



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

PEDRO HENRIQUE PETRILLI

**Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como terapia
coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com
Síndrome de Down: estudo clínico controlado randomizado**

Araçatuba – SP
2022

PEDRO HENRIQUE PETRILLI

**Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como terapia
coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com
Síndrome de Down: estudo clínico controlado randomizado**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Odontologia (Área de Periodontia)

Orientadora: Professora Associada Letícia Helena Theodoro

**Araçatuba – SP
2022**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P495a Petrilli, Pedro Henrique.
Avaliação da terapia fotodinâmica antimicrobiana como terapia coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com Síndrome de Down : estudo clínico controlado randomizado / Pedro Henrique Petrilli. – Araçatuba, 2022
55 f. : il.; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro

1. Síndrome de Down 2. Periodontite
3. Fotoquimioterapia I.T.

Black D6
CDD 617.64

A memória de meus saudosos e amados pais que me ensinaram, sobretudo, o poder da educação e do conhecimento.... A vocês, o meu amor eterno!

Aos meus queridos sobrinhos, Júlia, Clara e Lucas! Vocês me dão força com seus sorrisos e carinho!

Aos meus amados irmãos Leo, Mariana e Camila que me apoiaram e acompanham meus caminhos sempre! Eu também os acompanho em coração!

A minha namorada Fernanda! Você tem sido meu alicerce nos últimos tempos, sempre me ajudando a me levantar após cada queda! Os caminhos são e serão sempre difíceis, mas sei que podemos contar um com o outro!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Professora Associada Letícia Helena Theodoro

Professora, agradeço a oportunidade que me ofereceu e por ter aceitado a orientação desse projeto tão especial! Agradeço ainda ao entendimento que teve, nos momentos mais desafiadores desta pesquisa, sobretudo em tempos tão difíceis! Mas agradeço em especial, e deixo aqui minha admiração, pela forma **respeitosa** e serena com a qual você conduz suas orientações, sabendo exatamente quando cobrar, quando auxiliar, ou mesmo quando oferecer uma mão amiga nas horas mais difíceis, inclusive na vida pessoal (as quais não foram poucas)! Muito Obrigado Professora!

Ao Prof. Titular Valdir Gouveia Garcia

Professor agradeço, em seu nome, a todos os precursores dos trabalhos e estudos envolvendo Lasers! Mais do que agradecimento, eu o cumprimento pela coragem e persistência em ser um dos pioneiros desta área, em tempos nos quais os desafios eram ainda muito maiores do que os de hoje!

Aos "nossos" Pacientes

E participantes desta pesquisa, sem os quais não seria possível nada disso! Agradeço por terem confiado em mim para que eu pudesse tentar ajudá-los, de alguma forma! Espero que tenha conseguido!

Ao Centro de Assistência à Pessoa com Deficiência – CAOÉ

Na pessoa da atual coordenadora, **Prof. Dra. Letícia Helena Theodoro**, preciso agradecer a **toda a equipe** deste Centro de referência no atendimento multiprofissional a Pessoa com deficiência! O atendimento que vocês realizam, é algo que vai além do trabalho! É cuidado, carinho, atenção, e até mesmo amor! Uma lição de vida para qualquer ser humano, mas mais ainda para o profissional que está em contato com

essa população que requer cuidados especiais! Parabenizo-os com meu maior respeito e pelo que aprendi e vivenciei neste tempo em que estive com vocês!

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

A Universidade estadual paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, na pessoa do diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – FOA/UNESP, **Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara**.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia desta, na pessoa do **Professor Assoc. Wirley Gonçalves Assunção**, pela oportunidade de realizar esta pesquisa em um programa de excelência como este.

A ASSEPAE - Associação Pró-Estudo, Pesquisa e Assistência a Pacientes Especiais, conveniada ao CAOEU/UNESP, na pessoa de sua presidente **Nancy dos Santos Pinto Ferreira**, pelo auxílio financeiro investido neste projeto para compra de insumos e a **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001** pelo apoio ao presente trabalho.

Ao Dr. Márcio José Possari dos Santos, meu companheiro nesta pesquisa e jornada, o qual me ensinou muito sobre o atendimento as Pessoas com deficiências, inclusive me influenciou na escolha de minha especialidade! A humanidade com que você realiza seus atendimentos, foi de inestimável valor em minha formação.

A Dra. Marta Nuernberg a qual deu início a toda essa pesquisa. Apesar do pouco convívio que tivemos, saiba, minha amiga, que tenho grande admiração por você e pelo seu “espírito” de pesquisadora.

A todos os **alunos de graduação, iniciação científica**, e mesmo aos **colegas de pós-graduação** que me ajudaram nessa jornada e acrescentaram para este estudo, **Marina, João Paulo, Eduardo, Thiago**, e sobretudo ao **João Victor Soares**, o qual sempre se prontificou em me

ajudar nesta pesquisa e inclusive enriqueceu muito este trabalho com suas valorosas contribuições.

A **Dra. Thamiris Cirelli**, que ajudou na elaboração da análise estatística. Obrigado Thamiris, sua ajuda foi essencial.

A toda **Equipe da biblioteca da FOA/UNESP**, pela minuciosa revisão deste trabalho.

A todos aqueles que, de alguma forma, ajudaram a concluir esta pesquisa, pois na vida não conseguimos dar um passo à frente sem que tenhamos apoio.

"Se aprendesse qualquer coisa, necessitaria aprender mais, e nunca ficaria satisfeito"

Graciliano Ramos, Vidas Secas

PETRILLI, P.H. **Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como terapia coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com Síndrome de Down: estudo clínico controlado randomizado.** 2022. 55 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

RESUMO

A síndrome de Down (SD) é uma anomalia genética, do tipo extranumerária, caracterizada pela presença de um terceiro cromossomo de número 21 (Trissomia do 21), apresentando-se fenotipicamente com determinadas manifestações como: deficiência intelectual, alterações metabólicas, do sistema imune, e ainda, alterações na cavidade oral como macroglossia, oclusopatias, e maior susceptibilidade à Doença Periodontal (DP). A terapia periodontal tradicional visa reduzir a população e colonização bacteriana causadora das DPs, porém, em indivíduos com SD, tratamentos coadjuvantes eficazes se fazem necessários. A Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT) é uma modalidade de tratamento coadjuvante que tem se mostrado efetiva na redução e controle das bactérias periodontopatogênicas e estabilização da DP. O objetivo do presente estudo foi de avaliar o efeito de um protocolo de uma sessão de aPDT como terapia coadjuvante à raspagem e aplainamento radicular (RAR) para o tratamento da periodontite em indivíduos com SD. Foram recrutados 34 participantes, com SD e periodontite, os quais foram divididos, aleatoriamente em 2 grupos: Grupo RAR (n=17) receberam tratamento periodontal não-cirúrgico, através de instrumento ultrassônico e curetas periodontais; grupo RAR + aPDT (n=17), receberam tratamento periodontal e em, seguida aPDT como terapia coadjuvante nas bolsas com Profundidade de Sondagem (PS) \geq 4 mm. O exame clínico periodontal foi realizado no início do estudo (baseline), aos 60 e aos 90 dias após o tratamento periodontal. Os seguintes parâmetros clínicos foram analisados: sangramento a sondagem (SS), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NI). Os dados foram tabulados e

submetidos a análise estatística com nível de significância de 5%. Na análise intergrupos, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os parâmetros clínicos avaliados ($p > 0,05$). Na análise intragrupo, houve redução significativa de SS no grupo RAR, quando comparados os três períodos avaliados. No grupo RAR + aPDT houve redução significativa do SS aos 90 dias. No grupo RAR houve aumento significativo na porcentagem de sítios com PS \leq 4mm nos períodos de 60 e 90 dias quando comparado ao baseline. No grupo RAR houve redução da porcentagem de sítios com NI 4-5 mm quando comparado baseline e 60 dias aos 90 dias. Concluiu-se que não houve benefícios clínicos adicionais com o protocolo utilizado em uma sessão de aPDT no tratamento da periodontite em indivíduos com SD, quando comparada a terapia convencional não cirúrgica.

Palavras-chave: Síndrome de Down. Periodontite. Fotoquimioterapia.

PETRILLI, P.H. **Evaluation of Photodynamic Antimicrobial Therapy as adjunctive therapy to the treatment of periodontitis in individuals with Down Syndrome: a randomized controlled clinical trial.** 2022. 55 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

ABSTRACT

Down syndrome (DS) is a genetic anomaly, of the supernumerary type, characterized by the presence of a third chromosome number 21 (Trisomy 21), presenting phenotypically with certain manifestations such as: intellectual disability, metabolic alterations, of the immune system, and also, alterations in the oral cavity such as macroglossia, malocclusions, and greater susceptibility to Periodontal Disease (PD). Traditional periodontal therapy aims to reduce the population and bacterial colonization that cause PDs, however, in individuals with DS, effective adjuvant treatments are necessary. Antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) is an adjunctive treatment modality that has been shown to be effective in reducing and controlling periodontopathogenic bacteria and stabilizing PD. The aim of the present study was to evaluate the effect of a one-session aPDT protocol as adjunctive therapy to scaling and root planing (SRP) for the treatment of periodontitis in individuals with DS. Thirty-four participants were recruited, with DS and periodontitis, who were randomly divided into 2 groups: Group ARR (n=17) received non-surgical periodontal treatment, using an ultrasonic instrument and periodontal cures; RAR + aPDT group (n=17) received periodontal treatment followed by aPDT as adjunctive therapy in pockets with Probing Depth (PS) \geq 4 mm. Clinical periodontal examination was performed at baseline, 60 and 90 days after periodontal treatment. The following clinical parameters were analyzed: bleeding on probing (SS), probing depth (PS) and clinical attachment level (NI). Data were tabulated and submitted to statistical analysis with a significance level of 5%. In the intergroup analysis, no statistically significant differences were observed

for the evaluated clinical parameters ($p > 0.05$). In the intragroup analysis, there was a significant reduction in SS in the ARR group, when the three periods evaluated were compared. In the RAR + aPDT group, there was a significant reduction in SS at 90 days. In the RAR group, there was a significant increase in the percentage of sites with PS \leq 4mm in the periods of 60 and 90 days when compared to baseline. In the RAR group there was a reduction in the percentage of sites with NI 4-5 mm when compared to baseline and 60 days to 90 days. It was concluded that there were no additional clinical benefits with the protocol used in one session of aPDT in the treatment of periodontitis in individuals with DS, when compared to conventional non-surgical therapy.

Keywords: Down Syndrome. Periodontitis. Photochemotherapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Demográficas da amostra estudada	29
Tabela 2 - Comparação das variáveis clínicas periodontais em cada período de avaliação e grupo de tratamento	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - *Flowchart* do estudo

28

LISTA DE ABREVIATURAS

AM	Amazonas, Brasil
aPDT	Terapia Fotodinâmica antimicrobiana
CAOE	Centro de Assistência Odontológica a Pessoa com deficiência
cm ²	Centímetros quadrados
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Doenças Periodontais
EUA	Estados Unidos da América
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
IFN	Interferon
IL	Illinois, EUA
IL-1	Interleucina
InGaAlP	Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo
J	Joule
ml	Mililitros
mm	Milímetros
mW	Miliwatts
NE	Neutrófilos
ng	nanograma
NI	Nível de Inserção Clínica
nm	Nanômetros
NY	Nova York, EUA
PGE2	Prostaglandina E2
PS	Profundidade de Sondagem
RAR	Raspagem e Alisamento Radicular
RG	Recessão Gengival
RNA	Ácido Ribonucleico
rpm	Rotações por minuto
SD	Síndrome de Down
SP	São Paulo, Brasil
SS	Sangramento à Sondagem
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral alfa
USA	United States of America
µg	micrograma
µl	Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVO	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1	Cálculo da amostra	22
3.2	Seleção da amostra	22
3.3	Parâmetros clínicos	23
3.4	Calibração do examinador	23
3.5	Desenho experimental e Tratamentos	24
3.5.1	Terapia Fotodinâmica (aPDT)	25
3.6	Análise dos Resultados	26
3.6.1	Análise Clínica	26
3.6.2	Análise Estatística	26
4	RESULTADOS	28
4.1	Achados Clínicos	29
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	ANEXOS	49

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é considerada como sendo a síndrome genética mais comum na população geral (LAIGNIER *et al.*, 2021), sendo que sua incidência varia de acordo com a população estudada, sendo uma incidência média de 1 a cada 700 casos em recém-nascidos, no Brasil (HADDAD *et al.*, 2018; KACZOROWSKA *et al.* 2019). Caracterizada por alterações no cromossomo 21, esta síndrome pode ocorrer de três diferentes tipos principais: a trissomia do 21, na qual ocorre a formação de um terceiro cromossomo 21 completo, sendo responsável por aproximadamente 97 % dos casos (HENDRIX *et al.*, 2021), podendo haver ainda duas outras formas; a translocação robertsoniana e o mosaïcismo, mas ambas menos prevalentes (CONTALDO *et al.*, 2021).

O conjunto de alterações neurológicas, metabólicas e morfológicas, que se manifestam nos indivíduos portadores desta síndrome, devido às alterações genéticas, impactam diretamente a sua qualidade de vida, dentre as mais comuns estão o comprometimento cognitivo, com deficiência intelectual, as más formações cardíacas congênitas, além das alterações crânio-faciais, e os defeitos do sistema imunológico, sobretudo, com aberrações nos processos inflamatórios (ASIM *et al.*, 2015; PLAIASU, 2017; SCALIONI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

As alterações morfológicas na cavidade bucal de pacientes com SD são de grande variedade e importância clínica, podendo afetar significativamente a qualidade de vida destes indivíduos. Incluem, dentre outras, o mal posicionamento e apinhamento dentário, a macroglossia, distúrbios na oclusão dentária, alterações do palato ósseo, que podem levar ao desenvolvimento de respiração bucal, contribuindo assim para o desenvolvimento das doenças na cavidade oral, impacção de dentes permanentes, agenesia dental, além de formação de dentes supranumerários (SCALIONI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020). Indivíduos com SD apresentam ainda uma susceptibilidade anormal para infecções na cavidade bucal, o que pode contribuir para o desenvolvimento de

doenças periodontais (DP) (CAVALCANTE *et al.*, 2012; LOUREIRO, OLIVEIRA COSTA, EUSTÁQUIO DA COSTA, 2017; KONG *et al.*, 2020; NUERNBERG *et al.*, 2019a).

De acordo com a última Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares de 2018, a periodontite é definida como sendo uma “doença inflamatória crônica, multifatorial, associada com biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do aparato de inserção dental”, onde há, prioritariamente, perda de inserção dental clínica, ou perda óssea radiográfica, com formação de bolsa periodontal (PAPAPANOU *et al.*, 2018) sendo classificada em diferentes estágios e graus, de acordo com a severidade da doença (TONETTI; GREENWLL; KORNMAN, 2018). Pela atual classificação, a periodontite na SD, se enquadra como sendo uma manifestação de doença sistêmica, a qual é influenciada diretamente pelas alterações imunológicas e inflamatórias da mesma (ALBANDAR; SUSIN; HUHGES, 2018; TONETTI; GREENWLL; KORNMAN, 2018).

Os fatores locais para a doença periodontal, mais especificamente para a periodontite, não são suficientes para justificarem, por si só, a maior prevalência e gravidade desta doença de início precoce encontrada nos indivíduos com SD (NUERNBERG *et al.*, 2019a). Alguns estudos mostram que estes indivíduos podem apresentar uma maior concentração de bactérias periodontopatogênicas na saliva, o que explicaria, em partes, o desenvolvimento precoce (verificado em crianças e adolescentes com SD) e agressivo da DP (HENDRIX *et al.*, 2021; NUERNBERG *et al.*, 2019a; VOCALE *et al.*, 2021). Além disto, apresentam deficiências do sistema imunológico as quais incluem: alterações nas atividades linfocitárias e de neutrófilos, linfopenia, assim como um aumento exagerado na produção de mediadores inflamatórios (KHOCHT; ALBANDAR, 2014; KHOCHT *et al.*, 2011; SCALIONI *et al.*, 2018).

A literatura aponta que indivíduos com SD mantêm um elevado nível de algumas citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea, inclusive

nas bolsas periodontais, quando comparados a pacientes sem SD (FERNÁNDEZ *et al.*, 2021; FREIRE; AGUIAR; OLIVEIRA, 2012; TSILINGARIDIS; YUCEL-LINDBERG; MODÉER, 2003; TANAKA *et al.*, 2012). Estes mediadores inflamatórios em maior concentração, como a prostaglandina E2 (PGE2) e interleucina-1 (IL-1), afetam a quimiotaxia dos neutrófilos (NE) e potencializam a destruição dos tecidos periodontais e reabsorção óssea na periodontite.

O tratamento da periodontite, conhecido como “padrão ouro”, é a raspagem e aplainamento radicular manual (RAR), através do qual, busca-se eliminar o cálculo dental e a placa bacteriana aderidos aos tecidos periodontais com o uso de instrumentais específicos, como foices e curetas periodontais, além de criar uma superfície lisa, dura e biocompatível, a qual favorece o reparo dos tecidos periodontais (ALBESHRI; GREENSTEIN, 2022). Um importante fator que deve ser levado em consideração, principalmente quando se trata de pacientes com SD, é o tempo operatório, visto que estes indivíduos, em grande parte, não colaboram com o tratamento odontológico, ou ainda, possuem um tempo de concentração e cooperação reduzido, quando comparados aos pacientes sem SD (TANAKA *et al.*, 2014).

Frente as características de progressão da periodontite observadas nos pacientes com SD, se considera esta, como sendo uma doença periodontal grave e de difícil controle, fazendo com que a terapia não-cirúrgica apenas, não apresente o resultado esperado na maioria dos casos como redução das profundidades de sondagem (PS), do sangramento a sondagem (SS) e ganho nos níveis de inserção clínica (NI) (FERREIRA *et al.*, 2016; HERRERA *et al.*, 2022; VAN DE WIEL *et al.*, 2018). Isto demonstra a necessidade de terapias adjuvantes no controle destas bactérias e, por conseguinte, da periodontite, principalmente neste grupo de pacientes.

A antibioticoterapia sistêmica por meio de administração de amoxicilina e metronidazol, está estabelecida na literatura como um

tratamento complementar eficiente, principalmente para estágios mais avançados de periodontite (MOMBELLI, 2018; SANZ *et al.*, 2020; TEUGHELIS *et al.*, 2020). No entanto, apresenta como principais inconvenientes, além das altas taxas de indução de proliferação de cepas bacterianas resistentes (MONTEIRO *et al.*, 2013; RAMOS *et al.*, 2022), o pobre controle das bactérias periodontopatogênicas ao longo do tratamento de bolsas residuais, com recolonização, ou neocolonização por outros microrganismos (MOMBELLI, 2018). Outro inconveniente para o uso de antibioticoterapia sistêmica (ATB) na Síndrome de Down, é a possibilidade de interações medicamentosas com algum outro fármaco que possa estar sendo utilizado pelo paciente, visto que grande parte utiliza vários medicamentos simultâneos (TSOU *et al.*, 2020).

Alguns protocolos de Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT), tem se mostrado eficaz no tratamento periodontal, principalmente quando utilizado como terapia coadjuvante à RAR para erradicação de microrganismos em bolsas periodontais (CLÁUDIO *et al.* 2021; PARK *et al.*, 2020; THEODORO *et al.*, 2017b; THEODORO *et al.*, 2018). Basicamente a aPDT consiste na aplicação de uma fonte de luz, com comprimento de onda específico, que é absorvida por substâncias conhecidas como fotossensibilizadores ou fotoantimicrobianos, dentre eles, os fenotiazínicos como o azul de metileno e o azul de toluidina. Estes agentes que ao serem incorporados à parede bacteriana após estimulação com as fontes de luz podem produzir Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), por meio das reações tipo I e tipo II dentre elas, o Oxigênio Singleto, as quais apresentam alta citotoxicidade para microrganismos como fungos, vírus e bactérias, em especial àquelas periodontopatogênicas (ANDERE *et al.*, 2022; TORTAMANO *et al.*, 2020; THEODORO *et al.*, 2018). O uso de laser de baixa potência, com comprimento de onda na faixa de 630-690 nanômetros (nm) (laser vermelho), associado à utilização de fotossensibilizadores como o azul de metileno ou o azul de toluidina, se mostrou efetivo no controle da DP e

perda óssea, em estudos com animais, de acordo com revisão sistemática recente (NUERNBERG *et al.*, 2019b).

Efeitos benéficos adicionais são observados com o uso dos lasers de baixa potência na terapia adjuvante das DPs, entre eles, a baixa probabilidade de indução à resistência bacteriana, aceleração do processo de cicatrização, diminuição dos mediadores inflamatórios locais (GRZECHLEŚNIAK; GASPIRC; SCULEAN, 2019; HAAS *et al.*, 2021; SOUZA *et al.*, 2020). Redução da PS, e de SS, além da redução bacteriana, foi observada em alguns estudos que utilizaram a aPDT como terapia coadjuvante no tratamento das DPs (MORO *et al.*, 2021; PETELIN *et al.*, 2015), além de ser uma terapia de fácil utilização, baixo custo e menos invasiva, em comparação à terapia convencional.

Pacientes com doenças sistêmicas, como a Diabetes Mellitus e a SD, as quais apresentam influência na progressão e dificuldade no controle da periodontite (ALBANDAR; SUSIN; HUGHES, 2018), podem ser beneficiados pelo uso da aPDT, principalmente em bolsas profundas (> 5mm), onde o tratamento convencional isolado nem sempre é totalmente eficiente (CLAUDIO *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2016, RAMOS *et al.*, 2016). A quantidade de estudos envolvendo indivíduos com SD e aPDT ainda é escassa, fazendo com que seja difícil a avaliação dos benefícios de tal terapia nessa população em específico. Martins *et al.* (2016) em estudo clínico com 13 pacientes com SD e periodontite, observaram uma resposta clínica positiva no grupo tratado com RAR + aPDT, inclusive em relação à boa aceitação do tratamento por parte dos pacientes. Porém, concluem a necessidade de mais estudos clínicos utilizando esta terapia coadjuvante, principalmente em pacientes com SD.

Frente ao que foi encontrado na literatura, observa-se que os indivíduos com SD apresentam características distintas que os tornam mais susceptíveis a DP, em especial a periodontite, a qual apresenta uma progressão mais rápida e agressivas, comparado a população geral. Com isso, este estudo procurou pesquisar uma terapia coadjuvante (aPDT) ao

tratamento periodontal convencional, como forma de tentar estabilizar a doença periodontal indivíduos com Síndrome de Down.

2 OBJETIVO

Este estudo clínico controlado randomizado teve como objetivo avaliar o uso de um protocolo de uma sessão de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como terapia coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com Síndrome de Down.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo clínico controlado randomizado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP (CAAE: 40589320.7.0000.5420) sendo que, os responsáveis pelos participantes foram informados sobre os objetivos e métodos deste estudo e foi solicitado seu consentimento, através da assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e de assinatura de Termo de Assentimento pelo participante da pesquisa, quando foi possível. Este estudo seguiu os protocolos do *Consort Statement* para estudos clínicos (MOHER *et al.*, 2012). O estudo foi realizado no período de 24 de agosto de 2020 a 12 de julho de 2022 no Centro de Assistência Odontológica à Pessoa com Deficiência da Faculdade de Odontologia, campus de Araçatuba, UNESP.

3.1 Cálculo da amostra

O tamanho da amostra foi calculado a fim de fornecer 80% de poder para reconhecer uma diferença significativa de 1 mm no nível clínico de inserção entre os grupos e assumindo um desvio padrão de 1 mm (www.lee.dante.br). Sendo assim, um total de 14 pacientes seria necessário, por grupo. Considerando uma perda de 20%, incluímos 17 pacientes por grupo, resultando em um total de 34 pacientes.

3.2 Seleção da amostra

Os participantes, de ambos os sexos (masculino e feminino), foram recrutados à partir do Centro de Assistência Odontológica à Pessoas com Deficiência (CAOE-FOA/UNESP) e como critérios de inclusão deveriam apresentar SD e os demais critérios de inclusão: pacientes com idade ≥ 20 e ≤ 54 anos, diagnóstico de periodontite estágios III e IV, Grau C, segundo a nova classificação com nível de inserção clínica (NI)

interproximal ≥ 2 ou ≥ 3 mm em mais que 2 dentes não adjacentes (PAPAPANOU *et al.*, 2018); que não haviam recebido tratamento periodontal no período 3 meses com no mínimo 2 sítios com PS ≥ 4 mm e um mínimo de 15 dentes presentes na cavidade bucal, excluindo os terceiros molares (CARVALHO *et al.*, 2015).

Os critérios de exclusão foram os seguintes: fumantes ou ex-fumantes há mais de 5 anos; pacientes com anemia; pacientes com câncer ativo e histórico de quimioterapia; história de antibioticoterapia nos 3 meses anteriores; história de terapia com anti-inflamatório nos últimos 3 meses; paciente portador de desordens sanguíneas; paciente em tratamento ortodôntico (THEODORO *et al.*, 2017b), pacientes que necessitavam de antibioticoterapia profilática (CARVALHO *et al.*, 2015).

3.3 Parâmetros Clínicos

No exame clínico foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos: PS, SS (presente ou ausente), NI (ARMITAGE, 2000; HOLTFRETER *et al.*, 2015) em todos os seis sítios da cavidade bucal. Todos estes parâmetros clínicos foram realizados com sonda periodontal milimetrada (PCPUNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) e anotados. Todos os exames clínicos foram realizados por um único examinador calibrado e cego ao estudo no início (antes do tratamento), 60 e 90 dias após os tratamentos.

3.4 Calibração do Examinador

Previamente as avaliações clínicas e periodontais, foram realizados os procedimentos de calibração de um examinador cego aos tratamentos efetuados nos respectivos pacientes. Para tanto, foram selecionados 10 indivíduos, nos quais foram feitas análises de PS e NI. Estas medidas foram realizadas em seis sítios por dente duas vezes, com uma semana de diferença e então foram submetidos ao teste Kappa. Foi verificado o

valor de 0,87 no teste Kappa, certificando a concordância intra-examinador (BUNAES *et al.*, 2015).

3.5 Desenho Experimental e Tratamentos

Trinta e quatro pacientes com SD e periodontite (PAPAPANOU *et al.*, 2018) foram incluídos e inicialmente receberam uma nova instrução de higiene bucal, incluindo o uso de dentífrícios, escovas dentárias e fio dental. As medidas do baseline foram realizadas 15 dias após este procedimento. A seguir os pacientes foram alocados em dois grupos de tratamento utilizando um sistema de aleatorização online (www.sealedenvelope.com). A randomização dos grupos de pacientes foi realizada por um examinador, que não atuou no tratamento do paciente, através de um sistema online e a seguir foram montados os envelopes com o código do paciente e o grupo ao qual pertence. O profissional que realizou o procedimento de RAR só soube quais sítios receberiam o tratamento coadjuvante após a finalização do procedimento de RAR, quando abriu o envelope pardo com a designação do grupo ao qual pertencia o paciente. Os procedimentos de RAR foram realizados sob anestesia pela técnica de bloqueio regional em áreas com bolsa moderada a profunda. O paciente foi submetido a RAR de todos os dentes e os sítios com $PS \geq 4\text{mm}$ e SS foram designados para receber um dos grupos de tratamento de acordo com o grupo ao qual o paciente pertence: Grupo RAR (n=17) - raspagem e aplainamento radicular (RAR) em uma única ou duas sessões com intervalo de 7 dias com curetas Gracey (Hu-Friedy, IL, USA) e irrigação com 0,5 ml de solução salina logo após a RAR; e grupo RAR + aPDT (n=17) - RAR em um ou duas sessões com intervalos de 7 dias, seguido da irrigação das bolsas maiores que 4 mm com azul de metileno (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e após 60 segundos irradiação com laser de diodo de Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo (InGaAlP; $660 \pm 10\text{ nm}$), imediatamente após a RAR.

Os procedimentos clínicos/tratamento de ambos os grupos foram realizados por dois profissionais especialistas em periodontia, diferente do profissional que realizou os exames clínicos.

Os pacientes foram chamados uma semana após o procedimento para avaliação do tratamento periodontal realizado, onde foi realizada inspeção clínica dos tecidos periodontais, para verificação de possível presença de abscessos periodontais, eritema, edema, descamação gengival, prurido, presença de sensibilidade e aumento de mobilidade dentária, relacionados à terapia. Nesta sessão foram anotados nas fichas quaisquer relatos dos pacientes percebidos após o tratamento.

Todos os pacientes foram mantidos no programa de terapia de manutenção, onde foram chamados quinzenalmente no primeiro mês e em seguida mensalmente até os 90 dias para inspeção clínica periodontal, reforço das instruções de higiene oral e profilaxia profissional (THEODORO *et al.*, 2012).

3.5.1 Terapia Fotodinâmica (aPDT)

No grupo aPDT todos os sítios com PS \geq 4mm e com SS receberam a aPDT. Para isso, os sítios selecionados foram irrigados com 1ml de 100 μ g/mL de Azul de Metileno (Apothecário Farmácia de Manipulação, Araçatuba, SP, Brasil) utilizando uma seringa de insulina e agulha sem bisel (13mm x 0.45mm). Após 1 minuto da irrigação (tempo de pré-irradiação) com fotossensibilizador os sítios tratados foram irradiados com uma fonte de luz de laser de diodo de InGaAlP (660 ± 10 nm; Laser Duo, MM Optics, Ltda, São Carlos, SP, Brasil) durante 60 segundos, totalizando 166 J/cm², energia de 5 J, com potência de 100 mW (comprovada por medidor de potência; Laser Check, MM Optics, Ltda, São Carlos, SP, Brasil) e fibra óptica com diâmetro de saída de 0,03 cm² (CLÁUDIO *et al.* 2021). A fibra do laser foi introduzida no interior da bolsa periodontal e

posicionada paralelamente ao longo eixo do dente (CLÁUDIO *et al.*, 2021; THEODORO *et al.*, 2017b, 2018).

3.6 Análise dos resultados

3.6.1 Análise clínica

O desfecho primário do estudo foi o NI de bolsas residuais tratadas. Foram obtidas médias e desvio-padrão do número de dentes e dos dados clínicos de PS e NI para avaliação entre tratamentos e períodos nas bolsas residuais e em todos os sítios da cavidade bucal. Os dados categóricos de SS de boca toda e das áreas tratadas foram transformados em porcentagens (THEODORO *et al.*, 2012). A porcentagem de bolsas residuais com PS ≤ 4 e ≥ 5 mm, NI ≤ 3 mm, NI de 4 a 5 mm e NI ≥ 6 mm por paciente foi avaliada em cada tratamento e período (HOLTFRETER *et al.*, 2015; PAPAPANOU *et al.*, 2018).

3.6.2 Análise estatística

Médias dos grupos teste e controle foram calculados. Para cada parâmetro foi aplicado um teste de normalidade (teste Shapiro-Wilk), para a avaliação da distribuição dos dados na curva de normalidade. A partir disso, foi aplicado o teste ANOVA de medidas repetidas com pós-teste de Tukey para os dados clínicos periodontais e para o número de dentes na avaliação entre períodos (intra-grupo). A comparação entre os grupos no mesmo período foi feita pelo teste T. A comparação entre a variável numérica (idade) foi feita com o teste t e para avaliação da variável categórica (sexo) foi utilizado teste qui- quadrado.

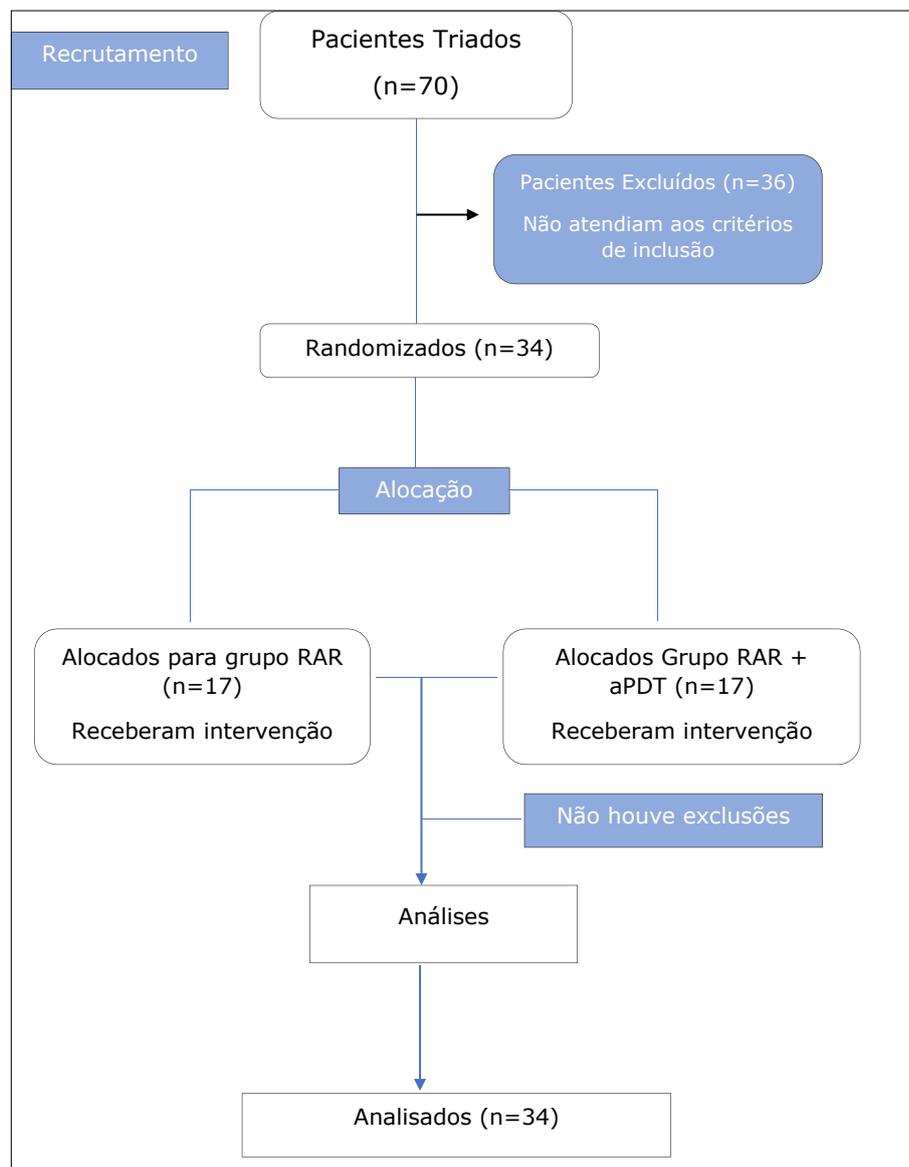
Os dados clínicos avaliados foram submetidos ao teste para comparações entre os grupos e para comparações entre os períodos

baseline, 60 e 90 dias. Para todos os testes, foi utilizado o programa estatístico SPSS (IBM SPSS Statistics 20, Armonk, NY, EUA). Para todas as análises foi considerado nível de significância 5% ($p < 0,05$).

4 RESULTADOS

Um total de 34 participantes foram selecionados e separados aleatoriamente em dois grupos: Grupo RAR (17) e Grupo RAR + aPDT (17), os quais receberam os tratamentos propostos (Figura 1) Para ambos os grupos, foram alocados nove homens e oito mulheres. Dezoito homens e dezesseis mulheres foram, portanto, incluídos ao total. Não houve diferença entre os grupos quanto aos dados demográficos (sexo e idade), sendo que a idade variou entre 20 anos (mais jovem) e 54 anos (mais velho), com média de 34 anos de idade para ambos os grupos (Tabela 1).

Figura 1 – Flowchart do estudo



Fonte: Autor, 2022

4.1 Achados Clínicos

Na análise intergrupo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para os parâmetros clínicos avaliados ($p > 0,05$). Na análise intragrupo, houve redução significativa de SS no grupo RAR, quando comparados os três períodos avaliados. No grupo RAR + aPDT houve redução significativa do SS aos 90 dias. No grupo RAR houve aumento significativo na porcentagem de sítios com $PS \leq 4\text{mm}$ nos períodos de 60 e 90 dias, quando comparado ao baseline. No grupo RAR houve redução da porcentagem de sítios com NI 4-5 mm quando comparado baseline e 60 dias aos 90 dias (Tabela 2). Para avaliação de porcentagem de sítios com $NI \geq 6\text{mm}$, não foram encontradas diferenças significativas entre os períodos avaliados (Tabela 2).

Tabela 1 - Características demográficas da amostra estudada

Características demográficas	RAR n= 17	RAR + aPDT n=17	<i>p</i> -valor
Idade - média (DP)	34,71 ($\pm 14,19$)	34,65 ($\pm 10,09$)	0,9890
Sexo – n, (%)			
Masculino	9 (52,94%)	9 (52,94%)	>0,9999
Feminino	8 (47,06%)	8 (47,06%)	

Abreviaturas: DP=desvio padrão, NS: não significativo. A comparação entre a variável numérica (idade) foi feita com o teste t, a variável categórica (sexo) foi utilizada teste qui- quadrado.

Fonte: Autor, 2022

Tabela 2 - Comparação das variáveis clínicas periodontais em cada período de avaliação e grupo de tratamento

Parâmetros Clínicos Periodontais Média (DP)	RAR n= 17	RAR + aPDT n=17	p-valor
Número de dentes			
Baseline	26,41 (±1,58)	24,82 (±2,87)	0,1076
60 dias	26,35 (±1,65)	24,76 (± 2,93)	0,1117
90 dias	26,24 (±1,82)	24,76 (±2,92)	0,1551
SS (% dos sítios)			
Baseline	35,35 (±20,11) ^a	25,26 (±10,25) ^a	0,086
60 dias	25,71 (±14,54) ^b	18,77 (±9,29) ^{a,c}	0,1584
90 dias	17,54 (±11,48) ^c	14,34 (±5,58) ^c	0,2901
PS≤4 mm (% dos sítios)			
Baseline	89,36 (±7,94) ^a	86,49 (±12,03)	0,4160
60 dias	92,20 (±7,25) ^b	88,62 (±9,78)	0,2223
90 dias	95,58 (±3,72) ^c	89,77 (±12,38)	0,0708
PS≥5 mm (% dos sítios)			
Baseline	10,64 (±7,95) ^a	13,51 (±12,03)	0,4177
60 dias	7,81 (±7,25) ^b	11,38 (±9,78)	0,2344
90 dias	4,42 (±3,73) ^c	10,23 (±11,70)	0,0597
NI≤3 mm (% dos sítios)			
Baseline	51,76 (±21,68) ^a	52,08 (±23,11)	0,9670
60 dias	48,89 (±18,92) ^a	51,96 (±19,90)	0,6477
90 dias	56,3 (±16,51) ^b	54,86 (±22,64)	0,8263
NI 4-5 mm (% dos sítios)			
Baseline	44,05 (±18,28) ^a	44,85 (±21,07)	0,9071
60 dias	47,42 (±14,62) ^a	45,50 (±18,01)	0,7359
90 dias	41,19 (±12,89) ^b	41,52 (±18,53)	0,9510
NI≥6mm (% dos sítios)			
Baseline	4,19 (±6,42)	3,07 (±3,74)	0,5407
60 dias	3,69 (±6,53)	2,53 (±3,01)	0,5113
90 dias	2,42 (±5,75)	3,62 (±6,61)	0,5774

Abreviaturas: DP=desvio padrão, SS= sangramento à sondagem, PS= profundidade de sondagem, NI= Nível de inserção clínica, a,b,c = letra diferente significa diferença estatisticamente significativa entre os períodos avaliados do mesmo grupo (p <0.05, teste teste ANOVA de medidas repetidas com pós-teste de Tukey). A comparação entre os grupos no mesmo período foi feita pelo teste T.

Fonte: Autor, 2022

Tabela 3 - Médias (em milímetros) (M ± DP) da Profundidade de Sondagem das bolsas periodontais (PS ≥4mm) e NI das bolsas tratadas no período inicial, 60 e 90 dias após o tratamento

	RAR	RAR+aPDT	<i>p-valor</i>
Variáveis	n=17	n=17	**
PS, Média (DP)			
Baseline	4,09 (± 0,13)	4,21 (± 0,27)	0,4748
60 dias	3,86 (± 1,18)*	3,76 (± 1,0)*	0,6929
90 dias	3,81 (± 0,93)#	3,87 (± 0,93)#	0,4618
NI, Média (DP)			
Baseline	5,59 (± 1,52)	5,52 (± 1,14)	0,5483
60 dias	4,71 (± 1,83)*	4,49 (± 1,47)*	0,6473
90 dias	4,60 (± 1,52)#	4,79 (± 1,24)#	0,4419

** Valor de p da comparação entre os grupos em cada período de avaliação (teste Kruskal-Wallis).

*Diferença estatisticamente significativa entre baseline e 90 dias (p< 0,05) teste Friedman.

Diferença estatisticamente significativa entre baseline e 180 dias (p< 0,05) teste Friedman.

5 DISCUSSÃO

A SD está fortemente associada às doenças periodontais, sobretudo a periodontite, a qual se expressa de maneira precoce e bastante agressiva neste grupo populacional (CHEN; YU; KONG, 2021). Os fatores sistêmicos e imunológicos destes indivíduos parecem ser de grande impacto nas características de progressão da periodontite, porém não são suficientes para explicarem, por si só, tal evolução da doença, inclusive pelo fato da mesma ser caracterizada como sendo multifatorial e dependente de vários fatores, os quais, quase sempre, estão alterados nas pessoas com SD. Dentre estes fatores, estão: a frouxidão ligamentar, deficiência na higienização oral, comprometimento motor, deficiência intelectual, alterações no sistema imunológico e processos inflamatórios, dentre outros (CONTALDO *et al.*, 2021; LAIGNIER *et al.*, 2021).

A terapia de RAR é considerada como sendo uma terapia invasiva, mesmo naqueles casos em que não é realizado retalho cirúrgico, uma vez que instrumentos como foices e curetas periodontais são utilizados, quase sempre, no espaço sub-gengival, principalmente para o tratamento da periodontite de estágios mais avançados (estágios IV e V, Grau C), como é o caso daquela associada a SD (HERRERA *et al.*, 2022).

Os resultados do presente estudo demonstraram redução do índice de SS em ambos os grupos nos períodos avaliados após o tratamento, o que pode ser explicado pela remoção do biofilme, levando assim a uma redução da inflamação da região, com diminuição do sangramento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados. Este resultado está de acordo com estudo de Bassir *et al.* (2013), que não encontraram diferença entre fototerapia e RAR, embora o estudo tenha feito tratamento de boca dividida, com protocolos diferentes dos apresentados aqui.

Uma das dificuldades encontradas para elucidar o potencial de benefícios clínicos da aPDT no tratamento periodontal, é a pequena

quantidade de estudos avaliando a aPDT como monoterapia, como sugere estudo recente (AL-KHUREIF *et al.*, 2020). A RAR foi utilizada como terapia padrão e controle, uma vez que está bem consolidada e com bons resultados clínicos informados na literatura (FAVERI *et al.*, 2022; HAAS *et al.*, 2021).

Na análise dos dados de boca toda o parâmetro $PS \leq 4$ mm avaliado como indicador de estabilização da periodontite, apresentou aumento percentual, ou seja, um maior fechamento das bolsas periodontais acima de 4 mm, no grupo RAR nos dois períodos avaliados comparados com o baseline. Os parâmetros de NI foram considerados com melhores resultados e ganhos nos níveis de inserção clínica, apenas no grupo que recebeu RAR isoladamente. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os períodos avaliados para o parâmetro NI no grupo RAR+aPDT.

Em acordo com nossos resultados, está o estudo de Nguyen *et al.* (2015), que não encontraram diferenças entre um grupo de pacientes com periodontite tratados com RAR, e outro grupo tratado com RAR + laser de diodo (Potência de 0,80 W, comprimento de onda de 940 nm e energia de 0,80 J/s com modo de entrega do feixe em pulso contínuo). Porém, importante destacar que os pesquisadores de tal pesquisa, diferentemente de nosso estudo, não utilizaram fotossensibilizador, nem tiveram pacientes com Síndrome de Down incluídos nos grupos.

Ainda na mesma linha de pensamento está uma revisão sistemática que não encontrou benefícios adicionais ao uso da aPDT como terapia coadjuvante, quando comparada a RAR isoladamente, através da análise de 31 estudos (DALVI *et al.*, 2021). Vale ressaltar que a revisão focou principalmente em tratamentos de bolsas residuais após 6 meses de tratamento, além de apontar como viés metodológico a grande complexidade e gama de protocolos de aplicação dos lasers. Pela escassez de estudos na literatura a revisão não nenhuma pesquisa em pacientes com Síndrome de Down.

A desregulação do sistema imune, assim como a exacerbação das respostas inflamatórias nos indivíduos com SD, faz com que esta população seja considerada como sendo de alto risco para infecções, além de se tornar mais difícil o controle e manejo das mesmas nestes indivíduos (ESPINOSA, 2020). Araya *et al.* (2019) balizou que o sistema imune na SD é prejudicado principalmente por um déficit na imunidade responsiva (ou seja, aquela ativada por infecções bacterianas, fúngicas e virais), tornando difícil o controle destas infecções pelo organismo destes indivíduos e ainda que, a resposta inflamatória dos mesmos é exacerbada, desencadeando uma cascata de citocinas inflamatórias, prejudicando assim o controle infeccioso e levando a uma espécie de "ciclo vicioso", o qual torna a pessoa com SD mais susceptível a doenças infecciosas e com pobre controle homeostático.

Hajishengallis e Chavakis (2021) sugerem que os tecidos periodontais afetados produzem elevados níveis de citocinas inflamatórias, as quais são distribuídas pela corrente sanguínea do indivíduo (distribuição facilitada pela vasodilatação e pelo processo inflamatório presentes na doença periodontal), aumentando os níveis séricos de citocinas inflamatórias. Os autores afirmam também que a permeabilidade vascular aumentada pode influenciar na bacteremia transitória, uma vez que alguns estudos analisados por eles apresentaram fortes indícios de que bactérias periodontopatogênicas sejam encontradas na corrente sanguínea, ou ainda em órgãos distantes da cavidade bucal, correlacionando assim as doenças periodontais e uma inflamação crônica com outras doenças sistêmicas, que compartilham de um mesmo perfil inflamatório, como diabetes, artrites reumatóides, lúpus, síndrome metabólica, entre outros. No entanto, o estudo não traz informações a respeito de SD, mas pode-se concluir que a periodontite apresente também forte influência por parte da síndrome e que também possa, com a liberação sistêmica de citocinas inflamatórias, afetar a saúde global destes indivíduos, uma vez que o sistema imune dos mesmos já apresenta

deficiências inerentes a síndrome, conforme alguns estudos (CARDOSO; REIS; MANZANARES-CÉSPEDES, 2018; HUGGARD *et al.*, 2020).

Kong *et al.* (2020) relataram, em estudo envolvendo 45 pacientes com SD uma interferonopatia leve, com produção elevada de Interferons (IFN), observada através de citometria de fluxo em pacientes clinicamente saudáveis (com SD, mas sem outras comorbidades), mesmo na ausência de infecções sistêmicas, como era esperado. Os autores concluíram que, pelo fato de os genes que expressão a produção de IFN, estarem presentes no cromossomo 21, a terceira cópia extra pode levar a expressão e produção exacerbada de IFN na SD.

Corroborando estes achados, Zhang *et al.* (2017) avaliaram em uma meta-análise 19 estudos, envolvendo 957 pacientes com SD e concluíram que estes indivíduos apresentam, segundo seguem os estudos analisados, um quadro inflamatório sistêmico crônico, com níveis elevados principalmente para Fator de necrose tumoral α (TNF), IL-1 β e interferon- γ , quando comparados a indivíduos clinicamente saudáveis (541 pacientes). Porém, não encontraram diferenças estatísticas nos níveis de outras citocinas e marcadores inflamatórios. Devido a estas características individuais que envolvem o sistema imune e processos inflamatórios, a periodontite na SD foi incluída na classificação periodontal como sendo uma manifestação de distúrbios sistêmicos que têm um grande impacto na perda de tecido periodontal, influenciando a inflamação periodontal, sendo a progressão da periodontite influenciada diretamente pelo SD (ALBANDAR; SUSIN; HUGHES, 2018).

No presente estudo foi utilizada sessão única de aPDT após a RAR, visto o reduzido tempo operatório e de colaboração do paciente com SD. Essa dificuldade da colaboração pode influenciar no sucesso do tratamento, visto que para um tratamento bem-sucedido com aPDT, também se depende da colaboração do paciente, com aplicação de um protocolo bem realizado. Theodoro *et al.* (2018) relataram sucesso no tratamento da periodontite em pacientes fumantes, após repetidas

aplicações de aPDT (3 aplicações com intervalos de 40 horas) comparadas a antibioticoterapia sistêmica.

O uso de terapias antimicrobianas sistêmicas, como por exemplo, o uso de antibióticos, juntamente com os tratamentos periodontais tradicionais mostram-se, segundo a literatura, como uma ferramenta eficaz com resultados satisfatórios para a população geral, fazendo assim com que se consiga eliminar ou diminuir focos de infecção periodontal, estabilizando a periodontite (FAVERI *et al.*, 2022). Porém, deve-se observar que, pelos fatores específicos da condição da periodontite na SD, estes tratamentos acabam não sendo viáveis clinicamente, uma vez que se deve manter constante a administração medicamentosa, a fim de se controlar a carga bacteriana periodontal, por conseguinte, a progressão da doença periodontite, levando a formação de cepas bacterianas resistentes, podendo prejudicar assim a saúde e qualidade de vida.

Theodoro *et al.* (2017a) concluíram, por meio de estudo clínico que pacientes tratados com antibioticoterapia sistêmica apresentaram resultados semelhantes àqueles tratados com aPDT, porém, alertam para a indução de resistência bacteriana quando utilizada terapia medicamentosa, além de outros efeitos colaterais indesejáveis relacionados ao uso de antibióticos relatados por alguns dos participantes da pesquisa (efeitos gastrointestinais, principalmente), o que não foi observado no grupo aPDT.

Andere *et al.* (2018) investigaram o uso de aPDT adjuvante a RAR, comparado a RAR + antibiótico. Apesar de encontrarem resultados positivos para todos os grupos tratados, concluíram não haver superioridade no tratamento com aPDT, quando comparado ao de claritromicina. O estudo, porém, faz análise de 6 meses de reavaliação, diferentemente do nosso, o qual reavaliamos até os 90 dias.

Pal *et al.* (2019) concluíram, em uma revisão sistemática, que não é possível afirmar que há superioridade da aPDT em relação ao tratamento

periodontal complementado com antibióticos sistêmicos, porém, os autores afirmam que uma série de limitações foram encontradas, como por exemplo, a diversidade e falta de homogeneidade dos protocolos de aPDT nos estudos analisados, os vieses na metodologia, no tempo de acompanhamento e reavaliação periodontal, no número de sessões de aPDT, que podem influenciar diretamente no resultado clínico.

Frente a estas dificuldades encontradas para o tratamento periodontal em pessoas com SD, a literatura tem apresentado a aPDT como um tratamento viável, pouco invasivo, bem tolerado e com resultados positivos no tratamento da periodontite, através do efeito antimicrobiano, principalmente em indivíduos que apresentam desafios e fatores sistêmicos, os quais influenciam diretamente a progressão da doença (CLAUDIO *et al.*, 2021; SCULEAN *et al.*, 2021; THEODORO *et al.*, 2021). Porém, quando se pesquisa a aPDT como terapia coadjuvante a de RAR no tratamento da periodontite em SD, os estudos ainda são extremamente escassos e com nível de evidência baixo, ou moderado (MARTINS *et al.*, 2016), o que faz com que seja de grande dificuldade realizar a comparação a protocolos já existentes, ou mesmo criar protocolos embasados por uma literatura que já estivesse consolidada, no tocante ao tratamento periodontal em indivíduos com SD. A possibilidade mais provável para nossos achados seja, talvez, pelos grandes desafios imunológicos e inflamatórios apresentados pelos indivíduos com Síndrome de Down (CHEN; YU; KONG *et al.*, 2021).

Uma limitação deste estudo foi a época na qual o mesmo foi conduzido, em meio a uma das piores crises epidemiológicas da história (covid-2019), a qual pode ter afetado diretamente os participantes e seus responsáveis psicologicamente, afetando assim a manutenção da higienização bucal, e o controle do biofilme. Fatores de estresse psicológico podem estar diretamente relacionados a produção de mediadores inflamatórios e exacerbação do quadro pró-inflamatório, sobretudo em indivíduos com SD (ESPINOSA, 2020).

Outro fator que pode ser considerado como limitante, é o fato de não terem sido realizadas análises microbiológicas, ou do perfil imunoinflamatório destes participantes, as quais poderiam ajudar a elucidar e compreender de melhor forma a progressão da doença periodontal na SD

Em periodontia, sobretudo nos tratamentos periodontais, para ser considerado bem-sucedido, o estudo clínico deve buscar alcançar alguns resultados, dentre os quais, destaca-se: o controle da periodontite, através da redução no número de bolsas profundas (até 4 bolsas > 5mm) (FERES *et al.*, 2020), o ganho no nível de inserção clínica, a diminuição da perda óssea radiográfica, ou até mesmo a retenção dentária, ou diminuição de perdas dentárias, as quais refletem a melhora na qualidade de vida dos pacientes (PANNUTI *et al.*, 2021).

6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos e das limitações, o presente estudo não encontrou benefícios clínicos adicionais para a utilização de aPDT no tratamento da periodontite em indivíduos com SD, quando comparada a terapia convencional de raspagem e alisamento radicular. Porém, ambos os grupos tratados apresentaram resultados positivos no tratamento da periodontite. Os desafios do sistema imunológico (deficitário) e dos processos inflamatórios (exacerbação) podem explicar a dificuldade no tratamento desse grupo populacional. Os resultados aqui apresentados, assim como a escassez de estudos utilizando aPDT em SD na literatura faz com que seja necessário o incentivo de mais pesquisas clínicas.

REFERÊNCIAS

ALBANDAR, J. M.; SUSIN, C.; HUGHES, F. J. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. **J. Periodontol.**, v. 89, sup. 1, p. S183–S203, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0480>.

ALBESHRI, S.; GREENSTEIN, G. Efficacy of nonsurgical periodontal therapy for treatment of periodontitis: practical application of current knowledge. **Gen. Dent.**, v. 70, n. 5, p. 12–19, 2022.

AL-KHUREIF, A. A. *et al.* Repeated application of photodynamic and antibiotic therapy as an adjunct to root surface debridement in patients with grade C and stage III or IV aggressive periodontitis. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 29, p. 101610, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101610>.

ANDERE, N. B. *et al.* Evaluation of the local effect of nonsurgical periodontal treatment with and without systemic antibiotic and photodynamic therapy in generalized aggressive periodontitis. A randomized clinical trial. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 24, p. 115–120, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.09.002>.

ANDERE, N. *et al.* Open flap debridement compared to repeated applications of photodynamic therapy in the treatment of residual pockets: A randomized clinical trial. **J. Periodontol.**, 2022. In press. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.22-0059>.

ARAYA, P. *et al.* Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, v. 116, n. 48, p. 24231–24241, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1908129116>.

ARMITAGE, G. C. The complete periodontal examination. **J. Periodontol.**, v. 34, p. 22–33, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.0906-6713.2002.003422.x>.

ASIM, A. *et al.* Down syndrome: an insight of the disease. **J. Biomed. Sci.**, v. 22, n. 1, p. 41, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0138-y>.

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. **J. Clin. Periodontol.**, v. 40, n. 1, p. 65–72, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12024>.

BUNAES, D. F. *et al.* Site-specific treatment outcome in smokers following non-surgical and surgical periodontal therapy. **J Clin Periodontol.**, v. 42, n. 10, p. 933-942, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12462>.

CARDOSO, E. M.; REIS, C.; MANZANARES-CÉSPEDES, M. C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. **Postgrad. Med.**, v. 130, n. 1, p. 98–104, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1396876>.

CARVALHO, V. F. *et al.* Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. **J Clin Periodontol.**, v. 42, n. 5, p. 440-447, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12393>.

CAVALCANTE, L. B. *et al.* Expression of the interleukin-10 signaling pathway genes in individuals with Down syndrome and periodontitis. **J. Periodontol.**, v. 83, n. 7, p. 926–935, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110056>.

CHEN, Y.; YU, X.; KONG, J. Identification of neuropeptides as potential crosstalks linking down syndrome and periodontitis revealed by transcriptomic analyses. **Dis. Markers.**, v. 2021, p. 7331821, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/7331821>.

CLÁUDIO, M. M. *et al.* Effects of multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of periodontitis in patients with uncompensated type 2 diabetes: a randomized controlled clinical

study. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 35, p. 102451, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102451>.

CONTALDO, M. *et al.* Oral microbiota features in subjects with down syndrome and periodontal diseases: a systematic review. **Int. J Mol. Sci.**, v. 22, n. 17, p. 9251, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22179251>.

DALVI, S. *et al.* Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis of in vivo human randomized controlled clinical trials. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 836, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13060836>.

ESPINOSA, J. M. Down syndrome and COVID-19: a perfect storm? **Cell Rep. Med.**, v. 1, n. 2, p. 100019, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100019>.

FAVERI, M. *et al.* Microbiological effects of amoxicillin plus metronidazole in the treatment of young patients with stages III and IV periodontitis: a secondary analysis from a 1-year double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. **J. Periodontol.** 2022. In press. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0171>.

FERES, M. *et al.* Proposal of a clinical endpoint for periodontal trials: the treat-to-target approach. **J. Int. Acad. Periodontol.**, v. 22, n. 2, p. 41–53, 2020.

FERNÁNDEZ, M. *et al.* Genetic susceptibility to periodontal disease in down syndrome: a case-control study. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 22, n. 12, p. 6274, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126274>.

FERREIRA, R. *et al.* Prevention and periodontal treatment in Down syndrome patients: a systematic review. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0158339, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158339>.

FREIRE, I. R.; AGUIAR, S. M.; OLIVEIRA, S. H. Functional activity of neutrophils and systemic inflammatory response of Down's syndrome

patients with periodontal disease. **Braz. J. Oral Sci.**, v. 11, n. 3, p. 422-427, 2012.

GRZECH-LEŚNIAK, K.; GASPIRC, B.; SCULEAN, A. Clinical and microbiological effects of multiple applications of antibacterial photodynamic therapy in periodontal maintenance patients. A randomized controlled clinical study. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 27, p. 44-50, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.05.028>.

HAAS, A. N. *et al.* New tendencies in non-surgical periodontal therapy. **Braz. Oral Res.**, v. 35, sup. 2, p. e095, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0095>.

HADDAD, F. *et al.* An investigation of the determinants of quality of life in adolescents and young adults with Down syndrome. **PloS One**, v. 13, n. 6, p. e0197394, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197394>.

HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 21, n. 7, p. 426-440, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>.

HENDRIX, J. A. *et al.* Opportunities, barriers, and recommendations in down syndrome research. **Transl. Sci. Rare Dis.**, v. 5, n. 3-4, p. 99-129, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3233/trd-200090>.

HERRERA, D. *et al.* Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. **J. Clin. Periodontol.**, v. 49, sup. 24, p. 4-71, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13639>.

HOLTFRETER, B. *et al.* Periodontal Epidemiology Working Group. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Periodontal Epidemiology Working Group. **J. Clin. Periodontol.**, v. 42, n. 5, p. 407-412, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12392>.

HUGGARD, D. *et al.* Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. **Cytokine**, v. 127, p. 154938, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154938>.

KACZOROWSKA, N. *et al.* Down syndrome as a cause of abnormalities in the craniofacial region: a systematic literature review. **Adv. Clin. Exp. Med.**, v. 28, n. 11, p. 1587-1592, 2019. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/112785>.

KHOCHT, A. *et al.* Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontitis in Down syndrome. **J. Oral Sci.**, v. 53, n. 2, p. 193–202, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2334/josnusd.53.193>.

KHOCHT, A.; ALBANDAR, J. M. Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders. **Periodontol. 2000**, v. 65, n. 1, p. 134-148, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12015>.

KONG, X. F. *et al.* Three copies of four interferon receptor genes underlie a mild type I interferonopathy in Down syndrome. **J. Clin. Immunol.**, v. 40, n. 6, p. 807–819, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00803-9>.

LAIGNIER, M. R. *et al.* Down Syndrome in Brazil: occurrence and associated factors. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 18, n. 22, p. 11954, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph182211954>.

LOUREIRO, A. C.; OLIVEIRA COSTA, F.; EUSTÁQUIO DA COSTA, J. The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome. **Downs Syndr. Res. Pract.**, v. 12, n. 1, p. 50-54, 2007. DOI: <https://doi.org/10.3104/reports.1998>.

MARTINS, F. *et al.* Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy as an adjuvant in periodontal treatment in Down syndrome patients. **Lasers Med. Sci.**, v. 31, n. 9, p. 1977–198 CHEN 1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-016-2020-x>.

MOHER, D. *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Int. J. Surg.**, v. 10, n. 1, p. 28–55, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2011.10.001>.

MOMBELLI, A. Microbial colonization of the periodontal pocket and its significance for periodontal therapy. **Periodontol.** **2000**, v. 76, n. 1, p. 85–96, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12147>.

MONTEIRO, A. V. *et al.* Evaluation of the use of systemic antimicrobial agents by professionals for the treatment of periodontal diseases. **Braz. J. Oral Sci.**, v. 12, n. 4, p. 285-291, 2013.

MORO, M. G. *et al.* Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) for nonsurgical treatment of periodontal disease: a systematic review. **Lasers Med. Sci.**, v. 36, n. 8, p. 1573–1590, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03238-1>.

NGUYEN, N. T. *et al.* adjunctive non-surgical therapy of inflamed periodontal pockets during maintenance therapy using diode laser: a randomized clinical trial. **J. Periodontol.**, v. 86, n. 10, p. 1133–1140, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150152>.

NUERNBERG, M. A. A. *et al.* Periodontal status of individuals with Down syndrome: sociodemographic, behavioural and family perception influence. **J. Intellect. Disabil. Res.**, v. 63, n. 10, p. 1181-1192, 2019a. DOI: <https://doi.org/10.1111/jir.12629>.

NUERNBERG, M. A. A. *et al.* Influence of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing on alveolar bone loss: a systematic review and meta-analysis of animal studies. **Photodiagnosis Photodyn Ther.**, v. 25, p. 354-363, 2019b. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.020>.

PAL, A. *et al.* Is the use of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics more effective in improving periodontal health when

used in conjunction with localised non-surgical periodontal therapy? A systematic review. **Dent. J.**, v. 7, n. 4, p. 108, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/dj7040108>.

PANNUTI, C. M. *et al.* Randomized clinical trials in periodontology: focus on outcomes selection. **Braz. Oral Res.**, v. 35, sup. 2, p. e100, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0100>.

PAPAPANOU, P.N. *et al.* Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **J. Clin. Periodontol.**, v.45, sup. 20, p. S162-S170, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>.

PARK, D. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy efficacy against specific pathogenic periodontitis bacterial species. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 30, p. 101688, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101688>.

PETELIN, M. *et al.* Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. **Lasers Med. Sci.**, v. 30, p. 1647–1656, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1632-2>.

PLAIASU, V. Down syndrome: genetics and cardiogenetics. **Maedica**, v. 12, n. 3, p. 208–213, 2017.

RAMOS, T. *et al.* Effect of systemic antibiotic and probiotic therapies as adjuvant treatments of subgingival instrumentation for periodontitis: a randomized controlled clinical study. **J. Appl. Oral Sci.**, v. 30, p. e20210583, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0583>.

RAMOS, U. D. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy as an alternative to systemic antibiotics: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical study on type 2 diabetics. **J. Clin. Periodontol.**, v. 43, n. 2, p. 147-55, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12498>.

SANZ, M. *et al.* Treatment of stage I-III periodontitis. The EFP S3 level clinical practice guideline. **J. Clin. Periodontol.**, v. 47, sup. 22, p. 4-602, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>.

SCALIONI, F. *et al.* Periodontal disease in patients with Down syndrome: A systematic review. **J. Amer. Dent. Assoc.**, v. 149, n. 7, p. 628–639.e11, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.03.010>.

SCULEAN, A. *et al.* Effectiveness of Photodynamic Therapy in the Treatment of Periodontal and Peri-Implant Diseases. **Monogr. Oral Sci.**, v. 29, p. 133–143, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1159/000510189>.

SILVA, M. *et al.* Caries experience in children and adolescents with Down Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Arch Oral Biol.**, v. 115, p. 104715, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104715>.

SOUZA, E. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: Systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 31, p. 101808, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101808>.

TANAKA, M. H. *et al.* Expression of interferon- γ , interferon- α and related genes in individuals with Down syndrome and periodontitis. **Cytokine**, v. 60, n. 3, p. 875–881, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.020>.

TANAKA, M. H. *et al.* The effect of conventional mechanical periodontal treatment on red complex microorganisms and clinical parameters in Down syndrome periodontitis patients: a pilot study. **Eur. J Clin Microbiol. Infect. Dis.**, v. 34, n. 3, p. 601–608, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2268-7>.

TEUGHEL, W. *et al.* Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy. A systematic review and meta-analysis. **J. Clin.**

Periodontol., v. 47, sup. 22, p. 257-281, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13264>.

THEODORO, L. H. *et al.* Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. **Laser Med. Sci.**, v. 27, n. 4, p. 687-93, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0942-x>.

THEODORO, L. H. *et al.* Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: A short-term study. **J. Photochem. Photobiol. B**, v. 174, p. 364-369, 2017a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.08.012>.

THEODORO, L. H. *et al.* Curcumin photodynamic effect in the treatment of the induced periodontitis in rats. **Lasers Med. Sci.**, v. 32, p. 1783-1791, 2017b. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2261-3>.

THEODORO, L. H. *et al.* LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction?. **Braz. Oral Res.**, v. 35, sup. 2, p. e099, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0099>.

THEODORO, L. H. *et al.* Treatment of periodontitis in smokers with multiple session of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: a randomized clinical trial. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 22, p. 217-222, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.04.003>.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J. Clin. Periodontol.**, v. 45, sup. 20, p. S149-S161, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>.

TORTAMANO, A. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue in surfactant vehicle on periodontopathogens. **Photodiagnosis Photodyn. Ther.**, v. 31, p. 101784, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101784>.

TSILINGARIDIS, G.; YUCEL-LINDBERG, T.; MODÉER, T. Enhanced levels of prostaglandin E2, Leukotriene B4, and matrix metalloproteinase-9 in gingival fluid from patients with Down syndrome. **Acta Odontol. Scand.**, v. 61, n. 3, p. 154-158, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1080/00016350310002270>.

TSOU, A. Y. *et al.* Medical care of adults with down syndrome: a clinical guideline. **JAMA**, v. 324, n. 15, p. 1543–1556, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>.

VAN DE WIEL, B. *et al.* Periodontal disease in Down's syndrome patients. A retrospective study. **Spec. Care Dentist.**, v. 38, n. 5, p. 299–306, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/scd.12314>.

VOCALE, C. *et al.* Subgingival periodontal pathogens in Down syndrome children without periodontal breakdown. A case-control study on deciduous teeth. **Eur. J. Paediatr. Dent.**, v. 22, n. 4, p. 309–313, 2021. DOI: <https://doi.org/10.23804/ejpd.2021.22.04.9>.

ZHANG, Y. *et al.* Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 48, p. 84489–84496, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21060>.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer de aprovação no Comitê de Ética

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como terapia coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com Síndrome de Down: estudo clínico controlado randomizado

Pesquisador: Leticia Helena Theodoro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 34782620.2.0000.5420

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.231.956

Apresentação do Projeto:

A síndrome de Down (SD) é uma anomalia genética, do tipo extranumerária, caracterizada pela presença de um terceiro cromossomo de número 21 (Trissomia do 21), apresentando-se fenotipicamente com determinadas manifestações como: deficiência intelectual, alterações metabólicas, do sistema imune, e ainda, alterações na cavidade oral como macroglossia, oclusopatias, e maior susceptibilidade à Doença Periodontal (DP). A terapia periodontal tradicional visa reduzir a população e colonização bacteriana causadora das DPs, porém, em indivíduos com SD, tratamentos coadjuvantes eficazes se fazem necessários. A Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT) é uma modalidade de tratamento coadjuvante que tem se mostrado efetiva na redução e controle das bactérias periodontopatogênicas e estabilização da DP. O objetivo do presente estudo será de avaliar o efeito de um protocolo de aPDT no tratamento de periodontite de pacientes com SD. Para tal, serão recrutados 40 participantes, com SD e DP (periodontite), os quais serão divididos, aleatoriamente, em 2 grupos: Grupo RAR (n=20) receberão tratamento periodontal não-cirúrgico, através de instrumento ultrassônico e raspagem manual com curetas periodontais, e no grupo RAR + aPDT (n=20) receberão tratamento periodontal em boca toda e aPDT como terapia coadjuvante nas áreas com bolsas com Profundidade de Sondagem (PS) > 5

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONCA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.231.956

mm. O exame clínico periodontal será realizado no início do estudo (baseline), aos 90 e 180 dias após o tratamento periodontal. Serão analisados parâmetros clínicos como índice de placa visível (IPV), o índice de sangramento a sondagem (SS), PS, recessão gengival (RG) e nível de inserção clínica (NIC). Coletas microbiológicas e imunológicas serão realizadas do fluido crevicular no baseline, 90 e 180 dias pós-tratamento. O processamento pela técnica do PCR em tempo real avaliará os níveis dos seguintes microrganismos: Porphyromonas gingivalis, Prevotella nigrescens, Prevotella intermedia e Fusobacterium nucleatum. Alíquotas de cada amostra de fluido gengival serão submetidas a análises para detecção de IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF-a e INF-g pela tecnologia Luminex/MAGpix. Os dados serão tabulados e submetidos a análise estatística com nível de significância de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar, por intermédio de estudo clínico randomizado controlado em humanos, a influência da aPDT como coadjuvante ao tratamento da periodontite em pacientes com Síndrome de Down na melhora dos parâmetros clínicos periodontais e no ganho de inserção clínica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos referentes a esta pesquisa são mínimos, visto que serão realizados procedimento de Raspagem e Aplainamento Radicular (RAR) que é um procedimento rotineiro na odontologia, em que se remove os microrganismos presentes supra e subgengivalmente, sendo uma terapia conservadora. Já com relação à aPDT esta é uma técnica atraumática, indolor, localizada, específica, que tem o intuito de eliminar os microrganismos presentes nas bolsas periodontais profundas. Todos os procedimentos serão realizados com controle de biossegurança.

Benefícios:

Todos os pacientes que participarão desta pesquisa deverão ter com Síndrome de Dow e periodontite. Desta forma, os mesmos receberão tratamento periodontal conservador inicialmente, que é o padrão ouro na periodontia, com a RAR, e associação da aPDT como terapia coadjuvante ao tratamento de bolsas periodontais com mais de 5mm de profundidade. Por apresentarem dificuldade no controle da placa bacteriana e alta prevalência da periodontite, o tratamento coadjuvante com aPDT se mostra como uma interessante

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193
Bairro: VILA MENDONCA **CEP:** 16.015-050
UF: SP **Município:** ARACATUBA
Telefone: (18)3636-3200 **Fax:** (18)3636-3332 **E-mail:** andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.231.956

abordagem complementar ao tratamento convencional, o qual nem sempre apresenta resultados satisfatórios com os portadores de Síndrome de Down, podendo assim devolver qualidade de vida aos mesmos. Além destes benefícios, a publicação dos resultados do presente estudo, contribuirão na literatura científica para a melhora do conhecimento sobre o tratamento periodontal em indivíduos com Síndrome de Down

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A bibliografia apresentada apresenta-se pertinente ao tema e atualizada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP propõe a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Não havendo pendências, o CEP propõe a aprovação do projeto de pesquisa salientando que, de acordo com a Resolução 466 CNS de 12/12/2012 (título X, seção X.1., art. 3, item b, e, título XI, seção XI.2., item d), há necessidade de apresentação de relatórios semestrais, devendo o primeiro relatório ser enviado até 15/02/2021. O CEP reitera a necessidade de entrega de uma via (não cópia) do TCLE ao sujeito participante da pesquisa e solicita ao pesquisador responsável leitura da carta circular 003/2011 CONEP/CNS antes do início do projeto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1589414.pdf	08/07/2020 16:25:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_completo_cep.pdf	08/07/2020 00:29:33	PEDRO HENRIQUE PETRILLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Assentimento.pdf	08/07/2020 00:29:19	PEDRO HENRIQUE PETRILLI	Aceito

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONCA

CEP: 16.015-050

UF: SP

Município: ARACATUBA

Telefone: (18)3636-3200

Fax: (18)3636-3332

E-mail: andrebertoz@foa.unesp.br

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"



Continuação do Parecer: 4.231.956

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	08/07/2020 00:29:11	PEDRO HENRIQUE PETRILLI	Aceito
Cronograma	Cronograma2.pdf	08/07/2020 00:28:48	PEDRO HENRIQUE PETRILLI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	06/07/2020 16:20:16	PEDRO HENRIQUE PETRILLI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACATUBA, 24 de Agosto de 2020

Assinado por:
Aldiéris Alves Pesqueira
(Coordenador(a))

ANEXO B – Modelo de TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “Avaliação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como terapia coadjuvante ao tratamento da periodontite em indivíduos com Síndrome de Down: estudo clínico controlado randomizado”

Nome do Pesquisador: PEDRO HENRIQUE PETRILLI

Nome da Orientadora: LETICIA HELENA THEODORO

- 1. Natureza da pesquisa:** o(a) sr.(a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa que tem como finalidade comparar dois tratamentos de doença que acomete a gengiva e o osso ao redor dos dentes. Após a conclusão do tratamento, que se baseia na remoção da placa bacteriana e no uso de uma terapia local antimicrobiana (aPDT), o senhor(a) retornará aos x e x meses pós-tratamento para reavaliação e coleta dos dados clínicos. Nestes períodos serão realizados os exames da cavidade bucal com um instrumento manual e indolor.
- 2. Participantes da pesquisa:** serão selecionados xx pacientes de ambos os gêneros, com Síndrome de Down e com periodontite, entre xx e xx anos.
- 3. Envolvimento na pesquisa:** ao participar deste estudo o(a) sr.(a) permitirá que o pesquisador Pedro Henrique Petrilli, faça o tratamento periodontal e de manutenção associado ou não à terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). O(a) sr.(a) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o(a) sr.(a). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone da pesquisadora do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
- 4. Sobre as entrevistas:** os pacientes serão entrevistados para obtenção de históricos médico e odontológico e os dados serão mantidos em sigilo.
- 5. Riscos e desconforto:** a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas. A pesquisa promove riscos mínimos ao paciente, com controle de biossegurança e pequeno desconforto durante os exames clínicos e procedimentos de tratamento da gengiva. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.
- 6. Confidencialidade:** todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente a pesquisadora e/ou equipe de pesquisa terão conhecimento

de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.

7. **Benefícios:** ao participar desta pesquisa o(a) Sr.(a) será beneficiado diretamente por receber o tratamento periodontal e orientações de higiene bucal, controlando assim, a inflamação na gengiva e perda de osso ao redor dos dentes. Além disto, esperamos que este estudo resulte em informações importantes sobre o tratamento da doença periodontal, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa esclarecer o efeito do uso de um protocolo de terapia fotodinâmica durante a terapia de manutenção. O pesquisador se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.
8. **Pagamento:** o(a) sr.(a) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisadores: Pedro Henrique Petrilli (telefone)

Profa. Associada Leticia Helena Theodoro (telefone)

Coordenador(a) do Comitê de Ética em Pesquisa: Prof. Dr. Aldiéres Alves Pesqueira

Vice-Coodenador(a): Prof. Associada Cristiane Duque

Telefone do Comitê: (18) 3636-3234

E-mail cep@foa.unesp.br