



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA E SAÚDE**

JORGE MOREIRA PINTO FILHO

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA
ANTIMICROBIANA NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO
DA PERIODONTITE AGRESSIVA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO**

Salvador
2018

JORGE MOREIRA PINTO FILHO

**AVALIAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA
ANTIMICROBIANA NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO
DA PERIODONTITE AGRESSIVA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Odontologia e Saúde da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia como requisito para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Ramos Cury

Salvador
2018

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário de
Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor.

Pinto Filho, Jorge Moreira.

Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana no
Tratamento não Cirúrgico da Periodontite Agressiva: Ensaio
Clínico Randomizado Controlado./ Jorge Moreira Pinto Filho.
Salvador, 2018.

57 f.: il.

Orientador(a): Prof^a Dr^a Patrícia Ramos Cury.

Tese (Doutorado - Doutorado em Odontologia e Saúde) -
Universidade Federal da Bahia - Faculdade de Odontologia -
UFBA, Salvador 2018.

1. Periodontite Agressiva. 2. Fotoquimioterapia.
3. Laser. I. Cury, Patrícia Ramos. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ODONTOLOGIA E SAÚDE

TERMO DE APROVAÇÃO

C.D. JORGE MOREIRA PINTO FILHO

**“AVALIAÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA
NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DA PERIODONTITE
AGRESSIVA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CEGO”**

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Patrícia Ramos Cury (Orientadora)
Professora da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos (Examinador Interno)
Professor da Universidade Federal da Bahia – Faculdade de Odontologia

Prof. Dr. Antônio Luiz Barbosa Pinheiro (Examinador Externo)
Professor da Universidade Federal da Bahia/ICS

Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho (Examinador Externo)
Professor da Universidade Estadual de Feira de Santana

Prof. Dra. Luciana Bastos Alves (Examinador Externo)
Professora da União Metropolitana de Educação e Cultura - UNIME

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, por ter me concedido o dom da vida e ter me permitido chegar até aqui.

A minha mãe **Jaci**, que de um jeito único me ama e se preocupa comigo antes mesmo de eu nascer.

Ao meu pai **Jorge** (*in memoriam*), a quem hoje eu tenho certeza de que consegui deixar orgulhoso e com quem estabeleci todos os vínculos possíveis de amor entre pai e filho antes da sua partida.

A minha irmã **Cynthia**, que nos momentos em que não estava brigando comigo (coisas de irmão), tentava me ajudar de todas as formas possíveis.

Ao meu irmão **Cândido**, que mesmo à distância, sempre se colocou a disposição para me ouvir e me aconselhar sobre as mais diversas questões da vida pessoal e acadêmica.

A minha orientadora, a Professora **Patrícia Cury**, que de um jeito pouco tradicional e acompanhado de várias broncas (onde eu provavelmente mereci quase todas) e poucos elogios superficiais, sempre me apoiou e acreditou no meu verdadeiro potencial, ouviu as minhas ideias e me estimulou a crescer enquanto periodontista e docente.

Ao meu amigo **André Moreira**, que me introduziu ao universo da terapia fotodinâmica, me cedeu o seu trabalho e serviu de inspiração para a realização desta tese.

A **Professora Susana Carla Sampaio**, por ter acompanhado de longe a concepção deste projeto, e sempre ter contribuído de forma direta ou indireta com suas sugestões para o mesmo.

Aos meus amigos **Weber Cavalcante** e **Wolf Maia**, pela amizade e companhia de todas as quartas feiras ao longo destes últimos 4 anos, onde reclamamos, brincamos, choramos e rimos de absolutamente tudo que se possa imaginar.

Aos meus queridos colegas de turma **Márcio, Lucas, Anderson, Daniel, Paula, Mari, Poli, Virgínia** e **Rebeca**, cuja convivência foi sem sombra de dúvidas uma das melhores coisas do doutorado.

A minha amiga **Livia Ribeiro**, por sempre ter me estendido à mão nas horas de aperto dentro da faculdade.

Aos colegas **Kátia** e **Getúlio**, que mesmo não sendo periodontistas de formação, contribuíram de uma maneira única com o nosso grupo, e conseqüentemente, com a trajetória deste trabalho.

A Professora **Elizabeth Carvalho** e todos os funcionários da clínica de periodontia da FOUFBA, por todo carinho e ajuda que me deram na difícil missão de atender todos os pacientes da minha pesquisa.

A minha afilhada e amiga **Gardênia Paraguassú**, a quem eu ensinei tantas coisas no passado, e já me superou e me ensinou tantas outras no presente.

A minha querida bolsista **Jéssica Soares**, um verdadeiro exemplo de dedicação, pois sem ela eu simplesmente não teria conseguido.

A minhas queridas ex alunas **Ana Clara Mota** e **Flavia Menezes**, que foram essenciais no atendimento dos primeiros pacientes desta pesquisa, possibilitando o início desta jornada.

As ex alunas **Nanda** e **Thai**, que em alguns momentos da minha pesquisa, sem nenhuma obrigatoriedade acadêmica, institucional ou financeira, me ajudaram quando eu precisei.

Aos meus **pacientes**, cujo desenho longitudinal do estudo permitiu não somente com que eles participassem da minha pesquisa, mas também da minha vida.

À **CAPES** por auxiliar a minha permanência na pós graduação através de concessão de bolsa.

À **Universidade Federal da Bahia** e a todos os **professores** da pós-graduação em **Odontologia** e **Saúde** da FOUFBA, bem como a instituição em si, por permitirem a existência deste programa, tornando este trabalho possível.

*“Num ponto equidistante entre o Atlântico e o Pacífico
Do objeto-sim resplandecente descerá o índio
E as coisas que eu sei que ele dirá, fará
Não sei dizer assim de um modo explícito*

*Virá
Impávido que nem Muhammad Ali
Virá que eu vi
Apaixonadamente como Peri
Virá que eu vi
Tranquilo e infalível como Bruce Lee
Virá que eu vi
O axé do afoxé Filhos de Gandhi
Virá”*

Caetano Veloso

PINTO FILHO, Jorge Moreira. Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana no Tratamento não Cirúrgico da Periodontite Agressiva: Ensaio Clínico Randomizado Controlado. 57 f. il. 2018. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia e Saúde, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

RESUMO

Introdução: A periodontite agressiva generalizada afeta, em geral, indivíduos sistemicamente saudáveis com menos de 30 anos. Mostra uma progressão rápida, agregação familiar e prevalência maior em melanodermos. A Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) representa uma proposta de auxiliar o tratamento mecânico local na descontaminação das superfícies radiculares. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da TFDa associada à raspagem e alisamento radicular (RAR) em pacientes com Periodontite Agressiva generalizada(PA). **Metodologia:** Foram incluídos neste estudo clínico randomizado controlado cego do tipo “boca dividida” 16 pacientes acometidos por PA generalizada, com comprometimento periodontal similar em dentes contralaterais. Os arcos dentários foram aleatoriamente tratados exclusivamente com RAR no grupo controle, e com RAR associada à TFDa (660nm, 100mW, 10 segundos por sítio) com azul de metileno a 1% no grupo teste. Os pacientes entraram num programa de controle de biofilme. Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados por um examinador antes do tratamento e 90 dias após o mesmo: profundidade de sondagem (PS), distância da junção cimento-esmalte a margem gengival (JCE-MG), nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS) e índice de placa (IP). Os dados foram analisados com o auxílio dos testes T pareado e Wilcoxon ($p \leq 0,05$). **Resultados:** No pós-operatório de 90 dias, tanto o grupo teste quanto o grupo controle exibiram melhora na PS, e NIC ($p \leq 0,001$). Houve uma maior redução da profundidade de sondagem do grupo teste comparado ao grupo controle ($p=0,05$). O grupo teste também exibiu valores significativamente menores para o NIC final em comparação ao controle ($p < 0,001$). A análise isolada dos dentes unirradiculares mostrou uma diferença estatisticamente significativa na PS final ($p=0,01$) e no NIC final ($p < 0,001$), com valores menores para o grupo teste. Ao analisar os dentes multiradiculares separadamente, observou-se uma redução ainda maior na profundidade de sondagem no grupo teste ($p=0,01$) quando comparada a análise de todos os dentes em conjunto. **Conclusão:** A TFDa associada a RAR promoveu uma maior redução das profundidades de sondagem, principalmente em dentes multiradiculares. Estudos futuros em populações maiores são necessários para confirmar os benefícios da TFDa em relação ao tratamento mecânico convencional.

Palavras chave: Periodontite Agressiva. Fotoquimioterapia. Laser.

PINTO FILHO, Jorge Moreira. Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: Randomized controlled clinical trial. 57 f. il. 2018. Dissertation (Doctoral) Post Graduation Program of Dentistry and Health of The Dentistry School of Federal University of Bahia State, 2018

ABSTRACT

Introduction: Generalized aggressive periodontitis usually affects systemically healthy individuals that are less than 30 years old. It shows a rapid progression, familial aggregation and greater prevalence in melanoderms. The antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) represents a proposal as an adjunct to the local mechanical treatment of the of the root surfaces decontamination. **Aim:** the aim of this study was to evaluate the efficacy of aPDT associated with scaling and root planning (SRP) in patients with generalized Aggressive Periodontitis (AP). **Materials and methods:** 16 patients with generalized AP, with similar periodontal impairment in contralateral teeth were included in this “split mouth” randomized single blinded clinical trial. The dental arches were randomly treated with SRP alone in the control group, and SRP associated with aPDT (660nm, 100mW, 10 seconds per site) with 1% methylene blue in the test group. All patients entered a biofilm control program. The following clinical parameters were evaluated by single examiner before and 90 days after treatment: probing depth (PD), distance from cement-enamel junction to gingival margin (CEJ-GM), clinical attachment level (CAL), bleeding on probing (BP) and plate index (PI). Data were analyzed with the aid of the paired T student and Wilcoxon tests ($p \leq 0.05$). **Results:** In the 90-day postoperative period, both the test group and control groups showed improvement in PD, and CAL ($p \leq 0.001$). There was a greater reduction in the probing depth of the test group compared to the control group ($p = 0.05$). The test group also showed significantly lower values for the CAL compared to the control group ($p < 0.001$). The isolated analysis of the single-rooted teeth showed a statistically significant difference in the final PD ($p = 0.01$) and in the final CAL ($p < 0.001$), with smaller values for the test group. When analyzing the multi-rooted teeth separately, an even greater reduction in the depth of probing in the test ($p = 0.01$) when compared to the analysis of all teeth together. **Conclusion:** aPDT associated with SRP promoted a greater reduction in probing depth, especially in multi-dental teeth. Future studies in larger populations are needed to confirm the benefits of PDTa over conventional mechanical treatment.

Key-Words: Aggressive Periodontitis. Photochemotherapy. Laser.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fluxograma da pesquisa clínica	31
Figura 2	Ponta de irrigação (Capillary Tip 0,35mm, Ultradent São Paulo) introduzida até o fundo da bolsa periodontal.	33
Figura 3	Interior da ponta de irrigação totalmente preenchida pelo azul de metileno a 1%	33
Figura 4	Solução preenchendo totalmente a bolsa irrigada com ligeiro extravazamento pela margem gengival.	34
Figura 5	Ponta de fibra ótica gentilmente introduzida até o fundo da bolsa	35
Figura 6	Irradiação da bolsa com laser 660 nm (Therapy XT, DMC São Paulo)	35
Figura 7	Laser Therapy XT (DMC – São Paulo)	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fotossensibilizadores descritos na literatura com seus respectivos intervalos de absorção de energia luminosa	21
Quadro 2	Análise comparativa dos estudos avaliando a TFDa na PA utilizando laser diodo e com um acompanhamento de 90 dias	24
Quadro 3	Parâmetros Físicos do laser utilizado	34
Quadro 4	Comparação dos parâmetros clínicos periodontais de todos os dentes antes e após o tratamento. PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica, JCE-MG: distância entre a junção cimento esmalte e a margem gengival (N =564 sítios)	38
Quadro 5	Comparação dos parâmetros clínicos periodontais dos dentes unirradiculares antes e após o tratamento. PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica, JCE-MG: distância entre a junção cimento esmalte e a margem gengival (N =564 sítios)	39
Quadro 6	Comparação dos parâmetros clínicos periodontais dos dentes multirradiculares antes e após o tratamento. PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica, JCE-MG: distância entre a junção cimento esmalte e a margem gengival (N =564 sítios)	39
Quadro 7	Comparação do sangramento à sondagem (SS) nos dentes unirradiculares e multirradiculares antes e após o tratamento. (N =564 sítios)	40
Quadro 8	Comparação do Índice de placa (IP) nos dentes unirradiculares e multirradiculares antes e após o tratamento. (N =564 sítios)	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Área
AA	<i>Aggregatibacter Actinomycetemcomitans</i>
AM	Azul de metileno
AT	Azul de toluidina
D	Densidade de Energia
DP	Doença periodontal
E	Energia
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FS	Fotossensibilizador
J	Joule
L	Litro
M	Molar (unidade de concentração química)
nm	Nanômetro
$^1\text{O}_2$	Oxigênio singlete
$^3\text{O}_2$	Oxigênio tripleto
PA	Periodontite agressiva
PC	Periodontite crônica
PG	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
RAR	Raspagem e alisamento radicular
s	Segundos
t	Tempo
TFD	Terapia fotodinâmica
TFDa	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
TPS	Terapia periodontal de suporte
λ	Comprimento de onda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 DOENÇAS PERIODONTAIS	14
2.2 TERAPIA FOTODINÂMICA	18
2.3 TERAPIA FOTODINÂMICA NA PERIODONTIA	22
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 METODOLOGIA	30
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA	30
4.2 TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA (TPNC)	32
4.3 PROTOCOLO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (TFDa)	32
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÕES	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXO A	54
ANEXO B	55

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória causada pela infecção dos tecidos periodontais de suporte e pode levar à perda dentária. (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994) As periodontites em suas diferentes formas tem alta prevalência, acometendo cerca de metade dos indivíduos com mais de 30 anos em alguns levantamentos epidemiológicos realizados em populações norte americanas. (EKE et al., 2012) Na população brasileira, estudos apontam uma prevalência de até 37,8% de perda de inserção $\geq 3\text{mm}$, com indivíduos acima dos 30 anos de idade apresentando aproximadamente o dobro do risco quando comparados a indivíduos mais jovens. (HAAS et al., 2014) A Periodontite Agressiva (PA) é uma das formas mais exacerbadas da periodontite, acometendo indivíduos mais jovens e de maneira bastante destrutiva. Alguns estudos mostram uma certa predominância de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) nesta forma da doença. (SCHMIDT et al., 2014; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994) Sua prevalência varia bastante de acordo com a população estudada, podendo ultrapassar 5% em algumas populações brasileiras. (SUSIN; ALBANDAR, 2005)

O biofilme bacteriano é o fator etiológico primário das periodontites. (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994) Entretanto, a presença isolada do biofilme é capaz de causar destruição periodontal numa quantidade reduzida de indivíduos. (GROSSI et al., 1994) Segundo o modelo ainda aceito na atualidade para a patogênese desta doença, a destruição dos tecidos de suporte periodontais é o resultado da ativação da resposta do hospedeiro frente às agressões bacterianas. Fatores de risco adquiridos e ambientais (diabetes mellitus e tabagismo), bem como algumas características geneticamente transmitidas (polimorfismos genéticos de citocinas) podem acentuar esta resposta inflamatória, agravando ainda mais a severidade da periodontite. (SALVI; LANG, 2005)

O tratamento periodontal convencional é baseado na descontaminação das superfícies radiculares. Entretanto, nem sempre as técnicas de instrumentação disponíveis para descontaminação das raízes (Raspagem e Alisamento Radicular – RAR) são completamente eficazes na eliminação dos patógenos microbianos subgingivais. (ADRIAENS; ADRIAENS, 2004) A efetividade da remoção de cálculos dentários por meio da utilização de instrumentos manuais é fortemente influenciada pela profundidade da bolsa periodontal, pela anatomia radicular e pela habilidade do operador. (ADRIAENS; ADRIAENS, 2004; GELLIN; et al., 1986) A quantidade de cálculo dentário residual sobre a superfície radicular em bolsas com mais de 6 mm de profundidade pode chegar a 44%, enquanto que bolsas de 4 a 5 mm podem ser de até 29%. (GELLIN et al., 1986) A capacidade de invasão tecidual e celular exibida por alguns periodontopatógenos, especialmente os presentes na PA, dificulta o efetivo controle da

microbiota subgengival por meio da RAR. Neste contexto, novas abordagens capazes de otimizar os procedimentos de RAR e a eficácia do tratamento da DP, tem sido investigadas. (DE OLIVEIRA et al., 2007; LAMONT; YILMAZ, 2002)

A Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDa) tem como princípio a erradicação de células por meio da utilização de um fotossensibilizador (agente de absorção óptica - corante) e uma fonte de luz (laser de baixa intensidade com comprimento de onda apropriado), podendo, assim, promover a eliminação de microrganismos presentes na periodontite. (WILSON, 1993) A TFDa tem sido largamente utilizada como coadjuvante para o tratamento da periodontite crônica. Em revisão sistemática, Joseph et al. (2017) após compilarem 20 trabalhos, puderam concluir que a TFDa oferecem benefícios como coadjuvante da terapia mecânica.

Já os relatos de utilização desta terapia na periodontite agressiva são mais escassos, e os resultados controversos. Em revisão sistemática que identificou como elegíveis apenas 4 artigos, Souza et al. (2016) afirmaram que não era possível afirmar que a TFDa traria algum benefício adicional à RAR. No mesmo ano, Vohra et al. (2016) aplicando diferentes critérios, elegeram 7 artigos para serem revisados sistematicamente. A partir desta análise, eles afirmaram que está terapia traz benefícios adicionais aos pacientes com PA. Entretanto, nenhum dos artigos estudou se existe diferença na ação da TFDa em dentes unirradiculares e multirradiculares. A carência de estudos acerca do efeito desta terapia em pacientes com PA, somada ao fato da ausência de trabalhos que avaliem especificamente dentes multirradiculares, motivaram a realização do presente estudo, que tem como objetivo deste trabalho é avaliar os benefícios da utilização da TFDa em portadores de PA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS PERIODONTAIS

As Doenças Periodontais (DPs) são entidades infecciosas de caráter imunoinflamatório bastante marcante. Esta característica faz com que este conjunto de doenças se manifeste clinicamente através de inflamação nos tecidos periodontais de revestimento (gengiva), e posteriormente nos tecidos de inserção (ligamento periodontal e osso alveolar), trazendo como principais consequências o sangramento gengival e a perda de suporte dentário, respectivamente. Esta resposta imunoinflamatória do periodonto ocorre em resposta à placa bacteriana ou biofilme dental, que é uma comunidade bacteriana ecologicamente ativa e organizada estruturalmente aderida às superfícies não descamativas da cavidade bucal. (DAVEY; O'TOOLE, 2000) O biofilme é o fator etiológico primário das infecções periodontais. Recentes estudos foram capazes de demonstrar que uma simples mudança nesta comunidade bacteriana é capaz de desencadear DPs. (KUMAR et al., 2006)

As diferentes formas de manifestação das DPs, bem como seus diferentes estágios, culminaram na necessidade de surgimento de uma classificação para este grupo de doenças. Atualmente, a mais utilizada é a classificação da Academia Americana de Periodontia (ARMITAGE, 1999), que divide estas entidades em cinco grandes grupos: doenças gengivais, periodontite crônica, periodontite agressiva, periodontite como manifestação de doenças sistêmicas e deformidades e condições de desenvolvimento adquiridas.

As doenças gengivais têm como característica sua restrição aos tecidos de revestimento (gengiva propriamente dita). A manifestação mais comum deste sub grupo de DPs é a gengivite associada somente à placa, que se trata de uma inflamação da gengiva em resposta ao biofilme. (LÖE; THEILADE; JENSEN, 1965) Neste estágio, ocorre aumento da migração de neutrófilos e do infiltrado leucocitário em resposta aos patógenos presentes. (LINDHE; LANG; KARRING, 2010) Seu principal sinal clínico é o sangramento à sondagem delicada, sendo totalmente passível de controle através da remoção mecânica do biofilme. Desta forma, todos os danos causados aos tecidos periodontais neste estágio são reversíveis. (LÖE; THEILADE; JENSEN, 1965)

Entretanto, se a gengivite for deixada sem tratamento por longos períodos, ela pode se tornar destrutiva, levando ao início de uma perda óssea alveolar progressiva ao redor dos dentes, denominada de periodontite. (KISTLER et al., 2013) Além da inflamação gengival, esta forma de doença periodontal é caracterizada pela destruição dos tecidos periodontais de suporte (principalmente por conta de quebra de colágeno), tendo como consequência a migração apical

do epitélio juncional com concomitante formação de bolsa. (KINANE; BARTOLD, 2007; SOCRANSKY; HAFFAJEE, 2005) A maioria dos indivíduos que manifestarem este estágio apresentarão a variante crônica da doença, denominada de Periodontite Crônica (PC). (BASSIR et al., 2013) Esta variante tem maior prevalência em adultos (embora possa ocorrer em crianças), progressão variando de lenta a moderada e destruição periodontal compatível com os fatores locais. (TUNKEL; HEINECK; FLEMMIG, 2002) Aumentos na velocidade de progressão da PC comumente estão relacionados a fatores sistêmicos (como diabetes mellitus e infecções por HIV) que possam influenciar a interação já existente entre bactérias e hospedeiro. (BASCONES-MARTINEZ et al., 2011) A PC pode ocorrer na forma localizada (quando menos de 30% dos sítios apresentam perda de inserção) ou generalizada (mais de 30% são acometidos por perda óssea). Ela também pode ser sub classificada de acordo com a sua severidade, sendo considerada leve ao apresentar perdas de inserção clínicas de 1 a 2 mm, moderada de 3 a 4 mm ou grave quando as perdas são iguais ou superiores a 5 mm. (FLEMMIG, 1999)

Outra variante destrutiva das DPs é a Periodontite Agressiva (PA), que difere da forma crônica principalmente pelo acometimento de indivíduos mais jovens e destruição periodontal incompatível com os depósitos bacterianos locais. (TUNKEL; HEINECK; FLEMMIG, 2002) Ausência de comprometimento sistêmico, rápida progressão e história familiar associada também são características da PA. Entretanto, o diagnóstico diferencial com a PC por vezes é um desafio, já que o conceito de indivíduo sistemicamente saudável é totalmente subjetivo, a definição de progressão rápida da doença requereria ao menos dois exames em momentos distintos, e a associação com história familiar de periodontite necessitaria de um exame em outros indivíduos da família do paciente. (DEMMER; PAPAPANOU, 2010) A PA é considerada localizada quando está restrita a incisivos ou primeiros molares e até dois outros dentes, e generalizada quando a perda de inserção proximal atinge três ou mais dentes que não os incisivos ou primeiros molares. (TONETTI; MOMBELLI, 1999)

A PA é uma forma mais rara de periodontite, embora sua prevalência sofra variações importantes a depender do país avaliado. (DEMMER; PAPAPANOU, 2010) Existem estudos na população americana que afirmam que um em cada dois americanos com mais de 30 anos de idade possui algum tipo de periodontite, seja ela localizada ou generalizada. Num levantamento que examinou mais de 64 milhões de adultos, 8,7% apresentavam periodontite leve, 30 % moderada e 8,5% grave. (EKE et al., 2012) Ao se falar especificamente de PA, um estudo epidemiológico de corte transversal realizado na clínica do curso de Odontologia da Universidade de Santa Cruz do Sul constatou que num universo de 383 pacientes com idade

entre 15 e 36 anos, a PA foi diagnosticada em 7 (1,8%), sendo 4 (1%) com a forma generalizada e 3 (0,8%) com a forma localizada. (HERMES; BAUMHARDT; ROSING, 2013)

Além da associação direta com a resposta do hospedeiro aos agentes microbianos, a PC e a PA aparentam ter uma forte relação com alguns tipos específicos de patógenos. As periodontites são resultado da interação entre os mecanismos de resposta do hospedeiro a certos tipos de bactéria, principalmente as do grupo vermelho, (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*) e a *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*. (TANNER, 2015; FERREIRA et al., 2008; SOCRANSKY et al., 1998) Estas bactérias são capazes de induzir desequilíbrio importante na resposta do hospedeiro (FLEMMIG et al., 1998), o que gera aumento significativo na produção de citocinas inflamatórias como Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), além de diversas Interleucinas (IL) como IL-1 α , IL-1 β e IL6 (GJ, 2001). Estas moléculas são capazes de promover um aumento nos níveis de Prostaglandina E2 (PGE2), o que eleva a atividade de destruição de colágeno, resultado em perda dos tecidos periodontais de suporte. (SCHENKEIN; BARBOUR, 2007)

O tratamento das periodontites consiste basicamente na redução dos agentes microbianos. A terapia básica tem como principal objetivo remoção mecânica de biofilme e cálculos supra e sub gengivais com instrumentos manuais – raspagem e alisamento radiculares (RAR) – e ultrasônicos, sendo uma etapa indispensável para qualquer tratamento periodontal. (LINDHE; LANG; KARRING, 2010) Entretanto, a eficácia desta modalidade de tratamento pode ser fortemente influenciada pela experiência do operador, bem como pela profundidade das bolsas periodontais, o que comumente resulta na necessidade de associação ao tratamento cirúrgico.

Brayer et al. (1989) avaliaram estas duas variáveis num mesmo estudo, onde 114 dentes com periodontite e indicação de exodontia foram analisados. Os mesmos foram distribuídos aleatoriamente para quatro operadores, com diferentes níveis de experiência, e raspados em uma única seção, com ou sem auxílio de retalho. Imediatamente após o tratamento periodontal, os dentes foram extraídos, lavados e receberam uma pontuação de acordo com a quantidade de cálculo remanescente, atribuída por um examinador cego em relação a experiência do operador e a utilização ou não de retalho para realizar a RAR. Os autores concluíram que não existiu diferença na quantidade de cálculo remanescente para sulcos rasos (de até 3 mm), independentemente do método de tratamento ou experiência do operador. Entretanto, para o que eles denominaram de bolsas moderadas (4 a 6 mm) e profundas (> 6mm), a RAR se mostrou mais eficiente quando associada a retalho, e operadores mais experientes obtiveram um maior número de raízes sem cálculo. (CURY et al., 2014; BRAYER et al., 1989)

Outro desafio importante no tratamento das periodontites são os dentes multirradiculares. Esta dificuldade ocorre por conta da presença de regiões de furca, cujo conceito é definido como a região anatômica dos dentes multirradiculares de onde as raízes divergem. Já as lesões de furca são denominadas pela perda patológica dos tecidos de suporte ao redor da região de divergência radicular, comumente oriunda da progressão das periodontites. (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2001) Esta perda pode ser classificada de várias formas, de acordo com a sua extensão. O primeiro sistema utilizado foi a classificação de Glickman, que dividiu as lesões de furca em quatro tipos, atribuindo-lhes índices: Grau I - compreende uma lesão inicial ou incipiente a nível de tecidos moles, com pouco ou nenhum comprometimento ósseo; Grau II - apresenta perda óssea em diferentes níveis no sentido horizontal, sem no entanto comprometer toda a extensão do espaço interradicular; Grau III - não existe osso inserido no teto da furca, fazendo com que o defeito ósseo comprometa não somente a entrada da furca, mas todo o espaço interradicular no sentido horizontal (nas lesões iniciais, a entrada pode estar recoberta por tecido mole, não estando visível); Grau IV - existe destruição do osso interdental com migração apical dos tecidos moles, expondo um “túnel” entre as raízes do dente comprometido. (GLICKMAN, 1958) Posteriormente, surgiram outras classificações com três índices, que simplesmente agruparam os Graus III e IV no mesmo grupo, acrescentaram mensuração em milímetros, ou que acrescentaram o componente vertical na mensuração. (KAO et al., 2015)

Por conta da sua complexa anatomia, as regiões de furca constituem áreas de difícil acesso para debridamento mecânico. (PETERSILKA et al., 2003) Num estudo clínico randomizado cego, Fleischer et al. (1989) avaliaram 50 molares com comprometimento de furca que possuíam indicação de exodontia. Os dentes foram divididos em grupos, e raspados por operadores com diferentes níveis de experiência, com ou sem auxílio de retalho. Após a remoção, todos os molares foram avaliados por um único operador, completamente cego com relação a experiência do operador e da técnica utilizada para raspagem. Esta avaliação constatou que os dentes raspados com auxílio de retalho apresentaram maiores índices de raízes sem cálculo residual, independente da experiência do operador. Entretanto, ao se avaliar somente as áreas de furca, mesmo os operadores mais experientes conseguiram obter a total remoção de cálculo em apenas 68% dos dentes (mesmo com auxílio de retalho), evidenciando a dificuldade de debridamento destas regiões. (FLEISCHER et al., 1989)

A capacidade de infiltração tecidual exibida por alguns patógenos presentes nas periodontites pode representar uma dificuldade adicional no seu controle apenas com a terapia mecânica. Bactérias como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* podem romper a barreira do epitélio juncional, colonizando os espaços

intercelulares do tecido conjuntivo e, eventualmente, até mesmo o interior das células do hospedeiro. (TRIBBLE; LAMONT, 2010) Isto faz com que a utilização de antibióticos locais ou sistêmicos seja bastante difundida no tratamento das periodontites. (COBB, 1996) Entretanto, embora o uso dos antibióticos sistêmicos seja capaz de reduzir a contagem de microrganismos dentro das bolsas periodontais, sua utilização em larga escala pode favorecer o surgimento de cepas bacterianas mais resistentes, além de eventualmente causar o surgimento de reações alérgicas em alguns pacientes. (GILLIES et al., 2014; SLOTS; RAMS, 1990)

2.2 TERAPIA FOTODINÂMICA

No intuito de auxiliar a RAR no tratamento das DPs, novas alternativas de terapêuticas vêm sendo estudadas. Uma delas é a Terapia Foto Dinâmica (TFD). Este conceito ganhou força em 1990, inicialmente para o tratamento de câncer, sendo baseado na foto-oxidação da matéria orgânica. Esta terapia surgiu a partir da ideia de combinar um agente químico com uma fonte de energia luminosa, visando obter efeitos que nenhum dos dois agentes conseguiria e forma isolada. Apesar do conceito de TFD ter surgido inicialmente para o tratamento de neoplasias, a ação antimicrobiana desta terapia, também conhecida como Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) ou fotossensibilização letal. Para correr TFD é necessário a combinação de três fatores: (1) uma fonte de luz, (2) oxigênio e um (3) fotossensibilizador (FS). (ALLISON et al., 2006) Um FS ou corante pode ser incorporados seletivamente por microrganismos como bactérias, fungos e vírus, não afetando as células do hospedeiro. Esta combinação de um FS com uma fonte de luz começou a ser descrita no início do século passado. Um dos primeiros relatos utilizou como FS a acridina sobre o protozoário *Paramecium*, observando a morte do mesmo. (JORI et al., 2006)

Os corantes fenotiazídicos azul de metileno (AM) e azul de toluidina (AT) têm sido utilizados como corantes biológicos na medicina desde o final do século retrasado, sendo atualmente considerados seguros para a utilização em seres humanos. A sua utilização como FS foi descoberta no início do século passado, não somente na terapia oncológica como também no tratamento de infecções. Ambos os corantes são facilmente metabolizados por células animais, apresentando baixa toxicidade para os seres humanos. (NUNEZ; RIBEIRO; GARCEZ, 2013) Ainda que sejam substâncias seguras, a determinação da concentração do FS a ser utilizado é um fator de extrema importância na TFD. Esta grandeza por ser quimicamente expressa em molar (M, que representa 1mol/L) ou % (g/L). Várias concentrações diferentes têm sido relatadas na literatura, já que não existe consenso sobre qual a concentração ideal. Garcia

et al. (2014) avaliaram o efeito da concentração do AM e AT na perda óssea de ratos com periodontite induzida em molares tratados com TFDa. Após a indução da doença, os dentes foram tratados com RAR e corados com um dos FSs a 0,1% ou 10%, e posteriormente irradiados com uma fonte de luz. Os autores concluíram que os dentes tratados com menores concentrações de AM ou AT exibiram perdas ósseas significativamente menores. É importante destacar que aumentar muito a concentração do FS pode causar uma barreira óptica, dificultando ou impedindo a difusão apropriada da luz. (NUNEZ; RIBEIRO; GARCEZ, 2013)

Além da escolha do corante, o tempo no qual o mesmo permanece em contato com as células alvo antes da fotoativação também é um fator de suma importância no estabelecimento de qualquer protocolo de TFD. Este período é denominado de tempo de pré irradiação, que nada mais é do que o tempo necessário para que o FS se difunda pelas células. Trabalhos distintos sugerem diferentes tempos de pré-irradiação, que vão desde 1 min até horas. Kömerik et al. (2002) observaram diferenças no tempo de pré-irradiação ao avaliarem efeito da TDF com AT na mucosa vestibular de ratos, bem como a biodistribuição do corante neste tecido. Usando concentração de até 0,2%, o corante foi detectado somente na tecido epitelial, ficando restrito à camada ceratinizada quando o tempo de pré-irradiação era de 1 min, e alcançando penetrações mais profundas quando este tempo era aumentado para 10 minutos.

Também é fundamental para o sucesso da TFD que o tecido a ser tratado receba quantidades apropriadas de energia luminosa. Esta reação produzirá os radicais livres ou espécies reativas de oxigênio (ERO). O oxigênio molecular (O_2) convencional, também chamado de oxigênio tripleto (3O_2), possui uma baixa reatividade, uma vez que os dois elétrons livres da sua última camada habitam dois orbitais diferentes, possuindo *spins* paralelos. Nas células, esta restrição de *spin* do 3O_2 pode ser removida através de reações com metais de transição (naturalmente susceptíveis a reações de oxidação), formando radicais superóxido. Outro mecanismo possível é a transferência de energia diretamente de um FS (previamente ativado por uma fonte de luz) para uma molécula de 3O_2 , excitando-a ao estado de oxigênio singleto (1O_2). Esta última é um ERO que possui o último orbital da sua camada totalmente disponível, o que o torna altamente reativo. (FARR; KOGOMA, 1991) O 1O_2 é citotóxico para os microrganismos de uma maneira inespecífica, atuando sob diversos mecanismos distintos ao mesmo tempo principalmente reações de oxidação e redução (doação e recebimento de elétrons, respectivamente). Assim sendo, o desenvolvimento de uma possível resistência bacteriana é extremamente improvável. (JORI et al., 2006)

Uma das fontes de luz mais utilizadas é o LASER (do inglês “*Light Amplification By Stimulated Emission of Radiation*” – amplificação da luz por emissão estimulada de radiação), que se diferencia das fontes de luz convencionais pelo fato de possuir um único comprimento

de onda, o que lhe permite uma propagação de forma coerente no espaço, carregando boas quantidades de energia de forma colimada e direcional. (PINHEIRO; BRUGNERA JUNIOR; ZANIN, 2010) Para a utilização correta desta forma de energia, a compreensão de alguns parâmetros físicos se faz necessária. O primeiro deles é a energia (E), medida em joules (J). A energia entregue por uma fonte luminosa é diretamente proporcional à potência (P) do aparelho que a emite (medida em watts [W]), e o tempo (t) de exposição do tecido à mesma (medido em segundos). Desta forma, a expressão que relaciona estas três grandezas é:

$$E (J) = P(W) \times t(s)$$

De maneira análoga, a densidade de energia (D) ou fluência é inversamente proporcional a área (A) irradiada (cm²) pela fonte luminosa. Assim sendo, a partir da fórmula acima descrita, podemos derivar uma segunda:

$$D (J/cm^2) = P(W) \times t(s) / A(cm^2)$$

A potência de uma fonte de luz é a taxa na qual a energia luminosa é entregue. Os lasers podem ser classificados de acordo com a sua potência. Lasers de até 100 mW são considerados de baixa potência, também chamados de laser terapêuticos; equipamentos com potência máxima entre 100 mW e 3W são classificados como lasers de média potência; já aparelhos acima de 3W são chamados de lasers de alta potência, ou lasers cirúrgicos. Na TFD, são utilizados lasers de baixa potência como fontes de luz. (GARCEZ; RIBERIO; NUNEZ, 2012)

A ativação de um FS ou corante específico requer uma fonte de luz num comprimento de onda (λ) específico. Esta grandeza representa a distância mínima entre valores repetidos sucessivos (ciclos) num padrão de onda, sendo medida normalmente em nanômetros (nm). Esta especificidade faz com que, após a escolha de um determinado FS para TFD, a seleção do comprimento de onda a ser utilizado torne-se uma decisão igualmente importante. (NUNEZ; RIBEIRO; GARCEZ, 2013) O quadro 1 mostra os FSs mais utilizados, bem como sua interação com seus respectivos comprimentos de onda.

Quadro 1 - Fotossensibilizadores descritos na literatura com seus respectivos intervalos de absorção de energia luminosa.

Fotossensibilizador	Intervalo de λ max (nm)
Azul de metileno	610-660 (vermelho)
Azul de toluidina	590-630 (alaranjado/vermelho)
Rosa de Bengala	480-600 (azul ao vermelho)
Verde de malaquita	350-450 (ultravioleta); 550-650 (verde ao vermelho)
Eritrosina	400-550 (azul ao verde)
Rodamina	450-590 (azul ao alaranjado)
Cristal Violeta	420-650 (azul ao vermelho)
Porfirinas	400-420 (azul); 600-650 (vermelho)
Ftalcianas	660-700 (vermelho/infravermelho próximo)

Fonte: (Adaptado de NUNEZ; RIBEIRO; GARCEZ, 2013)

Além de servirem de fonte de luz para TFD, os lasers de baixa potência possuem diversas propriedades benéficas no reparo tecidual dos animais. Paraguassu et al. (2014) estudaram o efeito do laser vermelho (660 nm) na expressão de colágenos tipo I e III em feridas de 1 cm² no dorso de ratos saudáveis e com hipotireoidismo. Eles concluíram que a aplicação do laser melhorou a expressão do colágeno tipo I, além de aumentar a qualidade do tecido recém-formado. Outros estudos também foram capazes de observar um efeito anti-inflamatório do laser, medido através da queda dos níveis de RANKL (receptores ligados à diferenciação de osteoclastos) em dentes irradiados por esta fonte luminosa. (GARCIA et al., 2014)

Além disso, propriedades analgésicas também podem ser atribuídas aos lasers de baixa potência. Em um estudo “boca dividida”, Hamid (2017) avaliou a dor pós-operatória de 30 pacientes com terceiros molares bilaterais após a sua extração. Em cada um dos pacientes, um alvéolo foi irradiado com laser infravermelho (810 nm), e o outro com placebo. Os dentes irradiados com laser apresentaram uma redução significativamente maior da dor pós-operatória.

2.3 TERAPIA FOTODINÂMICA NA PERIODONTIA

A utilização da TFDa para o controle de periodontopatógenos já é um conceito difundido. Wilson e Dobson, em 1993, avaliaram a fotossensibilização letal em cepas de *Porphyromonas gingivalis* utilizando azul de toluidina (25µg/ml) e azul de metileno (25µg/ml) expostos à uma fonte de luz laser (hélio/neônio 7,3mW por 80 segundos). Esta fonte de luz foi eficiente na eliminação destas bactéria *in vitro* ao irradiar ambos os FS, não apresentando nenhum efeito significativo nestas culturas na ausência dos corantes. (WILSON; DOBSON, 1993) Um resultado semelhante pôde ser observado pelo mesmo grupo ao avaliar o efeito da TFDa em amostras de biofilme subgengival obtidas a partir de indivíduos com PC. (SARKAR; WILSON, 1993) Neste estudo, foi utilizado somente o azul de toluidina (50µg/ml) como fotossensibilizante e o mesmo laser hélio/neônio (7,3mW por 30 segundos) como fonte de luz. Novamente, a TFDa reduziu significativamente a contagem de bactérias das amostras. A sensibilização letal também se mostrou eficaz contra a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* utilizando azul de metileno e rosa de bengala como FS, ambos na concentração de 0.5 µmol/L, irradiados por um fotopolimetizador de luz alógena por 3 minutos. Ambos foram capazes de eliminar grande parte destas bactérias *in vitro*. (GOULART et al., 2010a; GOULART b et al., 2010b)

Este efeito letal sobre periodontopatógenos pôde ser posteriormente confirmada *in vivo* no estudo de Komerik et al. (2003), no qual foi avaliado a ação da TFDa na *Porphyromonas gingivalis* em ratos. A referida bactéria foi inoculada em molares superiores de ratos, os quais foram posteriormente irrigados com azul de toluidina (0,01; 0,1 e 1%) e em seguida irradiados com um laser diodo (100mw/630nm) por 1, 2, 4 e 8 minutos, totalizando 6, 12, 24 e 48 J respectivamente. Reduções significativas na contagem dos microrganismos foram observadas em todas as combinações de diferentes concentrações de azul de toluidina e dosimetrias de laser quando comparadas aos grupos que receberam a irradiação ou o corante isoladamente. O corante utilizado a 1% eliminou totalmente a detecção de qualquer bactéria viável após a exposição a qualquer uma das dosimetrias. Este efeito antimicrobiano local é particularmente interessante, pois age diretamente no local da infecção sem acarretar nos efeitos colaterais dos antibióticos sistêmicos.

No tratamento da PC, já existem evidências de que a TFDa traz benefícios adicionais a RAR. Em artigo de revisão sistemática com meta análise, Azaripour et al. (2018) avaliaram a eficácia da TFDa como tratamento adjuvante da RAR em pacientes com PC. Neste estudo, foram selecionados inicialmente 362 referências acerca do tema, publicadas entre 2007 e 2016, sem

restrições de idioma, seguindo as diretrizes do PRISMA (do inglês, *Preffered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) e o manual da Cochrane para revisões sistemáticas de intervenção. Os critérios de inclusão formulados foram (1) estudos clínicos randomizados controlados (com metodologia “boca dividida” ou grupos paralelos) com pelo menos três meses de acompanhamento; (2) adultos com mais de 18 anos, com diagnóstico de Periodontite Crônica. Trabalhos que incluíram pacientes com Periodontite Agressiva, que faziam uso de antibióticos ou outros medicamentos que pudessem interferir na doença (ou no seu tratamento) ou que tivessem doenças sistêmicas foram excluídos. Trabalhos que eventualmente incluíram pacientes fumantes foram mantidos. Após a aplicação destes critérios, foram eleitos para análise 26 estudos, com um total de 755 pacientes. Os dados de interesse foram diferenças nas médias e desvios padrão para profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínico (NIC), os quais foram analisados intra e inter estudos através de testes qui-quadrado (χ^2) considerando um intervalo de confiança (IC) de 95%. Após esta análise, foi possível concluir que a TFDa como adjunta da RAR é capaz de reduzir significativamente a PS, além de aumentar o NIC, considerando um acompanhamento clínico de três meses. (AZARIPOUR et al., 2018) Resultados semelhantes foram observados na revisão sistemática do Joseph et al. (2017), que após compilarem 20 trabalhos elegíveis para comparação, puderam concluir que a TFDa oferece benefícios como coadjuvante da terapia mecânica em pacientes com PC.

Os benefícios da TFDa na PA deveriam ser ainda mais evidentes e de maior relevância clínica, pois a forma agressiva da doença é mais difícil de ser controlada somente com a terapia mecânica quando comparada à forma crônica. Entretanto, a escassez de artigos que utilizam TFDa neste tipo de periodontite torna os benefícios desta terapia mais difíceis de serem evidenciados para esta forma mais exacerbada de doença periodontal destrutiva. Adicionalmente, ainda que já existam revisões sistemáticas a cerca do tema, o limitado número de trabalhos compilados pelas mesmas, somados à disparidades metodológicas marcantes nos estudos realizados (diferenças no comprimento de onda e potência do laser, tipo e concentração do fotossensibilizante, além do número de seções de TFDa realizadas) dificultam bastante a comparação dos seus resultados, pois quaisquer mudanças nos parâmetros da terapia podem alterar drasticamente os resultados obtidos. (CHATZOPOULOS; DOUFEXI, 2016; SOUZA et al., 2016; VOHRA et al., 2016) O quadro 2 traz um compilado destes estudos, bem como seus principais achados.

Quadro 2 - Análise comparativa dos estudos avaliando a TFDa na PA utilizando Laser Diodo e com um acompanhamento de 90 dias.

Autor es/An o	Tamanh o da Amostra	Desenho do Estudo	Condições avaliadas	Fotosensi -bilizador	Parâmetros do Laser	Numero de Aplicaçõ es da TFDa	Tipo de dente avaliado	Resultados
De Olivei ra et al., 2007	10 pacientes (20 dentes)	Boca Dividida: RAR x TFDa	Parâmetros cínicos	Cloreto de Fenotiazid a a 10%	Comprimento de onda: 660 nm Potência máxima de saída: 60mW Tempo de aplicação: 10 s/por sítio	01	Unirradicul ares	Sem diferença entre os grupos na melhora dos parâmetros clínicos
Novae s Jr et al., 2012	10 pacientes (20 dentes)	Boca Dividida: RAR x TFDa	Amstras de Biofilme subgengival	Cloreto de Fenotiazid a a 10%	Comprimento de onda: 660 nm Potência máxima de saída: 60mW Tempo de aplicação: 10 s/por sítio	01	Unirradicul ares	RAR foi mais eficiente na eliminação de bactérias do grupo vermelho; TFDa mais eficiente na eliminação do AA (recolonização por outros patógenos ocorreu)
Arwel lr et al., 2013	36 pacientes (18 em cada grupo)	Grupos Paralelos: RAR + TFDa X RAR + antibióticos sistêmicos	Parâmetros cínicos	Cloreto de Fenotiazid a a 10%	Comprimento de onda: 660 nm Potência máxima de saída: não informada Tempo de aplicação: 01 minuto por dente	02 (0 e 7 dias)	Não informado	Maior melhora nos parâmetros clínicos no grupo que fez uso de antibiototerapia sistêmica

Chitsa zi et al., 2014	24 pacientes (106 dentes)	Boca Dividida: RAR x RAR + TFDa	Parâmetros cínicos e amostras de biofilme subgengival	Azul de toluidina (concentra ção não informada)	Comprimento de onda: 670 nm Potência máxima de saída: 75mW Tempo de aplicação: 02 minuto por bolsa	01	Não informado	Sem diferenças nos parâmetros cínicos ou na contagem de microorganismos no biofilme subgengival cultivado
Morei ra et al., 2015	20 pacientes (106 dentes)	Boca Dividida: RAR x RAR + TFDa	Parâmetros cínicos, amostras de biofilme subgengival e interleucina s no fluido crevicular	Cloro de Fenotiazid a a 10%	Comprimento de onda: 670 nm Potência máxima de saída: 75mW Tempo de aplicação: 10 segundos por sitio	04 (0, 2, 7 e 14)	Unirradicul ares	Melhora nos parâmetros cínicos e queda na contagem de bactérias dos grupos vermelho e laranja e nos níveis de IL-1 β e IL-10 significativamente maiores no grupo da TFDa
Annaj i et al., 2016	15 pacientes	Boca dividida modificada (04 quadrantes) Q1: RAR Q2: RAR + laser Q3: RAR + 01 TFDa Q4: RAR + 03 TFDa	Parâmetros cínicos e amostras de biofilme subgengival	Azul de toluidina a 1%	Comprimento de onda: 810 nm Potência máxima de saída: 100mW Tempo de aplicação: 30 segundos/dente	Q3: 01 Q4: 03 (0, 7 e 21)	Não informado	Todas as terapias foram eficientes. Houve uma melhora significativamente maior nos parâmetros cínicos e na redução da contagem bacteriana no Q4 comparado ao Q1

O primeiro relato sobre utilização de fotossensibilização letal nesta forma mais exacerbada de periodontite foi descrito por De Oliveira et al. (2007). Neste ensaio clínico randomizado preliminar, os autores utilizaram uma metodologia “boca dividida” para tratar 10 pacientes (dois dentes unirradiculares de cada paciente) com diagnóstico clínico de PA utilizando fenotiazida a 10% como fotosensibilizador na TFDa (laser diodo 660nm, 60mW, 10 segundos – seis sítios por dente) no grupo teste (uma única aplicação, sem o emprego de terapia mecânica adicional), comparada a RAR no grupo controle. Após 90 dias, ambos os grupos exibiram melhora na PS, NIC e SS, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. (DE OLIVEIRA et al., 2007) Dois anos depois, estes mesmos autores avaliaram a redução de fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor Alpha – TNF- α*) no fluido crevicular, utilizando os mesmos grupos e protocolos de tratamento do trabalho anterior. Novamente, RAR e TFDa se mostraram igualmente eficazes na redução desta citocina, sem diferença significativa entre elas. (DE OLIVEIRA et al., 2009) Três anos mais tarde e usando uma metodologia semelhante, Novaes-Junior et al. (2012) estudaram o efeito da foto sensibilização letal como única modalidade de tratamento da PA. Eles também avaliaram um grupo de 10 pacientes com uma metodologia “boca dividida”, utilizando laser diodo e cloreto de fenotiazida a 10% para realização de uma única seção de TFDa em seis sítios por dente no grupo teste (660 nm, 60mW, 10 segundos por sítio), e RAR no grupo controle (10 dentes unirradiculares em cada grupo). A principal diferença metodológica em relação aos estudos anteriores é que não foram avaliados parâmetros clínicos ou citocinas, e sim a eliminação de microrganismos no espaço subgingival. Três meses após a conclusão do tratamento, a TFDa se mostrou mais eficiente na eliminação do *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (embora uma recolonização da bolsa por outros espécimes bacterianos tenha ocorrido), enquanto que a RAR foi mais eficaz na eliminação de patógenos do grupo vermelho, sem recolonização no período de 90 dias. (NOVAES-JR, 2012)

Posteriormente, Arweiler et al. (2014) avaliaram o efeito da TFDa como adjuvante da terapia mecânica no tratamento da PA em comparação a utilização de antibioticoterapia sistêmica. Num total de 36 pacientes (sem especificar se eram analisados dentes uni ou multirradiculares), 18 foram tratados com RAR + TFDa com laser diodo (660nm, 1 minuto por dente, potencia e dosimetria não especificados) e cloreto de fenotiazida a 10% no grupo teste, e RAR + antibioticoterapia sistêmica (375 mg de amoxicilina + 250 mg de metronidazol) no grupo controle. O primeiro grupo recebeu duas aplicações da TFDa (dias 0 e 7, considerando como “0” o dia em que foi finalizada a raspagem), e o segundo ingeriu os antibióticos três vezes ao dia durante sete dias (começando a ingestão no dia do término da RAR). Após 90 dias, ambos os grupos melhoraram PS, NIC e SS, embora a melhora tenha sido significativamente maior no grupo que fez uso dos antibióticos sistêmicos. (ARWEILER et al., 2013) Posteriormente, os

mesmos autores publicaram o acompanhamento de 6 meses deste mesmo grupo de pacientes, com resultados similares. (ARWEILER et al., 2014)

Somente em 2014 foi descrito o primeiro ensaio clínico randomizado avaliando os benefícios da TFDa como adjuvante da RAR, em comparação com a terapia mecânica realizada isoladamente na PA. Foram avaliados 24 pacientes com este diagnóstico clínico, e com uma metodologia “boca dividida” o grupo teste foi tratado com RAR + 01 aplicação de TFDa utilizando laser diodo (670nm, 75mW, 2 minutos por bolsa) e azul de toluidina (concentração não informada) no grupo teste, e RAR no grupo controle. Além da avaliação dos parâmetros clínicos de PS, NIC, SS, IP e JCE-MG, também foram coletadas amostras de biofilme subgengival de ambos os grupos com o intuito de verificar a contagem do *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* antes e após o tratamento. Após 90 dias, ambos os grupos melhoraram os parâmetros clínicos e reduziram significativamente a contagem da bactéria avaliada no biofilme subgengival, sem entretanto, exibirem diferença estatisticamente significativa entre eles. (CHITSAZI et al., 2014)

Um ano mais tarde, Moreira et al. (2015) avaliaram a eficácia de foto sensibilização letal como adjuvante da terapia mecânica exclusivamente em dentes unirradulares de pacientes com PA. Foram tratados 20 pacientes, dos quais 106 dentes foram incluídos no estudo (desenho “boca dividida”), a acompanhados por 90 dias após o término do tratamento. O grupo teste foi tratado com RAR + quatro aplicações de TFDa (dias 0, 2, 7 e 14, considerando como “0” o dia em que foi finalizada a raspagem) utilizando o cloreto de fenotiazida a 10% fotossensibilizado por um laser diodo (660nm, 75mW, 10 segundos por sítio) em seis sítios por dente. O grupo controle foi tratado exclusivamente com RAR. Além dos parâmetros clínicos, também foram avaliadas a presença de IL-1 β no fluido crevicular e a contagem de bactérias periodontopatogênicas no biofilme subgengival. Na reavaliação, ambos os grupos apresentaram melhora na PS e NIC, com uma melhora significativamente maior no grupo irradiado pelo laser (MOREIRA et al., 2015).

Mais recentemente em 2016, utilizando uma metodologia distinta de todas as anteriores, Annaji et al. (2016) fizeram uma análise da ação da TFDa em pacientes com PA. Com o que os autores clamaram ser uma adaptação do desenho “boca dividida”, eles avaliaram 15 pacientes, onde cada um deles fazia parte de quatro grupos distintos (os quatro quadrantes da boca), e cada um deles recebia um protocolo de tratamento (selecionados randomicamente para cada paciente): o grupo 1 foi tratado exclusivamente com RAR; grupo 2 com RAR + 01 aplicação de laser diodo (810nm, 100mW, 30 segundos por dente) sem utilização de corante; grupo 3 com RAR + 01 aplicação de TFDa utilizando laser diodo (810nm, 100mW, 30 segundos por dente) e azul de toluidina a 1%; grupo 4 com RAR + 03 aplicações de TFDa (dias 0, 7 e 21,

considerando como “0” o dia do término da raspagem) utilizando mesmo equipamento, parâmetros físicos e fotossensibilizador do grupo anterior. Foram avaliados os parâmetros clínicos periodontais, bem como amostras do biofilme subgengival antes do tratamento e 90 dias após o seu término. Na reavaliação intra grupos, todas as modalidades de tratamento se mostraram efetivas. Entretanto, na avaliação inter grupos, houve diferença estatisticamente significativa no pós operatório somente entre o grupo 1 e o grupo 4. (ANNAJI et al., 2016)

Após a revisão deste breve histórico sobre a utilização da TFDa na PA, o número reduzido de trabalhos sobre este tema torna possível observar que não há consenso entre os autores sobre o melhor protocolo a ser utilizado na sensibilização letal, ou mesmo sobre a sua eficácia propriamente dita. Adicionalmente, não existe na literatura nenhuma avaliação sobre diferenças na ação desta terapia em diferentes tipos de dentes. A ausência de um protocolo ideal de TFDa, bem como a falta de conhecimento sobre diferenças no efeito desta sobre dentes unirradiculares e multirradiculares especificamente, motivaram a realização do presente estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a eficácia da Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) associada à Raspagem e Alisamento Radicular (RAR) em comparação com a RAR no tratamento da Periodontite Agressiva (PA) generalizada em humanos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a ação da TFDa em dentes unirradiculares e multirradiculares.

- Avaliar parâmetros clínicos periodontais como Profundidade de Sondagem (PS), distância da Junção Cimento Esmalte à Margem gengival livre (JCE-MGL), Nível de inserção clínica (NIC), sangramento à sondagem (SS), e índice de placa (IP) antes e após o tratamento da PA nos grupos teste e controle.

4 METODOLOGIA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa humana da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da BAHIA -FOUFBA (parecer número 905.604 – Anexo A). Foram incluídos no estudo os indivíduos que concordaram com a participação no mesmo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido específico para este estudo (Anexo B).

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA

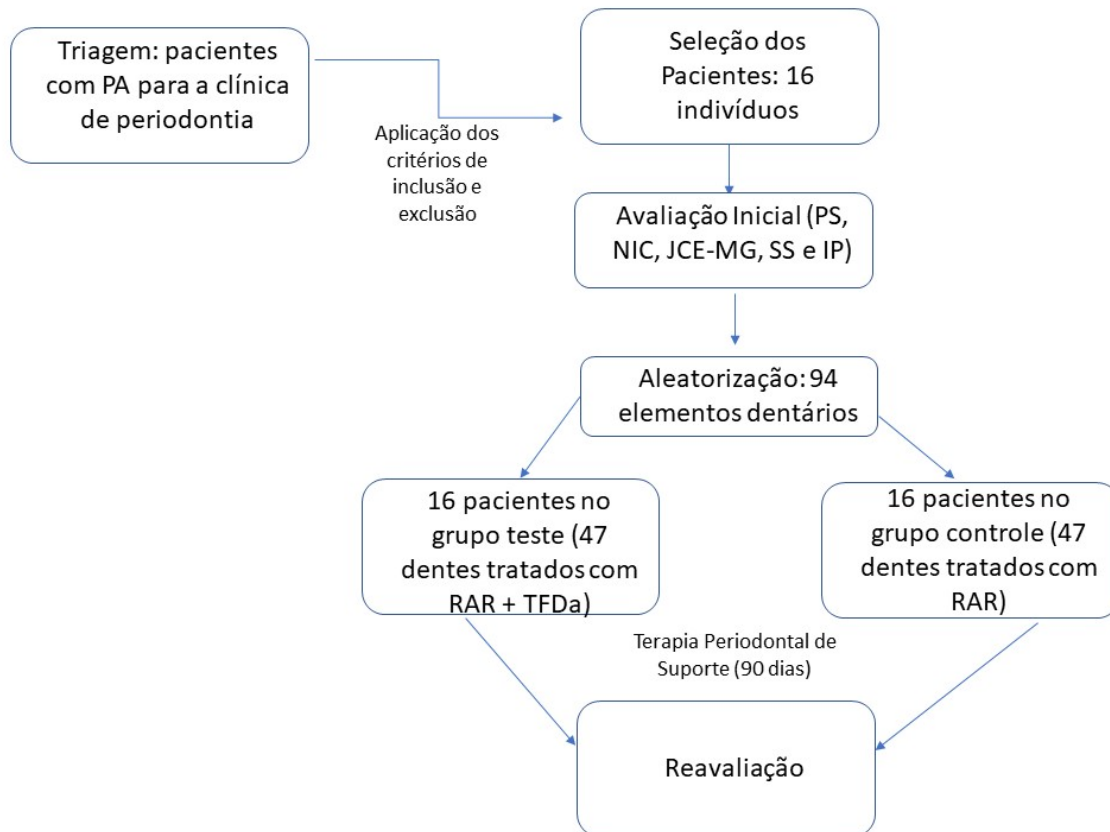
Neste estudo clínico randomizado controlado cego do tipo boca dividida, foram incluídos 16 pacientes da população atendida na Clínica de Periodontia da FOUFBA. Os pacientes selecionados apresentavam PA generalizada, com destruição periodontal em dentes contralaterias. O diagnóstico clínico da PA foi realizado de acordo com a classificação das doenças periodontais adotada pela Academia Americana de Periodontologia. (ARMITAGE, 1999; FLEMMIG, 1999; TONETTI; MOMBELLI, 1999)

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão no estudo: (1) diagnóstico de PA generalizada, (2) idade igual ou inferior a 35 anos, e (3) um mínimo de 20 dentes presentes na cavidade bucal. Os critérios de exclusão adotados foram: (1) história positiva de antibioticoterapia e tratamento periodontal nos últimos seis meses, (2) envolvimento sistêmico que possa interferir na progressão da doença periodontal ou na resposta ao tratamento periodontal (ex.: diabetes mellitus), (3) envoltimentos protéticos de três ou mais elementos, (4) necessidade de profilaxia antibiótica para a realização de procedimentos periodontais, (5) uso de anti-inflamatórios por mais de cinco dias nos últimos três meses, (6) tabagismo, (7) gravidez e (8) utilização prévia de aparelhos ortodônticos fixos. Estes critérios de exclusão aliados a raridade da doença fizeram com que a seleção dos participantes, bem como o tamanho da amostra fossem por conveniência.

Em cada hemiarco, foram selecionados para avaliação clínica todos os dentes com sítios periodontais com PS > 4 mm e NIC > 0, desde que o hemiarco oposto possuísse igual número de dentes com condições semelhantes (metodologia “boca dividida”). Incisivos centrais foram excluídos devido a sua proximidade com seus respectivos controles (pois poderiam sofrer influência das aplicações de laser em seus respectivos testes), e terceiros molares foram excluídos devido às suas particularidades anatômicas e dificuldade de instrumentação. De maneira aleatória (com o auxílio de uma moeda para fazer “cara ou coroa”), cada um dos hemiarcos dentários selecionados recebeu um dos seguintes tratamentos: RAR (Grupo Controle) ou RAR associada à TFDa (Grupo Teste).

Os parâmetros clínicos periodontais foram avaliados antes do início do tratamento e 90 dias após a realização do mesmo, por um único examinador, devidamente calibrado (figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa clínica



Para a calibração, foram selecionados quatro pacientes não participantes do estudo com bolsas contralaterais ≥ 5 mm em pelo menos dois pares de dentes. Cada paciente foi examinado duas vezes com uma sonda milimetrada do tipo Carolina do Norte (Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA). O coeficiente de correlação intraclasse foi determinado individualmente para a PS (0,706, $p < 0,001$), NIC (0,756, $p < 0,001$) e JCE-MG (0,703, $p < 0,001$) através da análise de correlação de Pearson entre os dados obtidos nos dois momentos.

Os parâmetros clínicos foram avaliados em seis sítios ao redor dos dentes com a mesma sonda utilizada na calibração, sendo eles:

- Profundidade de sondagem (PS) em seis sítios ao redor dos dentes;
- Distância da junção cimento esmalte até a margem gengival (JCE-MG) em seis sítios ao redor dos dentes;
- Presença ou ausência de sangramento e/ou supuração à sondagem (SS) em seis sítios ao redor dos dentes;
- Nível de inserção clínica (NIC) em seis sítios ao redor dos dentes

- e. Índice de placa (IP) visível (Loe H, 2000)

4.2 TERAPIA PERIODONTAL NÃO CIRÚRGICA (TPNC)

Todos os pacientes foram incluídos em um programa de higiene bucal de acordo com suas necessidades específicas, no qual receberam instruções para um efetivo autocontrole de biofilme bacteriano, incluindo limpeza interproximal com fio dental e escovas interdentais. Pacientes com necessidades restauradoras, endodônticas, protéticas ou de exodontia eram encaminhados para tratamento em conjunto nas respectivas disciplinas da FOUFBA.

Em seguida, foi feita avaliação dos parâmetros clínicos periodontais já descritos anteriormente. Após esta etapa inicial, todos receberam raspagem supragengival, bem como raspagem e alisamento radicular (RAR), em todos dentes, utilizando-se instrumentos manuais (Curetas Gracey, Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA) e ultrassônicos (Jet Sonic, Dabi, São Paulo) sob anestesia local (lidocaína a 2% + adrenalina 1:100.000) . A instrumentação foi realizada em duas seções, até a obtenção de uma adequada limpeza e lisura de todos os dentes, o que foi verificado com auxílio de uma sonda exploradora.

4.3 PROTOCOLO DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA (TFDA)

Após a realização da RAR nos dentes do lado teste, as bolsas periodontais dos dentes selecionados para receber a TFDA foram irrigadas com soro fisiológico. Logo em seguida, foi aplicado o fotossensibilizador azul de metileno a 1% a partir do fundo da bolsa até a margem gengival em todos os sítios dos dentes sorteados com o auxílio de uma ponta de irrigação (Capillary Tip 0,35mm, Ultradent São Paulo) (Figuras 2 a 4).

Figura 2 - Ponta de irrigação (Capillary Tip 0,35mm, Ultradent São Paulo) introduzida até o fundo da bolsa periodontal.



Figura 3 - Interior da ponta de irrigação totalmente preenchida pelo azul de metileno a 1%



Figura 4 - Solução preenchendo totalmente a bolsa irrigada com ligeiro extravazamento pela margem gengival.



Após 5 minutos, foi realizada irrigação das bolsas periodontais com soro fisiológico para remoção dos excessos do corante com o intuito de impedir que o mesmo (devido à sua alta concentração) formasse uma barreira que impedisse a chegada da energia luminosa às porções mais profundas do sulco ou bolsa. Os sítios corados foram então, irradiados com um laser diodo (Therapy XT, DMC São Paulo) com um comprimento de onda de 660 nm e potência máxima de 100 mW (Quadro 2), por meio de uma sonda de fibra óptica de 0,4 mm de diâmetro que era introduzida no fundo da bolsa. A exposição à irradiação se deu em seis sítios por elemento (mesio-vestibular, centro-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, centro-lingual e disto-lingual) dentário sob terapia, perfazendo o tempo total de 1 minuto por dente, ou 10 segundos por sítio. Cada sítio recebeu recebeu uma densidade de energia de cerca de 796,17 J (Figuras 5 a 7). Os sítios do lado controle foram irrigados somente com soro, e receberam uma simulação de aplicação de TFDa (aparelho apitava sem emitir nenhum tipo de energia).

Quadro 3: Parâmetros Físicos do laser

Modelo do aparelho	Potência Máxima (mW)	Comprimento de Onda (nm)	Dosimetria por sítio (J)
Therapy XT, DMC São Paulo	100	660	796,16

Figura 5 - Ponta de fibra ótica introduzida até o fundo da bolsa.



Figura 6 - Irradiação da bolsa com laser 660 nm (Therapy XT, DMC São Paulo).

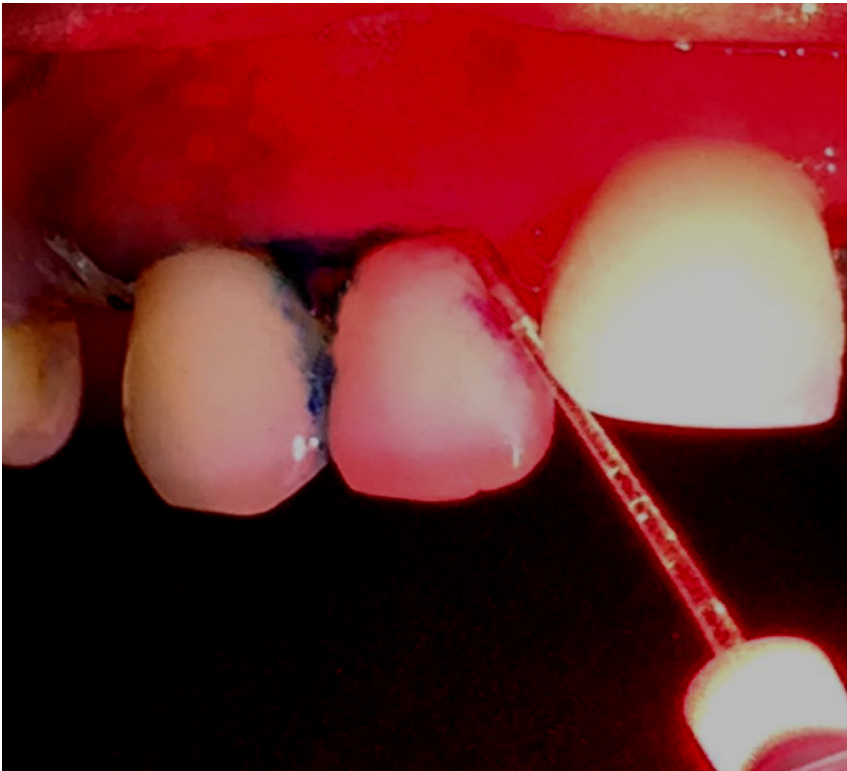


Figura 7 - Laser Therapy XT (DMC – São Paulo)



Após 7 dias, os pacientes retornaram para a realização da RAR nos dentes do lado controle (que eram irrigados somente com soro fisiológico e recebiam uma simulação de aplicação de laser) e da segunda seção de TFDa nos dentes do grupo teste (seguindo o mesmo protocolo da primeira seção). Os pacientes então entravam em terapia periodontal de suporte (TPS), retornando a cada 3 semanas para a realização de nova motivação e controle de biofilme, até o final do período de 90 dias, quando eram então reavaliados pelo mesmo examinador, empregando os mesmos parâmetros clínicos do início do estudo.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados utilizando o programa Excel 2016. Os dentes unirradiculares e multirradiculares foram analisados em conjunto e separadamente. Cada sítio foi considerado como uma unidade estatística.

O teste T de Student foi utilizado para comparar as medidas dos parâmetros PS, NIC, e distância da JCE-MG entre os grupos. O teste Wilcoxon foi realizado para verificar diferenças no sangramento a sondagem e índice de placa.

Foram considerados como estatisticamente significantes para este teste valores de $p \leq 0,05$.

O programa SPSS versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) foi utilizado para as análises estatísticas.

5 RESULTADOS

Um total de 16 pacientes, sendo 13 do sexo feminino, com idade entre 20 e 35 anos (média de $31,4 \pm 6$) foram incluídos neste estudo. Destes pacientes, foram avaliados um total de 94 dentes (74 unirradiculares e 20 multirradiculares), totalizando 564 sítios (444 sítios unirradiculares e 120 multirradiculares), sendo metade deles pertencentes ao grupo teste e metade ao controle. No período de 90 dias, nenhum paciente relatou nenhum tipo de reação adversa à TFDa. Também não foi possível detectar nenhum tipo efeito colateral ou manchamento dentário.

Na análise dos dentes unirradiculares e multirradiculares em conjunto, a avaliação inicial mostrou heterogeneidade dos grupos teste e controle no parâmetro distância da JCE-MG ($p=0,05$), com valores médios menores para o grupo teste. Já a avaliação inicial dos dentes unirradiculares mostrou heterogeneidade no NIC ($p=0,03$), também com valores médios menores para o grupo teste. Os multirradiculares mostraram valores iniciais significativamente menores no grupo controle para o parâmetro PS ($p=0,02$). Os demais parâmetros não diferiram de maneira estatisticamente significativa na avaliação inicial (Quadros 4, 5 e 6).

Na reavaliação, foi possível constatar que ambas as modalidades de tratamento promoveram melhora na PS, JCE-MG e NIC ($p<0,001$). Ao avaliar dentes uni e multirradiculares em conjunto, pôde-se observar uma menor PS final ($p=0,01$), bem como uma maior redução da mesma ($p=0,05$) no grupo teste em comparação ao grupo controle. Também foi possível observar valores menores para o NIC no grupo teste ($p<0,001$). Não houve diferenças estatisticamente significantes nos demais parâmetros (Quadro 4).

Quadro 4 - Comparação dos parâmetros clínicos periodontais de todos os dentes antes e após o tratamento (n =564 sítios).

	TESTE		CONTROLE		DIFERENÇA		Valor de p
	Media	Desvio Padrão	Media	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
PS Inicial	4,03	1,97	4,07	2,09	-0,43	2,34	0,67
PS Final	3,24	1,65	3,45	1,83	-0,20	2,01	0,02
Redução de PS	0,79	1,45	0,62	1,49	0,16	2,00	0,05
NIC Inicial	3,20	2,99	3,46	3,15	-0,26	3,42	0,08
NIC Final	2,22	2,84	2,61	3,01	-0,38	3,21	0,01
Ganho de NIC	0,98	2,38	0,86	2,31	0,12	3,19	0,37
JCE-MG Inicial	0,12	1,02	0,21	1,07	-0,09	1,11	0,05
JCE-MG Final	-0,52	1,82	-0,34	1,79	-0,18	1,76	0,01
Melhora na Recessão	0,64	1,59	0,56	1,58	0,08	1,66	0,25

PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica, JCE-MG: distância entre a junção cimento esmalte e a margem gengival

Já nos dentes unirradiculares analisados isoladamente, houve uma diferença estatisticamente significativa na PS final ($p=0,01$) e no NIC final ($p<0,001$), com valores menores para o grupo teste. Apesar distância da JCE-MG inicial ($p<0,001$) ter sido menor no grupo teste, esta distancia foi menor ao final no grupo controle ($p<0,001$). (quadro 5).

De acordo com a análise isolada dos dentes multirradiculares, a PS inicial e na redução da PS ($p=0,01$) foram maiores no grupo teste (quadro 6).

Quadro 5 - Comparação dos parâmetros clínicos periodontais dos dentes unirradiculares antes e após o tratamento (n =564 sítios).

	TESTE		CONTROLE		DIFERENÇA		Valor de p
	Media	Desvio Padrão	Media	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
PS Inicial	4,01	2,04	4,18	2,19	-0,17	2,44	0,14
PS Final	3,27	1,75	3,53	1,95	-0,26	2,16	0,01
Redução de PS	0,74	1,45	0,65	1,54	0,09	2,04	0,36
NIC Inicial	3,33	3,04	3,69	3,22	-0,35	3,51	0,03
NIC Final	2,36	2,91	2,88	3,14	-0,52	3,35	<0,001
Ganho de NIC	0,97	2,35	0,81	2,31	0,16	3,16	0,28
JCE-MG Inicial	0,22	0,89	0,32	0,98	-0,10	1,08	<0,001
JCE-MG Final	-0,40	1,76	-0,16	1,79	-0,24	1,81	<0,001
Melhora na Recessão	0,62	1,53	0,48	1,54	0,13	1,65	0,08

PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica, JCE-MG: distância entre a junção cimento esmalte e a margem gengival

Quadro 6 - Comparação dos parâmetros clínicos periodontais dos dentes multirradiculares antes e após o tratamento (n =564 sítios).

	TESTE		CONTROLE		DIFERENÇA		Valor de p
	Media	Desvio Padrão	Media	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
PS Inicial	4,08	1,71	3,65	1,55	0,43	1,85	0,01
PS Final	3,18	1,19	3,17	1,21	0,01	1,27	0,94
Redução de PS	0,90	1,48	0,48	1,27	0,42	1,80	0,01
NIC Inicial	2,79	2,76	2,61	2,68	0,17	3,07	0,54
NIC Final	1,83	2,63	1,6	2,20	0,2	2,82	0,37
Ganho de NIC	0,96	2,50	1,02	2,31	-0,06	3,35	0,84
JCE-MG Inicial	-0,23	1,35	-0,25	1,27	0,01	1,31	0,88
JCE-MG Final	-0,96	2,00	-1,10	1,61	0,14	1,80	0,40
Melhora na Recessão	0,73	1,81	0,85	1,67	-0,12	1,75	0,45

PS: profundidade de sondagem; NIC: nível de inserção clínica, JCE-MG: distância entre a junção cimento esmalte e a margem gengival

Após ambas modalidades de tratamento, também foi possível observar uma melhora no sangramento à sondagem nos dentes uni e multirradiculares em ambos os grupos ($p < 0,001$), sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos teste e controle (Quadro 7). Quanto ao índice de placa, houve diferença estatisticamente significante somente no valor final do grupo controle para os dentes unirradiculares. (Quadro 8)

Quadro 7 - Comparação do sangramento à sondagem (SS) nos dentes unirradiculares e multirradiculares antes e após o tratamento (n =564 sítios).

	TESTE	CONTROLE	valor de p
Unirradiculares			
SS Inicial	0,54±0,50	0,53±0,50	0,6
SS Final	0,32±0,47	0,33±0,47	0,81
Multirradiculares			
SS Inicial	0,44±0,50	0,56±0,50	≤0,05
SS Final	0,27±0,45	0,29±0,49	≤0,05

Quadro 8 - Comparação do Índice de placa (IP) nos dentes unirradiculares e multirradiculares antes e após o tratamento (n =564 sítios).

	TESTE	CONTROLE	valor de p
Unirradiculares			
IP Inicial	0,51±0,50	0,50±0,50	0,8
IP Final	0,54±0,50	0,42±0,50	≤0,01
Multirradiculares			
IP Inicial	0,62±0,49	0,62±0,49	1
IP Final	0,60±0,49	0,60±0,49	1

6 DISCUSSÃO.

O presente estudo mostrou que TFDa associada à RAR promoveram melhora na PS, NIC E JCE-MG. Entretanto, um dos achados mais promissores do presente estudo foi a redução significativamente maior da PS dos dentes tratados com RAR + TFDa, especialmente os multirradiculares. A melhora neste parâmetro nos dentes com furca analisados isoladamente foi ainda maior do que quando avaliados em conjunto com os demais. Este achado é de grande relevância clínica, pois regiões de furca constituem um desafio adicional ao controle das doenças periodontais por conta da dificuldade de instrumentação mecânica e controle de biofilme nestas regiões. Não existem outros relatos na literatura sobre o efeito da TFDa especificamente sobre dentes com furca de pacientes com PA, o que impossibilita a comparação dos nossos achados com as de qualquer outro trabalho. Num estudo clínico caso-controle, Luchesi et al. (2013) avaliaram o efeito da TFDa no tratamento de dentes com furca classe II em pacientes com PC. Num delineamento de estudo inusitado, eles trataram os dentes com furca de 16 pacientes com TFDa, e os de 21 pacientes somente com aplicação do FS (AM a 10%) nos sulcos. Entretanto, nenhum dos dentes avaliados no estudo recebeu nenhum tipo de RAR. Não houve diferença na melhora clínica da furca entre os grupos, embora os dentes que receberam a TFDa tenham mostrado uma redução na contagem de *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*. A não implementação de terapia mecânica juntamente com a avaliação específica das regiões com defeito de furca classe II (cujo tratamento é particularmente desafiador) pode justificar a ausência de superioridade clínica da terapia no trabalho supracitado. Entretanto, a capacidade da TFDa de eliminar periodontopatógenos nas bolsas de dentes multirradiculares pode ter contribuído para a significativa redução da PS dos mesmos no nosso estudo, já que a fotossensibilização letal parece ter a capacidade de eliminar fotoquimicamente bactérias em regiões difíceis de serem removidas mecanicamente pelos instrumentos manuais ou ultrassônicos.

A ausência de um protocolo específico padronizado para tratamento de PA com TFDa torna difícil a comparação dos estudos pré-existentes, bem como dos seus achados. No que tange à PS e NIC, estudos semelhantes mostram resultados diversos. Moreira et al. (2015) numa amostra de 20 pacientes com PA, utilizando uma metodologia de “boca dividida” semelhante a nossa, exclusivamente em dentes unirradiculares, também observaram diferenças tanto nos valores finais, bem como na redução da PS e do NIC 90 após quatro aplicações de TFDa associada à RAR quando comparada à RAR isolada.. Porém um outro estudo que também utilizou basicamente o mesmo desenho com uma amostra maior (36 pacientes) (CHITSAZI et al., 2014), não revelou diferença na melhora dos grupos teste e controle para os parâmetros

supracitados em pacientes com PA. Isto pode ter ocorrido por conta destes autores não terem feito nenhuma distinção entre dentes unirradiculares e multirradiculares, terem utilizado um curto tempo de pré irradiação após a aplicação do corante (somente um minuto) ou pela utilização do azul de toluidina como fotossensibilizante (em concentração não informada), já que o presente estudo utilizou azul de metileno a 1%. A opção por este corante nesta concentração foi feita por conta da facilidade de encontrar esta formulação já pronta em farmácias convencionais, o que barateira a utilização da técnica.

Resultados diferentes dos nossos também foram observados nos estudo de De Oliveira et al. (2007) desta vez, fruto de uma metodologia um pouco distinta num quesito importante. Apesar de também ter utilizado um desenho do tipo “boca dividida”, numa amostra de 10 pacientes, o trabalho supracitado comparou TFDa isolada (grupo teste) com RAR isolada (grupo controle), ou seja, o grupo teste não recebeu terapia mecânica. Estes autores observaram uma melhora nos parâmetros PS, SS, RG e NIC em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Embora alguns trabalhos como o supracitado ainda utilizem a TFDa como única modalidade terapêutica para tratamento das periodontites, ela apresenta maiores benefícios quando utilizada como adjuvante da terapia mecânica. Em estudo de revisão sistemática, Joseph e colaboradores analisaram vinte ensaios clínicos randomizados publicados entre Janeiro de 2008 e Dezembro de 2016, que utilizaram TFDa sozinha ou associada à RAR para tratar PC. Todos os estudos comparavam a TFDa sozinha ou associada à terapia mecânica convencional com algum tipo de placebo ou raspagem. Este estudo concluiu que a TFDa tem um melhor potencial de ser utilizada como um adjuvante do que como única modalidade de tratamento da PC. (JOSEPH et al., 2017)

Embora não exista uma quantidade suficiente de estudos publicados na literatura para a condução de uma revisão sistemática que elucide este melhor efeito como adjuvante na PA, é possível inferir que esta relação ocorra de maneira semelhante à da PC, já que os estudos que utilizaram a TFDa como única modalidade de tratamento nesta forma mais exacerbada da periodontite não foram capazes de encontrar benefícios adicionais desta terapia (DE OLIVEIRA et al.,2009; DE OLIVEIRA et al., 2007), enquanto que os que a utilizaram em conjunto com a RAR identificaram a potencialização do efeito da raspagem. (ANNAJI et al., 2016; MOREIRA et al., 2015) A menor eficácia da foto sensibilização letal na ausência da raspagem provavelmente se deve ao fato de que ainda que a TFDa teoricamente seja capaz de eliminar até os microrganismos infiltrados no tecido conjuntivo, a não remoção mecânica do

biofilme subgengival (que é estruturalmente organizado de maneira bastante complexa) garante a recolonização das bolsas periodontais. (COBB, 1996)

A quantidade de aplicações de TFDa também parece interferir sensivelmente nos resultados clínicos. Num estudo de revisão que analisou 16 artigos publicados entre 1990 e 2015 que avaliaram o efeito da TFDa no tratamento da PC, Meimandi et al. (2017) concluíram que além da terapia oferecer benefícios adicionais à RAR, várias aplicações são mais efetivas do que uma única. Isto provavelmente ocorre por conta da capacidade que alguns patógenos possuem de atravessarem a barreira do epitélio juncional, formando depósitos microbianos nos espaços intercelulares do tecido conjuntivo, e eventualmente no interior das células do mesmo. (TRIBBLE; LAMONT, 2010) Esta capacidade de infiltração destes patógenos provavelmente torna uma única irradiação dos sítios insuficiente para a eliminação de parte das bactérias presentes nos tecidos e células infiltrados. Na PA, De Oliveira et al. (2009) e De Oliveira et al. (2007) fizeram somente uma aplicação de TFDa, e não encontraram diferença entre os grupos teste e controle nos parâmetros clínicos (embora eles tenham implementado a TFDa como única terapia no grupo teste, e não como adjuvante). Já Moreira et al. (2015) associaram a RAR à quatro aplicações de TFDa no grupo teste, encontrando uma melhora estatisticamente significativa na PS e NIC em comparação ao grupo controle. Temos ainda o estudo do Annaji et al. (2016), que comparou um grupo com RAR + uma aplicação de TFDa com outro grupo de RAR + três aplicações de TFDa, encontrando melhores resultados nos parâmetros clínicos no segundo. Como não existiam estudos avaliando o efeito adjuvante de duas aplicações de TFDa, em comparação a RAR isolada na PA, optamos por esta conduta no nosso estudo, com o intuito de simplificar o protocolo clínico de atendimento destes pacientes com um número reduzido de aplicações de laser. Os resultados são promissores, já que duas aplicações foram capazes de reduzir significativamente a PS dos dentes irradiados.

A concentração do corante utilizado como FS também é um fator determinante no resultado da TFDa. Elevar a concentração de uma substância que não é citotóxica para o hospedeiro e já possui atividade bactericida ou bacteriostática naturalmente, pode ser de grande valia no controle de periodontopatógenos, além de permitir que o FS core os tecidos periodontais de maneira mais eficaz. Contudo, Garcia et al. (2014) relataram exatamente o contrário, ao observarem que concentrações de 0,1% de AM ou AT, ao serem utilizados como FSs na TFDa, em modelos animais, estavam associadas a menores perdas ósseas e menores níveis de RANKL quando comparadas à concentrações de 10% dos mesmos corantes. Isto ocorre por que concentrações muito elevadas dos corantes podem servir como barreiras ópticas, impedindo que a energia luminosa chegue nas porções mais profundas dos tecidos. Apesar de termos utilizado o AM a 1%, duas medidas foram implementadas para minimizar este efeito

barreira indesejado no nosso estudo: após o tempo de pré irradiação, as bolsas periodontais foram irrigadas com soro fisiológico para a remoção do excesso do corante, e a aplicação do laser foi feita com o auxílio de uma ponta de fibra óptica de 0,4 mm de diâmetro introduzida até o fundo das bolsas. Nenhum cuidado desta natureza foi adotado pelos autores do trabalho supracitado.

Além da ação antimicrobiana da fotossensibilização letal, a simples ação do laser sobre os tecidos periodontais pode favorecer o reparo dos mesmos. Este mecanismo ocorre tendo em vista a fotobiomodulação do comportamento dos fibroblastos, o que induz a uma maior produção de colágeno. Este efeito foi observado *in vitro* no estudo de Sema e colaboradores, onde foi avaliada a ação do laser na expressão do RNA mensageiro de fibroblastos isolados a partir do tecido conjuntivo gengival de indivíduos sistemicamente sadios na formação de colágeno tipo I. Neste trabalho, as células irradiadas expressaram a proteína avaliada mais do que os fibroblastos não expostos a luz laser. (HAKKI; BOZKURT, 2012) Este mecanismo pode explicar os valores menores para NIC final encontrados no grupo teste do presente estudo, já que a formação de uma nova inserção periodontal depende, dentre outros fatores, da formação de colágeno.

O presente estudo encontrou diferenças entre os grupos teste e controle no índice de placa dos dentes multirradiculares, ainda que a redução da PS tenha sido significativamente maior no primeiro. Curiosamente, ao analisar isoladamente os dentes com uma única raiz, menores acúmulos de biofilme foram registrados após o tratamento nos dentes que não receberam TFDa. Paradoxialmente, os dentes unirradiculares tratados com fotossensibilização letal apresentaram menores valores para PS e NIC após o tratamento, ainda que tenham exibido maiores índices de placa. Em estudo de revisão sistemática, Hujuel et al. (2005) não conseguiram atribuir de fato um papel definitivo ao controle de biofilme do curso da PC. Desta forma, a resposta do hospedeiro frente ao biofilme ganha uma importância maior do que o acúmulo deste propriamente dito na patogênese da PC. Apesar de termos avaliado PA, esta literatura corrobora com os achados do presente estudo, reforçando a importância da TFDa no tratamento desta forma exacerbada de periodontite, já que os parâmetros clínicos melhoraram mesmo em condições adversas de acúmulo de biofilme. Uma hipótese que justificaria estes achados é o fato de que, além do efeito bactericida quando utilizado em conjunto com o FS, o laser pode fotobiomodular a resposta do hospedeiro. (GARCIA et al., 2014; HAKKI; BOZKURT, 2012)

Uma das principais limitações do presente estudo é o tamanho da amostra, que possui somente 16 pacientes, o que se ocorreu devido a raridade da doença (DEMMER;

PAPAPANOU, 2010) e aos critérios de inclusão e exclusão rígidos, fatores que somados, tornaram a amostra particularmente difícil de obter. Por este motivo, optou-se pela metodologia “boca dividida”, uma modalidade de ensaio clínico que permite que cada paciente seja o controle de si mesmo. Com este desenho, foi possível manter N de 16 pacientes com 47 dentes e 282 sítios em cada um dos grupos, com um poder de 60% para análise das diferenças na PS. Com uma maior amostra (e conseqüentemente um maior poder do estudo), é possível especular que as diferenças entre PS, NIC e redução da PS nos grupos teste e controle teriam sido ainda maiores, ou mesmo parâmetros que apresentaram apenas uma tendência a terem melhores resultados no grupo teste (como diminuição da recessão nos dentes unirradiculares) poderiam ter sido significativamente melhores com a implementação da TFDa.

Outra limitação deste estudo é a metodologia “boca dividida”. Embora muito utilizada em estudos caso controle de periodontia, incluindo os que analisam a eficiência da TFDa, este desenho traz alguns problemas quando empregado para avaliar o sucesso de um tratamento periodontal. Perinetti et al. (2008) avaliaram o efeito da RAR sobre os níveis de fosfatase alcalina (uma enzima liberada por osteoblastos durante a inflamação) no fluido gengival. Com um desenho “boca dividida”, 16 pacientes tiveram metade das suas bolsas tratadas com exclusivamente com RAR (grupo teste), enquanto que a outra metade permaneceu sem tratamento (grupo controle). Embora os parâmetros clínicos periodontais tenham melhorado significativamente somente no grupo teste, os níveis de fosfatase alcalina diminuíram em todos os dentes avaliados, tratados ou não. (PERINETTI et al., 2008)

Adicionalmente, é sabido que a aplicação do laser, ainda que local, também promover um efeito sistêmico sobre o hospedeiro. Andrade e colaboradores estudaram o efeito da TFDa sobre os níveis de mediadores da inflamação durante a TPS. Foram 28 pacientes com PC tratados somente com RAR, sendo que metade deles fez consultas periódicas de acompanhamento com aplicações de TFDa, e metade fez a TPS convencional, nos mesmos intervalos de tempo. Após 12 meses de acompanhamento, foi possível observar redução nos níveis de IL-1 α , IL-1 β e IL-8 nos pacientes mantidos sob o regime de sucessivas aplicações de TFDa. (DA CRUZ ANDRADE et al., 2017)

Assim sendo, é possível inferir que terapias locais como RAR e TFDa são capazes de produzir efeitos sistêmicos sobre o hospedeiro com doença periodontal, o que poderia limitar a superioridade de uma terapia em relação à outra num modelo “boca dividida”, adotado pelo presente estudo devido a raridade da doença. Ainda assim, foi possível encontrar no presente estudo diferenças estatisticamente significativas no grupo que recebeu as duas modalidades combinadas, o que evidencia de maneira clara o benefício local adicional da TFDa no tratamento da PA, ainda que os benefícios sistêmicos sejam difíceis de serem avaliados

corretamente neste desenho de estudo. Novos estudos com maiores amostras e delineamento com grupos paralelos ao invés de “boca dividida” são necessários para confirmar todo o potencial da TFDa nos pacientes portadores de PA.

Outra limitação do estudo é o tempo de acompanhamento de 90 dias, período relativamente curto. Todavia, Arweiler et al. (2013) e Arweiler et al. (2014) avaliaram os resultados da TFDa na PA nos períodos de 90 e 180 dias, encontrando resultados semelhantes entre ambos. Este achado sugere fortemente que os resultados obtidos com a TFDa três meses após o término do tratamento são factíveis de serem mantidos por períodos mais longos, desde que sob apropriado controle de biofilme. Na PC, a utilização da TFDa na TPS já teve seus benefícios comprovados por períodos de acompanhamento de até 12 meses. (DA CRUZ ANDRADE et al., 2017)

Desta forma, os benefícios trazidos pela TFDa (ainda que difíceis de dissociar daqueles oriundos da aplicação do laser ou do corante isoladamente neste desenho de estudo) no tratamento dos pacientes com PA fica evidente no presente trabalho. A melhora observada nos parâmetros periodontais juntamente com o baixo custo e simplicidade de execução da técnica tornam esta terapia de grande valia para o clínico na sua prática diária, principalmente em sítios difíceis de serem tratados como regiões de furca.

7 CONCLUSÕES

A terapia fotodinâmica antimicrobiana utilizada em conjunto com a raspagem e alisamento radiculares é capaz de potencializar os efeitos da terapia mecânica, reduzindo a profundidade de sondagem e o nível de inserção de pacientes com periodontite agressiva. Uma melhora ainda maior pôde ser observada na redução da profundidade de sondagem dos dentes multiradiculares, o que pode ser de grande valia na prática clínica diária.

REFERÊNCIAS

- ADRIAENS, P.A.; ADRIAENS, L.M. Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. **Periodontology** **2000**, v. 36, p.121–145, 2004.
- ALLISON, R.R. et al. The future of photodynamic therapy in oncology. **Future Medicine**, v.2, n.1, p.53–71, 2006.
- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Glossary of Periodontal Terms**. 4th ed. Chicago, 2001.
- ANNAJI, S. et al. Efficacy of photodynamic therapy and lasers as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis ??? A clinical and microbiologic short term study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.10, n.2, p.ZC08-ZC12, 2016.
- ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for Periodontal Disease. **Annals Periodontology**, v.4, n.1, p.1–6, 1999.
- ARWEILER, N. B. et al. Six-month results following treatment of aggressive periodontitis with antimicrobial photodynamic therapy or amoxicillin and metronidazole. **Clinical Oral Investigations**, v.18, n.9, p.2129–2135, 2014.
- ARWEILER, N. B. et al. Nonsurgical treatment of aggressive periodontitis with photodynamic therapy or systemic antibiotics. Three-month results of a randomized, prospective, controlled clinical study. **Research and Science**, v.123, n.6, p.532–538, 2013.
- AZARIPOUR, A. et al. Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v.33, n.2, p. 407-423, 2018.
- BASCONES-MARTINEZ, A. et al. Periodontal disease and diabetes-Review of the literature. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal**, v.16, n.6, p.722–729, 2011.
- BASSIR, S. H. et al. Photoactivated disinfection using light-emitting diode as an adjunct in the management of chronic periodontitis: a pilot double-blind split-mouth randomized clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v.40, n.1, p.65–72, 2013.
- BRAYER, W. K. et al. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. **The Journal of Periodontology**, v.60, n.1, p.67–72, 1989.
- CHATZOPOULOS, G.S.; DOUFEXI, A.E. Photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: A systematic review. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal**, v.21, n.2, p.e192–e200, 2016.
- CHITSAZI, M. T. et al. Clinical and Microbiological Effects of Photodynamic Therapy Associated with Non-surgical Treatment in Aggressive Periodontitis. **Journal of Dental Research Dental Clinics Dental Prospects**, v.8, n.3, p.153–159, 2014.
- CURY, P. R. et al. Oral Mucosal Lesions in Indians From Northeast Brazil. **Medicine**, v.93, n.27, p.e140, 2014.

- COBB, C.M. Non-Surgical Pocket Therapy: Mechanical. **Annals of Periodontology**, v.1, n.1, p.443–490, 1996.
- DA CRUZ ANDRADE, P. V. et al. Photodynamic therapy decrease immune-inflammatory mediators levels during periodontal maintenance. **Lasers in Medical Science**, v.32, n.1, p.9–17, 2017.
- DAVEY, M.E.; O'TOOLE, G.A. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v.64, n.4, p.847–867, 2000.
- DEMMER, R. T.; PAPAPANOU, P. N. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. **Periodontology 2000**, v.53, n.1, p.28–44, 2010.
- DE OLIVEIRA, R.R. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. **Journal of Periodontology**, v.80, n. 1, p.98–105, 2009.
- DE OLIVEIRA, R.R. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. **Journal of Periodontology**, v.78, n. 6, p.965–973, 2007.
- EKE, P.I. et al. Advances in surveillance of periodontitis: the Centers for Disease Control and Prevention periodontal disease surveillance project. **Journal of Periodontology**, v.83, n.11, p.1337–1342, 2012.
- FARR, S. B.; KOGOMA, T. Oxidative stress responses in Escherichia coli and Salmonella typhimurium. **Microbiological Reviews**, v.55, n.4, p.561–85, 1991.
- FERREIRA JUNIOR, S. B. et al. An interleukin-1 β (IL-1 β) single-nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL-1 β in diseased periodontal tissues. **Infection and Immunity**, v.76, n.8, p.3725–3734, 2008.
- FLEISCHER, H. C. et al. Scaling and root planing efficacy in multirouted teeth. **Journal of Periodontology**, v.60, n.7, p.402–409, 1989.
- FLEMMIG, T.F. Periodontitis. **Annals of Periodontology**, v.4, n.1, p.32–38, 1999.
- FLEMMIG, T.F. et al. Differential clinical treatment outcome after systemic metronidazole and amoxicilin in patients harboring Actinobacillus actinomycetemcomitans and/or Porphyromonas gingivalis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.25, n.5, 380–387, 1998.
- GARCEZ, A.S.; RIBEIRO, M.S.; NUNEZ, S.C. **Lasers de Baixa Potência. Princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia**. 1st ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- GARCIA, V. G. et al. Effect of the concentration of phenothiazine photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy on bone loss and the immune inflammatory response of induced periodontitis in rats. **Journal of Periodontal Research**, v.49, n. 5, p.584–594, 2014.

- GILLIES, M. et al. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication, **Canadian Medical Association Journal**, v.187, n.1, p.1–11, 2014.
- GELLIN, R.G. et al. The effectiveness of the Titan-S sonic scaler versus curettes in the removal of subgingival calculus: A human surgical evaluation. **Journal of Periodontology**, v. 57, n.11, p.672–680, 1986.
- GLICKMAN, I. – The gingiva. In: GLICKMAN, I. – Clinical periodontology. 2. ed. Philadelphia, Saunders, 1958. p. 9-31.
- GOULART, R. D. C. et al. Photodynamic therapy in planktonic and biofilm cultures of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.28, Suppl 1, p.S53–S60, 2010a.
- GOULART, R. D. C. et al. Comparative study of methylene blue and erythrosine dyes employed in photodynamic therapy for inactivation of planktonic and biofilm-cultivated *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.28, Suppl 1, p. S85–S90, 2010b.
- GROSSI, S.G. et al. Assessment of risk for periodontal disease: Risk indicators for attachment loss. **Journal of Periodontology**, v.65, n. 3, p.260–267, 1994.
- HAAS, A. N. et al. Risk factors for the progression of periodontal attachment loss: A 5-year population-based study in South Brazil. **Journal of Clinical Periodontology**, v.41, n. 3, p.215–223, 2014.
- HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontol 2000**, n.5, p.78–111, 1994.
- HAKKI, S. S.; BOZKURT, S. B. Effects of different setting of diode laser on the mRNA expression of growth factors and type I collagen of human gingival fibroblasts. **Lasers in Medical Science**, v.27, n.2, p. 325–331, 2012.
- HAMID, M. A. Low Level Laser Therapy on Postoperative Pain after Mandibular Third Molar Surgery. **Annals of Maxillofacial Surgery**, v.7, n.2, p.207–216, 2017.
- HERMES, C.R.; BAUMHARDT, S.G.; RÖSING, C.K. Occurrence of aggressive periodontitis in patients at a dental school in southern Brazil. **Acta Odontologica Latinoamericana**, v.26, n. 2, p.84–88, 2013.
- HUJOEL, P. P. et al. Personal oral hygiene and chronic periodontitis: A systematic review. **Periodontology 2000**, v.37, p.29–34, 2005.
- JORI, G. et al. Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: Basic principles and perspective applications. **Lasers in Surgery and Medicine**, v.38, n. 5, p.468–481. 2006.
- JOSEPH, B. et al. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. **Biomolecules**, v.7, n.4, 79, 2017.

- LINDHE, J.; LANG, N.P.; KARRING, T. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- KAO, R. T. et al. Periodontal Regeneration – Intrabony Defects: A Systematic Review From the AAP Regeneration Workshop. **Journal of Periodontology**, v.86, 2 Suppl, p. S77–S104, 2015.
- KINANE, D. F.; BARTOLD, P. M. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. **Periodontology** **2000**, v.43, n.1, p.278–293, 2007.
- KISTLER, J. O. et al. Bacterial Community Development in Experimental Gingivitis. **PLoS ONE**, v.8, n.8, 2013.
- KÖMERIK, N. et al. Fluorescence biodistribution and photosensitising activity of toluidine blue O on rat buccal mucosa. **Lasers in Medical Science**, v.17, n.2, p. 86–92, 2002.
- KÖMERIK, N. et al. In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.47, n.3, p.932–940, 2003.
- KUMAR, P. S. et al. Changes in periodontal health status are associated with bacterial community shifts as assessed by quantitative 16S cloning and sequencing. **Journal of Clinical Microbiology**, v.44, n.10, p.3665–3673, 2006.
- LAMONT, R.J.; YILMAZ, O. In or out: the invasiveness of oral bacteria. **Periodontology** **2000**, v. 30, p. 61–69, 2002.
- LOE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S.B. Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*, v. 36, 177–187, 1965.
- LUCHESE, V. H. et al. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Clinical Periodontology**, v.40, n.8, p. 781–788, 2013.
- MEIMANDI, M. et al. The effect of photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: A review of literature. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 8, Suppl), p. S7–S11, 2017.
- MOREIRA, A. L. et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: A Split-Mouth Randomized Controlled Trial. **Journal of Periodontology**, v.86, n.3, p.376–386, 2015.
- NOVAES, A. B. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: Microbiological profile. **Lasers in Medical Science**, v.27, n.2, p.389–395, 2012.
- NUNEZ, S.C.; RIBEIRO, M.S.; GARCEZ, A.S. PDT - Terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- PARAGUASSÚ, G. M. et al. Effect of Laser Phototherapy ($\lambda 660$ nm) on Type I and III Collagen Expression During Wound Healing in Hypothyroid Rats: An

- Immunohistochemical Study in a Rodent Model. **Photomedicine and Laser Surgery**, v.32, n.5, p.281–288, 2014.
- PERINETTI, G. et al. Gingival Crevicular Fluid Alkaline Phosphatase Activity Reflects Periodontal Healing/Recurrent Inflammation Phases in Chronic Periodontitis Patients. **Journal of Periodontology**, v.79, n.7, p.1200–1207, 2008.
- PETERSILKA, G.J. et al. Subgingival Plaque Removal at Interdental Sites Using a Low-Abrasive Air Polishing Powder. **Journal of Periodontology**, v.74, n.3, p.307–311, 2003.
- PINHEIRO, A.L.B.; BRUGNERA JUNIOR, A.; ZANIN, F.A.A. Noções básicas da física do laser. In: _____. **Aplicação do laser na odontologia**. 1.ed. São Paulo: Santos, 2010. cap. 3, p. 47-62.
- SALVI, G.E.; LANG, N.P. Host response modulation in the management of periodontal diseases. **Journal of Clinical Periodontology**, v.32, n.6, p.108–129, 2005.
- SARKAR, S.; WILSON, M. Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v.28, n.3, p.204–210, 1993.
- SCHENKEIN, H.A.; BARBOUR, S.E.; TEW, J.G. Cytokines and inflammatory factors regulating immunoglobulin production in aggressive periodontitis. **Periodontology** 2000, v.45, p.113–127, 2007.
- SCHMIDT, J. et al. General Immune Status and Oral Microbiology in Patients with Different Forms of Periodontitis and Healthy Control Subjects. **PLoS ONE**, v.9, n.10, p.e109187, 2014.
- SLOTS, J.; RAMS, T. E. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. **Journal of Clinical Periodontology**, v.17, n.1, p. 479–493, 1990.
- SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Periodontal microbial ecology. **Periodontology** 2000, v.38, n.1, p.135–187, 2005.
- SOCRANSKY, S. S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **Journal of Clinical Periodontology**, v.25, n.2, p.134–144, 1998.
- SOUZA, E. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v.31, n.1, p.187–196, 2016.
- SUSIN, C.; ALBANDAR, J.M. Aggressive periodontitis in an urban population in southern Brazil. **Journal of Periodontology**, v.76, n.3, p.468–475, 2005.
- TANNER, A.C.R. Anaerobic culture to detect periodontal and caries pathogens. **Journal of Oral Biosciences**, v.57, n.1, p.18–26, 2015.
- TUNKEL, J.; HEINECKE, A.; FLEMMIG, T.F. Periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, v.29, Supply 3, p.72–81, 2002.
- TONETTI, M.S.; MOMBELLI, A. Early-onset periodontitis. **Annals of Periodontology**, v.4,

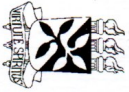
n.1, p.39–53, 1999.

TRIBBLE, G.D.; LAMONT, R.J. Bacterial invasion of epithelial cells and spreading in periodontal tissue. **Periodontology** 2000, v.52, n.1, p.68–83, 2010.

VOHRA, F. et al. Role of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 13, 139–147, 2016.

WILSON, M.; DOBSON, J.; SARKAR, S. Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 8, n.3, p.182–187, 1993.

WILSON, M. Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. **The Journal of Applied Bacteriology**, v.75, n.4, p.299–306, 1993.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da UFBA, em sessão ordinária no dia 09 de dezembro de 2014, através do Parecer Consubstanciado n° 905.604, resolveram aprovar o projeto de pesquisa **“AVALIÇÃO DA TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DE PERIODONTITE AGRESSIVA EM PACIENTES NEGROS”**, do pesquisador **JORGE MOREIRA PINTO FILHO**, Área 3, registro no CONEP: 38654814.4.0000.5024.

Salvador, 24 de agosto de 2017.


Prof. Dr. Arlei Cerqueira
Coordenador CEP FOUFBA

Prof. Dr. Arlei Cerqueira
Coordenador do CEP FOUFBA

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, participante da pesquisa, está sendo convidado a participar de um estudo intitulado “Avaliação da terapia fotodinâmica no tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite agressiva”. Através desse tipo de pesquisa clínica é que ocorrem os avanços importantes na área da odontologia e sua participação é fundamental.

O objetivo desta pesquisa é avaliar a eficácia da utilização da terapia fotodinâmica (TFD) utilizando laser de baixa potência no tratamento da periodontite agressiva. Caso você participe da pesquisa, será realizado um exame na sua boca medindo alguns pontos entre a gengiva e seus dentes. Após isto, você receberá raspagem periodontal completa (“limpeza na boca toda”), com posterior realização de TFD em algumas regiões (aplicação do laser em alguns dentes).

Como em qualquer tratamento, você poderá experimentar algum desconforto na gengiva na hora em que o instrumento odontológico (sonda periodontal milimetrada) for colocado delicadamente entre a gengiva e o dente, bem como durante a realização da raspagem periodontal. Na raspagem, caso seja necessário, será realizada anestesia odontológica local. Para a aplicação do laser não existe desconforto.

O exame periodontal empregado neste estudo, bem como a raspagem e a aplicação do laser não oferecem risco para você. Contudo os benefícios esperados são:

- 1- Melhora na gengiva e nos dentes.
- 2- Orientações sobre higiene oral (ensino da técnica de escovação e uso do fio dental)
- 3- Tratamento periodontal na Faculdade de Odontologia da UFBA.

O pesquisador Jorge Moreira Pinto Filho poderá ser contatado pelo telefone 88311325, ou pelo e-mail jorge_odonto@yahoo.com.br, é o responsável pelo seu tratamento e poderá esclarecer eventuais dúvidas a respeito desta pesquisa.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária. Contudo, se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá solicitar de volta o Termo de Consentimento Livre Esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento na Clínica de Odontologia da UFBA, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos responsáveis que executam a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, caso qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a **confidencialidade** seja mantida.

Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não são da sua responsabilidade.

Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado pelo pesquisador responsável, na Clínica de Odontologia da Universidade Federal do Bahia.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que qualquer problema relacionado ao tratamento será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Assinatura do participante de pesquisa)

Local e data

ANEXO B

No. IDENTIFICAÇÃO _____ DATA: ____/____/____
 VOLUNTÁRIO: _____ SEXO _____ IDADE _____
 EXAMINADOR: _____
 ANOTADOR: _____
 RG: _____ CPF: _____
 FONE: _____ Cor: _____

1- CARACTERIZAÇÃO SÓCIOECONÔMICA

Número de pessoas	Escolaridade (anos de estudo)	Estudante
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 1- Sim 0- Não	
Renda familiar (em reais)	Posse de Automóvel	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0- Não possui; 1- Possui um automóvel; Possui dois ou mais	

3- HISTÓRIA CLÍNICA

		Sim=1; Não=0
Tratamento médico		
Medicamentos	Quais:	
Fumante		
Ex-fumante		
Diabetes mellitus		
HIV+		
História de periodontite na família		
História prévia de periodontite		
Tratamento periimplantar prévio		
Febre Reumática/Prótese cardíaca/Prótese articular <u>SE SIM NÃO FAZER A SONDAGEM</u>		
Última vez que usou Antiinflamatório		
Última vez que usou Antibiótico		
Tratamento gengival prévio	Data:	
Orientação de higiene		
Escovação diária	Nº de vezes:	Tipo escova:
Creme dental	Nome:	
Uso fio dental diariamente		
Outros meio auxiliares de limpeza dental	Tipo:	
Uso de bochechos	Qual:	

4-EXAME CLINICO

		Sim=1; Não=0
Implante em área enxertada	Unidades:	
Implante	Tipo:	Unidades:
Prótese cimentada	Unidades:	
Prótese parafusada	Unidades:	
Intermediário	Qual:	Unidades:
Tamanho do implante:		

Intervalo de tempo de menos de 4 meses entre cirurgia de instalação do implante e colocação da prótese	
Frequência de avaliação profissional	
Prótese unitária sobre implante	Unidades:

Dente ausente=X; sem informação=*, IP: colocar 0 ou 1; Sangramento à Sondagem: colocar "●" acima do valor de PS

)"	7Q'	7P'	7O'	7+''	7!''	78''	77''	87''	88''	8!''	8+''	8O'	8P''	8Q'
(A''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
%L&J''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
**''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
A*''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
AT(L''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
145E6'	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

#

.''	7Q'	7P'	7O'	7+''	7!''	78''	77''	87''	88''	8!''	8+''	8O'	8P''	8Q'
(A''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
%L&J''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
**''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
A*''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
AT(L''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
145E6'	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

#

)"	+Q'	+P'	+O'	++''	+!''	+8''	+7''	!7''	!8''	!!''	!+''	!O'	!P''	!Q'
(A''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
%L&J''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
**''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
A*''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
AT(L''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
145E6'	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

#

.''	+Q'	+P'	+O'	++''	+!''	+8''	+7''	!7''	!8''	!!''	!+''	!O'	!P''	!Q'
(A''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
%L&J''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
**''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
A*''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
AT(L''	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
145E6'	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"

#

#