur e fixada com parafusos nas extremidades. A diferença no Grupo Tratamento, será o uso do LASER com a aplicação na pele de uma luz vermelha (não aquece e não queima) através de aparelho portátil especial e registrado para esse fim. Durante o procedimento também aplicaremos o LASER diretamente no osso fraturado com uso de fibra estéril especial para esse objetivo ( fibra semelhante a uma linha grossa de plástico transparente chamada polímero, esterilizada para fins de uso cirúrgico, com emissão de luz vermelha na ponta, que não causa aquecimento ou nenhuma outra lesão e objetiva estimular cicatrização e consolidação da fratura). Essa etapa do procedimento demora menos de um minuto. No dia seguinte ocorrerá a última aplicação do LASER na coxa operada. Toda sequencia do tratamento transcorrerá de acordo com as rotinas pós operatórias, igual para ambos grupos. Para sua segurança e garantia de resultados confiáveis da nossa pesquisa, serão realizados alguns exames de sangue e de imagem periódicos conforme já ocorrem normalmente no tratamento dessas fraturas.

- Exames de imagem: raio X de tórax; raio X fêmur. Cada exame leva aproximadamente 15 a 40 minutos. Vale lembrar ainda, que para a realização dos exames de imagem, o(a) Senhor(a) receberá doses mínimas de radiação.

- Exames de sangue: serão coletados aproximadamente 5 ml (cerca de uma colher de sopa). Cada exame leva aproximadamente 15 a 20 minutos.

No período pós procedimento o(a) Senhor(a) será reavaliado(a) em: 1 semana; 3 semanas (1 mês); 6 semanas (2 meses); 9 semanas (3 meses) e 6 meses a partir do início do tratamento. Estas visitas são importantes para que nossa equipe possa acompanhá-lo e saber como está seu estado geral de saúde. Nós vamos verificar se houve melhora da dor, por meio de questionários ou perguntas (em ambiente sigiloso e reservado, ou mesmo por telefone) que avaliam as condições funcionais e recuperação. Além disso, caso o(a) Senhor(a) autorize, um membro de nossa equipe fará registros fotográficos, da pele e do local da fratura, bem como vídeos da sua marcha (andando), durante as visitas programadas, para verificar as condições gerais da evolução do tratamento da fratura.

**5. Desconforto ou Riscos Esperados:** Durante sua participação nesta pesquisa, você poderá correr alguns riscos ou sofrer alguns desconfortos, tais como: inchaço, dor temporária ou duradoura, hematomas (mancha roxa), infecção no local. São sintomas possíveis no tratamento de fraturas, e caso ocorram, de início sugerimos medidas básicas recomendadas como compressão de curativos se sangramento, compressa fria se edema, em caso de persistência dos sintomas deverá procurar o Pronto Socorro Sancta Maggiore e entrar em contato com equipe de pesquisa. No caso de quaisquer intercorrências (eventos adversos) o(a) Senhor(a) deverá comunicar a equipe do estudo.

**6. Medidas protetivas aos riscos:** A realização dos exames de sangue e de imagem pretendem assegurar e verificar potenciais riscos ao uso da fibra a laser, por este motivo, após a realização dos mesmos, o(a) Senhor(a) será selecionado, ou não, para realização do procedimento com a fibra. Além dos exames o(a) Senhor(a) será acompanhado pelo seu médico do estudo o tempo todo. São exames de rotina já realizados durante tratamento padrão.

**7. Benefícios da Pesquisa:** O benefício esperado neste estudo é a redução da sua dor de fratura de fêmur. Melhora na consolidação óssea e restabelecimento das suas atividades cotidianas. Se este o benefício desse estudo for comprovado, este tratamento pode vir a ser ampliado e adotado no futuro para atendimento de outros pacientes com fratura de fêmur.

**8. Métodos Alternativos Existentes:** O tratamento cirúrgico convencional, sem uso do LASER e sem uso da fibra estéril, é o método alternativo para casos de fratura atípicas de fêmur. Caso o(a) Senhor(a) não aceite participar do estudo, o médico encaminhará o(a) Senhor(a) para este tipo de procedimento.

**9. Retirada do Consentimento:** O(A) Senhor(a) tem a plena liberdade de se recusar a participar desse estudo e esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores. Também é seu direito retirar seu consentimento a qualquer momento durante o estudo. Em qualquer uma das situações o médico discutirá com você outras formas de reduzir a sua dor.

**10. Garantia do Sigilo:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, e serão coletadas em ambiente restrito ou sala reservada, ou mesmo via telefônica, e somente os membros da pesquisa terão conhecimento das suas informações e acesso ao prontuário médico, de modo a garantir a sua segurança e privacidade. A divulgação dos resultados desse estudo será feita somente com sua permissão e sem a sua identificação.

**11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:** As despesas adicionais relacionadas quanto a sua participação e de seu acompanhante no estudo, se necessário, serão cobertas pela Prevent Senior, tais como: transporte e alimentação, não sendo disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

**12. Local da Pesquisa:** O(A) Senhor(a) será atendido no Hospital Sancta Maggiore (Rua da Figueira, 831 – Mooca), ou em unidades de Pronto Socorro Sancta Maggiore, ou em núcleos ambulatoriais. Nestes locais o(a) Senhor(a) realizará todos os exames de sangue e imagem pré e pós operatórios, bem como serão realizadas as avaliações clínicas com a equipe do estudo.

**13. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. **Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar – Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001. Telefone: 3385-9010. E-mail: [comitedeetica@uninove.br](mailto:comitedeetica@uninove.br) / Horários de atendimento do Comitê de Ética: segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e Das 15h30 às 19h00**

**14. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato:**  
**Orientadora:** Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes - (011) 3288-4246,  
 Aluno Pesquisador: Dr. Daniel Oksman - (011) 99699-7999 (24h).

**15.** Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

**16. Consentimento Pós-Infomação:**

São Paulo,            de            de

Eu, \_\_\_\_\_, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Participante

(Todas as folhas devem ser rubricadas pelo participante da pesquisa)

**17.** Eu, \_\_\_\_\_ (Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que:

- a) Esta pesquisa só terá início após a aprovação do(s) referido(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa o qual o projeto foi submetido.
- b) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;
- c) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

\_\_\_\_\_  
 (COLOCAR O NOME COMPLETO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL)

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Pesquisador Responsável

## ANEXO IV

### REGISTRO ENSAIO CLÍNICO – PLATAFORMA ReBEC

30/11/2020 REBEC

---

[Ir para o conteúdo.](#) [\[1\]](#) [Ir para o menu.](#) [\[2\]](#) [Habilitar alto contraste.](#) [\[3\]](#)



**ReBEC**  
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

#
Registramente
Submissões

Q

---

**Lista de ensaios**

---

**Resubmetido**



**Rascunhos**

**Pendentes**

**Atualizado em:** 07/11/2020

**Título:** EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO NA CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS ATÍPICAS DC

**Aprovados**

**Atualizado em:** 07/06/2019

**Título:** Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e paralelo para avaliar a eficácia e a segurança de infiltração intra-articular do Concentrado de Medula Óssea (CMO) ou Células Mesenquimais (CTMs) de medula óssea autólogos associados ao Plasma Rico em Plaquetas em pacientes com osteoartrite primária de joelho

Total de Ensaios Clínicos 9630.	cadastre um novo usuário	ajuda
Existem 9630 ensaios clínicos registrados.	notícias	contato
Existem 2677 ensaios clínicos recrutando.	sobre	equipe
Existem 217 ensaios clínicos em análise.		links úteis
Total 3776 em rascunho.		

Estamos aqui para ajudar você!  
Customer Support

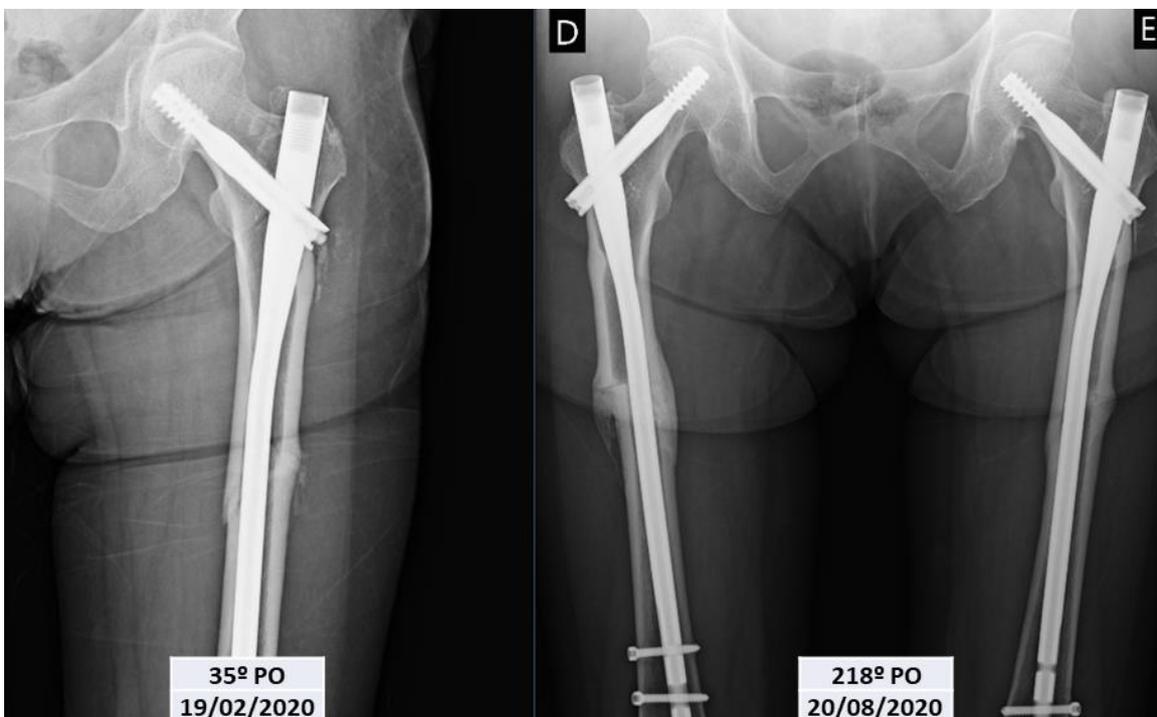
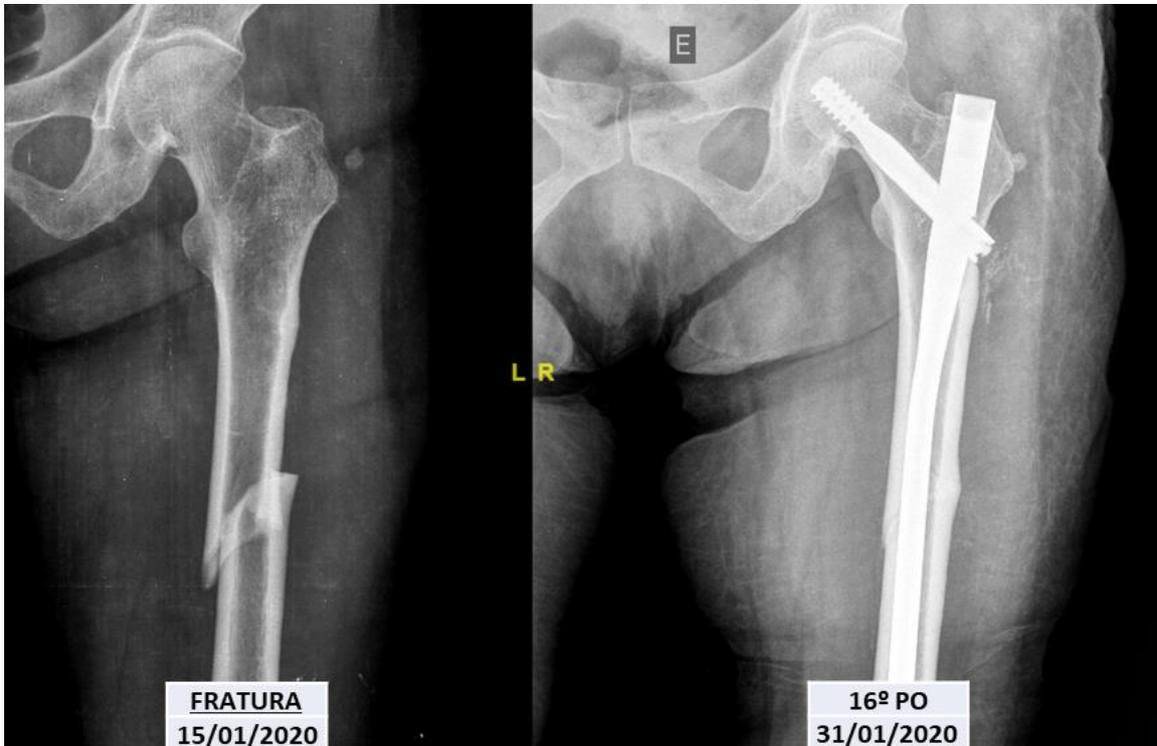
[só agora](#)

Digite aqui e aperte enter.



**ANEXO V****CASOS**

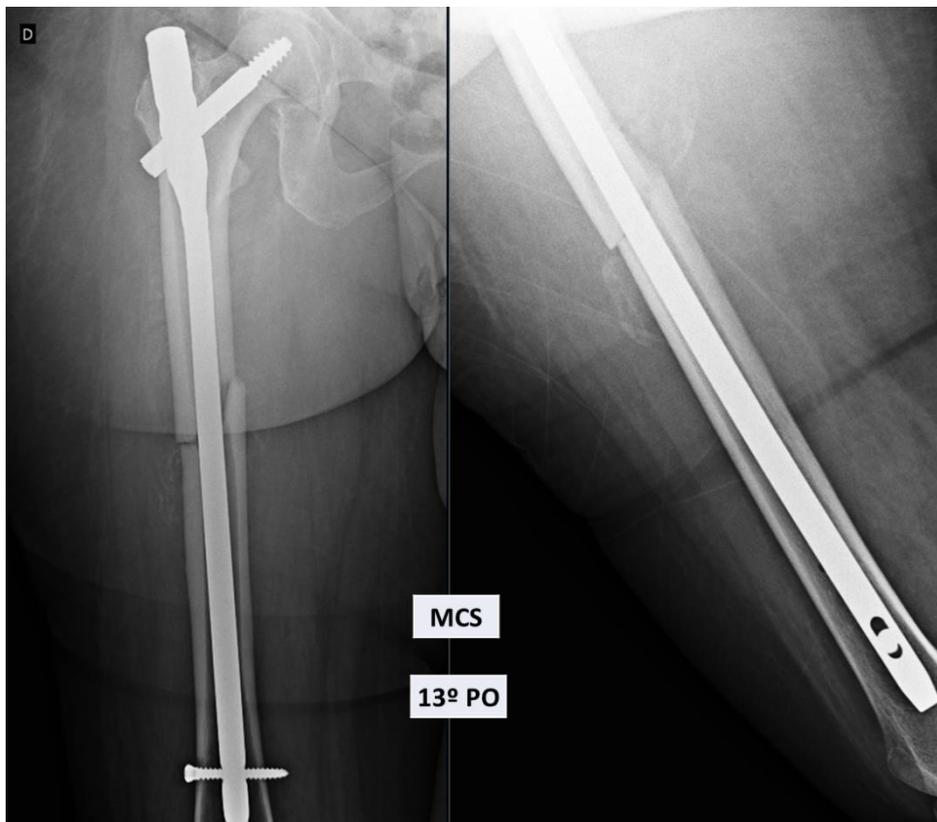
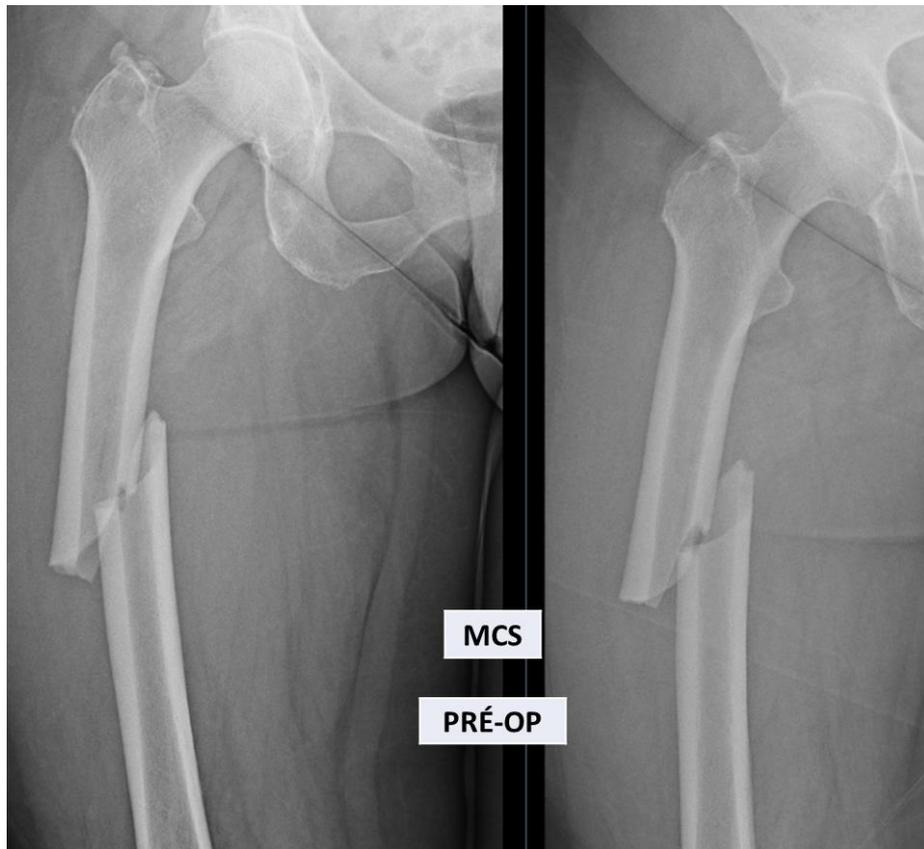
PACIENTE	IDADE	FRATURA	CIRURGIA	RX1	PO	RX2	PO	RX3	PO
ITN	78	15/01/2020	15/01/2020	31/01/2020	16	19/02/2020	35	20/08/2020	218

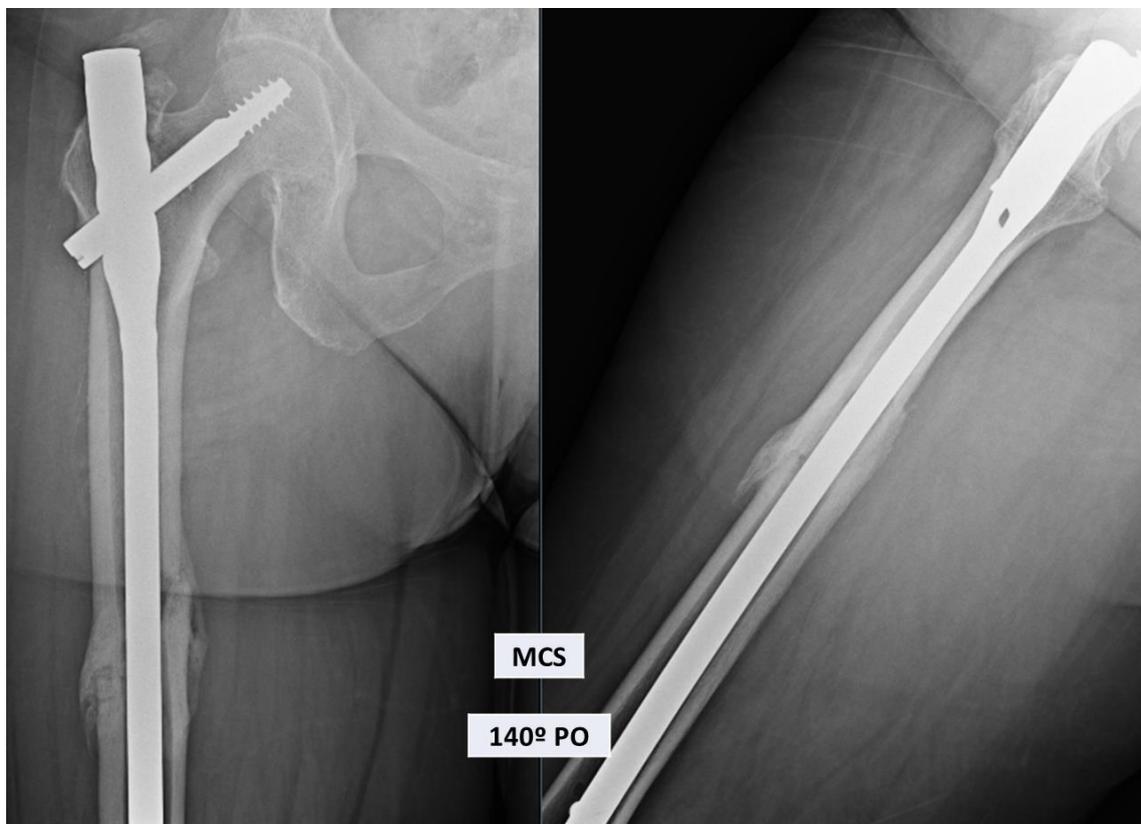
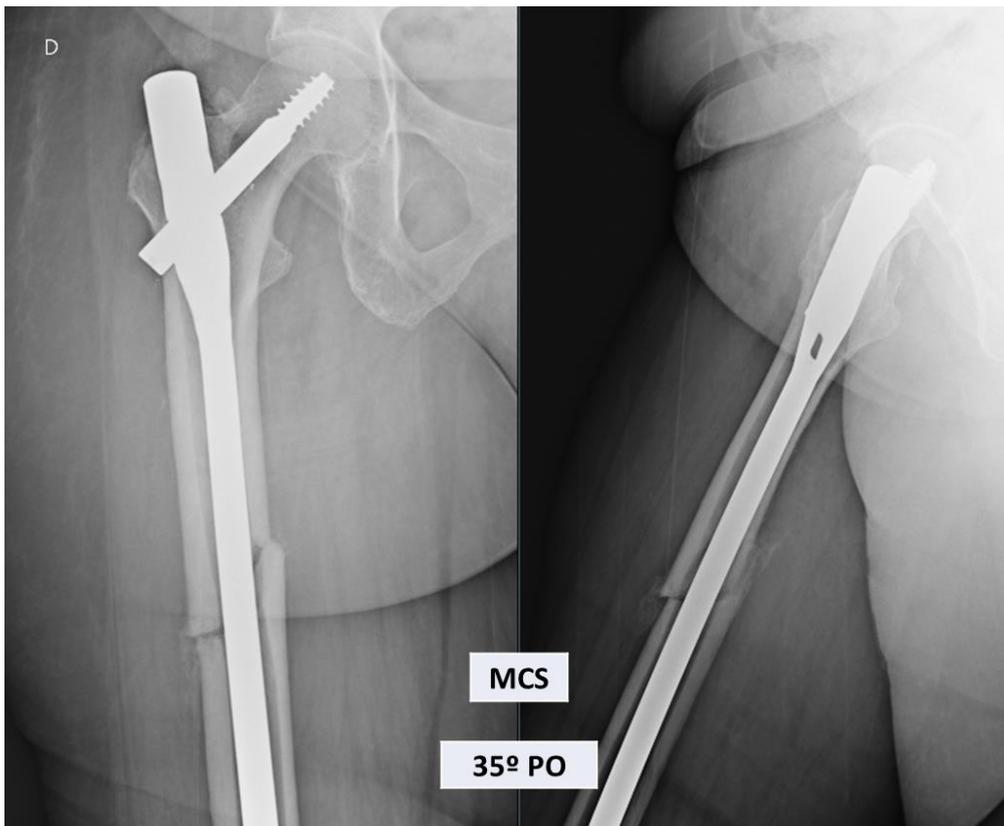


<u>PACIENTE</u>	<u>IDADE</u>	<u>FRATURA</u>	<u>CIRURGIA</u>	<u>RX1</u>	<u>PO</u>	<u>RX2</u>	<u>PO</u>	<u>RX3</u>	<u>PO</u>
RFM	89	18/01/2020	18/01/2020	08/02/2020	21	15/05/2020	118	04/08/2020	199



PACIENTE	IDADE	FRATURA	CIRURGIA	RX1	PO	RX2	PO	RX3	PO
MCS	73	13/03/2020	13/03/2020	26/03/2020	13	17/04/2020	26	31/07/2020	140

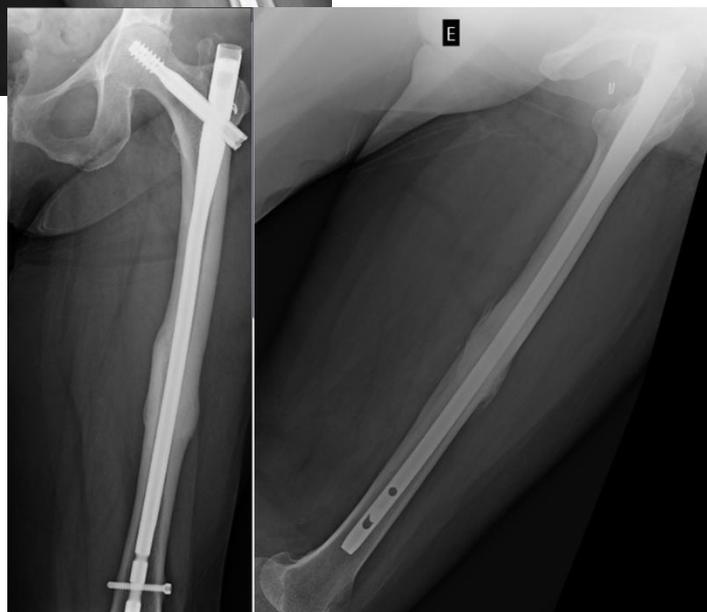
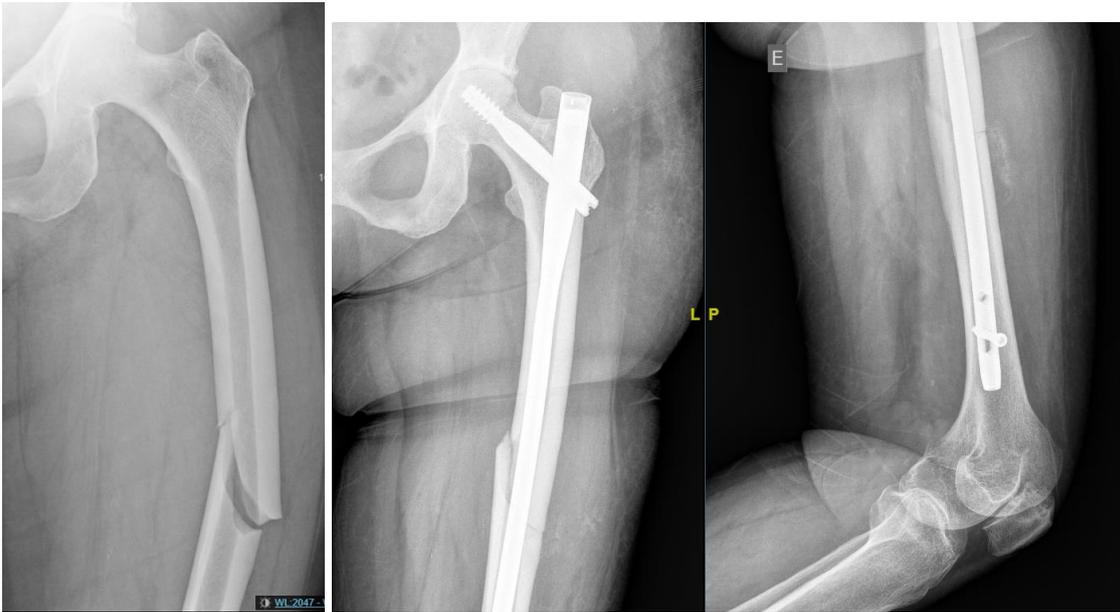




PACIENTE	IDADE	FRATURA	CIRURGIA	RX1	PO	RX2	PO	RX3	PO
MDM	81	13/02/2020	13/02/2020	26/02/2020	13	10/03/2020	26	17/09/2020	217



<u>PACIENTE</u>	<u>IDADE</u>	<u>FRATURA</u>	<u>CIRURGIA</u>	<u>RX1</u>	<u>PO</u>	<u>RX2</u>	<u>PO</u>	<u>RX3</u>	<u>PO</u>
JMPS	87	12/01/2020	13/01/2020	27/01/2020	14	23/03/2020	70	25/08/2020	225



## ANEXO VI

## Artigos Publicados últimos 12 meses

Article



Foot & Ankle International  
1-7  
© The Author(s) 2020  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1071100720917906  
journals.sagepub.com/home/foa

## Percutaneous Oblique Distal Osteotomy of the Fifth Metatarsal for Bunionette Correction

Gabriel Ferraz Ferreira, MD, MSc<sup>1</sup> ,  
Tatiana Ferreira dos Santos, MD<sup>1</sup>, Daniel Oksman, MD<sup>2</sup>,  
and Miguel Viana Pereira Filho, MD, MSc<sup>3</sup> 

### Abstract

**Background:** Bunionette is a common foot disorder, and several types of corrective surgery have been described. With the popularization of minimally invasive surgeries, the forefoot region has become a suitable area for this type of technique. The aim of this study was to evaluate the results of oblique distal osteotomy of the fifth metatarsal adapted for a percutaneous approach.

**Methods:** We prospectively evaluated 31 consecutive tailor's bunion patients who underwent operative correction on a total of 42 feet between 2017 and 2019 after failure of conservative treatment. Clinical outcomes such as pain (visual analog scale [VAS]), function (American Orthopaedic Foot & Ankle Society [AOFAS] Lesser Toe Metatarsophalangeal-Interphalangeal Scale scoring system), personal satisfaction, and complications were evaluated. Radiographic aspects were also examined. Shapiro and Mann-Whitney statistical tests were conducted. The average age of the patients was 69.5 years, and the average follow-up was 13.1 months.

**Results:** After the operative procedure, there was a decrease of 6.6 points on the VAS for pain ( $P < .001$ ) and an increase of 34.9 in the AOFAS score ( $P < .001$ ). Radiographic correction was achieved for both the fifth metatarsophalangeal angle ( $P < .001$ ) and the intermetatarsal angle ( $P < .001$ ), which showed decreased values. There was 1 case of superficial infection and 2 cases of nonunion (asymptomatic). A large majority of patients regarded the procedure outcome as satisfactory.

**Conclusion:** This percutaneous oblique distal osteotomy of the fifth metatarsal for bunionette deformity produced improvements in pain and function and a high rate of satisfaction, with a low incidence of complications and a high capacity for correcting the deformity.

**Level of Evidence:** Level II, prospective cohort study.

**Keywords:** minimally invasive surgery, percutaneous, bunionette deformity

**IFFAS**  
**2020**  
International Federation  
of Foot and Ankle Societies  
**7th Triennial**  
**Scientific Meeting**  
April 23rd - 25th 2020  
Viña del Mar, Chile

Santiago, December 2019

Doctor  
Gabriel Ferreira, MD  
**PRESENT**

THE PERCUTANEOUS OBLIQUE DISTAL OSTEOTOMY OF THE FIFTH METATARSAL FOR BUNIONETTE CORRECTION: A PROSPECTIVE COHORT

Speaker: Gabriel Ferreira  
Coauthor: Daniel Oksman /Tatiana Santos /Miguel Pereira Filho /

Thanks for sending your paper for IFFAS Chile 2020. We received a significant number of submission and after thorough revision, we are happy to inform you that your paper has been **accepted for podium presentation**.



São Paulo, 15 de setembro de 2020

### Carta de aceite para publicação

Prezados Drs.: Gustavo Gonçalves Arliani, Thomas Stravinskas Durigon, João Paulo Pedroso, Gabriel Ferraz Ferreira, Daniel Oksman, Victor Otávio Oliveira,

Temos a satisfação de informar que o artigo **Infiltração intra-articular de Plasma Rico em Plaquetas versus Ácido Hialurônico em pacientes com osteoartrose primária do joelho: ensaio clínico randomizado com resultados preliminares**, após passar pelo processo de revisão, foi aceito para publicação no dia 18 de agosto de 2020 na Revista Brasileira de Ortopedia e será publicado nas próximas edições da Revista.

Agradecemos pela sua colaboração.

Atenciosamente,



Sergio Luiz Checchia

Editor-chefe





São Paulo, 04 de novembro de 2020

### DECLARAÇÃO

A Revista Brasileira de Ortopedia, ISSN 0102 -3616 avaliada pela CAPES como Qualis B3, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado: **Fraturas atípicas do fêmur associadas ao uso crônico de bisfosfonatos: uma série de casos de 66 pacientes** de autoria de **Guilherme Guadagnini Falotico, Jose Fernando Flores Cunza, Gabriel Ferraz Ferreira, Victor Otávio Oliveira, Daniel Oksman, Gustavo Gonçalves Arliani**, foi aceito para publicação no dia 04 de novembro de 2020 e será publicado em alguma das próximas edições da revista.

Sergio Luiz Checchia

Editor-chefe



## Perioperative Immunonutrition in Elderly Patients Undergoing Total Hip and Knee Arthroplasty: Impact on Postoperative Outcomes

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition  
 Volume 0 Number 0  
 xxxx 2020 1–8  
 © 2020 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition  
 DOI: 10.1002/jpen.2028  
 wileyonlinelibrary.com

WILEY

Thiago José Martins Gonçalves, MD ; Sandra Elisa Adami Batista Gonçalves, MD; Natássia Nava, MD; Valéria Conceição Jorge, PT; Andrea Massone Okawa, RD; Vanessa Azevedo Rocha, RD; Luciana Carolina Henrique Forato, RD; Vicky Akemi Onizuca Furuya, RD; Sandra Salvador Martins, RD; and Daniel Oksman, MD

### Abstract

**Background:** Arthroplasties in elderly patients are surgeries performed to ensure their quality of life. Perioperative care with specific nutrients can improve nutrition status and metabolic response to orthopedic surgeries, such as total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA). **Methods:** Retrospective study with elderly patients divided into 2 groups: control and immunonutrition. The immunonutrition group was instructed to start oral intake of the nutrition supplement 5 days before and to resume it 5 days after arthroplasty (200 mL, 3 times per day). The following were analyzed as primary and secondary outcomes: length of stay (LOS), infectious and noninfectious complications, need for intensive care unit (ICU), transfusion requirement, and C-reactive protein. **Results:** A total of 3015 elderly patients met the inclusion criteria: control group (n = 1398) and immunonutrition group (n = 1617). Overall, 81.2% were women and mean age was  $72.6 \pm 6.9$  years. Immunonutrition group had a shorter LOS in hours ( $32.0 \pm 19.4$  vs  $56.0 \pm 26.4$ ;  $P < .001$ ) and lower rates of infectious complications (2.2% vs 4.6%;  $P < .001$ ). Noninfectious complications and need for ICU also had lower rates in the immunonutrition group. In the logistic regression analysis, immunonutrition reduced the chance of infectious complications by 55% (odds ratio [OR], 0.45; 95% CI, 0.30–0.68;  $P < .001$ ) even after adjusting for variables (OR, 0.45; 95% CI, 0.28–0.71;  $P < .001$ ). **Conclusion:** Perioperative immunonutrition in elderly patients undergoing THA or TKA may shorten postoperative LOS and reduce infectious and noninfectious complications and transfusion requirement. (*JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;0:1–8)

### Keywords

elderly; immunonutrition; infectious complications; length of stay; total knee arthroplasty; total hip arthroplasty



Purchase



Subscribe



Save



Share



Reprints

## Reducing venous deep thrombosis with immunonutrition in perioperative of total knee and hip arthroplasty

T.J.M. Gonçalves • S.E.A.B. Gonçalves • N. Nava • D. Oksman • V.C. Jorge • S.S. Martins • L.C.H. Forato • V.A.O. Furuya • A.M. Okawa • V.A. Rocha • [Show less](#)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.853>

Article Info

Related Articles

**Rationale:** total arthroplasties are surgeries to improve quality of life in elderly with severe osteoarthritis. Perioperative oral nutritional supplements (ONS) with specific nutrients can improve nutritional status, metabolic response to surgery and prevent postoperative complications. The aim is to evaluate whether ONS with immunomodulatory agents (arginine, omega-3 fatty acids and nucleotides) can reduce venous deep thrombosis (VDT) after total knee (TKA) and hip arthroplasty (THA) in elderly.

**ANEXO VII**

**3 Artigos em preparo para envio para publicação:**

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Estudo Retrospectivo dos Efeitos da Terapia de  
Fotobiomodulação (TFBM) no Reparo Ósseo: uma Revisão  
Integrativa de dez anos**

***Retrospective study on Low Level Laser Therapy (LLLT) effects on bone  
repair: a ten years integrative review***

*Daniel Oksman; André Rodriguez; Adriana Schapochnik; Paula Tatiane Alonso;  
Maria Cristina Chavantes*

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DANIEL OKSMAN**

***Relato de caso: Terapia de Fotobiomodulação em Fratura  
Atípica Bilateral do Fêmur em Idosa***

Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – UNINOVE,  
Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DANIEL OKSMAN**

***Terapia de Fotobiomodulação para Analgesia e Consolidação  
de Pseudartrose de Fratura Periprotética do Fêmur Distal:  
Relato de Caso***

Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – UNINOVE,  
Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Chavantes