

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

SAMANTHA HADDAD FERNANDES CASTRO

**Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no
tratamento periodontal não cirúrgico e condição salivar de
pacientes com periodontite crônica**

BAURU

2019

SAMANTHA HADDAD FERNANDES CASTRO

**Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no
tratamento periodontal não cirúrgico e condição salivar de
pacientes com periodontite crônica**

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas Aplicadas, área de concentração Reabilitação Oral com linha de pesquisa em Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Carla Andreotti Damante

BAURU

2019

Castro, Samantha Haddad Fernandes

Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento periodontal não cirúrgico e condição salivar de pacientes com periodontite crônica / Samantha Haddad Fernandes Castro. - Bauru, 2019.

108p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientadora: Profa. Dra. Carla Andreotti Damante

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP

Protocolo nº: 959.932

Data: 18/03/2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais e ao meu irmão. Sem o amor, suporte, incentivo, acolhimento, cuidado, carinho e apoio deles eu não teria chegado até aqui. E, dedico ainda, a todos aqueles que, de alguma forma, torcem e vibram por mim, confiam nos passos que eu dou e nos objetivos que eu me proponho a alcançar...

AGRADECIMENTOS

Aqui eu começo agradecendo a **Deus**. Deus, muito obrigada por ter segurado nas minhas mãos, por ter guiado os meus passos e iluminado o meu caminho. Só nós dois sabemos de tudo que foi percorrido até aqui, assim como também sabemos que sem você eu já teria parado muito antes. Obrigada por toda a força e fé que você permitiu florescer dentro de mim. Obrigada por tudo que me foi ensinado, obrigada por tudo que eu vivi, obrigada por cada minuto de novas experiências e por tudo que fizemos. Vamos adiante, meu grande amigo!

Aos meus pais, Celso e Sílvia minhas fontes inesgotáveis de amor. Obrigada por sempre confiarem nos meus sonhos e embarcarem nas minhas viagens, inclusive essa que me deixou temporariamente mais distante -fisicamente- de vocês. Obrigada por sempre me olharem com cuidado, por entenderem minhas fraquezas, por me abraçarem com tanto carinho. Obrigada por me escutarem, me apoiarem, estimularem e por terem me passado valores tão importantes como a integridade, a humildade e o caráter. Obrigada por estarem sempre comigo. Eu amo vocês incondicionalmente! Vamos para as próximas conquistas!

Ao meu irmão Celso, por me fazer rir, por me amar de um jeito único, por alegrar os meus dias e por todas as despedidas em que ele dizia que nem ia sentir saudade...Aquela era a forma mais autêntica de ele demonstrar que sentiria a minha falta. Você é muito especial, meu amor. Vou estar sempre ao seu lado, te cuidando e protegendo! Amo você!

Ao meu namorado e parceiro Artur, por todas as conversas, por toda a paz que você me permitiu sentir nesses meses de idas e vindas. Por todos os abraços e por todas as palavras de incentivo e de conforto. Você mudou a minha vida!

Um agradecimento especial à **minha orientadora Prof(a) Dr(a) Carla Andreotti Damante** por tudo que me ensinou. Ensinaamentos que foram muito além do campo científico, me ensinou sobre postura, compromisso, responsabilidade, decisão, seriedade e sobre ser humano. Professora, obrigada pela paciência que a Sra. teve

comigo e por todas às vezes que me compreendeu. Me desculpe pelos erros e pelas vezes que fiquei aquém daquilo que a Sra. esperava de mim. Mas quero que a sra. saiba que eu jamais vou esquecer da sra. Você me tornou uma pessoa melhor! Eu tô indo embora, mas tô levando um pedacinho da sra. comigo! Obrigada por ter me confiado a responsabilidade de conduzir uma pesquisa linda! Desejo que a sra seja sempre muito feliz em tudo aquilo que escolher fazer e que não se permita demorar em algum lugar que não tiver espaço para a Sra. ser e fazer tudo aquilo que a Sra. é! Fique com Deus!

Aos demais professores da Disciplina de Periodontia, Prof. Dr. Sebastião Luiz Aguiar Gregghi, Profa. Dra. Maria Lúcia Rubo de Rezende, Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana e Profa. Dra. Mariana Schutzer Ragghianti Zangrando por todos os ensinamentos, pelas conversas no meio do corredor sempre repletas de conhecimentos e pelas oportunidades ofertadas a todos os momentos.

Aos amigos da pós-graduação, por todos os momentos compartilhados, pelas fotos tiradas, pelas dicas e por todas as gargalhadas que me fizeram dar.

Em especial a **Julien**, minha dupla e quem tanto fez por mim em Bauru. Obrigada por toda as vezes que você me ajudou, obrigada por todas as caronas, por todos os espetinhos e idas à academia. Sua companhia alegrou o meu dia diversas vezes!

A todos os funcionários do departamento de Periodontia, por todas as vezes que se dispuseram a me ajudar!

Ivânia, obrigada por todos os puxões de orelha e por tudo que você me ensinou. Saiba que ter você por perto me tranquilizou e acalmou o meu coração por diversos momentos. Que você continue sendo essa pessoa que cuida e ajuda àqueles que estão perto de você.

Edi, obrigada por ter me ajudado com a organização das pastas dos meus pacientes e por conseguir os prontuários que eu pedia com tanta rapidez.

Aos funcionários do CIP, Marcelo Miranda e Rafaela Alves da Silva, e funcionária da Bioquímica, Thelma Lopes da Silva, pela atenção e ajuda prestada nos laboratórios.

Um agradecimento especial aos meus queridos pacientes que foram tão colaboradores. Obrigada por terem confiado na minha pesquisa e no meu trabalho. Obrigada por todas as vezes que foram até a faculdade e por terem alegrado o meu dia. Vocês não imaginam quanto foram importantes pra mim. Espero que eu tenha marcado de forma positiva a vida de vocês e que jamais se esqueçam de mim.

Um agradecimento especial a **minha querida amiga Joice**, quem me deu um lar e muito carinho por algum tempo. Joi, sua amizade foi presente de Deus, só eu sei o bem que você e a Sô me fizeram. Eu jamais teria conseguido ficar tanto tempo longe da minha família se não tivesse vocês por perto. Obrigada por ter me tratado de forma tão boa. Por ter aceitado dividir o seu espaço comigo, por ter permitido eu me aproximar de você e por ter me feito amar o excel. Dizem que a convivência desgasta. Mas, no nosso caso, a convivência só nos aproximou e nos fez perceber que ali em Bauru nasceu uma amizade que vai perdurar por toda a nossa vida! Conte sempre comigo e nunca se esqueça que você iluminou os meus dias em Bauru! Você é luz, minha amiga!

“Não é a força, mas a constância
dos bons resultados que conduz os
homens à felicidade”

Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

À esta Faculdade, em nome do diretor Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos e ao vice-diretor, Prof. Dr. Guilherme dos Reis Pereira Janson por nos oferecer a melhor infraestrutura possível.

À Prof^a. Dr^a. Izabel Rubira Bullen, presidente da Comissão de Pós-Graduação por todo o auxílio e atenção dissipada.

Ao Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Conti, ex-chefe do departamento de Prótese por toda ajuda dissipada.

E a atual chefe, Prof^a. Dr^a. Ana Lucia Almeida pela ajuda prestada.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior) pela disponibilidade da bolsa de estudo.



"Gosto de borboletas. Fazem lembrar que na vida, tudo se transforma. Para se transformarem em lindas e coloridas borboletas, há um processo de metamorfose, é preciso tempo, paciência...nada diferente de nossas vidas. O que é belo demora, mas chega! Sempre chega!"

RESUMO

O uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) têm crescido e se tornado uma possibilidade cada vez mais viável na prática clínica periodontal. Parte desse sucesso se deve ao fato de a terapia permitir a redução de periodontopatógenos com probabilidade mínima de haver o desenvolvimento de resistência bacteriana e ainda com ausência de efeitos sistêmicos colaterais. Diante das dificuldades e desafios existentes no tratamento da doença periodontal, essa terapia surge como adjuvante aos tratamentos convencionais. O objetivo deste estudo clínico foi justamente avaliar o efeito adjuvante da aPDT à raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento de pacientes com doença periodontal crônica moderada e severa. Participaram desse estudo 40 pacientes com doença periodontal crônica, alocados aleatoriamente em dois grupos: RAR + aPDT e RAR, apenas. Foram realizadas avaliações dos parâmetros clínicos tais como: profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC), índice de placa (IP) e sangramento à sondagem (SS) no período inicial (baseline), após 1, 3 e 6 meses. Além disso, foram avaliados pH e capacidade tampão (CT) no período inicial (baseline), 3 e 6 meses. Para a aPDT foi utilizado o laser vermelho (658nm; 0,1W; 2229J/cm²; 10s por ponto), com o fotossensibilizador azul de metileno (AM) na concentração de 10mg/ml, com um tempo de pré-irradiação de 1 minuto, com repetidas sessões após 7 e 14 dias, totalizando 3 sessões de aplicação de aPDT. As análises estatísticas foram realizadas pelo teste ANOVA de medidas repetidas complementado pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Houve uma redução em todos os parâmetros clínicos periodontais do baseline para os outros períodos ($p < 0,05$), porém sem diferenças entre os grupos ($p > 0,05$). Para os parâmetros salivares não houve diferença entre grupos ($p > 0,05$). Entre os tempos, houve aumento de ambos os parâmetros do baseline para os outros tempos. ($p < 0,05$). Concluiu-se que ambos os tratamentos promoveram melhoras dos parâmetros clínicos periodontais e salivares avaliados.

Palavras-chave: Periodontite Crônica, Doença Periodontal, Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana.

ABSTRACT

Antimicrobial photodynamic therapy has been used in Periodontology, being a viable possibility in clinical practice. aPDT reduces periodontopathogenic bacteria with minimal bacterial resistance and absence of collateral effects. This therapy is an effective adjuvant periodontal treatment. The aim of this study was to evaluate adjuvant effect of aPDT with scaling and root planing (SRP) for treatment of moderate to severe chronic periodontal disease. Patients (n=40) were divided in two groups SRP or SRP + aPDT. Clinical parameters were evaluated at baseline, 1 and 3 months: probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), plaque index (PI) and bleeding on probing (BOP). Salivary parameters as pH and buffer capacity were evaluated at the same period. aPDT was performed with a red laser (658nm; 0,1W;2229J/cm²; 10s /point) and methylene blue (10mg/ml – pre-irradiation: 1 min). Therapy was repeated after 7 and 14 days. Statistical analysis was performed with repeated measures ANOVA complemented by Tukey's test (p<0.05). There was an improvement in all periodontal clinical parameters from baseline to other periods (p<0.05), without differences between treatments. There was no difference in salivary status for both groups (p>0.05), but an improvement in both parameters was seen from baseline to other periods (p<0.05). In conclusion, both therapies promoted a better periodontal status along time.

Key words: Chronic periodontitis, Periodontal disease, antimicrobial photodynamic therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Mecanismo fotoquímico da terapia fotodinâmica Adaptado de Kikuchi et al., (2015) para o português. 35
- Figura 2.** Estrutura química do azul de metileno de acordo com Núñez; Ribeiro; Garcez, 2013..... 38
- Figura 3:** Aspecto após a aplicação do corante azul de metileno..... 68
- Figura 4:** Aplicação do laser através do uso de uma fibra óptica 68
- Figura 5.** Esquema representativo da periodização do tratamento do dia 0 ao dia 14..... 70
- Figura 6.** Esquema representativo da periodização do tratamento do mês 1 até o mês 6..... 70
-
-

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Ensaios clínicos que avaliaram o uso da terapia fotodinâmica como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular no tratamento periodontal..... 40
- Quadro 2.** Parâmetros do aparelho de laser e da aPDT de acordo com Ferreira 20..... 69

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Nova classificação das doenças periodontais de acordo com Tonetti, Greenwell e Kornamn (2018) 31
- Tabela 2:** Comparação do parâmetro clínico periodontal profundidade de sondagem entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão..... 76
- Tabela 3:** Comparação do parâmetro clínico periodontal nível clínico de inserção entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão... 76
- Tabela 4:** Comparação do parâmetro clínico periodontal índice de sangramento a sondagem entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão..... 77
- Tabela 5:** Comparação do parâmetro clínico periodontal índice de placa entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão..... 77
- Tabela 6:** Comparação do pH entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão..... 77
- Tabela 7:** Comparação da capacidade tamponante entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão..... 78
-
-

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

°C - Graus Celsius

A – Alfa

AAP - Academia Americana de Periodontia

B - Beta

µg/ml - Micrograma por mililitros (medida de concentração)

µg - Micrograma

± - Desvio padrão

λ - Lâmbda (comprimento de onda)

Aa - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

aPDT - Terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic Therapy)

ANOVA - Teste de análise de variância

CAPES - Coordenação de aperfeiçoamento pessoal do ensino superior

CDC - Centro de Controle de Doenças (Centers of Disease Control)

CEP - Comitê de ética em pesquisa

Cm - Centímetro(s)

cm² - Centímetro quadrado

CTS - Capacidade de tamponamento salivar

DB - Distancias biológicas

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DO - Densidade óptica

Dp - Densidade de Potência (W/cm²)

DP - Doença Periodontal

d.p.- Desvio padrão

et al. E outros; Colaboradores

Fn - *Fusobacterium nucleatum*

FOB - Faculdade de Odontologia de Bauru

FS- Fotossensibilizador

G - Grama

H - Hiperplasia

Hz Hertz - (medida de frequência)

IFSC - Instituto de Física de São Carlos

IG - Índice gengival
InGaAIP - Índio, gálio, alumínio e fósforo
IL (1/6/8/10) - Interleucina (1/6/8/10)
IMC - Índice de massa corpóreo
IP - Índice de placa
ISS - Índice de sangramento do sulco
J - Joule
J/cm² - Joule por centímetro quadrado (medida de densidade de energia)
J/cm²/pulso - Joule por centímetro quadrado por pulso (densidade de energia por pulso)
JCE - Junção cimento-esmalte
Kg - Quilograma(s)
Km - Quilômetro(s)
LASER - Amplificação da luz por emissão estimulada de radiação (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation)
LED - Diodo emissor de luz (Light Emitting Diode)
LILT - Terapia com laser em baixa intensidade (Low intensity laser therapy)
LP - Ligamento periodontal
LPS - Lipopolissacarídeo
LTA - Ácido lipoteicóico
NCI - Nível clínico de inserção
M - Metro(s)
MB - Corante azul de metileno (Methylene blue)
Mg - Miligrama
Min - Minuto(s)
MI - Mililitro(s)
Mm - Milímetro(s)
MMP - metaloproteinases
mW - Miliwatt(s)
Nm - Nanômetro(s)
Pg - *Porphyromonas gingivalis*
PGE2 - Prostaglandina E2
pH - Potência hidrogeniônico
PMNs - leucócitos polimorfonucleares

PS - Profundidade de sondagem

R - Recessão

RAR - Raspagem e alisamento radicular

ROS - Espécies reativas de oxigênio (Reactive oxygen Species)

Rpm - Rotações por minuto

S - Segundo(s)

SS - Sangramento à sondagem

vs - Versus

Td - *Treponema denticola*

TBO - Corante azul de toluidina O (Toluidine blue Orto)

Tf - *Tannerella forshitia*

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

TPI - Tempo pré-irradiação

USP - Universidade de São Paulo

W - Watt (medida de potência)

LISTA DE SÍMBOLOS

x vezes

= igual

> maior

≥ maior ou igual

≤ - menor ou igual

< menor

% porcentagem

[] Concentração

® Marca registrada

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 21 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 27 |
| 2.1 | Doença Periodontal | 27 |
| 2.1.1 | Conceito e Classificação..... | 27 |
| 2.1.2 | Diagnóstico Clínico | 30 |
| 2.1.3 | Tratamento | 32 |
| 2.1.4 | Limitações..... | 32 |
| 2.2 | Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana | 33 |
| 2.2.1 | Introdução..... | 33 |
| 2.2.2 | Princípios da Apdt..... | 33 |
| 2.2.3 | Corantes Fenotiazínicos: Azul de Toluidina e Azul de Metileno | 35 |
| 2.2.3.1 | Azul de Metileno | 37 |
| 2.3 | Estudos Clínicos | 39 |
| 3 | PROPOSIÇÃO | 59 |
| 4 | MATERIAIS E METODOS..... | 63 |
| 4.1 | Aspectos Éticos | 63 |
| 4.2 | Seleção da Amostra | 63 |
| 4.2.1 | Critérios de Inclusão | 63 |
| 4.2.2 | Critérios de Exclusão | 64 |
| 4.2.3 | Cálculo da Amostra | 64 |
| 4.2.4 | Divisão e Randomização da Amostra | 64 |
| 4.3 | Avaliação Periodontal | 65 |
| 4.3.1 | Critérios para a Realização do Exame Periodontal | 66 |
| 4.4 | Desenho do Estudo | 67 |
| 4.5 | Tratamento | 67 |
| 4.5.1 | Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (APDT)..... | 67 |
| 4.5.2 | Sequência dos Atendimentos | 69 |
| 4.5.3 | Manutenção Periodontal..... | 70 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4.6 | Análises Laboratoriais | 71 |
| 4.6.1 | Coleta da Saliva..... | 71 |
| 4.6.2 | Análise do PH Salivar e Capacidade Tamponante..... | 71 |
| 4.7 | Análise Estatística | 71 |
| 5 | RESULTADOS | 75 |
| 6 | DISCUSSÃO | 81 |
| 7 | CONCLUSÃO..... | 89 |
| | REFERÊNCIAS | 93 |
| | ANEXO | 105 |

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma infecção crônica causada pela infecção dos tecidos de suporte ao redor do dente (PAGE; EKE, 2007). A infecção é causada por bactérias periodontopatogênicas como por exemplo a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* que residem na placa dental e causam danos ao periodonto e, eventualmente, levam a perda dentária (PIHLSTROM; MICHALOWICZ; JOHNSON, 2005). Os patógenos periodontais, por sua vez, são capazes de produzir alguns fatores que podem estimular células hospedeiras a desencadear uma série de respostas que levam à produção de poderosos mediadores pró-inflamatórios, como por exemplo o metabólito do ácido araquidônico, prostaglandina E2 (PGE2), metaloproteinases (MMP) e citocinas como interleucina (IL) -1 α , IL-1 β , IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (SCHWARTZ et al, 1997).

Já é sabido que a difusão de produtos bacterianos, principalmente aqueles gerados por bactérias gram-negativas, têm o potencial de induzir a inflamação local e provocar a migração de leucócitos polimorfonucleares (PMNs). Uma vez que os PMNs e macrófagos são ativados, estes se tornam uma fonte importante de mediadores pró-inflamatórios, que em altos níveis de produção levam à destruição do tecido periodontal do hospedeiro (OFFENBACHER; COLLINS; HEASMAN, 1993).

Por outro lado, a saliva é uma solução fluida que possui origem glandular. E, essa solução que têm como uma de suas funções recobrir as superfícies bucais, também possui propriedades físico-químicas extremamente variadas (KHOCHT, 1996). Dentre as inúmeras funções da saliva, podemos destacar as de proteção, e manutenção do pH e a de limpeza. A manutenção/ equilíbrio do pH é chamada de capacidade de tamponamento salivar (CTS) e é capaz de manter o pH bucal em torno de 6,8. Alteração nos níveis de pH para cima ou para baixo são ligeiramente equilibradas por esse sistema de tamponamento salivar (EPSTEIN; SCULLY, 1992). Existe a possibilidade de a doença periodontal alterar essa capacidade tampão da saliva, bem como o fluxo salivar. E, um fluxo salivar prejudicado e a composição da

saliva alterada podem aumentar a suscetibilidade à cárie, doenças periodontais e lesões da mucosa bucal (BEM- ARYEH et al., 1993).

Sendo assim, a terapia periodontal tem como objetivo restabelecer e preservar a saúde através da resolução do processo inflamatório e, assim, evitar a progressão da doença (SAMINSKY et al., 2015).

Raspagem e alisamento radicular continuam sendo considerados o padrão ouro de tratamento não- cirúrgico para a periodontite, onde a superfície radicular é debridada tanto com instrumentos manuais como com instrumentos ultrassônicos (COBB, 2002).

Apesar de ser considerada como a melhor terapia não- cirúrgica, a raspagem e o alisamento radicular apresentam limitações como por exemplo a inabilidade e inacessibilidade por parte do operador para executar um total debridamento da superfície radicular em bolsas profundas, bem como em áreas de furca. Essa incompleta eliminação das bactérias periodontopatogênicas pode levar a recorrência da doença.

Como forma de resolver essas limitações, algumas terapias adjuntas – como é o caso do uso de antibióticos e agentes antimicrobianos- têm sido clinicamente propostas (AKRAM et al., 2017).

Porém, o aumento da resistência bacteriana diante do uso dos antibióticos levou ao desenvolvimento de outras terapias adjuntas com o intuito de garantir a estabilização do tratamento periodontal (BALATA et al., 2013).

Por outro lado, os lasers de baixa intensidade têm sido altamente recomendados para cicatrização de feridas e redução da dor relacionado às suas propriedades bioestimuladoras e, mais recentemente, um interesse maior tem sido despertado devido à propriedade antimicrobiana da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). Assim, aPDT foi introduzido como uma terapia adjuvante promissora no tratamento periodontal (OZCELIK et al., 2008).

A aPDT surgiu como um método para diminuir a quantidade de bactérias sem causar efeitos colaterais (ZANIN; BRUGNERA, 2007). A técnica inclui a associação de um corante fotossensível a um laser. O biofilme é impregnado pelo agente

fotossensível que fica excitado quando irradiado/ativado pelo laser. Esta reação vai transferir energia para as moléculas de oxigênio das células bacterianas, formando tanto oxigênio simples quanto radicais livres, formas intensamente reativas e capazes de destruir sistemas biológicos, levando à morte celular (ZANDEBERGEN et al., 2013). E vários estudos avaliaram a eficácia dos lasers de baixa e alta intensidade justamente na regulação dos mediadores inflamatórios relacionados à doença periodontal (ZANDEBERGEN et al., 2013; SÉGUIER et al., 2010; CARVALHO et al., 2015; OZCELIK et al., 2008);

Os estudos clínicos realizados em humanos ora apontam para um benefício adicional devido a aPDT (RAMOS et al., 2016), ora não encontram vantagens na associação de terapias (MACEDO et al., 2014; AL-ZAHRANI et al., 2008).

Existem muitas divergências de resultados, bem como a falta de um protocolo único de aplicação entre os trabalhos quando avaliada a aPDT. Como ainda não há um consenso sobre o efeito adjunto da aPDT e nem um protocolo estabelecido, investigações que giram neste escopo tornam-se bastante relevantes.

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) no tratamento periodontal não cirúrgico e condição salivar de pacientes com periodontite crônica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Doença Periodontal

2.1.1 Conceito e Classificação

Segundo Page et al., a periodontite é uma doença multifatorial que está associada com a perda das estruturas de suporte ao redor do dente, incluindo o ligamento periodontal e o osso alveolar (PAGE et al., 1997). Em 2018, Tonetti, Greenwell e Kornman definiram a periodontite como uma doença crônica multifatorial mediada pelo hospedeiro e associada com biofilme, caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental. Aproximadamente cerca de 10 a 15% da população adulta apresenta bolsas periodontais com profundidade de sondagem \geq 6mm (PETERSEN, OGAWA, 2005), sendo a sua forma severa a sexta infecção mais comum no mundo (KASSEBAUM et al., 2014).

Os patógenos periodontais, por sua vez, são responsáveis por produzir várias substâncias que podem estimular as células hospedeiras a ativarem uma série de respostas que induzem a produção de mediadores pró-inflamatórios altamente potentes (SCHWARTZ et al, 1997). E, através da difusão de produtos bacterianos, principalmente aqueles produzidos pelas bactérias gram-negativas, uma inflamação local é desencadeada e isso provoca a migração de leucócitos polimorfonucleares (PMNs). PMNs e macrófagos ativados são uma fonte importante de mediadores pró-inflamatórios, que em altos níveis de produção levam à destruição do tecido periodontal do hospedeiro acelerando a evolução da doença. (OFFENBACHER; COLLINS; HEASMAN, 1993).

Além disso, a saliva é uma solução/ fluido que tem origem glandular e que, por sua vez, possui a função de recobrir as superfícies bucais e, além disso, também possui propriedades físico-químicas extremamente variáveis (KHOCHT, 1996). Proteção, limpeza e manutenção do pH bucal são apenas algumas das funções da saliva. Essa última é denominada de capacidade de tamponamento salivar (CTS) e mantém o pH bucal em 6,8. Qualquer alteração nos níveis de pH seja para cima ou

para baixo é imediatamente neutralizada pelos sistemas de tamponamento salivares (EPSTEIN; SCULLY, 1992). Existe a possibilidade de a doença periodontal alterar essa capacidade tampão da saliva, bem como o fluxo salivar. E, um fluxo salivar prejudicado e a composição da saliva alterada podem aumentar a suscetibilidade à cárie, bem como doenças periodontais e lesões da mucosa bucal (BEM- ARYEH et al., 1993). Sendo assim, um dos objetivos do tratamento periodontal é justamente reduzir o número de patógenos das áreas afetadas e remover ambientes propícios à colonização microbiana através de terapias cirúrgicas e não cirúrgicas, levando a resolução do processo inflamatório.

E, para que seja feita a correta abordagem e tratamento, é necessário que haja uma correta classificação da doença, e, nesse sentido, até então a classificação das doenças e condições periodontais era feita baseada na classificação de Armitage que foi feita em 1999, onde ele classificava em:

- Doenças Periodontais Necrosantes
- Periodontite Crônica
- Periodontite Agressiva
- Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas

E a classificação da doença periodontal propriamente dita, por sua vez, era feita baseada nos critérios de definição de doença periodontal de acordo com o Centro de Controle de Doenças (Centers of Disease Control - CDC) em parceria com a Academia Americana de Periodontia (AAP) para investigação epidemiológica da doença periodontal (PAGE e EKE, 2007; EKE et al. 2012), divididos da seguinte maneira:

Periodontite leve: presença de 2 sítios interproximais ou mais com NIC ≥ 3 mm (em dentes diferentes) e 2 ou mais sítios com PS. ≥ 4 mm ou 1 sítio com PS. ≥ 5 mm;

Periodontite moderada: presença de 2 ou mais sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm (em dentes diferentes) ou 2 ou mais sítios interproximais com PS. ≥ 5 mm (também em dentes diferentes);

Periodontite severa: presença de 2 ou mais sítios interproximais com NIC \geq 6 mm em dentes diferentes e 1 ou mais sítios interproximais com P.S. \geq 5 mm.

Nas últimas décadas, as tentativas de classificar a periodontite concentraram-se no dilema representado pelo fato de as manifestações de casos fenotipicamente diferentes representarem diferentes doenças ou apenas variações de uma única doença. (NEVINS, BECKER, KORNMAN, 1989).

Diante do cenário de dúvidas e questionamentos, em 2017, autores receberam a tarefa de estabelecer definições de caso para periodontite no contexto do Workshop Mundial de 2017 sobre Classificação de Doenças e Condições Periodontais e Periimplantares. O objetivo foi revisar evidências e justificativas e relacionar com uma revisão da classificação atual, a fim de fornecer uma estrutura para a definição de situações clássicas, bem como ser adaptada à medida que surgirem novas evidências, e sugerir um sistema de definição de casos que pode ser implementado na prática clínica, na pesquisa e na análise epidemiológica (TONETTI, GREENWELL e KORNMAN, 2018). A falta de capacidade de resolver o problema e sanar as dúvidas culminou nas mudanças no sistema de classificação que passaram a enfatizar tanto as diferenças como as semelhanças. (NEVINS, BECKER, KORNMAN, 1989).

Sendo assim, a nova classificação baseada na patofisiologia, estabeleceu:

- Doenças Periodontais Necrosantes
- Periodontite
- Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas

Considerando que entre a periodontite crônica e a agressiva não existem diferenças na patofisiologia, as duas formas foram classificadas igualmente como periodontite. O diagnóstico diferencial baseia-se na história e na especificidade de sinais e sintomas de periodontite necrosante e presença ou ausência de uma doença sistêmica incomum que altera definitivamente a resposta imune do hospedeiro. (TONETTI, GREENWELL e KORNMAN, 2018)

2.1.2 Diagnóstico Clínico:

Perda de Inserção interproximal presente em 2 ou mais dentes não adjacentes ou perda de inserção vestibular ≥ 3 mm com bolsa > 3 mm em dois ou mais dentes.

Porém, essa perda de inserção não pode ser:

1. de origem traumática;
2. por cárie se estendendo na região cervical do dente;
3. na presença de PI na face distal do 2° molar e associada com mau posicionamento ou extração do 3° molar;
4. lesão de drenagem endodôntica através do periodonto marginal;
5. ocorrência de fratura longitudinal de raiz;

Já a determinação das formas localizada e generalizada devem se basear nos dentes com maior severidade que definem o estágio, ou seja, deve-se considerar para o estadiamento o dente com pior condição. Posteriormente, deve-se classificar a doença em localizada ($>30\%$ dos sítios) ou generalizada ($> 30\%$ dos sítios).

A periodontite também passou a ser classificada em estágios e graus. Estágio de I a IV e grau A, B e C. O estadiamento visa a classificação da severidade e extensão de um indivíduo baseada na extensão mensurável de tecido destruído e danificado em relação à doença periodontal, e também visa acessar a totalidade de fatores que possam determinar a complexidade de controle da doença atual e manejo de função e estética a longo prazo da dentição do paciente. Já a classificação em grau, visa estimar risco futuro de progressão da periodontite e resposta aos princípios terapêuticos padrão, para guiar a intensidade da terapia e manejo, além de estimar o potencial impacto da periodontite na saúde e nas doenças sistêmicas bem como a relação contrária para guiar o controle sistêmico e a terapia.

Tabela 1- Nova classificação das doenças periodontais

| | | Estágio I - Periodontite Leve | Estágio II - Periodontite Moderada | Estágio III - Periodontite Severa | Estágio IV - Periodontite Severa com tendência de perda dentária |
|-------------------------|-------------------|---|--|--|--|
| Severidade | Perda de Inserção | 1 a 2 mm | 3 a 4 mm | ≥ 5 mm | ≥ 5 mm |
| | Perda Óssea RX | ≤ 15% da raiz (próximo à JCE) | 15 –33% da raiz | > 33% | > 33% |
| | Perda Dentária | Sem perda dentária por periodontite | Perda ≤ 4 dentes | Sem perda dentária por periodontite | Perda ≥ 5 dentes |
| Complexidade | Fatores Locais | P.S. ≤ 4 mm Perda óssea horizontal | P.S. ≤ 5 mm Perda óssea horizontal | P.S. ≥ 6 mm; Perda óssea vertical (≥3); Lesão de furca II ou III; Defeito de rebordo moderado | Disfunção mastigatória; trauma oclusal (mobilidade ≥ 2); defeito severo de rebordo; perda da DVO; abertura em leque; < 20 dentes remanescentes |
| Extensão e Distribuição | | Localizada (< 30% dos sítios) ou generalizada (> 30 % dos sítios) | | | |

Fonte: Elaboração própria de acordo com Tonetti, Greenwell e Kornamn (2018).

2.1.3 Tratamento

O tratamento convencional da doença periodontal é baseado na redução da microbiota patogênica através da raspagem e alisamento radicular (RAR) (KALDAHL, KALKWARF, PATIL, 1993). Raspagem e alisamento radicular continuam sendo considerados o padrão ouro de tratamento não- cirúrgico para a periodontite, onde a superfície radicular é debridada tanto com instrumentos manuais como com instrumentos ultrassônicos (COBB, 2002).

No entanto, a terapia mecânica sozinha pode falhar na eliminação das bactérias patogênicas localizadas no tecido mole e também em áreas inacessíveis a instrumentos periodontais, como em áreas com lesões de furca e depressões da raiz (ADRIAENS et al., 1998; MATIA et al., 1986)

Alguns estudos indicaram que o tratamento convencional da periodontite crônica com instrumentos manuais pode resultar em modesta - embora transitória- mudança na composição da microbiota oral, particularmente em bolsas profundas que persistem após a terapia periodontal (SHERMAN et al., 1990; COBB et al., 1996). Assim, métodos que podem ser utilizados como adjuntos a RAR foram propostos para promover redução ou a eliminação dos patógenos periodontais (KANER et al., 2007; LOPES et al., 2010).

2.1.4 Limitações

Embora a administração sistêmica e local de antibióticos em bolsas periodontais possa ser eficaz para a descontaminação, o uso frequente de antibióticos tem o risco potencial de gerar resistência bacteriana (SHERMAN et al., 1990). Nem a remoção mecânica da placa nem a irrigação com agentes químicos permite a total erradicação dos reservatórios bacterianos dentro das bolsas periodontais.

Meisel, Kocher, 2005 e Jori em 2006 também criticaram as estratégias terapêuticas atuais para o tratamento da periodontite que envolvem o uso de agentes antimicrobianos, como tetraciclinas e metronidazol. Os autores afirmam que essa terapia sofre com uma grande desvantagem: a dificuldade de manter concentrações

terapêuticas ideais do agente no interior das bolsas periodontais por um período de tempo suficiente para garantir a erradicação das bactérias presentes.

Diante das limitações em relação ao desenvolvimento de resistência bacteriana causada tanto pelo uso local quanto sistêmico das medicações, bem como a dificuldade de manter concentrações terapêuticas ideais do agente no interior das bolsas periodontais levaram à popularidade da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) no tratamento da periodontite crônica (MEIMANDI et al., 2018). A aPDT têm se mostrado efetiva contra bactérias, fungos e vírus. Também têm sido aplicada na desinfecção de sangue, periodontia, desinfecção de água, parasitas patogênicos humanos e também no tratamento de alimentos e, além disso, a técnica é utilizada na medicina para tratamento de doenças oncológicas (PERUSSI, 2007)

2.2 TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA

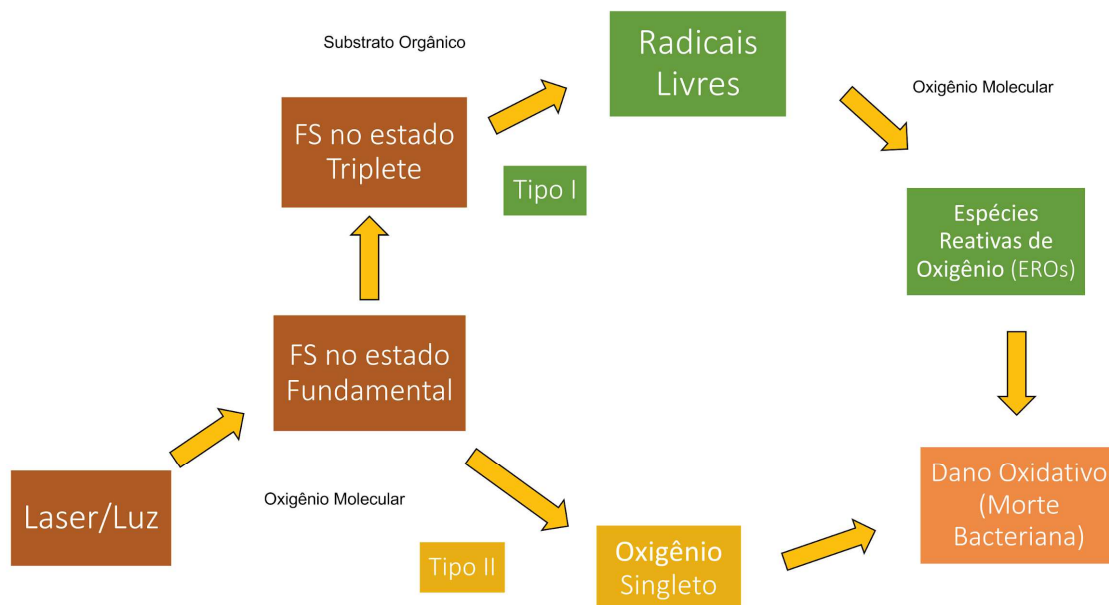
2.2.1 Introdução

A aPDT (do inglês: antimicrobial photodynamic therapy) foi introduzida em 1904 e o seu princípio biológico baseia-se na inativação de células-alvo, microrganismos ou moléculas pelo uso de um fotossensibilizador (corante fotoativado) e uma luz, geralmente o laser (luz visível de baixa potência com um comprimento de onda adequado) (THEODORO et al., 2018). A terapia tem como objetivo provocar a destruição microbiana sem o uso de antibióticos (SOUZA et al., 2016). Embora os efeitos da terapia fotodinâmica sejam conhecidos há muito tempo, o interesse em seu uso prático aumentou apenas nos últimos anos porque, através de vários estudos, foi visto que a terapia é capaz de matar tanto as bactérias gram-positivas como gram-negativas. (WILLIAMS, 2004; WILLIAMS, 2003; WILSON, 1995).

2.2.2 Princípios da aPDT

A aPDT combina luz visível de baixa intensidade (LASER/LED) e um fotossensibilizador (FS), corante não tóxico e fotossensível, que na presença de oxigênio, produz espécies reativas de oxigênio citotóxicos, como por exemplo o

oxigênio singleto, o qual é tóxico para bactérias (HAMBLIN, HASAN, 2004; HUANG et al., 2012). O mecanismo de fotossensibilização da aPDT consiste na interação da luz com o fotossensibilizador e o oxigênio, gerando radicais livres que induzem severos danos às células microbianas, levando à sua morte. A luz é responsável por excitar o agente fotossensibilizador (FS), que interage com moléculas vizinhas através de dois mecanismos (tipo I e tipo II) já bem conhecidos e elucidados: I. O fotossensibilizador no estado excitado pode agir removendo um átomo de hidrogênio de uma molécula do substrato biológico (fosfolipídeos, colesterol, proteínas entre outros) ou II. transferindo elétrons, gerando íons radicais que tendem a reagir com o oxigênio no estado fundamental. Assim sendo, são formados produtos oxidados responsáveis pela cadeia de radicais livres, como radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e radical hidroxila (OH^-), que são capazes de oxidar uma grande variedade de biomoléculas (FOOTE, 1961). O mecanismo antimicrobiano se dá quando após a excitação dos elétrons pelo fotossensibilizador e na presença do oxigênio, ao retomar seu estado natural, este transfere energia ao substrato, formando moléculas de meia vida curta e altamente reativas, como o oxigênio singleto (1O_2) (MONZAVI et al., 2016). O oxigênio singleto, por sua vez, sendo uma forma altamente reativa é capaz de induzir o dano ou morte celular, já que esse oxigênio pode ser extremamente tóxico aos microrganismos (KOMERIK & MACROBERT, 2006). E, apesar do curto tempo de meia-vida ($4\mu s$ na água), o oxigênio singleto exerce forte ação citotóxica, destruindo constituintes celulares como organelas, proteínas, ácidos nucleicos, colesterol, etc. E então os microrganismos, que incluem vírus, bactérias, protozoários e fungos são mortos (MEISEL, KOCHER, 2005)



Fonte: Adaptado de Kikuchi et al., (2015) para o português.

Figura 1 – Mecanismo fotoquímico da terapia fotodinâmica

2.2.3 Corantes Fenotiazínicos: Azul de Toluidina e Azul de Metileno

Os agentes fotossensibilizantes são compostos não tóxicos(atóxicos) ou pouco tóxicos, que em seu estado fundamental são inativos e possuem a característica de absorver luz nas regiões do infravermelho, visível ou radiação ultravioleta A (JORI, 2006). Em função da habilidade de absorverem luz com muita eficiência em determinadas regiões do espectro, alguns desses compostos (colorantes, pigmentos, corantes ou fotossensibilizantes), possuem a capacidade de induzir ou de participar de mecanismos fotoquímicos (MACHADO, 2000; PERUSSI, 2007).

Vários fotossensibilizadores demonstraram ser eficazes contra os microorganismos, porém, por causa da variabilidade no desenho dos estudos existentes, atualmente não somos capazes de concluir qual agente antimicrobiano, dose e duração proporcionam o melhor efeito clínico e microbiológico (DE OLIVEIRA et al., 2007).

Segundo Prates et al. (2010) os estudos em torno dos fotossensibilizadores desenvolveram-se bastante nas últimas duas décadas, porém, os parâmetros de irradiação, como por exemplo a potência, a taxa de fluência, o tempo de irradiação e a fluência, ainda necessitam de mais estudos.

A utilização de fotossensibilizadores (FS) em aPDT como é o caso das porfirinas, ftalocianinas e fenotiazínicos (azul de metileno e azul de toluidina) podem afetar tanto bactérias gram-positivas como gram-negativas por carregarem uma carga positiva (MERCHAT et al., 1996; WILSON et al., 1995).

As gram positivas são mais susceptíveis por possuírem uma camada mais porosa de peptidoglicanos e lipoproteínas enquanto que as gram negativas possuem maior resistência devido à sua parede celular complexa com duas bicamadas lipídicas. A hidrofobicidade e as cargas dos corantes geram interações diferentes com as organelas bacterianas. Um corante com carga positiva reage com as mitocôndrias, enquanto que um de carga negativa pode reagir com a membrana celular de um mesmo tipo de bactéria (NÚÑEZ, RIBEIRO, GARCEZ, 2013), sugerindo que a aPDT pode ser útil para aplicações orais, especialmente para o tratamento periodontal (PASSANEZI et al., 2015; SGOLASTRA et al., 2013; SMILEY et al., 2015).

As bactérias gram-negativas costumam ser bastante resistentes a vários dos fotossensibilizadores (FS) utilizados na aPDT (MALIK et al., 1992). Porém, determinadas espécies, como por exemplo as bactérias pigmentadas com a cor preta, possuem FS naturais e são muito sensíveis a aPDT. Foi visto que o comprimento de onda variando de 380 a 520 nm são capazes de induzir uma redução tripla de crescimento de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, e *Prevotella melaninogenica* em amostras de biofilme dental coletadas de pacientes com periodontite crônica (SOUKOS et al., 2005).

Tanto o azul de metileno, quanto o azul de toluidina são fotossensibilizadores potentes. Azul de metileno é um fotossensibilizador utilizado para descontaminação em produtos sanguíneos (AZNAR et al., 2000). Dimetil-MB tem uma elevada afinidade por ácidos nucleicos e fornece muitos produtos de oxigênio singlete, isto é, propriedades favoráveis para morte induzida pela luz em bactérias (WAINWRIGHT, CROSSLEY, 2002). Tanto o azul de toluidina como o azul de metileno possuem estruturas moleculares simples. Essas características garantem a hidrossolubilidade que é de extrema importância para o uso biológico e para a coloração e evidênciação do tecido, que são as aplicações primárias desses corantes (NUNEZ, GARCIA, GARCEZ, 2013).

A característica de ser hidrofílico é do corante azul de metileno e vai ter sua absorção nas bandas de 660 nm, já o toluidina que é menos hidrofílico, tem picos de absorção nas bandas de 630nm (USACHEVA et al., 2008). O azul de toluidina pode, ainda, sofrer interferência de alguns derivados da hemoglobina (grupo heme) que possuem fraca absorção em 630nm (NUNEZ, GARCIA, GARCEZ, 2013). Por conta da hidrossolubilidade, esses corantes possuem a capacidade de atravessar canais de proteína os quais são preenchidos por água, presentes externamente na membrana de bactérias (MARINHO, 2006). Quanto maior for a concentração e o tempo de residência do corante, maior será o efeito antimicrobiano mesmo que não tenha a presença de fonte luminosa. O nível de destruição bacteriana é maior quanto maior for a habilidade de difusão do FS através da membrana externa das bactérias. O azul de toluidina possui maior solubilidade em regiões hidrofóbicas da membrana e, sendo assim, acaba se concentrando em maior quantidade no interior da célula (USACHEVA; TEICHERT; BIEL, 2001; MARINHO, 2006)

Assim como o azul de metileno, o azul de toluidina também forma complexos metacromáticos com lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos, porém o azul de toluidina forma agregados maiores na superfície dos LPS causando maior fotodestruição. Algumas bactérias como a *E. coli* possuem porinas seletivas de cátions que irão atrair corantes mais hidrofílicos como o azul de metileno. Nesse caso, a morte bacteriana é via porinas e não LPS. O mecanismo de morte celular quando usado o azul de toluidina seria mais por ligação com LPS da superfície bacteriana e o do azul de metileno através da integração com proteínas de membrana como as porinas (USACHEVA et al., 2003).

2.2.3.1 Azul de Metileno

O corante AM é classificado como pertencente à família dos fenotiazínicos. Quando avaliada a sua estrutura química é visto que ele possui uma molécula catiônica e o seu comprimento de onda da banda de absorção se situa em 661 nm.

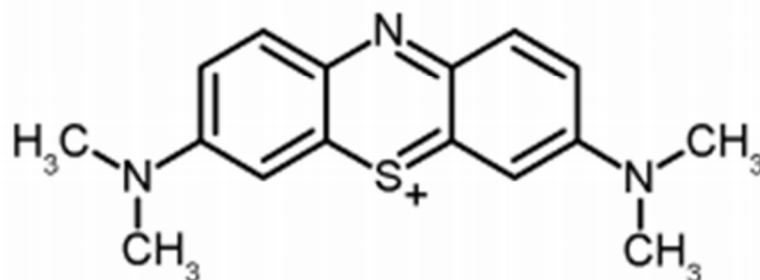


Figura 2: Estrutura química do azul de metileno (FONTE: NÚNEZ; RIBEIRO; GARCEZ, 2013)

De acordo com Perussi (2007) o corante azul de metileno apresenta um baixo nível de toxicidade, o que explica o fato de ser amplamente usado como fotossensibilizador na terapia fotodinâmica. Núnez (2007) acrescenta que o azul de metileno possui maior facilidade em formar agregados uma vez que está sendo utilizado em concentrações maiores, já que nesse caso vai apresentar maior quantidade de agentes agregadores (polieletrólitos e solventes polares).

Ambos, tanto o azul de toluidina (AT) quanto o azul de metileno (AM) são comercializados na forma de sais com o cromóforo do corante sendo catiônico. Em solução, os dois são hidrofílicos. Além disso, apresentam tanto as propriedades físico-químicas quanto as estruturas químicas, parecidas. Entretanto, foi visto que a eficiência fotodinâmica é bem variável quando avaliado os diferentes tipos de microrganismos (DEMIDOVA; HAMBLIN, 2005).

Os fotossensibilizadores corantes, catiônicos e fenotiazínicos azul de toluidina e azul de metileno são capazes de interagir eletrostaticamente com diferentes tipos de polímeros da superfície da célula bacteriana que estão carregados negativamente. Essa situação é capaz de levar a indução do processo de dimerização de moléculas de corantes ligados aos sítios aniônicos dos polímeros bacterianos e também é capaz de induzir a formação de dímeros ligados à superfície da célula bacteriana. Portanto, a característica de hidrofobicidade que é sinalizada pelo coeficiente de participação do corante, assim como a ligação de monômeros e dímeros à membrana celular das bactérias, bem como a concentração do fotossensibilizador são responsáveis por determinar o potencial bactericida deste (MARINHO, 2006).

E, embora o azul de metileno tenha sido o FS presente na maioria dos estudos de aPDT, ainda há poucos estudos comparando a eficiência antimicrobiana dos fotossensibilizadores azul de metileno e azul de toluidina seguindo o mesmo protocolo (GONZALES, 2007).

2.3 Estudos Clínicos

Existe uma infinidade de estudos in vitro e in vivo demonstrando a capacidade da terapia fotodinâmica de reduzir patógenos relacionados ao desenvolvimento da doença periodontal, como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum*, *P. intermedia* e *S. sanguis*. Estes estudos foram conduzidos em diferentes condições experimentais, tanto em culturas de bactérias provenientes ou não de pacientes periodontais, quanto em biofilme. Os índices de redução microbiana proporcionados pela terapia fotodinâmica variam entre 91,1% e 100% (CHAN; LAI,2003).

Apesar dos inúmeros estudos que comprovam a ação antimicrobiana da aPDT, a literatura apresenta parâmetros extremamente distintos com relação aos agentes FS, concentração, tempo pré-irradiação e parâmetros de irradiação entre as diversas metodologias adotadas.

O quadro abaixo mostra um resumo dos ensaios clínicos que avaliaram o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana(aPDT) como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular no tratamento periodontal. Esses trabalhos foram encontrados na base de dados PUBMED com o descritor “Photodynamic therapy x periodontitis” (Adaptado de DAMANTE, 2015).

Quadro 1- Ensaios clínicos que avaliaram o uso da terapia fotodinâmica como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular no tratamento periodontal. Busca PUBMED com palavras-chave “Photodynamic therapy periodontitis” (Adaptado de DAMANTE, 2015)

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|-----------------------------|----------------|----------|---------------|--------------|----------------------------|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| DE OLIVEIRA et al., 2007 | Boca dividida | 10 | DP agressiva | 660 | 60mW/cm ² , 10s | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | sem diferenças clínicas |
| BRAUN et al., 2008 | Boca dividida | 20 | DP crônica | 660 | 100mW | HELBO | x | 3min | única | melhora PS e NCI (3m),SS (3m) diminuição do fluido gengival |
| CHRISTO ULIDES et al., 2008 | Paralelo | 24 | DP crônica | 670 | 75mW, 1min | HELBO | 10mg/ml | 3min | única | redução SS |
| AL-ZAHRANI et al., 2009 | Paralelo | 45 | Diabetes | 670 | 60s | MB Periowave | 0,01% | 5-10s | única | sem diferença clínica comparado a doxiciclina |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|--------------------------|----------------|----------|----------------------------|--------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------|------------------------|--|
| CHONDROS et al., 2009 | Paralelo | 24 | Manutenção (bolsas ≥ 4 mm) | 670 | 75mW/cm ² , 60s | HELBO | 10mg/ml | x | única | redução: SS(3 e 6m), Fn., E.n. (3m) E.c.; C.s.(6m) |
| DE OLIVEIRA et al., 2009 | Boca dividida | 10 | DP agressiva | 660 | 60mW/cm ² , 10s | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | sem mudanças TNF α e RANKL |
| LULIC et al., 2009 | Paralelo | 10 | Manutenção | 670 | 75mW/cm ² , 1 min | HELBO | 10mg/ml | 3min | 5x em 2 semanas | reduziu parâmetros clínicos (até 6m) |
| POLANSKY et al., 2009 | Paralelo | 58 | DP crônica | 680 | 75mW, 1min | HELBO | 10mg/ml | 3min | única | sem diferença clínica e microbiológica |
| PINHEIRO et al., 2010 | Boca dividida | 10 | DP crônica | 632,8 | 4J/cm ² , 60s | 50%TBO (0,005%) + 50% endo PTC | 50% | 3min | única | redução microbiológica |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|------------------------|----------------|----------|---------------------|--------------|--|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| RÜHLING et al., 2010 | Paralelo | 54 | Bolsas residuais | 635 | 100mW, 1 min | TBO | 5% | 30s | única | sem diferenças clínicas e microbiológicas |
| SÉGUIER et al., 2010 | Boca dividida | 16 | DP crônica | 670 | 0,5W/cm ² , 12,7J/cm ² , 40s | Ftalocianina | x | 3x de 5 min | única | redução céls. Apresent. de antígeno, aumento fibras colágenas |
| SIGUSCH et al., 2010 | Paralelo | 24 | DP crônica com F.n. | 660 | 60mW/cm ² , 1 min | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única BT + língua | melhora nos parâmetros clínicos e redução <i>F. n</i> |
| GE et al., 2011 | Paralelo | 58 | DP crônica | 670 | 140mW, 60s, 6J, 21J/cm ² | MB | 0,01% | 30s | única | redução SS (princip. Bolsas ≥5mm) |
| LUI; CORBET; JIN, 2011 | Boca dividida | 24 | DP crônica | 940 | 5W, pulsado, 30s | MB | 1% | 3min | única | redução PS, SS, fluido gengival, IL-1 β (1m) |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|---------------------------------|----------------|----------|------------------|--------------|---|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| BERAKD AR et al., 2012 | Boca dividida | 22 | DP crônica | 670 | 150mW, 60s | MB Periowave | 0,005% | x | única | redução PS (6m) |
| CAPPUY NS et al., 2012 | Boca dividida | 32 | Bolsas residuais | 660 | 40mW | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | sem diferença clínica e microbiológica |
| GIANNELLI LI et al., 2012 | Boca dividida | 26 | DP crônica | 635 | 100mW, 1 min | MB | 0,3% | 5min | 4 a 10 vezes | melhor PS, SS, NCI, espiroquetas |
| GIANNOPOLLOU et al., 2012 | Boca dividida | 32 | Bolsas residuais | 660 | 100mW, 3J/cm ² , 1min | HELBO | 10mg/ml | 3min | única | sem diferenças nas citocinas de fase aguda |
| NORO FILHO et al., 2012 | Boca dividida | 12 | HIV | 660 | 0,03W, 0,428W/cm ² , 57,14J/cm ² , 133s | MB Chimiolux | 0,01% | 5min | única | Melhoras em PS, NCI, (6m) sem diferença microb. |
| NOVAES et al., 2012 | Boca dividida | 10 | DP Agressiva | 660 | 0,06W, 10s, 212,23J/cm ² | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | redução de Aa, raspagem reduziu complexo vermelho |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|------------------------------|----------------|----------|------------------|--------------|---|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|--|
| THEODORO et al., 2012 | Boca dividida | 33 | DP crônica | 660 | 30mW, 150s, 4,5J, 0,4W/cm ² , 64,28J/cm ² | TBO | 100µg/ml | 1 min | única | sem diferença clínica, redução microbiológica (180d) |
| ANDRADE et al., 2013 | Boca dividida | 15 | Furca classe III | 660 | 60mW/cm ² , 1 min | MB | 10mg/ml | 1 min | única | Regulação de TIMP-2/MMP-2 e OPG/RANKL |
| BALATA et al., 2013 | Boca dividida | 22 | DP severa | 660 | 100mW, 9J, 90s, 320J/cm ² | MB | 0,00 5% | 2min | única | sem diferenças clínicas |
| BASSIR et al., 2013 | Boca dividida | 16 | DP crônica | LED 628 | 2W/cm ² , 10s | TBO | 0,1 mg/ml | 3min | única | sem diferenças clínicas |
| CAMPOS et al., 2013 | Boca dividida | 13 | Bolsas residuais | 660 | 60mW, 129J/cm ² | MB | 10mg/ml | 1 min | única | Redução PS, ganho NCI (3mm) |
| DILSIZ; CANAKCI; AYDIN, 2013 | Boca dividida | 24 | DP crônica | 808 | 100mW, 6J, 60s | MB | 1% | 3min | única | aPDT pior que o laser de alta |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|-----------------------|----------------|----------|------------------|--------------|--|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|--|
| LUCHESI et al., 2013 | Paralelo | 37 | Furca classe II | 660 | 60mW/cm ² , 129J/cm ² , 1min | MB | 10mg/ml | 1 min | única | Sem diferença clínica, Redução Pg. Tf. E citocinas |
| SOUZA et al., 2013 | Boca dividida | 15 | Furca classe III | 660 | 60mW/cm ² , 1 min | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | aumento TGFβ e volume fluido gengival |
| ARWEILER et al., 2014 | Paralelo | 36 | Agressiva | 660 | 1 min. | HELBO | 10mg/ml | 3min | única | aPDT x antibiótico = antibiótico melhores resultados |
| LUCHESI et al., 2013 | Paralelo | 37 | Furca classe II | 660 | 60mW/cm ² , 129J/cm ² , 1min | MB | 10mg/ml | 1 min | única | Sem diferença clínica, Redução Pg. Tf. E citocinas |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|---------------------------------|----------------|----------|----------------------|--------------|---|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| CHITSAZI et al., 2014 | Boca dividida | 24 | DP agressiva | 670 | 75mW, 2min. | TBO | X | 1 min | única | SS melhor, sem diferenças microbiológicas |
| FRANCO et al., 2014 | Boca dividida | 15 | DP severa | 660 | 60mW/cm ² , 90s, 5,4Jcm ² | MB | 0,01% | 5min | 4x - 1x/semana | melhora SS, aumento RANK/OPG e FGF2 |
| KOLBE et al., 2014 | Boca dividida | 22 | Bolsas residuais | 660 | 60mW, 129J/cm ² , 1min | MB | 10mg/ml | 1 min | única | Redução SS (6m), Redução Pg. Aa., melhora nas citocinas |
| MACEDO et al., 2014 | Paralelo | 30 | Crônica/diabetes | 660 | 60mW, 28mW/cm ² , 1min, 16,72J/cm ² | Cloreto fenotiazina | 10mg/ml | 1 min | única | Sem diferenças clínicas, redução HbA1c |
| MONGAR; DI TANNA; PILLONI, 2014 | Boca dividida | 30 | Crônica - manutenção | LED 628 | 1W, 2W/cm ² , 20J/cm ² , 10s | TBO | 0,1mg/ml | 1 min | única | redução PS e bactérias complexo vermelho |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|--------------------------------|----------------|----------|---------------------|--------------|--|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| MOREIRA et al., 2014 | Boca dividida | 20 | DP agressiva | 670 | 0,25W/cm ² , 75mW, 2,49J/cm ² , 10s | HELBO | 10mg/ml | 1 min | 4x - 2, 7, 14 d. | melhor PS e NCI (90d) Sem diferenças microbiológicas |
| PETELIN et al., 2014 | Paralelo | 27 | DP crônica | 660 | 60mW/cm ² , 1 min | HELBO | 10mg/ml | 3min | Única | Redução SS (3 e 12m), Aa., Td., Tf. |
| POURABAS et al., 2014 | Boca dividida | 24 | DP crônica | 638 | 8 a 10 J/cm ² , 120s | TBO | X | 1 min | Única | sem diferenças clínicas, redução de TNF- α |
| QUEIROZ et al., 2014 | Boca dividida | 20 | Fumantes DP crônica | 660 | 60mW/cm ² | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | sem diferenças clínicas |
| ALWAEI, KHATEEB, AL-SADI, 2015 | Boca dividida | 16 | DP crônica | 660 | 100mW, 1 min | HELBO | 10mg/ml | 1 a 3min | única | melhora PS e NCI após 12 meses |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|------------------------|----------------|----------|------------------|--------------|---------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|---|
| CAMPANILE et al., 2015 | Paralelo | 28 | Bolsas residuais | 670 | 60s | MB Periowave | x | 1 min | 2x/semana | Redução PS, SS, bolsas, proteína C reativa, sem diferenças microbiol. |
| CARVALHO et al., 2015 | Paralelo | 34 | Bolsas residuais | 660 | 90 J/cm ² , 40mW, 90s | MB Chimiolux | 0,01% | 5 min | Inicial, 3, 6 e 9 meses | Sem diferenças clínicas para RAR mas com melhoras para bolsas residuais |
| CORRÊA et al., 2015 | Boca dividida | 15 | Bolsas residuais | 660 | 60 mW, 129 J/cm ² , 1 min | Azul de Metileno | 10 mg/ml | 1 min | única | Melhoras clínicas |
| GIANNELLI et al., 2015 | Boca dividida | 24 | Crônica | 635 | 100 mW, 3.8 J/cm ² , 2 min | Azul de Metileno | 0,3% | 5 min | Mais de 1 | Resultados adicionais à RAR |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|----------------------|----------------|----------|---------------------|--------------|--|------------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| QUEIROZ et al., 2015 | Boca dividida | 23 | DP crônica/fumantes | 660 | 60mW, 28mW/cm ² , 1min, 16,72J/cm ² | HELBO | 10mg/ml | 1 min | única | Sem diferença clínica, redução de IL-1 β e MMP-8 |
| BETSY et al., 2016 | Paralelo | 88 | DP crônica | 655 | 60 mW/cm ² , 1 min | Azul de Metileno | 10mg/ml | 1 min | única | Redução do sangramento, halitose e dor |
| JACOB et al., 2016 | Boca dividida | 20 | Agressiva | LED 628 | 10s | Azul de Metileno | x | 1 min | única | Sem diferenças clínicas em relação à RAR |
| AHAD et al., 2016 | Boca dividida | 30 | DP crônica | 660 | 100 mW/cm ² , diâmetro da fibra: 0,6mm, 10s (6 faces/dente) | HELBO | 10mg/ml | 3 min | única | aPDT desempenhou um papel melhor na redução da inflamação gengival. |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|----------------------|----------------|----------|--|--------------|---|-------------------|---------------------|-----------------|--------------------------|---|
| MONZAVI et al., 2016 | Boca dividida | 50 | DP crônica | 810 | 200mW, (papila 6J/30s), (bolsa 4J/10s) | Indocyanine green | 1mg/ml | x | Inicial, 7, 14 e 27 dias | Redução da inflamação e profundidade da bolsa, sem efeitos adicionais no ganho do nível de inserção e índice de placa |
| MARTINS et al., 2016 | Boca dividida | 13 | DP crônica/ pacientes portadores de SD | 660 | 40mW, DE total: 120 J/cm ² , (30 J/cm ² por dente), 1,2J por ponto, 30s, área da ponta: 0,04cm ² | MB Chimiolum | 0,01% | 4 min | única | Boa aceitação dos pacientes pela terapia, redução da dor, ambos tratamentos foram efetivos de forma semelhante. |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|-------------------------|----------------|----------|--------------------------------------|--------------|--|----------------|---------------------|-----------------|-------------------------|---|
| dos SANTOS et al., 2016 | Boca dividida | 20 | DP crônica/ Diabetes Mellitus tipo 2 | 660 | 60mW, 2,15 W/cm ² , energia total 3,6J, 129J/cm ² , 60s, diâmetro da ponta 600µm | MB Chimiolum | 0,005% | 60s | única | O uso da aPDT associada ao ultrassom não apresentou efeitos adicionais |
| RAMOS et al., 2016 | Paralelo | 30 | DP crônica/ Diabetes Mellitus tipo 2 | 660 | 70mW, 28 mW/cm ² , 10s, energia total 2,79 J, /cm ² , (16,72 J/dente), | HELBO | 10mg/ml | 5 min | Inicial, 3, 7 e 14 dias | Ambos tratamentos melhoraram as características clínicas e sistêmicas (Hba1c). RAR+aPDT obteve melhores resultados em dentes girovertidos e com PS moderada |

Continua

Continuação

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|-----------------------|----------------|----------|------------------|--------------|--|----------------|---------------------|-----------------|------------------------|---|
| THEODORO et al., 2017 | Paralelo | 34 | DP crônica | 660 | 100mW, 4,8 J, 160 J/cm ² , 48s, tamanho da ponta 0,03 cm ² | MB | 10 mg/ml | 1 min | Inicial, 48 e 96 horas | RAR+ aPDT+pílulas placebo, e: AMX+MTZ+RAR. Ambos foram favoráveis de forma adjuvante a RAR. |
| TABENSKI et al., 2017 | Paralelo | 45 | DP crônica | 670 | 75mW/cm ² , 10s (1 min/dente, 6 sítios/dente) | HELBO | 10mg/ml | 3 min | Única | RAR; RAR+aPDT; RAR+MC. Nenhum mostrou efeitos adicionais a RAR. |
| GOH et al., 2017 | Boca dividida | 27 | Bolsas Residuais | LED 630 | DE: 2000 a 4000 mW/cm ² , 20s/sítio | TBO | 0,1 mg/ml | 10 s | Única | aPDT promoveu modesto incremento no nível de inserção clínica e PS. |

Continua

Conclusão

| Autores | Desenho | n | Doença | Laser | Dosimetria | Corante | Concentração | Tempo PI | Frequência aPDT | Principais resultados |
|--------------------|---------------|----|-------------------|-------|---|-------------------|--------------|----------|-----------------|---|
| Vohra et al., 2018 | Paralelo | 53 | DP crônica/obesos | 670 | 150mW | Azul de Metileno | 0,005% | 10s | Única | Melhora significativa de todas as variáveis (IP, SS, PS, NIC) |
| Dalvi et al., 2019 | Boca dividida | | DP crônica | 810 | 100mW, 0,0125J/cm ² por sítio, total de 3J. 30 seg/sítio | Indocyanine green | 1mg/ml | x | Única | O grupo que recebeu aPDT apresentou melhora significativa dos parâmetros clínicos avaliados |

PS= profundidade de sondagem; **NCI**= nível clínico de inserção; **SS**= sangramento à sondagem; **DP**= doença periodontal; **A.a**= *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*; **F.n**= *Fusobacterium nucleatum*; **E.n**= *Eubacterium nodatum*; **P.g**= *Porphyromonas gingivalis*; **E.c**= *Eikenella corrodens*; **C.s**= *Capnocytophaga* sp.; **m**= meses; **d**= dias; **TBO**= azul de toluidina O; **MB**= Azul de metileno; **PI**= pré-irradiação; **RAR**=Raspagem e alisamento radicular; **SD**= Síndrome de Down; **AMX**: Amoxicilina; **MTZ**: Metronidazol. **Doxy**: Doxiciclina. **Hba1c**: Hemoglobina glicada, **MC**=Minociclina

Como podemos ver no quadro acima(quadro 1), a maioria dos ensaios clínicos teve como desenho de estudo o modelo de boca dividida, com um número de pacientes variando de 10(DE OLIVEIRA et al., 2007; NOVAES et al., 2012) a um número de 33 (THEODORO et al., 2012).

Ainda analisando o quadro acima, podemos notar que a maior parte dos artigos mostram a utilização da aPDT no tratamento de bolsas residuais em pacientes que estão em fase de manutenção periodontal e também no tratamento de doenças como a periodontite, assim como observamos que o fotossensibilizador (FS) mais usado foi o azul de metileno, associado ao laser de 660-670 nm, que é o espectro de maior absorção desse corante (GE et al., 2011, GIANNELLI et al., 2012, CAMPOS et al., 2013, FRANCO et al., 2014, BETSY et al., 2016)

Gianelli et al., (2012), através de um ensaio clínico com desenho de boca dividida tratou 26 pacientes com doença periodontal crônica, usando o FS azul de metileno com laser de 635 e aplicação única e obtiveram melhoras na PS, SS, NCI e espiroquetas. Kolbe et al (2014), tratou 22 pacientes com bolsas residuais, usou o FS azul de metileno, laser de 660, fez aplicação única e obtiveram redução SS(6m), redução Pg. A.a. e melhora nas citocinas. Um outro estudo também usando o azul de metileno, o laser de 660 e com aplicação única obtiveram melhoras clínicas nos parâmetros avaliados (CORRÊA et al., 2015).

Gianelli et al., (2015) tratou pacientes com bolsas residuais usando o laser a 635 e o azul de metileno, fez mais de uma aplicação e relatou que houve um resultado adicional a RAR. Um estudo paralelo tratou 30 pacientes com doença crônica associada a diabetes mellitus tipo 2, usaram o corante HELBO e o laser a 660, fizeram aplicações em diferentes tempos, sendo eles: inicial, 3, 7 e 14 dias e perceberam que tanto o grupo que foi tratado com RAR + doxy quanto o grupo que foi tratado com RAR + aPDT obtiveram melhoras das características clínicas e sistêmicas(Hba1c). Porém, quando analisados dentes girovertidos e com PS moderada, o grupo que foi tratado com RAR + a PDT obteve melhores resultados (RAMOS et al., 2016)

Um outro estudo paralelo, tratou pacientes com doença periodontal crônica, usou azul de metileno, laser a 655, aplicação única e obteve redução do sangramento, halitose e dor (BETSY et al., 2016). Já o estudo de De Oliveira et al., (2007) trataram

pacientes com doença periodontal agressiva e não relataram diferenças clínicas nos resultados. Também o estudo de Polansky et al., (2009) não obteve diferença clínica e nem microbiológica com o uso da aPDT. Giannopoulou et al., (2012) também relatou não ter havido diferença nas citocinas de fase aguda.

Revisão Sistemática

É verdade que a literatura apresenta poucas revisões sistemáticas que analisaram o efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) a raspagem e alisamento radicular (RAR) e, estes trabalhos, apresentam ainda, resultados muito heterogêneos entre si justamente por não haver um protocolo estabelecido e, conseqüentemente uma padronização da aPDT. Além disso, existe uma quantidade enorme de pré-requisitos que tais trabalhos precisam cumprir para que façam parte das revisões sistemáticas e, a maior parte dos ensaios clínicos não cumpre a todas as exigências requeridas.

A primeira revisão sistemática sobre o uso da aPDT e, de certa forma, recente. Foi em 2010 que Atieh conseguiu reunir 4 artigos. Encontrou ganhos de nível clínico de inserção de 0,29mm e redução na profundidade de sondagem de 0,11mm. Sua conclusão foi positiva em relação ao uso da aPDT, porém alertou para o fato da inclusão de poucos estudos. Encontrou ganhos de nível clínico de inserção de 0,29 mm e redução na profundidade de sondagem de 0,11mm. O resultado da terapia foi positivo, porém o autor ressaltou a inclusão de poucos artigos e defendeu a importância de que mais estudos fossem feitos.

No mesmo ano, Azarpazhooh et al. (2010), publicaram uma revisão contendo 5 trabalhos, sem especificar qual era o tipo da doença periodontal entre os estudos. Os resultados são bem semelhantes aos da revisão sistemática produzida por Atieh, com pouquíssimo ganho de inserção clínica (0,34mm), e redução na profundidade de sondagem (0,25mm). Esses resultados os levaram a concluir que a aPDT não possui maior efetividade que a RAR. Com semelhante metodologia e com avaliação de 7 artigos, Sgolastra et al. (2013) encontraram resultados clínicos irrisórios, apontando a ausência de evidências científicas e mais realização de estudos para avaliação da aPDT como adjuvante à RAR. No mesmo ano, Sgolastra et al. (2013), publicaram uma nova revisão com 14 artigos, porém sem resultados animadores. Com isso, os autores

concluem que a aPDT pode ser efetiva a curto prazo, já que as evidências não mostram diferenças após os 6 meses, recomendando mais estudos clínicos com acompanhamento a longo prazo.

Numa sistemática mais atual também sobre aPDT e periodontite crônica, Meimandi et al. (2017) analisaram os textos completos de 16 artigos de ensaios clínicos. E concluíram que, considerando a segurança, a falta de efeitos colaterais e vantagens gerais, como maior adesão do paciente, por exemplo, o tratamento da aPDT associado à raspagem e alisamento radicular (RAR) é recomendado como uma modalidade adjuvante eficiente para o tratamento da periodontite crônica localizada, principalmente durante a fase de manutenção em pacientes que foram tratados com abordagens não cirúrgicas.

A revisão sistemática e metanálise de Azaripour et al. (2018) avaliou a eficácia da terapia fotodinâmica como adjuvante à RAR no tratamento da periodontite crônica. A metanálise foi realizada de acordo com a declaração PRISMA e as diretrizes da Cochrane. Os autores concluíram que a aPDT adjunto a RAR proporciona redução significativa da PS e ganho de nível clínico de inserção no tratamento da periodontite crônica. Este efeito moderado foi encontrado após 3 e 6 meses, o que é curto do ponto de vista clínico.

3 PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

Objetivo geral:

- Avaliar o efeito da terapia periodontal por raspagem e alisamento radicular associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana em pacientes com periodontite crônica moderada a severa.

Objetivos específicos:

- Avaliar o efeito da terapia nos parâmetros clínicos periodontais;
 - Avaliar o efeito da terapia periodontal no pH e capacidade tampão salivar;
-
-

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E METODOS

4.1 Aspectos Éticos

Previamente à execução deste estudo o mesmo foi submetido à apreciação e aprovação (CAAE: 65048317.5.0000.5417, protocolo número 1.959.932) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Odontologia de Bauru (**Anexo**), respeitando a resolução 196/96, que trata sobre ética em pesquisas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, com base no cumprimento dos princípios éticos da Declaração de Helsinki.

Anteriormente a realização de qualquer procedimento, foi explicado o que seria realizado com os pacientes periodontais, sendo lido e preenchido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo sujeito, discursando sobre quais terapias e condutas que seriam adotadas, seus possíveis riscos e benefícios, como também a importância do trabalho no meio clínico e científico.

4.2 Seleção da Amostra

Diante do objetivo de padronizar a seleção dos pacientes de maneira a obter uma amostra homogênea, foram utilizados os seguintes critérios.

4.2.1 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Idade entre 18 e 65 anos;
 - Presença de ao menos (quatro) dentes na cavidade oral, sendo pelo menos um por hemiarco (excluindo os terceiros molares);
 - Pacientes diagnosticados com periodontite moderada a severa (Page; Eke, 2007; Eke et al. 2012)
-

4.2.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com comprometimento sistêmico como diabetes, outros distúrbios endócrinos e discrasias sanguíneas.
- Fumantes
- Grávidas
- Uso de medicamentos que alterem a fisiologia do tecido gengival como fenitoínas e uso de antibiótico nos últimos 6 meses
- Tratamento periodontal nos últimos 6 meses

4.2.3 Cálculo da Amostra

Foram selecionados 40 pacientes com periodontite crônica e sem doença sistêmica para este ensaio clínico randomizado controlado paralelo com dois braços. O cálculo amostral foi realizado considerando-se clinicamente relevante uma diferença entre os grupos de 1,0 mm na profundidade de sondagem e um desvio padrão estimado de 0,84, calculado a partir das médias do desvio padrão dos resultados encontrados por Macedo et al. (2014). Utilizando um poder de 80% para detectar essa diferença, com nível de significância de 5%, seriam necessários 13 sujeitos por grupo. Considerando uma perda de 10% no acompanhamento, serão recrutados inicialmente 20 pacientes por grupo.

4.2.4 Divisão e Randomização da Amostra

A randomização da amostra foi feita através de aleatorização estratificada baseada nos critérios de definição de doença periodontal de acordo com o Centro de Controle de Doenças (Centers of Disease Control - CDC) em parceria com a Academia Americana de Periodontia (AAP) para investigação epidemiológica da doença periodontal (Page e Eke, 2007; Eke et al. 2012), divididos da seguinte maneira:

- Periodontite leve: presença de 2 sítios interproximais ou mais com NIC ≥ 3 mm (em dentes diferentes) e 2 ou mais sítios com PS. ≥ 4 mm ou 1 sítio com PS. ≥ 5 mm;
- Periodontite moderada: presença de 2 ou mais sítios interproximais com NIC ≥ 4 mm (em dentes diferentes) ou 2 ou mais sítios interproximais com PS. ≥ 5 mm (também em dentes diferentes);
- Periodontite severa: presença de 2 ou mais sítios interproximais com NIC ≥ 6 mm em dentes diferentes e 1 ou mais sítios interproximais com P.S. ≥ 5 mm.

Após a estratificação dos pacientes, a randomização foi feita no programa Excel (Office 2016) permitindo a confecção mais uniformes entre os grupos controle ou grupo teste.

RAR (n=20) – tratamento por raspagem e alisamento radicular como tratamento convencional da doença periodontal (Grupo controle).

aPDT (n=20) – tratamento por raspagem e alisamento radicular + terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). (Grupo teste)

4.3 Avaliação Periodontal

Todos os pacientes foram avaliados periodontalmente através dos seguintes índices, conforme periograma da FOB-USP: • Profundidade de sondagem (PS): medida com sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte (Hu-Friedy, Chicago, EUA), determinada pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco ou bolsa. As medidas foram obtidas de seis sítios (mésio-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, centro da face lingual e disto-lingual) de cada dente presente na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares;

4.3.1 Critérios para a Realização do Exame Periodontal

Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados no baseline (B), 1 mês (T1), 3 meses (T3) e 6 meses (T6) após a terapia periodontal:

- Índice de placa (IP): A presença ou ausência de placa foi determinada de acordo com a proposta de Ainamo, Bay, 1975, segundo a qual a presença de placa nas faces vestibular, lingual, mesial e distal foi anotada como 1 e a ausência como 0;
- Índice de sangramento à sondagem (ISS): a ocorrência de sangramento à sondagem suave foi observada até 15 segundos após a remoção da sonda do sulco e anotada como presente (1) ou ausente (0), conforme proposto por Ainamo, Bay (AINAMO. BAY, 1975). Foram examinados os sítios méso-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, mésiolingual, centro da face lingual e disto-lingual de todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares.
- Nível de inserção clínica (NIC): determinado a partir das medidas de profundidade de sondagem e recessão/hiperplasia, para determinação da distância entre a junção cimento-esmalte e o fundo do sulco ou bolsa, como exemplificado pela fórmula (WOOD et al., 2006):

$$\text{NIC} = \text{PS} - [\text{R ou H}].$$

Quando não havia recessão ou hiperplasia da margem gengival, o NIC foi determinado pela medida de profundidade de sondagem diminuída de 2 mm, considerando-se que fisiologicamente a margem gengival localiza-se aproximadamente 2 mm acima da junção cimento-esmalte (SCHROEDER, LISTGARTEN, 1997). Foram examinados os sítios méso-vestibular, centro da face vestibular, disto-vestibular, méso-lingual, centro da face lingual e disto-lingual de todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares. Foram incluídos todos os dentes presentes na cavidade bucal, com exceção dos terceiros molares. As medidas correspondentes à mobilidade dentária, presença de abscessos gengivais/periodontais (supuração), e lesão de furca foram anotados no

periograma, em uma área reservada a essas anotações apenas para acompanhamento do paciente, não sendo utilizadas para análise estatística.

4.4 Desenho do Estudo

Ensaio clínico randomizado

4.5 Tratamento

Todos os pacientes receberam instruções de higiene oral. O grupo controle (RAR) recebeu raspagem e alisamento radicular com curetas de Gracey em múltiplas sessões. O grupo teste (aPDT) recebeu raspagem e alisamento radicular seguido de terapia fotodinâmica antimicrobiana.

4.5.1 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (APDT)

A aPDT foi realizada imediatamente após a raspagem. O corante utilizado foi o azul de metileno (Sigma-Aldrich - Sigma-Aldrich Brasil, São Paulo, Brasil), preparado em solução de água deionizada com a concentração de 10mg/ml (com o pH variando entre 5 e 6). A região foi seca e um isolamento relativo com algodão foi realizado na área. Com o auxílio de uma seringa com agulha sem bisel, foi inserido, aproximadamente, 1ml da solução corante (azul de metileno) no sulco ou bolsa periodontal (figura 3). O tempo de pré-irradiação foi de 1 minuto. (DILSIZ; CANAKCI; AYDIN, 2013; BETSY et al. 2014). O laser (InGaAlP) vermelho foi aplicado com ponta de fibra óptica (Therapy XT- DMC – São Carlos/SP – Brasil, adquirido através do auxílio FAPESP 2013/16607-1) (figura 4). As especificações do laser estão descritas no quadro 1. Esse procedimento foi realizado por vestibular e por palatino/lingual (dente por dente), estando a fibra posicionada perpendicularmente à superfície externa do dente. Imediatamente após a aplicação do laser os dentes foram irrigados com solução fisiológica (soro), para a retirada total do produto.



Figura 3: Aspecto após a aplicação do corante azul de metileno



Figura 4: Aplicação do laser através do uso de uma fibra óptica

Quadro 2: Parâmetros do aparelho de laser e da aPDT

| | |
|---|---|
| Tipo de laser | Diodo (InGaAlP) |
| Comprimento de onda | 658nm (vermelho) |
| Potência do aparelho | 0,1 W |
| Potência emitida pela ponta condutora para aPDT | 0,07W |
| Densidade de energia | 2229J/cm ² (por ponto) |
| Energia Total | 8J (4J por vestibular, 4J por lingual) |
| Densidade de Potência | 223W/cm ² (por ponto) |
| Tempo de pré-irradiação | 1 min |
| Modo de emissão | Contínuo |
| Modo de aplicação | Via sulco gengival (fibra óptica) |
| Tipo de aplicação | Pontual (3 pontos por face do dente – mesial, centro e distal) + varredura (movimentos de distal para mesial) |
| Área da ponta condutora | 0,000314cm ² |
| Tempo | 80s por dente (40s na vestibular/ 40s na lingual) |
| Número de sessões | 3 sessões (0, 7 e 14 dias) |

Fonte: Ferreira, 2015

4.5.2 Sequência dos Atendimentos

Após recrutamento e seleção, os pacientes tiveram anamnese e exame clínico (avaliação periodontal) realizados na primeira consulta. As consultas subsequentes, relativas ao tratamento, foram realizadas conforme necessidade do paciente. Os tratamentos em ambos os grupos, foram repetidos em bolsas ≥ 4 mm após 7 e 14 dias.

Sessão 1 (dia 0 ou mais dias dependendo da necessidade do paciente): Raspagem e alisamento radicular no grupo RAR e raspagem e alisamento radicular seguido da primeira aplicação de aPDT no grupo teste.

Sessão 2 (dia 7): Raspagem e alisamento radicular em bolsas ≥ 4 mm. em ambos os grupos e segunda aplicação de aPDT no grupo teste.

Sessão 3 (dia 14): Raspagem e alisamento radicular em bolsas ≥ 4 mm. em ambos os grupos e terceira aplicação de aPDT no grupo teste.

As avaliações clínicas periodontais foram realizadas 1 mês (T1), (T3) e 6 (T6) meses após a última sessão de terapia ativa (T0). Consultas para controle e manutenção da saúde periodontal foram realizadas até o fim deste estudo para todos os pacientes participantes independente do grupo a qual pertença.

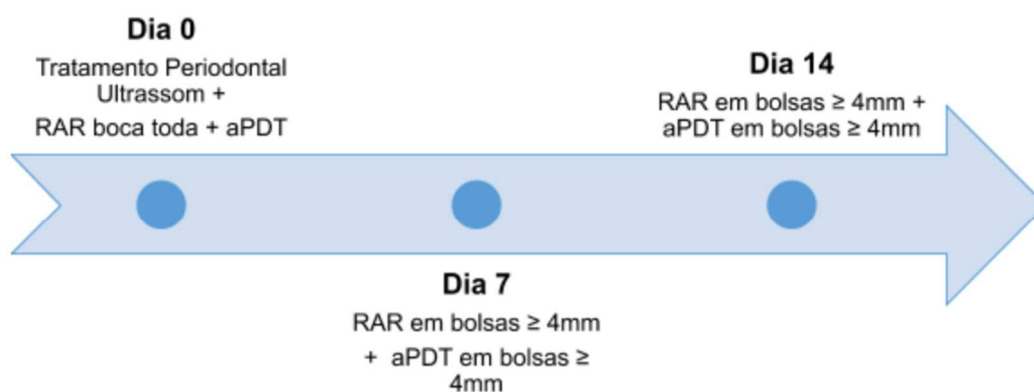


Figura 5: Esquema representativo da periodização do tratamento do dia 0 ao dia 14

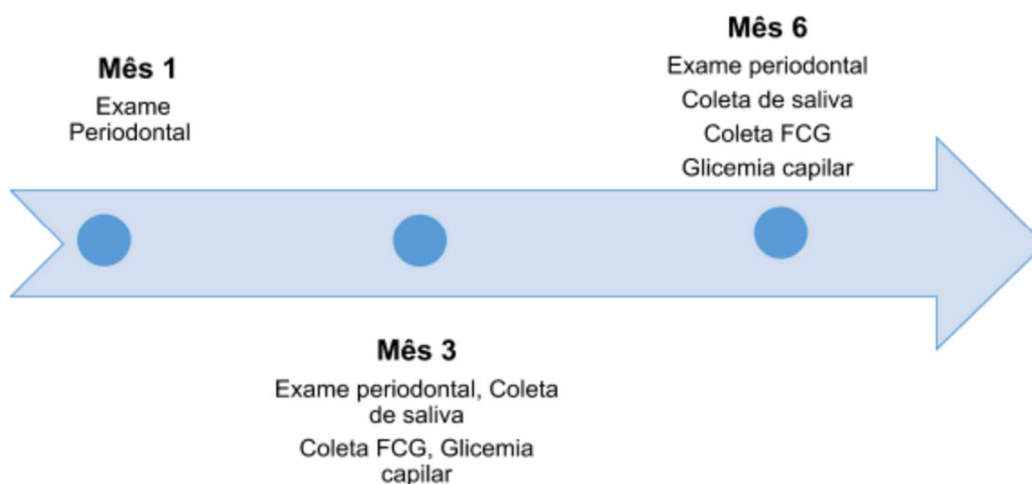


Figura 6: Esquema representativo da periodização do tratamento do mês 1 até o mês 6

4.5.3 Manutenção Periodontal

Todos os pacientes foram alocados em um programa de manutenção periodontal mensal até completar os 6 meses de acompanhamento do estudo. Essas consultas incluíram raspagem supragengival, profilaxia com taças de borracha e pasta profilática, evidência de biofilme e reforço das instruções de higiene oral.

4.6 Análises Laboratoriais

4.6.1 Coleta da Saliva

A coleta de saliva estimulada foi realizada no período da manhã, da seguinte forma: Os pacientes foram instruídos a lavar a boca com água corrente e cuspir de 2 a 3 vezes, depois será fornecida um pedaço de Parafilm® para ser mastigado. O paciente precisou cuspir a saliva acumulada na boca em um pote plástico estéril para coleta de amostras por até 10 minutos. Cada amostra teve o pH e a capacidade tampão estimados no baseline e 3 (T3) e 6 (T6) meses após a terapia periodontal.

4.6.2 Análise do PH Salivar e Capacidade Tamponante

O pH e capacidade tampão foram analisados imediatamente após a coleta. Para estimativa do pH da saliva foi usado um medidor manual de pH e para a capacidade tampão, o método de Ericsson. Em 0,5ml de saliva foi adicionado 1,5ml de HCl a 5mmol/l, sendo esta mistura vigorosamente agitada e depois centrifugada por 1 minuto, com um período de repouso por 10 minutos, e então, o pH final foi medido com um medidor manual de pH. Valores de pH ≥ 5.6 foram considerados como capacidade “alta”, ao passo que aqueles entre 4,1-5,5 foram rotulados como “média” e aqueles ≤ 4 definidos como “baixa”. (PREETHI; RESHMA; ANAND, 2010).

4.7 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram tabulados no programa Excel 2010 (Microsoft® Corporation, Redmont, WA, EUA), para serem analisados por meio do programa Statistica 7.0 for Windows (StatSoft Inc.; Tulsa, OK, EUA).

Delineamento Experimental

Esta pesquisa utilizou dois fatores de estudo. Primeiro fator: Grupo, este em dois níveis, sendo eles grupo 1- RAR e grupo 2- aPDT; Fator 2: Tempo. Este separado em quatro níveis: baseline(B), 1(T1), 3(T3) e 6(T6) meses.

Sabe-se que o fator tempo é caracterizado como uma medida pareada e, portanto, é considerada na análise de variância dois critérios, a medida repetida. Então, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos para comparação entre os grupos de acordo com a normalidade de distribuição dos dados. Todos os resultados foram analisados pelo teste de análise de variância (ANOVA) e complementados pelo teste de Tukey a um nível de significância de 5% ($p < 0,05$)

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foi atendido um total de 40 pacientes diagnosticados com doença periodontal. E esses pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o tratamento que receberam: grupo controle- RAR e grupo teste- aPDT. A amostra final foi constituída por 26 mulheres e 14 homens.

Foi feita uma análise descritiva e o delineamento experimental usou dois fatores de estudo:

- Fator Grupo;
- Fator Tempo;

O fator grupo foi avaliado em dois níveis, sendo eles grupo controle- RAR e grupo teste- aPDT. E o fator tempo foi avaliado em quatro níveis, sendo eles o baseline (B), 1(T1), 3(T3) e 6(T6) meses.

O fator tempo por ser uma medida pareada, foi analisado pelo teste análise de variância dois critérios, de medidas repetidas.

Considerando que as variáveis clínicas periodontais são os principais meios de avaliação para comparação entre as terapias adotadas, os parâmetros periodontais avaliados foram profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI), índice de sangramento à sondagem (ISS) e índice de placa (IP). Além disso, foram avaliados pH e capacidade tampão salivares.

Para avaliar os parâmetros clínicos periodontais, foi feito o teste ANOVA de medidas repetidas e em seguida o teste de Tukey para comparar com os grupos para buscar diferenças. Quando avaliada a profundidade de sondagem, o fator grupo não influenciou nas diferenças. Já o fator tempo, influenciou (Tabela 2).

Houve uma queda estatisticamente significativa do baseline (B) pro tempo de 1 mês(T1) e, de 1(T1) até os 6(T6) meses os valores ficaram estatisticamente iguais entre sim, ou seja, não houve mudança. Tanto para o grupo teste quanto para o grupo controle, sempre que foram avaliadas as diferenças do B para o T1 constatou-se que

houve uma queda dos números, porém quando avaliadas as diferenças a partir do T1 até o T6, estes números permaneceram iguais.

Diante da avaliação do nível clínico de inserção, foi visto que este parâmetro seguiu o mesmo padrão de comportamento da profundidade de sondagem (Tabela 3).

Quando avaliado o índice de sangramento a sondagem, bem como o índice de placa, foi visto que ambos continuaram seguindo o mesmo padrão de comportamento (Tabelas 4 e 5).

A análise de variância, de medidas repetidas, mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa no fator grupo, houve uma diferença estatisticamente significativa no fator tempo e também não houve uma interação estatisticamente significativa entre os fatores tanto para o PS, quanto para o NCI, ISS e o IP. Os resultados são melhor expressos nas tabelas 2,3,4 e 5.

Tabela 2: Comparação do parâmetro clínico periodontal profundidade de sondagem entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão.

| PS | GRUPO | PS média bsl | PS média (1) | PS média (3) | PS média (6) |
|----|-------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | aPDT | 3,52 \pm 1,09aA | 3,12 \pm 0,93bA | 3,10 \pm 0,87 bA | 3,07 \pm 0,85bA |
| | RAR | 3,60 \pm 0,91aA | 3,01 \pm 0,7A | 2,93 \pm 0,77 bA | 2,82 \pm 0,67 bA |

(Letras minúsculas escritas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo. Letras maiúsculas sobrescritas diferente indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos dentro de cada tempo)

Tabela 3: Comparação do parâmetro clínico periodontal nível clínico de inserção entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão.

| NCI | GRUPO | NCI média bsl | NCI média (1) | NCI média (3) | NCI média (6) |
|-----|-------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| | aPDT | 2,67 \pm 1,74aA | 2,41 \pm 1,58bA | 2,41 \pm 1,46bA | 2,38 \pm 1,48bA |
| | RAR | 2,61 \pm 1,25aA | 2,11 \pm 1,45bA | 2,04 \pm 1,50 bA | 2,16 \pm 1,93bA |

(Letras minúsculas escritas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo. Letras maiúsculas sobrescritas diferente indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos dentro de cada tempo)

Tabela 4: Comparação do parâmetro clínico periodontal índice de sangramento a sondagem entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão.

| ISS | GRUPO | ISS % bsl | ISS % (1) | ISS % (3) | ISS % (6) |
|-----|-------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | aPDT | 58,46 \pm 33,38aA | 36,34 \pm 27,69bA | 33,47 \pm 29,22 bA | 29,93 \pm 28,15bA |
| | RAR | 50,65 \pm 34,14aA | 29,59 \pm 24,12bA | 25,89 \pm 23,60 bA | 21,44 \pm 22,70bA |

(Letras minúsculas escritas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo. Letras maiúsculas sobrescritas diferente indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos dentro de cada tempo)

Tabela 5: Comparação do parâmetro clínico periodontal índice de placa entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão.

| IP | GRUPO | IP % bsl | IP % (1) | IP % (3) | IP % (6) |
|----|-------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Mean | Mean | Mean | Mean |
| | aPDT | 60,49 \pm 33,3aA | 39,27 \pm 27,4bA | 33,56 \pm 30,3bA | 32,62 \pm 27,7bA |
| | RAR | 60,4 \pm 35aA | 34,61 \pm 22,8bA | 32,63 \pm 22,5bA | 26,13 \pm 22,6bA |

(Letras minúsculas escritas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo. Letras maiúsculas sobrescritas diferente indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos dentro de cada tempo)

Quando avaliados o fator pH e capacidade tampão (CT) na saliva, houve uma similaridade de comportamento entre tais parâmetros, onde não foi vista diferença estatisticamente significante entre os grupos. Assim como não foi vista diferença quando avaliado isoladamente o fator tempo e nem quando foi feita uma correlação entre grupo e tempo. Uma única diferença estatisticamente significante foi vista entre o tempo B e o T3 para os dois grupos. Os demais tempos mantiveram o mesmo padrão comportamental.

Tabela 6: Comparação do pH entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão.

| GRUPO | pH(0) | pH(3) | pH(6) |
|-------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| aPDT | 7,24 \pm 0,74aA | 7,08 \pm 0,74 bA | 7,51 \pm 0,54bA |
| RAR | 7,12 \pm 0,84 aA | 7,31 \pm 0,62 bA | 7,25 \pm 0,52bA |

(Letras minúsculas escritas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo. Letras maiúsculas sobrescritas diferente indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos dentro de cada tempo)

Tabela 7: Comparação da capacidade tamponante entre grupos ao longo do tempo. Média \pm desvio padrão.

| GRUPO | CT(0) | CT(3) | CT(6) |
|--------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| aPDT | 5,07 \pm 1,64aA | 5,36 \pm 0,97 bA | 5,69 \pm 0,66 bA |
| RAR | 5,01 \pm 1,11aA | 5,54 \pm 0,85bA | 5,23 \pm 0,82 bA |

(Letras minúsculas escritas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos dentro do mesmo grupo. Letras maiúsculas sobrescritas diferente indicam diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos dentro de cada tempo)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Esse estudo teve como objetivo avaliar o efeito da terapia fotodinâmica antimicrobiana com laser vermelho e azul de metileno na concentração de 10mg/ml como adjuvante no tratamento periodontal não cirúrgico de pacientes com periodontite crônica em relação ao tratamento convencional - e considerado padrão ouro- de raspagem, apenas. Durante o tempo de 6 meses de observação e acompanhamento não foi vista diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém, foi vista diferença estatisticamente significativa do tempo 0 ou baseline para os outros períodos, o que mostra uma melhora estável dos parâmetros clínicos ao longo do tempo.

A falta de um protocolo bem definido em relação ao uso da aPDT, acaba nos trazendo uma literatura bastante controversa em relação ao corante que e utilizado, assim como a quantidade de aplicações, concentração, fontes de luz etc. Diante das limitações que o tratamento não cirúrgico convencional apresenta, como por exemplo a inabilidade e inacessibilidade por parte do operador para executar um total debridamento da superfície radicular em bolsas profundas, bem como em áreas de furca e incompleta eliminação das bactérias periodontopatogênicas tem levado ao aumento da popularidade da aPDT e o seu uso tem se tornado mais comum. E, apesar de já termos inúmeros trabalhos tanto in vitro quanto in vivo abordando e tratando do assunto, a falta de um protocolo bem definido pede e deixa espaço para que mais trabalhos sejam feitos com o intuito de esclarecer questões, melhorar o prognóstico e estabelecer o protocolo que seja mais efetivo para a aPDT.

Sendo assim, a metodologia utilizada neste trabalho, foi baseada na observação dos resultados de trabalhos anteriormente realizados por outros pesquisadores (ANDRADE et al., 2013; CAMPOS et al., 2013; BETSY et al., 2014). No trabalho de Andrade et al. (2013) a aPDT foi utilizada para o tratamento de lesões de furca classe III e, após uma aplicação única do corante azul de metileno, na concentração de 10mg/ml, durante 1 minuto, observou-se a regulação de TIMP-2/MMP-2 e OPG/RANKL. No trabalho de Campos et al. (2013) os autores trataram bolsas residuais e observaram tanto uma redução da PS quanto um ganho de NCI

(3mm). E no trabalho de Betsy et al. (2014) os pesquisadores trataram a doença periodontal crônica e relataram melhora da PS e NCI em 3 e 6 mm, bem como redução da SS.

De acordo com os achados clínicos do nosso trabalho, observamos que o efeito adjuvante da aPDT não se mostrou superior ao tratamento convencional de raspagem, apenas. Resultado este que está de acordo com os trabalhos de BASSIR et al., 2013; MACEDO et al., 2014; JACOB et al., 2016; TABENSKI et al., 2017. Esses autores usaram a aPDT para o tratamento de doença periodontal crônica e agressiva.

Dos Santos et al. (2016) usaram aPDT para tratar a doença periodontal crônica em pacientes diabéticos e viram que o uso da aPDT associada ao ultrassom não apresentou efeitos adicionais. Um estudo conduzido por Queiroz et al. (2015) tratou pacientes fumantes com doença periodontal crônica e relataram não ter havido diferença clínica, porém relataram a redução de IL-1 β e MMP-8. O trabalho de Correa et al. (2015) tratou bolsas residuais e relatou melhora clínica dos resultados.

Ao compararmos o nosso trabalho aos estudos que também trataram a doença periodontal crônica, nossos resultados vão de acordo com Polansky et al., 2009; Bassir et al., 2013; Pourabbas et al., 2014 em que os autores relataram não ter tido diferenças clínicas.

Alguns estudos, porém, relataram diferenças clínicas positivas para o uso da aPDT quando utilizada para o tratamento de doença periodontal crônica (BRAUN et al., 2008; CHRISTOULIDES et al., 2008; PINHEIRO et al., 2010; GE et al., 2011).

Giannelli et al. (2015) tratou, assim como o nosso estudo, pacientes com doença periodontal crônica, usaram o corante azul de metileno com um tempo de pré irradiação de 5 minutos, fez de 4 a 10 aplicações e relatou resultados adicionais a RAR.

O estudo conduzido por Boluki et al. (2019) investigou o efeito da aPDT na expressão de genes patogênicos na resistência à colistina *A. baumannii* isolada de um paciente queimado. A suspensão de *A. baumannii* resistente à colistina foi incubada com 0,01 mg / ml de azul de toluidina (TBO) no escuro; em seguida, o dispositivo emissor de luz de diodo com um comprimento de onda de 630 \pm 10 nm e

a saída de intensidade 2000-4000 mW / cm² foi irradiada para a suspensão à temperatura ambiente. Após a aPDT, a expressão gênica de *ompA* e *pilZ* foi avaliada usando a técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real. Entre os genes estudados, a transcrição do gene *ompA* após aPDT aumentou significativamente em comparação com os grupos controle ($P < 0,05$). Considerando que, não houve diferença notável na expressão do gene *pilZ* ($P > 0,05$). Concluíram então, a partir dos resultados, que a *ompA* como uma membrana externa de *A. baumannii* é degradada após a exposição ao aPDT e provavelmente será realizada a penetração de antibióticos nas células desta bactéria de forma mais fácil e sem tanta resistência.

De Melo Soares et al. (2019) investigaram - através de um ensaio clínico randomizado- o comportamento adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana(aPDT) ao tratamento convencional não cirúrgico em fumantes com periodontite crônica. Para isso, vinte fumantes com periodontite crônica foram tratados em um estudo com design de boca dividida com aPDT + raspagem e alisamento radicular ou, RAR, apenas. A aPDT foi realizada usando uma fonte de luz laser com comprimento de onda de 660 nm associado a um fotossensibilizador. As aplicações foram realizadas em quatro episódios (nos dias 0, 2, 7 e 14). Todos os pacientes foram monitorados por 90 dias. E, após os resultados terem sido analisados estatisticamente, foi visto que a aPDT como um complemento a RAR não demonstrou vantagens estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos quando comparado ao grupo onde foi feita a RAR, apenas. Sendo assim, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ($p < 0,05$).

Quando comparado a estudos que trataram pacientes com bolsas residuais, nosso estudo está de acordo com os resultados encontrados em trabalho como o de RÜHLING et al., 2010; CAPPUYNS et al., 2012; GIANNOPOULOU et al., 2012; em que os autores não relataram diferenças clínicas e nem microbiológicas (RÜHLING et al., 2010; CAPPUYNS et al., 2012) nem mesmo diferença nas citocinas na fase aguda (GIANNOPOULOU et al., 2012). Entretanto, outras pesquisas mostraram resultados positivos para o tratamento de bolsas residuais, obtendo como resultado a redução da profundidade de sondagem e o ganho de nível clínico de inserção (CAMPOS et al., 2013) redução do sangramento a sondagem, redução de Pg. Aa. e melhora nas citocinas(KOLBE et al., 2014) e melhora dos parâmetros clínicos de uma forma geral (CORREA et al., 2015).

Em relação ao corante usado no nosso trabalho e sua concentração, a escolha se deu baseada nos trabalhos de ANDRADE et al., 2013; CAMPOS et al., 2013; BETSY et al., 2014; KOLBE et al., 2014; CORREA et al., 2015; BETSY et al., 2016; THEODORO et al., 2017. Todos estes relataram resultados positivos. De qualquer forma, ainda não há uma homogeneidade e consenso em relação ao tipo de corante, bem como sua concentração, número de aplicações etc. E, na ausência de um protocolo bem estabelecido, sentimos a necessidade de que mais estudos devam ser feitos para avaliar qual o corante ideal, assim como avaliar a sua concentração, quantidade de aplicações etc.

Acredita-se e percebe-se que múltiplas sessões de aplicações de aPDT tendem a trazer resultados clínicos melhores (LULIC et al., 2009) que usou o FS HELBO numa concentração de 10mg/ml e aplicou por 5 vezes durante um espaço de duas semanas e relatou redução dos parâmetros clínicos por até 6 meses após o fim do tratamento (LULIC et al., 2009). Franco et al., 2012, também utilizando o modelo de boca dividida e aplicando o FS azul de metileno na concentração de 0,01% por 4 vezes com apenas uma aplicação por semana, para o tratamento de doença periodontal severa e tempo de pré irradiação de 5 minutos, observou melhora do sangramento a sondagem e aumento do RANK/OPG e FGF2 (FRANCO et al., 2012).

Moreira et al., 2014 trataram pacientes com doença periodontal agressiva. Fizeram aplicação de aPDT por 4 vezes (tempo 0, 2, 7 e 14 dias) e relataram melhoras na profundidade de sondagem e no nível clínico de inserção até 90 dias pós tratamento (MOREIRA et al., 2014). Um outro ensaio clínico avaliou a eficácia de várias sessões de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como um complemento ao tratamento periodontal cirúrgico em pacientes com periodontite crônica grave. Múltiplas sessões de aPDT como adjuvante ao tratamento periodontal cirúrgico foram feitas e houve uma melhora significativa dos parâmetros clínicos em 90 dias de pós-operatório (CADORE et al., 2019).

Theodoro et al., 2017 comparou os efeitos clínicos do Metronidazol (MTZ) combinado com Amoxicilina (AMX) e aplicações repetidas da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como adjuvante no tratamento da periodontite crônica. Para isso, um estudo clínico foi realizado em 34 pacientes. Todos os pacientes foram tratados com raspagem e alisamento radicular e separados em 2 grupos: o grupo MTZ

+ AMX (n = 17), que recebeu raspagem e o uso sistêmico de MTZ e AMX, e o Grupo aPDT (n = 17), que recebeu raspagem e três aplicações de aPDT em todos os locais com profundidade de sondagem ≥ 5 mm. Os exames clínicos foram realizados no início e 90 dias após a terapia. Os parâmetros clínicos de sangramento na sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) foram medidos. E foi vista que ambas as terapias adjuvantes propostas associadas ao tratamento mecânico convencional em pacientes com periodontite crônica foram igualmente eficazes em termos de ganho de inserção clínica, controle de inflamação e eliminação de bolsas residuais (THEODORO et al., 2017).

Aren et al., 2003 mostraram que a saliva tem um papel importante na manutenção da mucosa e saúde oral, mudanças em sua quantidade e qualidade podem alterar o status de saúde bucal. Além de ser o principal agente de defesa da boca, a secreção salivar depende, em geral, do estado de hidratação, mas na prática clínica é afetada principalmente por doenças sistêmicas e drogas (AREN et al., 2003). Quando analisados o pH e capacidade tampão da saliva dos pacientes de ambos os grupos, não foi encontrada diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos.

Nesse momento se faz necessário chamar atenção para algo que fizemos em nosso trabalho que não se faz comum a maioria dos outros: aplicamos o aPDT na boca toda, pois acreditamos que ele pode atuar de forma preventiva nos sítios saudáveis, já que existe um risco em potencial de sítios contaminados, contaminarem sítios saudáveis. A maioria dos trabalhos que usam a aPDT costumam aplicar a terapia nos sítios comprometidos e, no máximo, em sítios adjacentes aos dentes comprometidos. Porém, no nosso trabalho, fizemos a aplicação na boca toda por razões já descritas acima.

Diante da falta de um protocolo estabelecido, e da falta de consenso em relação a inúmeras variáveis importantes para a aplicação da aPDT, estudos clínicos com acompanhamento longitudinal de pelo menos 6 meses e que sigam padrões minimamente semelhantes entre si devem ser feitos para que de fato seja possível avaliar a eficácia da terapia e, caminhar e se aproximar da criação de um protocolo que permita uma prática clínica com maior previsibilidade e melhor prognóstico.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

- Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas dos parâmetros clínicos avaliados (PS, NCI, ISS, IP).
- Ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes quando avaliados pH e capacidade tampão (CT).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ADRIAENS PA, EDWARDS CA, DEBOEVER JA, et al. Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth. *J Periodontol* 59:493–503, 1998.

AKRAM Z, AL-HAMOUDIB HN, BINSHABAIBC MS, et al. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** 19 86–92, 2017.

ALVARENGA LH, PRATES RA, YOSHIMURAD TM, et al. Dental Aggregatibacter actinomycetemcomitans biofilm can be inactivated by methyleneblue-mediated photodynamic therapy *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 12:131-135, 2015.

ARMITAGE GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* ;4(1):1-6, 1999.

ATIEH MA. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci*, v. 25, n. 4, p. 605-13, 2010.

AZARIPOUR A , DITTRICH S ., et al. Eficácia da terapia fotodinâmica como tratamento adjuvante da periodontite crônica: uma revisão sistemática e metanálise. *Lasers Med. Sci.* ; 33 (2): 407-423, 2018.

AZARPAZHOOH A, SHAH PS, TENENBAUM HC, et al. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 81(1):4-14, 2010.

AZNAR JA; BONANAD S; MONTORO JM, et al. Influence of methylene blue photoinactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma, cryoprecipitates and cryosupernatants. **Vox Sang**, v. 79, n. 3, p. 156-160, 2000.

B.I., BS MICHALOWICS, N.W. JOHNSON, **Periodontal diseases**, *Lancet* 366(2005)1809- 1820.

BALATA ML, ANDRADE LP, SANTOS DBN, et al. *J Appl Oral Sci.* 21(2):208-14, 2013.

BEM- ARYEH H, SEROUYA R, KANTER Y, et al. Oral health and salivary composition in diabetic patients. **J Diabetes Complications**,7(1): 57-62, 1993.

BETSY, J.; PRASANTH, C. S.; BAIJU, K. V, et al. Patients' perceptions of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v., n., p., 2016.

BOLUKE E, MORADI M, AZAR PS, et al. Efeito da terapia fotodinâmica antimicrobiana contra a expressão de genes de virulência em *Acinetobacter baumannii*, resistente à colistina. *Laser Ther*, 28 (1): 27-33, 2019

C. M. COBB, Clinical significance of non- surgical periodontal therapy: na evidence-based perspective of sclaing and root planing, *J. Clin. Periodontol.* 29(2002) 22-32.

CADORE UB, REIS MBL, MARTINS SHL, et al. Múltiplas sessões de terapia fotodinâmica antimicrobiana associada ao tratamento periodontal cirúrgico em pacientes com periodontite crônica. *J Periodontol.* 2019 Abr; 90 (4): 339-349.

CARVALHO VF, ANDRADE PVC, RODRIGUES MF, et al. (2015) Residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 42:440–447

CHAN Y, LAI CH. Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2003; 18:51-55.

COBB CM (1996) Non-surgical pocket therapy. *Ann Periodontol* 1:443–490

CORREA, M. G.; OLIVEIRA, D. H.; SARACENI, C. H. et al. Short-term microbiological effects of photodynamic therapy in non-surgical periodontal treatment of residual pockets: A split-mouth RCT. **Lasers Surg Med**, v., n., p., 2015.

DALVI AS, HANNA R, GATTANI DR. Utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana como ferramenta adjuvante no debridamento do retalho aberto no tratamento da periodontite crônica: estudo clínico randomizado e controlado. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2019 Mar; 25: 440-447.

DAMANTE CA. Desenvolvimento e testes in vitro de um novo corante para terapia fotodinâmica em Periodontia. Tese (Livre Docência). Faculdade de Odontologia de Bauru- Universidade de São Paulo. Bauru, 2015.

DE MELO SOARES MS, D'ALMEIDA BORGES C, DE MENDONÇA INVERNICI M, et al. Terapia fotodinâmica antimicrobiana como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico em fumantes: um ensaio clínico randomizado. *Clin Oral Investig.* 2019 Aug; 23 (8): 3173-3182.

DE OLIVEIRA RR, SCHWARTZ- FILHO HO, NOVAES AB JR, et al(2009) Antimicrobial Photodynamic Therapy In Non- Surgical Treatment Of Agressive Periodontitis: Cytokine Profile In Gingival Crevicular Fluid, Preliminary Results. *J Periodontol* 80:98- 105

DE OLIVEIRA, R. R.; SCHWARTZ-FILHO, H. O.; NOVAES, A. B., JR. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol*, v. 78, n. 6, p. 965-973, 2007.

DEMIDOVA, TATIANA; HAMBLIN, MICHAEL R. Photodynamic inactivation of *Bacillus* spores, mediated by phenothiazinium dyes. *American Society for Microbiology*. V. 71, n. 11, p 6918-6925, 2005.

DOBSON J, WILSON M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. *Arch. Oral Biol.* **1992**, 37, 883–887.

EKE PI, THORNTON-EVANS G, DYE B, et al. Advances in surveillance of periodontitis: the Centers for Disease Control and Prevention Periodontal Disease surveillance project. *Journal of periodontology*. Nov 2012; 83(11):1337-1342.

EPSTEIN JB, SCULLY C. The role of saliva in oral health and the causes and effects of xerostomia. *J Can Dental Association*. 1992;58(3):217-21.

FOOTE CS. Definition of type I and type II photosensitized oxidation. *Photochem Photobiol* 1991; 54(5): 659-663.

G. JORI, Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 25 (2006) 505–520.

GE L, SHU R, LI Y, LI C, LUO L, SONG Z, XIE Y, LIU D. Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(1):33-7.

GIANNELLI M, FORMIGLI L, LORENZINI L, et al. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012;39(10):962-70.

GIANNOPOULOU, C.; CAPPUYNS, I.; CANCELA, J. et al. Effect of photodynamic therapy, diode laser, and deep scaling on cytokine and acute phase protein levels in gingival crevicular fluid of residual periodontal pockets. *J Periodontol*, v. 83, n. 8, p. 1018-1027, 2012.

GONZALES, FERNANDA P.; Triagem, identificação e determinação de parâmetros funcionais de fotossensibilizadores com ação antifúngica. 2007. 110 p. Dissertação (Mestrado)–Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP–Área de concentração: Biociências Aplicadas à Farmácia, Ribeirão Preto, 2007. HOLT, John G. Bergey's

HAMBLIN MR, HASAN T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3(5): 436-50.

HUANG L, XUAN Y, KOIDE Y, et al. Type I and Type II mechanisms of antimicrobial photodynamic therapy: an in vitro study on gram-negative and gram-positive bacteria. *Lasers Surg Med.* 2012; 44(6): 490-9.

JORI, G. Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology.* v.25, 2006

KALDAHL WB, KALKWAR FKL, PATIL KD. A Review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Periodontol* 64:243–253 (1993)

KANER D, BERNIMOULIN JP, HOPFENMÜLLER W, et al. (2007) Controlled-delivery chlorhexidine chip versus amoxicillin/ metronidazole as adjunctive antimicrobial therapy for generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 34:880–891

KASSEBAUM NJ, BERNABE E, DAHIYA M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and metaregression. *J Dent Res.* 2014 Nov;93(11):1045-53.

KHOCHT A. Periodontitis associated with chronic renal failure: A case report. *J Periodontology.* 1996; 67: 1.206-9.

KIKUCHI T, MOGI M, OKABE I, et al. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in nonsurgical periodontal treatment: a review of literature. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(10): 24111-26.

KOLBE MF, RIBEIRO FV, LUCHESI VH, et al. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014;85(8): e 277-86.

KOMERIK N; NAKANISHI H; MACROBERT AJ, et al. In vivo killing of *porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 932–940.

KOMERIK, N. & MACROBERT, A. J. (2006) Photodynamictherapy as an alternative antimicrobial modality for oral infections. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* *25*, 487–504.

LOPES BMV, THEODORO LH, MELO RF, et al. (2010) Clinical and microbiologic follow-up evaluations after non-surgical periodontal treatment with erbium:YAG laser and scaling and root planing. *J Periodontol* *81*:682–691

M NEVINS, W BECKER, K KORNMAN. *Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics*. Princeton, New Jersey, July 23–27, 1989. Chicago: American Academy of Periontology;1989.

MACEDO GDE O, NOVAES AB, JR, SOUZA SL, et al. Efeitos adicionais do aPDT no tratamento periodontal não cirúrgico com doxiciclina no diabetes tipo II: um ensaio clínico randomizado e controlado. *Lasers Med. Sci.* 2014; *29* (3): 881-886.

MACHADO, ANTONIO E. DA H. *Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas*. Química Nova, Uberlândia, v. 23, n. 2, jul. 2000.

MALIK Z, LADAN H, NITZAN Y. Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria: problems and possible solutions. *J Photochem Photobiol B.* 1992; *14*(3): 262-6.

MARINHO, SANDRA A. *Efeito da terapia fotodinâmica (PDT) sobre culturas de Candida sp. E de células epiteliais: estudo in vitro*. 2006, 161 f. Dissertação (Doutorado em Estomatologia Clínica) – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2006.

MATIA JI, BISSADA NF, MAYBURY JE, et al. 1986 Efficiency of scaling of the molar furcation area with and without surgical access. *Int J Periodontics Restorative Dent* *6*:24–35

MEIMANDI M, TALEBI ARDAKANI MR, ESMAEIL NEJAD A, et al. The Effect of Photodynamic Therapy in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Review of Literature. *J Lasers Med Sci.* 2017 Summer; *8*(Suppl 1):S7-S11.

MEISEL P, KOCHER T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. *J Photochem Photobio.* 2005 | *B* *79*:159–170

MERCHAT M, BERTOLINI G, GIACOMINI P, et al. Meso-substituted cationic porphyrins as efficient photosensitizers of gram-positive and gram-negative bacteria. *J Photochem Photobiol B*. 1996; 32(3): 153-7.

MERCHAT M, SPIKES JD, BERTOLONI G, et al. Studies on the mechanism of bacteria photosensitization by meso-substituted cationic porphyrins. *J Photochem Photobiol B*. 1996; 35(3): 149-57.

MONZAVI A, CHINIPARDAZ Z, MOUSAVI M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy using diode laser activated indocyanine green as an adjunct in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;(14):93-7.

NUNEZ SC, RIBEIRO MS, GARCEZ AS. PDT – Terapia fotodinamica antimicrobiana na odontologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.

OFFENBACHER S, COLLINS JG, HEASMAN PA (1993) Diagnostic potential of host response mediators. *Adv Dent Res* 7(2):175–181.

OZCELIK O, CENKHAYTAC M, KUNIN A, et al. (2008) Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol* 35(3):250–254

P. MEISEL, T. KOCHER. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art, *J. Photochem. Photobiol. B* 79 (2005) 159–170.

PAGE RC, OFFENBACHER S, SCHROEDER HE, et al. Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* 1997; 14: 216-248.

PAGE RC; EKE PI. Case definitions for use in population - Based surveillance of periodontitis. *Journal of Periodontology*, v. 78, n. 7, p. 1387-1399, Jul 2007. ISSN 0022-3492.

PASSANEZI E, DAMANTE CA, DE REZENDE ML et al. Lasers in periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2015; 67(1): 268-91.

PERUSSI, JANISSE R. Inativação fotodinâmica de microrganismos. *Química Nova*, São Carlos, v. 30, n. 4, p. 988-994, 2007.

PETERSEN PE, OGAWA H. Strengthening the prevention of periodontal disease: The WHO approach. *Journal of Periodontology*, 2005;76(12): 2187-2193.

PIHLSTROM BL, MICHALOWICZ BS, JOHNSON NW. Doenças periodontais. *Lancet* 2005; 366:1809-20.

PRATES, RENATO A.; SILVA, ENRIQUES G. DA; SUZUKI, LUIS C. et al. Parâmetros de irradiação influenciam na inativação de leveduras tratadas com terapia fotodinâmica. *Revista Brasileira de Física Médica*, São Paulo, v.4, n. 1, p. 53-57, 2010.

Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontics, 1993. London: Quintessence; 1994

RAMOS UD, AYUB LG, REINO DM, et al. Terapia fotodinâmica antimicrobiana como alternativa aos antibióticos sistêmicos: resultados de um estudo clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e em diabéticos tipo 2. *J Clin Periodontol.* 2016; **43**: 147 - 155.

SAMINSKY M, HALPERIN-STERNFELD M, MACHTEI EE, et al. 2015. Variáveis que afetam a sobrevivência dos dentes e alterações na profundidade da sondagem: um acompanhamento a longo prazo de pacientes com periodontite. *J Clin Periodontol.* 42 (6): 513-519.

SCHWARTZ Z, GOULTSCHIN J, DEAN DD, et al. (1997) Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol* 2000 14:158–172.

SÉGUIER S, SOUZA SL, SVERZUT AC, et al. (2010) Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells-during human chronic periodontitis. *J Photochem Photobiol B* 101(3):348– 354

SGOLASTRA F, PETRUCCI A, SEVERINO M et al. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(5): 514-26

SHERMAN PR, HUTCHENS LH, JEWSON LG, et al. (1990) The effectiveness of subgingival scaling and root planing. I. Clinical detection of residual calculus. *J Periodontol* 61:3– 8

SMILEY CJ, TRACY SL, ABT E., et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 2015; 146(7): 508-24 e5.

SOUKOS NS, SOM S, ABERNETHY AD, et al. Phototargeting oral black-pigmented bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(4): 1391-6.

SOUZA E, MEDEIROS AC, GURGEL BC, SARMENTO C. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2016;31(1):187-96

THEODORO L, ASSEM N, LONGO M., et al. Treatment of periodontitis in smokers with multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis PhotodynTher.* 2018; 22:217- 222.

THEODORO LH, LOPES AB, NUERNBERG MAA, et al. Comparação de aplicações repetidas de aPDT com amoxicilina e metronidazol no tratamento da periodontite crônica: um estudo de curto prazo. *J Photochem Photobiol B.* 2017 Sep; 174: 364-369.

TONETTI MS, GREENWELL H, KORNMAN KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1: S159-S172.

USACHEVA MN, TEICHERT MC, BIEL MA. The interaction of lipopolysaccharides with phenothiazine dyes. *Lasers Surg Med.* 2003;33(5):311-9.

USACHEVA, M. N.; TEICHERT, M. C.; BIEL, M. A. The role of the methylene blue and toluidine blue monomers and dimers in the photoinactivation of bacteria. *J. Photochem. Photobiol. B, Lausanne*, v. 71, n. 1 – 3, 2003

USACHEVA, M. N.; TEICHERT, M. C.; USACHEV, Y. M. et al. Interaction of the photobactericides methylene blue and toluidine blue with a fluorophore in *Pseudomonas aeruginosa* cells. ***Lasers Surg Med***, v. 40, n. 1, p. 55- 61, 2008.

VOHRA F, AKRAM Z, BUKHARI IA., et al. Short- term effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in obese patients chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 21(2018) 10-15.

WAINWRIGHT, M.; CROSSLEY, K. B. Methylene Blue--a therapeutic dye for all seasons? ***J Chemother***, v. 14, n. 5, p. 431-443, 2002.

WILLIAMS JA, PEARSON GJ, COLLES MJ, et al. The effect of variable energy input from a novel light source on the photoactivated bactericidal action of toluidine blue o on *streptococcus mutans*. *Caries Res.* **2003**, 37, 190–193.

WILLIAMS JA; PEARSON GJ; COLLES MJ, et al. The photo-activated antibacterial action of toluidine blue o in a collagen matrix and in carious dentine. *Caries Res.* **2004**, 38, 530–536.

WILSON M, BURNS T, PRATTEN J, et al. Bacteria in supragingival plaque samples can be killed by low-power laser light in the presence of a photosensitizer. *J Appl Bacteriol.* 1995; 78(5): 569-74.

ZANDEBERGEN D, SLOT DE, COBB CM, VAN DER WEIJDEN FA (2013) The clinical effect of scaling and root planing and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontolo* 84(3):332–351

ZANIN ICJ, BRUGNERA A JR. Terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal. *Perionews.* 2007; 1:79-85.

ANEXO

ANEXO

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Efeito adjuvante da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento periodontal e condição salivar de pacientes com diabetes mellitus tipo 1

Pesquisador: Paula de Oliveira Cunha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65048317.5.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de Sao Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.959.932

Apresentação do Projeto:

Informa a pesquisadora que a doença periodontal (DP) é reconhecida como a sexta complicação mais frequente do diabetes mellitus (DM). Um grande número de estudos epidemiológicos demonstrou que a periodontite apresenta maior prevalência, incidência e severidade em pacientes com DM quando comparados com indivíduos sem diabetes. Além disso, a relação DM e DP acontece de forma bidirecional, onde a DP é capaz de prejudicar o controle metabólico e alterar a resistência à glicose, portanto, haveria uma hipótese que o tratamento para DP auxiliaria no controle dos níveis glicêmicos destes pacientes. O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da terapia periodontal associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana e suas correlações com controle glicêmico, condições salivares e presença de citocinas inflamatórias no fluido gengival de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, comparando a grupos de pacientes sem diabetes, após acompanhamento de 3 e 6 meses. Serão formados 4 grupos - Drar e Dpt (pacientes com diabetes); Rar e Pdt (pacientes sem diabetes) para terem os parâmetros salivares (ph, capacidade tampão e glicose salivar), parâmetros periodontais (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa, índice de sangramento), quantificação de citocinas inflamatórias (biológicos IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-, osteocalcina e OPG/RANKL) e glicemia capilar avaliados nos períodos pré-tratamento periodontal (com e sem

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP

Continuação do Parecer: 1.959.932

associação de aPDT) e pós-tratamento periodontal(1, 3 e 6 meses). Para os pacientes com diabetes, também será analisada a presença de variação na hemoglobina glicada durante o estudo. A análise estatística será realizada de forma descritiva das condições encontradas e serão realizados possíveis testes de correlação entre os exames realizados a um nível de significância de 5% ($p < 0.05$).

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da terapia periodontal associada a terapia fotodinâmica antimicrobiana e suas correlações com controle glicêmico, condições salivares e presença de citocinas inflamatórias no fluido gengival de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1, comparando a grupos de pacientes sem diabetes, após acompanhamento de 3 e 6 meses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

O risco inerente à coleta de todas amostras é insignificante, podendo o paciente apenas sentir desconforto durante o exame periodontal ou dor leve ao se perfurar o dedo para coletar a gota de sangue no exame de glicemia capilar. O risco em relação aos tratamentos propostos são aqueles comuns a qualquer tratamento odontológico, como pequeno sangramento durante raspagem, sensibilidade ou desconforto, que ocorreriam mesmo que não estivesse participando da pesquisa.

Benefícios:

Os benefícios da participação na pesquisa serão obter tratamento e controle da saúde periodontal durante o tempo que participar da pesquisa e ajudar no esclarecimento da relação da doença periodontal e o diabetes. Os resultados desta pesquisa poderão auxiliar em novos protocolos de atendimento odontológico para pacientes com diabetes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos foram apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante da apresentação de toda documentação exigida corretamente, sou de parecer favorável a aprovação do Projeto de Pesquisa.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

**USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP**



Continuação do Parecer: 1.959.932

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 18.03.2017, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_828343.pdf | 15/02/2017 23:13:44 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjetoDocCEP.pdf | 15/02/2017 23:08:07 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |
| Outros | Questionario_qualidadesaude.pdf | 15/02/2017 22:19:12 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |
| Outros | cartaaquiescencia.pdf | 15/02/2017 21:49:14 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |
| Outros | questionariotecpeq.pdf | 15/02/2017 21:48:46 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | declaracaodecomp.pdf | 15/02/2017 21:47:10 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEDoc_Paula.pdf | 15/02/2017 21:43:31 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderostoassinda.pdf | 15/02/2017 21:39:33 | Paula de Oliveira Cunha | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP



Continuação do Parecer: 1.959.932

BAURU, 10 de Março de 2017

Assinado por:
Ana Lúcia Pompéia Fraga de Almeida
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br