



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

NÍDIA CRISTINA CASTRO DOS SANTOS

**EFEITO DE DIFERENTES TERAPIAS LOCAIS PARA O
TRATAMENTO DE PERIODONTITE CRÔNICA EM
INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2: estudo clínico
controlado randomizado triplo cego de boca dividida com
acompanhamento de seis meses**

2016

NÍDIA CRISTINA CASTRO DOS SANTOS

**EFEITO DE DIFERENTES TERAPIAS LOCAIS PARA O
TRATAMENTO DE PERIODONTITE CRÔNICA EM
INDIVÍDUOS DIABÉTICOS TIPO 2: estudo clínico
controlado randomizado triplo cego de boca dividida com
acompanhamento de seis meses**

Projeto de pesquisa apresentado ao curso de Odontologia do Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista, Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área de Microbiologia e Imunologia.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria

Co-orientador: Prof. Dr. Lúcio Murilo dos Santos

São José dos Campos
2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria
Instituto de Ciência e Tecnologia
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Fábio da Silva Matuda
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP
Campus Urbanova

Profa. Dra. Andréa Carvalho de Marco
Instituto de Ciência e Tecnologia
Universidade Estadual Paulista - UNESP
Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 6 de Janeiro de 2016.

DEDICATÓRIA

À minha avó, **Christina Close** (*in memorian*), pelo exemplo de caráter e amor à educação. Sua presença em minha vida foi fundamental para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Serei eternamente grata.

Aos meus pais, **Claudio Pereira dos Santos** e **Mary das Graças Castro Santos**, pelo amor e dedicação. Obrigada por acreditarem em mim.

Ao meu marido, **João Gustavo di Salvio Teixeira**, pelo apoio e companheirismo de todos os dias. Seu amor me traz força e paz.

À minha irmã, **Beatriz Castro dos Santos**, pela bondade e amizade. Sua presença me traz felicidade sempre.

Ao meu filho, **Bernardo dos Santos d'Avila**, por ter me mostrado o maior amor do mundo. Sua vida faz até meus dias mais difíceis valerem a pena.

AGRADECIMENTOS

À UNESP, na pessoa do diretor do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, Prof. Tit. Estevao Tomomitsu Kimpara e da vice-diretora Prof. Dra. Rebeca Di Nicoló.

Ao Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, na pessoa da coordenadora Prof. Dra. Juliana Campos Junqueira.

Ao Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria, pela dedicação e pela generosidade em ensinar.

Aos docentes da Disciplina de Periodontia, Profa. Dra. Maria Aparecida Neves Jardim, Profa. Dra. Andréa Carvalho de Marco e Prof. Dr. Warley David Kerbauy, pela contribuição na minha formação.

À Naira Maria Rebelatto Bechara Andere, pela importante participação na execução deste trabalho e pela sincera amizade.

À Cássia Fernandes Araújo, pela grande ajuda neste trabalho.

Aos colegas de pós-graduação, pela colaboração e pelo convívio fraterno.

À Marcia Cristina Lopes Garcia e à Jacqueline Amaral Gomes Bueno, pela colaboração nas atividades da pós-graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	7
RESUMO	8
ABSTRACT	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Periodontite Crônica	14
2.2 Diabetes Mellitus e Periodontite Crônica	17
2.3 Terapia Fotodinâmica e Periodontite Crônica	20
2.4 Laser de Baixa Intensidade e Periodontite Crônica	23
3 PROPOSIÇÃO	25
4 MATERIAL E MÉTODOS	26
4.1 População alvo	26
4.2 Tamanho da amostra	27
4.3 Critérios	27
4.3.1 Critérios de inclusão	27
4.3.2 Critérios de exclusão	28
4.3.3 Critérios de saída	28
4.4 Delineamento do estudo	29

4.5 Terapia inicial	29
4.6 Seleção dos sítios com doença periodontal	29
4.7 Sequência de randomização, ocultamento e cegamento	30
4.8 Tratamento	31
4.8.1 Protocolo de PDT	31
4.8.2 Protocolo de LLLT	32
4.9 Avaliações	33
4.9.1 Medidas clínicas	33
4.9.2 Cálculo do PISA	33
4.9.3 Avaliação metabólica	34
4.9.4 OHIP	35
4.9.5 Índice de massa corpórea	35
4.10 Análise estatística	35
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	42
6.1 Efeito da terapia fotodinâmica	42
6.2 Efeito da terapia com laser de baixa intensidade	43
6.3 Índice PISA	44
6.4 Controle do biofilme	45
6.5 Pontos fortes e fracos do estudo	45
7 CONCLUSÃO	47
8 REFERÊNCIAS	48
ANEXO A	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos no baseline.....	37
Tabela 2 – Indicadores de saúde geral no baseline e 180 dias.....	37
Tabela 3 – Parâmetros clínicos de boca toda.....	38
Tabela 4 – Parâmetros clínicos dos grupos DU e DU+PDT.....	39
Tabela 5 – Parâmetros clínicos dos grupos DU e DU+LLL.....	40
Tabela 6 – Índice PISA dos grupos DU e DU+PDT.....	41
Tabela 7 – Índice PISA dos grupos DU e DU+LLL.....	41

Dos Santos N C C. Efeito de diferentes terapias locais para o tratamento de periodontite crônica em indivíduos diabéticos tipo 2: estudo clínico controlado randomizado triplo cego de boca dividida com acompanhamento de seis meses [dissertação]. São José dos Campos (SP): Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2015.

RESUMO

O objetivo do estudo foi comparar diferentes abordagens para o tratamento da periodontite crônica em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Em 20 pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com periodontite crônica generalizada moderada a avançada foram selecionadas 3 bolsas periodontais com profundidade de sondagem e perda de inserção $\geq 5\text{mm}$ que receberam debridamento ultrassônico (DU) somente (Grupo Controle), DU associado à Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (Grupo PDT) e DU associado à Terapia com Laser de Baixa Intensidade (Grupo LLLT). As medidas clínicas avaliadas, como Profundidade de Sondagem (PS), Nível Clínico de Inserção (NIC), Recessão Gengival (RG), Sangramento à Sondagem (SS), Índice Gengival (IG) e Índice de Placa (IP), foram coletadas e comparadas no baseline (BL), 30, 90 e 180 dias. Houve redução estatisticamente significativa do BL para 180 dias na PS de $5,75 \pm 0,91\text{mm}$ para $3,47 \pm 0,97\text{mm}$ no Grupo Controle, de $6,15 \pm 1,27\text{mm}$ para $3,71 \pm 1,63\text{mm}$ no Grupo PDT e de $6,50 \pm 1,61\text{mm}$ para $4,16 \pm 1,78\text{mm}$ no Grupo LLLT. Porém a diferença entre os grupos não foi significativa. Em RG, o Grupo LLLT apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos demais grupos. Pode-se concluir que a aplicação adicional de LLLT mostrou melhores resultados em RG do que as demais terapias. As aplicações adjuntas de PDT e LLLT ao DU não apresentaram benefícios adicionais na redução de PS e no ganho de NIC, sendo as três terapias eficientes no tratamento da periodontite crônica em diabéticos tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Periodontite crônica. Desbridamento periodontal. Terapia com laser de baixa intensidade. Anti-infecciosos.

Dos Santos N C C. *Six-month outcomes of local therapies for the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetics: split-mouth triple-blind randomized controlled clinical trial [dissertation].* São José dos Campos (SP): Institute of Science and Technology, UNESP – Univ Estadual Paulista; 2015.

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the local effect of different approaches for the treatment of moderate to severe generalized chronic periodontitis in type 2 diabetic patients. Twenty type 2 diabetic patients with moderate to severe generalized chronic periodontitis were selected. Three periodontal pockets with Probing Depth and Attachment Loss \geq 5mm received ultrasonic debridement (UD) only (Control Group), UD with adjunct antimicrobial Photodynamic Therapy (PDT Group), or UD with Low Level Laser Therapy (LLLT Group). Clinical measures, such as Probing Depth (PD), Clinical Attachment Level (CAL), Gingival Recession (GR), Bleeding on Probing (BP), Gingival Bleeding Index (GBI), and Plaque Index (PI), were collected and compared at baseline, 30, 90, and 180 days. After 180 follow-up days there was statistically significant reduction in PD from 5.75 ± 0.91 mm to 3.47 ± 0.97 mm in Control Group, from 6.15 ± 1.27 mm to 3.71 ± 1.63 mm in PDT Group, and from 6.50 ± 1.61 mm to 4.16 ± 1.78 mm in LLLT Group. However, intergroup analysis did not reveal any statistically significant difference ($p > 0.05$). For GR, intergroup analysis presented statistically significant difference for LLLT Group. It can be concluded that additional LLLT application showed better results for GR than the other therapies. The adjunct application of PDT and LLLT to UD had no additional benefits for PD reduction and CAL gain, meaning that all the investigated therapies are efficient for the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetics.

Keywords: Diabetes mellitus. Chronic periodontitis. Periodontal debridement. Low-level Laser therapy, Anti-infective agents.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus vem emergindo como uma epidemia que atinge o mundo todo, cujas complicações podem ter um impacto significativo na qualidade de vida, na longevidade das pessoas e nos custos em saúde pública. A World Health Organization (WHO, 2011) estima que, até 2030, 439 milhões de pessoas sofrerão de diabetes, cerca de 10% da população adulta mundial. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Diabetes estima que 12 milhões de pessoas tenham a doença e que a sua prevalência seja em torno de 7% (Schmidt et al., 2009). A presença do Diabetes pode acarretar em outros problemas, os quais têm impacto direto na qualidade de vida e na longevidade desses indivíduos.

Já está bem estabelecido que a presença do diabetes aumenta o risco para o aparecimento e progressão de doenças periodontais (Chapple, Genco, 2013). Diversos estudos demonstram que indivíduos portadores de Diabetes tipo 2 tem maior prevalência e severidade de periodontite crônica em relação a pacientes normoglicêmicos além de um prognóstico pior de tratamento. Um dos principais mecanismos envolvidos nessa influência do Diabetes nas doenças periodontais é um estado inflamatório gerado pela hiperglicemia. Como o aumento da glicemia, há um aumento das AGES (*advanced glycation end-products* ou produtos avançados de glicação). As AGES se ligam a receptores específicos na membrana de células (RAGES) o que aumenta a produção e liberação de citocinas inflamatórias. A consequência final desse processo é um desequilíbrio na resposta imunológica, processo inflamatório mais exacerbado, mais duradouro e uma falta de resposta auto-limitante para a inflamação. Esse quadro aumenta as chances dos indivíduos portadores de Diabetes

desenvolverem retinopatia, nefropatia, doenças vasculares, deficiência na cicatrização além de doença periodontal (Preshaw, Taylor, 2011).

Por sua vez, a presença da doença periodontal tem uma influência negativa em indivíduos portadores de diabetes mellitus, sendo a relação entre as duas doenças uma via bidirecional. Estudos têm demonstrado que os mediadores inflamatórios produzidos durante o processo da doença periodontal, assim como os produtos microbianos do biofilme periodontal que caem na corrente sanguínea, podem aumentar o estado inflamatório geral do organismo e assim contribuir para o aparecimento ou piora do diabetes mellitus. Essa relação tem sido demonstrada em estudos que observaram que pacientes com diabetes tipo 2 portadores de doença periodontal apresentam uma redução na contagem de HbA1C (hemoglobina glicada) após tratamento e melhora da doença periodontal, facilitando assim o controle do distúrbio metabólico (Engebretson, Kocher, 2013). Estudos demonstraram também que a inflamação subclínica e uma concentração sérica mais elevada de citocinas como IL-6, TNF- α além da Proteína C-Reativa (CRP) podem aumentar a resistência celular à insulina e diminuir a sua produção (Sjöholm, Nyström, 2006). Assim, o bom controle das condições periodontais por meio da terapia periodontal pode melhorar significativamente a qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus (Chapple, Genco, 2013). Entretanto, ainda não há um protocolo definido para o tratamento periodontal de indivíduos diabéticos. Terapias que reduzissem com mais eficácia os níveis inflamatórios periodontais para acelerarem o controle da glicemia teriam um impacto significativo na qualidade de vida dos diabéticos (Chapple, Genco, 2013)

A doença periodontal é caracterizada pela inflamação do tecido periodontal induzida pelo biofilme bacteriano e que leva à destruição dos tecidos periodontais e perda dos elementos dentais. O objetivo principal da terapia periodontal é a remoção do biofilme bacteriano supra e subgingival para que haja a redução do quadro

inflamatório periodontal, restabelecimento da homeostase do tecido e assim impedir a progressão da doença periodontal. A terapia de raspagem e alisamento radicular (RAR) é a modalidade terapêutica mais amplamente empregada e demonstra bons resultados. Mais recentemente o Debridamento Periodontal (DP) ultrassônico de boca toda foi proposto como alternativa à RAR (Kieser et al., 1990). Em um estudo comparando RAR e DP, Wennström e colaboradores avaliaram parâmetros clínicos periodontais e demonstraram que o DP é uma abordagem terapêutica inicial adequada para o tratamento da periodontite crônica (Wennström et al., 2005). No entanto, ambas as abordagens de terapia mecânica periodontal podem falhar em áreas de furca e bolsas complexas, por exemplo.

Desta forma, terapias coadjuvantes frequentemente são propostas para maximizar o resultado da terapia mecânica, tais como a utilização concomitante de agentes antimicrobianos tanto de forma local ou sistêmicos (Sgolastra et al., 2013a). Entretanto, o uso amplo e indiscriminado de antibióticos sistêmicos para o tratamento de infecções orofaríngeas tem levado à resistência bacteriana, resultando em grande dificuldade para o clínico no controle dessas infecções. Ainda, o uso de antimicrobianos sistêmicos apresenta limitações devido aos efeitos colaterais frequentemente relatados, como alergias, colites e interações com outros medicamentos, e ainda desenvolver resistência microbiana aos antibióticos (Feres et al., 2002).

A terapia fotodinâmica (PDT) foi recentemente proposta como terapia adjunta a RAR para tratamento de doença periodontal (Wilson et al., 1993). A PDT se baseia no princípio na ativação de uma substância fotossensibilizadora que é ativada pela luz laser de baixa intensidade. Quando sensibilizada, essa substância libera oxigênio e radicais livres que são citotóxicos e bactericidas para periodontopatógenos. A PDT já foi investigada como adjuvante à terapia

mecânica no tratamento de periodontite crônica, porém ainda com resultados controversos.

O uso de terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) foi também proposto como terapia adjuvante a RAR por reduzir a inflamação gengival e acelerar o reparo através do aumento na velocidade na síntese de colágeno, promoção da angiogênese e liberação de fatores de crescimento. Em decorrência dos efeitos positivos do LLLT, alguns estudos avaliaram os efeitos da LLLT como adjuvante à terapia de RAR no tratamento das doenças periodontais, sem que haja consenso sobre seus benefícios na literatura.

Em 2008, Nesse e colaboradores propuseram um método para realizar a classificação da periodontite baseado na quantidade de tecido periodontal inflamado (Nesse et al., 2008). A Área de Superfície Periodontal Inflamada (PISA) é calculada a partir de dados coletados na sondagem da bolsa periodontal em um exame clínico de rotina. O método se propõe a quantificar de forma mais acurada a inflamação presente na bolsa periodontal, permitindo que se encontre correlações entre a área periodontal inflamada e indicadores inflamatórios sistêmicos (Nesse et al., 2009). Entretanto, o método ainda é recente, sendo necessária sua validação em novos estudos, e ainda não foi utilizado para a quantificação da área inflamada após o tratamento periodontal.

Assim, o presente estudo teve o objetivo de comparar diferentes abordagens com laser de baixa intensidade como adjuvantes no tratamento de periodontite crônica em indivíduos diabéticos tipo 2 por meio de um ensaio clínico controlado randomizado de boca dividida com acompanhamento de seis meses.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Periodontite Crônica

As doenças periodontais são infecções iniciadas por microrganismos que colonizam a superfície dentária supra e subgingivalmente, formando o biofilme dentário. O acúmulo deste biofilme leva à gengivite induzida por placa, doença reversível, que, sem tratamento adequado, pode evoluir para a periodontite crônica. Esta, por sua vez, causa danos irreversíveis ao periodonto, como a perda de inserção e a perda de tecido ósseo, podendo levar à perda de elementos dentais. É uma doença bastante prevalente, sendo que sua forma severa acomete cerca de 10-15% da população adulta (Preshaw et al., 2011).

No final do século XIX, a doença que hoje é conhecida como periodontite era clinicamente caracterizada como uma destruição progressiva lenta do periodonto devido ao acúmulo de “depósitos limosos” sobre os dentes (Armitage, Cullinan, 2010). Durante grande parte do século XX, esta forma de periodontite passou a ser considerada uma doença inflamatória associada a irritantes locais e à formação de placa bacteriana na superfície dentária (Armitage, 2002). Este conceito prevalece até os dias de hoje.

A partir de estudos com culturas de microrganismos e, mais recentemente, estudos moleculares de identificação bacteriana, foram identificadas mais de 700 espécies no meio bucal, sendo 400 destas espécies encontradas na bolsa periodontal (Paster et al., 2001). No entanto, sabemos que somente a presença contínua de bactérias na superfície dentária não é suficiente para levar à perda de tecido de suporte periodontal (Socransky, Haffajee, 2005). Produtos da microbiota subgingival causam danos diretos e indiretos ao hospedeiro, através da

ativação da resposta inflamatória e imune, levando à destruição dos tecidos periodontais. Assim, a periodontite é uma doença multifatorial e a interação hospedeiro-parasita é determinante para o estabelecimento da doença (Bartold, Van Dyke, 2013).

A partir do Workshop Internacional para a Classificação de Doenças e Condições Periodontais, realizado em 1999, a doença periodontal de progressão moderada, anteriormente chamada de “periodontite do adulto”, passou a chamar-se “periodontite crônica”. A mudança da nomenclatura foi proposta devido à ocorrência desta doença em indivíduos não-adultos, não sendo apropriado, portanto, associá-la a uma faixa etária específica. Tradicionalmente esta forma da doença periodontal é caracterizada como uma doença de progressão lenta (Brown, Løe, 1993). Entretanto, há estudos que mostram que alguns pacientes exibem curtos períodos de progressão rápida (Socransky et al., 1984; Jeffcoat, Reddy, 1991).

Ainda de acordo com o Sistema de Classificação das Doenças e Condições Periodontais de 1999, há duas formas de periodontite crônica: localizada e generalizada. Ambas são consideradas expressões clínicas da mesma doença. Nas duas, há sinais semelhantes de inflamação (vermelhidão, inchaço, sangramento à sondagem), associados a depósitos de placa e cálculo. Em ambas as expressões da doença também se observa taxas lentas de progressão, maior prevalência em certos grupos populacionais e associação a fatores ambientais. Exceto por uma tendência à simetria bilateral (Mombelli, Meier, 2001), não há um padrão de destruição para a periodontite crônica. Além disso, parece não haver diferenças notáveis microbiológicas ou histopatológicas entre as formas localizada e generalizada da periodontite crônica.

A progressão das doenças periodontais é afetada pela efetividade de hábitos de higiene, pelo acesso a cuidados odontológicos, pela susceptibilidade genética a infecções periodontais, por algumas

doenças sistêmicas e por modificadores da resposta do hospedeiro. Diversos estudos longitudinais mostraram que há uma tendência do aumento da progressão da periodontite com a idade (Løe et al., 1978; Albandar et al., 1986; Axelsson, Lindhe, 1981; Papapanou et al., 1989). Nos estudos já realizados a respeito da história natural da periodontite crônica, observou-se que a doença progride 0,2mm por ano (média de profundidade de sondagem de boca toda) (Løe et al., 1978; Lindhe et al., 1983; Løe et al., 1986; Papapanou et al., 1989; Brown, Løe, 1993).

A terapia mecânica periodontal é o tratamento padrão ouro para o controle da periodontite. A instrumentação subgengival é um método eficiente e seguro para a diminuição da profundidade de sondagem e o fechamento de bolsas periodontais. A raspagem e aplainamento radicular é a abordagem mais antiga e conhecida. É realizada através de instrumentos manuais e tem como objetivos a remoção de biofilme e cálculo e o aplainamento das superfícies radiculares.

Nyman e colaboradores investigaram a necessidade da remoção de cálculo e de cemento infectado das superfícies radiculares (Nyman et al., 1986, 1988). No primeiro estudo, realizado em cães, verificaram que a saúde periodontal era reestabelecida após a remoção de biofilme somente, sem a realização da remoção do cálculo e do aplainamento radicular. No estudo seguinte, em humanos, realizaram uma cuidadosa remoção de biofilme e cálculo, sem que o cemento “infectado” fosse removido, e, da mesma forma, verificaram que o tratamento era satisfatório para o controle da periodontite.

A partir desses estudos, novas abordagens para a terapia mecânica periodontal foram propostas. Em 1990, Smart e colaboradores propuseram o Debridamento Periodontal Ultrassônico de boca toda (Smart et al., 1990). Esta terapia consiste em uma sessão de instrumentação subgengival ultrassônica de todas as bolsas periodontais com leve pressão, para a preservação do cemento. Quirynen e

colaboradores, em 1995, propuseram a combinação de duas sessões de Raspagem e Aplainamento Radicular realizadas em um período de 24h e a desinfecção de todo o meio bucal com clorexidina (Quirynen et al., 1995). Em uma revisão sistemática (Lang et al., 2008), as três abordagens apresentaram resultados bastante semelhantes em relação a parâmetros clínicos e microbiológicos, concluindo-se que todas são adequadas para o tratamento da periodontite crônica, devendo ser considerada a preferência do paciente, a habilidade e a experiência do clínico e o custo-benefício do tratamento escolhido.

2.2 Diabetes Mellitus e Periodontite Crônica

Diabetes mellitus é um conjunto de desordens metabólicas caracterizadas pela hiperglicemia. As formas mais comuns da doença são diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional.

Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) é uma condição em que ocorre falha na produção da insulina como resultado de uma destruição autoimune das células- β do pâncreas. A susceptibilidade genética é o maior fator de risco para o diabetes tipo 1 e o desenvolvimento da doença nos indivíduos susceptíveis parece ser gatilhado por fatores ambientais, como infecções virais e dieta. O aparecimento da doença ocorre na infância ou na adolescência. O DMT1 representa cerca de 5-10% de todos os casos de diabetes, porém corresponde a 90% dos casos de diabetes entre crianças e jovens adultos até 25 anos.

O diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) resulta da resistência à insulina; ou seja, há uma redução na resposta celular à insulina, levando a uma redução na capacidade de transferir glicose da circulação sanguínea para o interior das células, o que leva à hiperglicemia. Nos estágios iniciais, a secreção de insulina pelas células- β do pâncreas pode

ser normal, mas ela pode diminuir com o tempo, levando a deficiência e resistência à insulina. DMT2 corresponde a 90-95% dos casos de diabetes e está relacionada com fatores ligados ao estilo de vida, como sobrepeso/obesidade e falta de atividade física, bem como a fatores genéticos. O tratamento de DMT2 envolve uma combinação em mudanças no estilo de vida, perda de peso, dieta, hipoglicêmicos orais e, nos casos severos, injeção de insulina. A idade de início da doença costumava ser considerada entre 40 e 50 anos, porém, mais recentemente, casos em grupos mais jovens têm sido identificados.

O diabetes gestacional ocorre em mulheres que não possuem histórico de diabetes e apresentam hiperglicemia durante a gestação. Ela se caracteriza pela redução da secreção de insulina e pela resistência à insulina. Os níveis glicêmicos geralmente retornam ao normal após a gestação, entretanto algumas mulheres passam a ter DMT2 após a gestação.

O nível do controle glicêmico é obtido através da mensuração da hemoglobina glicada (HbA1c) no sangue, que corresponde à quantidade de hemoglobina no sangue que se tornou glicada, ou seja, quimicamente ligada à glicose. O tempo de vida da hemoglobina é de cerca de três meses. Desta forma, a mensuração da HbA1c indica o nível do controle glicêmico durante esse período. Um indivíduo não-diabético geralmente apresenta HbA1c próxima a 5,5%. Um indivíduo diabético com bom controle glicêmico apresenta HbA1c $\leq 7\%$. Assim, HbA1c $>8\%$ indica um controle glicêmico ruim (Casanova et al., 2014).

As complicações decorrentes do diabetes ocorrem devido à hiperglicemia que caracteriza a doença. O diabetes mellitus tem um impacto negativo no funcionamento de diversos órgãos e no estado de diferentes doenças, como doenças cardiovasculares, doenças renais, doenças vasculares periféricas, retinopatias, neuropatias e doenças periodontais.

Estudos epidemiológicos mostram que o diabetes está associado a um risco aumentado de periodontite. A maior parte dos estudos está focada em DMT2, mas DMT1 parece ter o mesmo efeito no risco de periodontite. A magnitude do aumento do risco de periodontite está relacionada com o controle glicêmico, assim como em outras complicações do diabetes. Assim, indivíduos com $HbA1c \leq 7\%$ parecem não ter aumento no risco de desenvolvimento de periodontite. No entanto, o risco aumenta exponencialmente conforme o controle glicêmico piora. De um modo geral, o risco de desenvolver periodontite é de duas a três vezes maior em pacientes com diabetes (Mealey, Ocampo, 2007).

O diabetes aumenta a prevalência de periodontite, sua extensão e sua severidade. Alguns pacientes apresentam múltiplos abscessos ou podem apresentar condições orais relacionadas a medicamentos, como aumento gengival devido a bloqueadores de canais de cálcio e reação liquenóide à metformina em mucosa. Outras consequências clínicas são xerostomia e infecções por cândida (Preshaw et al., 2014).

Em 1996, Taylor e colaboradores realizaram um estudo na Comunidade Indígena do Rio Gila, uma população de nativos com alta prevalência de diabetes mellitus. Eles observaram que a periodontite avançada estava associada a um aumento no risco de controle glicêmico ruim ($HbA1c >9\%$), o que sugeriu que a periodontite poderia comprometer o controle do diabetes (Taylor et al., 1996). O impacto da periodontite sobre mortes e complicações cardiovasculares também foi investigado em uma comunidade indígena com DMT2. Neste estudo longitudinal os pesquisadores puderam estabelecer que o risco de morte por complicações cardiorrenais foi 3,2 vezes maior para indivíduos com periodontite avançada (Saremi et al., 2005).

O tratamento periodontal parece colaborar com o controle glicêmico em pacientes diabéticos. Uma revisão sistemática recente identificou redução de 0,4% na $HbA1c$ de pacientes diabéticos após o

tratamento periodontal não-cirúrgico (Simpson et al., 2010). Embora este valor pareça modesto, a diminuição da HbA1c leva a diminuição de riscos de complicações do diabetes. Além disso, o tratamento periodontal pode colaborar para o controle glicêmico sem os efeitos adversos de medicamentos para o tratamento do diabetes.

2.3 Terapia Fotodinâmica e Periodontite Crônica

A terapia fotodinâmica (PDT) foi recentemente proposta como terapia adjunta a RAR para tratamento de doença periodontal (Wilson et al., 1993). A PDT se baseia no princípio na ativação de uma substância fotossensibilizadora que é ativada pela luz laser com comprimento de onda específico. Quando sensibilizada, essa substância libera oxigênio e radicais livres que são citotóxicos e matam bactérias. Aplica-se a luz laser de baixa intensidade por meio de uma ponta de fibra óptica acoplada à saída da luz (comprimento de onda 600-660 nm) durante 60 segundos por dente.

Muitos estudos *in vitro* demonstraram que espécies periodontopatogênicas são susceptíveis à PDT em fase planctônica e em amostras de biofilmes utilizando-se os corantes azul de metileno e azul de toluidina (Bevilacqua et al., 2007; Williams et al., 2003; Zanin et al., 2005, 2006). Outros estudos, no entanto, demonstraram apenas uma destruição parcial de bactérias em amostras de placa, biofilmes monoespécies e biofilmes multiespécies. Fontana e colaboradores em 2009 avaliaram a susceptibilidade de bactérias derivadas da placa bacteriana de humanos no estado planctônico e no biofilme. Neste estudo, após a exposição de ambas as formas de agrupamentos bacterianos ao corante azul de metileno seguido da exposição à luz vermelha, observou-se que a PDT eliminou cerca de 63% das bactérias na fase planctônica, enquanto nos

biofilmes derivados da mesma amostra o efeito da PDT foi menor (31%). Estudos *in vivo* também foram realizados a fim de elucidar o efeito da PDT em meio bucal. Em alguns estudos (Komerik et al., 2003; de Almeida et al., 2008) observou-se uma diminuição significativa de periodonto patógenos e de periodontite em ratos com periodontite crônica induzida após a realização da PDT.

Estudos clínicos randomizados foram conduzidos a fim de comparar o debridamento mecânico com e sem a PDT como terapia adjuvante em pacientes com periodontite crônica. Alguns estudos observaram que há melhora nos parâmetros analisados quando a PDT é utilizada como terapia adicional (Andersen et al., 2007; Braun et al., 2008; Christodoulides et al., 2008; Chondros et al., 2009; Lulic et al., 2009) enquanto outros estudos relataram resultados semelhantes entre RAR combinado à PDT e somente RAR (Yilmaz et al., 2002; Polansky et al., 2009; Al-Zahrani et al., 2009; Ruhling et al., 2010).

O primeiro estudo clínico publicado com o objetivo de avaliar os benefícios adicionais da PDT em pacientes com periodontite crônica (Yilmaz et al., 2002) foi um estudo de boca dividida realizado em dez indivíduos. O debridamento ultrassônico de boca toda foi realizado em todos os sítios. Em seguida, o corante azul de metileno, em uma concentração de 50 $\mu\text{m}/\text{mL}$, foi bochechado e uma única aplicação de PDT foi realizada por sítio em quadrantes selecionados randomicamente. Os autores observaram que não houve benefícios adicionais da PDT como terapia adjuvante em relação a somente o debridamento por um período de acompanhamento de 32 dias. Em 2007, Andersen e colaboradores realizaram uma comparação entre terapia fotodinâmica, raspagem e aplainamento radicular (RAR) e a combinação de ambas as terapias. Trinta e três pacientes com periodontite crônica de moderada a severa foram alocados em três grupos recebendo uma das terapias (PDT ou RAR) ou a combinação das duas. A PDT foi realizada segundo o seguinte protocolo: O corante azul de metileno (concentração 50 $\mu\text{m}/\text{mL}$)

foi aplicado dentro das bolsas por 60 s, seguido da exposição à luz (670 nm) a 50 mW do laser de diodo por 60 s. Os pacientes foram examinados no baseline, 6 e 12 semanas. Os parâmetros clínicos analisados foram sangramento à sondagem (SS), nível clínico de inserção (NIC) e profundidade de sondagem (PS). Os autores relataram que a combinação de RAR e PDT levou a melhores resultados nos parâmetros clínicos analisados quando comparada à PDT e à RAR somente em um período de acompanhamento de 12 semanas. Lulic et al., 2009, também observaram resultados significativamente melhores nos parâmetros clínicos para a combinação de RAR e PDT em relação a somente RAR. Neste estudo, dez pacientes em terapia de suporte com 70 bolsas residuais ($PS \geq 5\text{mm}$) foram randomizados e alocados em dois grupos, sendo que o grupo teste (RAR + PDT) recebeu a terapia adicional de PDT em um protocolo de cinco aplicações por um período de duas semanas. Resultados superiores em relação à PS foram observados no grupo teste ($-0,67 \pm 0,34\text{ mm}$) em relação ao controle ($-0,04 \pm 0,33\text{ mm}$) após 6 meses. Um aumento significativo no NIC foi observado no grupo teste ($+0,52 \pm 0,31\text{ mm}$), o que não foi observado em relação ao controle ($-0,27 \pm 0,52\text{mm}$). O SS diminuiu expressivamente no grupo teste (97% - 77%), o que não ocorreu no grupo controle (84% - 87%). Este estudo concluiu que aplicações repetidas de PDT foram mais eficientes para o tratamento de bolsas residuais e que os melhores resultados foram apresentados aos 6 meses de acompanhamento.

Em pacientes diabéticos há apenas dois estudos clínicos avaliando a eficácia do PDT como terapia periodontal adjuvante à RAR (Macedo et al., 2014 e Al-Zahrani et al., 2009). Nesses estudos, foram feitas avaliações clínicas e sistêmicas da HbA1C, porém as terapias aplicadas envolveram também o uso de antibióticos sistêmicos e os autores não avaliaram a resposta imunoinflamatória dos indivíduos, a qual tem um papel fundamental no controle da doença.

2.4 Laser de Baixa Intensidade e Periodontite Crônica

A luz infravermelha é altamente absorvida e apresenta efeitos terapêuticos ímpares em comprimento de onda (500-1100nm) e potência (10-90mW) adequados. Sua ação estimula o metabolismo celular, mostrando ter efeito no reparo tecidual. A terapia com laser de baixa intensidade se mostrou eficiente no reparo tecidual de ratos diabéticos e no estímulo de fibroblastos em células afetadas pelo diabetes (Rabelo et al., 2006). O uso de terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) foi proposto como terapia adjuvante a RAR por reduzir a inflamação gengival acelerar o reparo através do aumento na velocidade na síntese de colágeno, promoção da angiogênese e liberação de fatores de crescimento.

Em um estudo clínico recente, Dukic e colaboradores (Dukic et al., 2013), avaliaram o efeito de múltiplas aplicações de LLLT após terapia de raspagem e alisamento radicular para tratamento de periodontite crônica. Os autores observaram que a associação de RAR e LLLT pode trazer benefícios na redução de profundidade de sondagem. No entanto, em uma revisão sistemática, Sgolastra et al., 2013 concluíram que os resultados sobre os possíveis efeitos benéficos da associação da LLLT com a terapia de RAR para o tratamento de periodontite ainda são controversos e que outros estudos mais bem delineados deveriam ser realizados para se elucidar esta hipótese. Obradovic e colaboradores fizeram uma avaliação histológica de sítios com doença periodontal em pacientes diabéticos após a aplicação de laser de baixa intensidade e observaram o desaparecimento do edema acompanhado de diminuição de vasos sanguíneos, formação de colágeno e homogeneização do estroma (Obranovic et al., 2012). No entanto, ainda não foram publicados

estudos clínicos comparando os efeitos do LLLT como terapia periodontal adjuvante em pacientes diabéticos.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste projeto foi avaliar a resposta do ponto de vista clínico periodontal de indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) após o debridamento periodontal associado ou não a PDT e a LLLT.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia do presente estudo segue as normas do novo CONSORT-STATEMENT de 2010 (Moher et al., 2010) para ensaios clínicos randomizados de parcelas subdivididas.

4.1 População alvo

Esta investigação foi elaborada como um estudo clínico controlado randomizado duplo cego de boca dividida com acompanhamento de seis meses. Este protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciência e Tecnologia – UNESP, de São José dos Campos (617.795). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pacientes após explicação sobre os procedimentos da pesquisa, seus benefícios e possíveis riscos. A população foi constituída de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada há mais de 5 anos e com diagnóstico de Periodontite Crônica Generalizada Avançada (Armitage, 1999) que serão recrutados no Instituto de Ciência e Tecnologia – UNESP, em São José dos Campos-SP.

4.2 Tamanho da amostra

Para este estudo, foi considerada uma amostra de 20 pacientes que obedeceram aos critérios pré-estabelecidos (inclusão e exclusão). Com esta amostra, o estudo teve um poder maior que 90% para detectar uma diferença de 1mm na redução da profundidade de sondagem entre os grupos.

4.3 Critérios

4.3.1 Critérios de inclusão:

- a) indivíduos acima de 35 anos portadores de DM2 diagnosticada há mais de cinco anos e HbA1c entre 6,5 e 9%;
- b) apresentar Periodontite Crônica Generalizada Avançada (Armitage, 1999) com pelo menos seis sítios com bolsa periodontal e perda de inserção acima 5mm e mais duas bolsas com perda de inserção acima de 6mm, sendo que pelo menos três bolsas localizadas em dentes monorradiculares e não adjacentes;
- c) concordar em participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a participação na pesquisa, após a explicação dos riscos e benefícios do estudo (Resolução nº196 de outubro de 1996 e o Código de Ética Profissional Odontológico – C.F.O. - 179/93).

4.3.2 Critérios de exclusão:

- a) pacientes com problemas sistêmicos (alterações cardiovasculares, discrasias sanguíneas, imunodeficiência, entre outras), que contraindiquem o procedimento periodontal;
- b) ter passado por tratamento periodontal nos últimos 12 meses;
- c) ter feito uso de antibióticos e anti-inflamatório nos últimos seis meses;
- d) ser fumante;
- e) estar em período de gestação ou lactante;
- f) fazer uso crônico de medicações que podem alterar a resposta dos tecidos periodontais.

4.3.3 Critérios de saída:

- a) pacientes que apresentaram DM descompensada, com HbA1c > 9%;
- b) pacientes que, por qualquer motivo, fizeram uso de antibióticos e anti-inflamatório durante o período do estudo;
- c) pacientes que voluntariamente decidiram abandonar a pesquisa.

4.4 Delineamento do estudo

Este foi um estudo clínico controlado randomizado triplo cego de boca dividida com acompanhamento de seis meses.

4.5 Terapia inicial

Todos os pacientes passaram por uma terapia inicial. Esta terapia consistiu na realização da adequação do meio bucal. Primeiramente os pacientes receberam informações sobre o seu estado periodontal e de como a periodontite crônica influencia o DM2. Em seguida, receberam instrução de higiene oral, raspagem de cálculo supragengival, profilaxia e polimento coronário. Então, todos os dentes condenados foram extraídos e os que necessitaram de tratamento endodôntico foram submetidos à primeira fase. Cavidades abertas foram escariadas e seladas com restauração provisória de ionômero de vidro e excessos de restaurações foram removidos.

4.6 Seleção dos sítios com doença periodontal

Após a fase inicial, foram selecionadas 3 bolsas periodontais com profundidade de sondagem e perda de inserção clínica $\geq 5\text{mm}$, não contíguas ou não adjacentes, em elementos monorradiculares que foram alocadas para receber um dos seguintes tratamentos:

- a) grupo Debridamento Periodontal (DP): debridamento periodontal ultrassônico (n=20);
- b) grupo Debridamento Periodontal ultrassônico associado à aplicação de terapia fotodinâmica (DP+PDT) (n=20);
- c) grupo Debridamento Periodontal ultrassônico associado à aplicação de bioestimulação tecidual com laser de baixa potência (DP+LLLT) (n=20).

4.7 Sequência de randomização, ocultamento e cegamento

A randomização foi feita da seguinte forma: uma sequência aleatória foi gerada em computador para alocar os sítios selecionados por paciente. Esta sequência foi colocada em envelopes pardos e opacos que foram selados e somente abertos no momento do procedimento por uma pessoa externa ao projeto (CFA). Essa medida de colocar o tratamento que cada sítio recebeu em um envelope opaco teve o objetivo de ocultar a sequência de randomização das pessoas responsáveis pelo recrutamento dos pacientes, pelo pesquisador responsável pelo tratamento e pelo pesquisador responsável pelas aferições dos parâmetros.

Além do ocultamento da randomização (*allocation concealment*), o pesquisador responsável pelo debridamento periodontal e o pesquisador responsável pelas medidas não sabiam qual tratamento cada grupo recebeu, caracterizando o cegamento do estudo. As medidas de randomização e ocultamento da randomização estão de acordo com as normas do CONSORT 2010 (Moher et al., 2010).

4.8 Tratamento

Após a randomização, todos os pacientes receberam Debridamento Periodontal. Para tal, foi realizada uma sessão de 1h em que os pacientes foram anestesiados e receberam debridamento periodontal ultrassônico (Cavitron – Dentsply EAU) em boca toda com pontas específicas para instrumentação subgengival (UI25KSF10S, Hu-Friedy). Todos os sítios apresentando doença periodontal foram instrumentados nesta sessão. Esta sessão de debridamento foi realizada por um operador treinado. Após a sessão de debridamento, os pacientes receberam o protocolo de PDT e LLLT em bolsas periodontais selecionadas randomicamente.

4.8.1 Protocolo de PDT

Após o debridamento periodontal, uma bolsa periodontal de cada paciente recebeu o protocolo de PDT para auxiliar na descontaminação dos sítios com doença. Para tal, uma bolsa com profundidade de sondagem ≥ 5 mm em cada paciente foi selecionada randomicamente e incluída na terapia com PDT. Após irrigação subgengival com solução salina para lavagem da bolsa, foi aplicado o fotossensibilizador (azul de metileno 10 mg/ml) no fundo da bolsa até que o mesmo chegasse até a entrada da bolsa. Após um minuto, a bolsa foi lavada com água e exposta ao laser de baixa potência (Thera Lase DMC – Brasil), com uma fibra óptica correspondente, de diâmetro de 600 μ m, que foi aplicada no fundo da bolsa. Foi utilizado um comprimento de onda de 660 nm, com potência de 60 mW e uma dose de 129 J/cm², durante um minuto.

4.8.2 Protocolo de LLLT

Após o debridamento periodontal, uma bolsa periodontal de cada paciente recebeu o protocolo de LLLT para auxiliar na bioestimulação no reparo tecidual. Para tal, uma bolsa com profundidade de sondagem ≥ 5 mm em cada paciente foi selecionada randomicamente e incluída na terapia com LLLT. A aplicação da LLLT foi realizada de acordo com o seguinte protocolo: a irradiação foi feita com um laser de diodo GaAlAs (Thera Lase - DMC® Brasil) de emissão contínua, com comprimento de onda de 660 nm, com ponteira de área de secção transversal de 0,04 cm². A potência utilizada foi de 30 mW. O tempo total de aplicação por sessão foi de 20 segundos. As aplicações foram realizadas pelo método pontual e em contato (para reduzir a reflexão) com a ponteira posicionada perpendicularmente ao tecido gengival dos sítios selecionados.

Portanto, todos os pacientes receberam debridamento periodontal em todos os sítios apresentando doença periodontal, PDT em uma bolsa periodontal com profundidade de sondagem ≥ 5 mm e LLLT em uma bolsa periodontal com profundidade de sondagem ≥ 5 mm, seguindo os protocolos descritos acima. Desta forma, avaliamos os efeitos locais de cada terapia, excluindo a variável correspondente à resposta do hospedeiro ao tratamento.

4.9 Avaliações

4.9.1 Medidas clínicas

Todas as medidas clínicas foram realizadas por um único pesquisador previamente calibrado para as medidas e que estava cego em relação ao tratamento recebido pelos pacientes (NCCS). A calibração do examinador foi feita da seguinte forma: o examinador mediu a Profundidade de Sondagem (PS) e o Nível Clínico de Inserção (NIC) de 10 pacientes duas vezes em um intervalo de 24 h. Em seguida, as medidas foram submetidas ao teste de correção intraclasse e o examinador foi julgado calibrado se uma concordância de 90 % nas medidas foi alcançada. Esse procedimento se repetiu até que o examinador atingisse esse índice.

As avaliações foram realizadas previamente ao tratamento (baseline), 30, 90 e 180 dias após o tratamento. Os seguintes parâmetros foram avaliados: 1. Profundidade de Sondagem (PS), medida do fundo da bolsa até a margem gengival realizada com sonda periodontal Carolina do Norte (UNC-Hu-Friedy); 2. Nível Clínico de Inserção (NIC), medida do fundo da bolsa até a junção cimento-esmalte; 3. Recessão Gengival (RG) medida da margem gengival até a junção cimento-esmalte; 4. Sangramento à Sondagem (SS); Índice Gengival (IG); Índice de Placa (IP).

4.9.2 Cálculo do PISA

O cálculo de PISA foi realizado em sete etapas:

- a) após preencher os valores do Nível Clínico de Inserção (NIC) em uma planilha de Excel desenvolvida e disponibilizada pelos autores do método de PISA (Nesse et al., 2008), o programa calculou a média de NIC para cada sítio;
- b) a média do NIC para cada sítio foi inserida em uma fórmula;
- c) após preencher os valores de Recessão Gengival (RG), o programa calculou a média de RG para cada sítio;
- d) a média de RG para cada sítio foi inserida em uma fórmula;
- e) a área obtida pela RG (área de recessão) foi subtraída da área obtida pelo NIC (área total), resultando na Área de Superfície Periodontal Epitelial (PESA);
- f) o valor de PESA para cada sítio foi multiplicado pelo número de sítios com resposta positiva para o Sangramento à Sondagem (SS), obtendo-se o valor de PISA;
- g) os valores de PISA para cada sítio foram comparados entre os diferentes tratamentos em baseline, 30, 90 e 180 dias.

4.9.3 Avaliação metabólica

Para realização na influência do tratamento periodontal no controle do diabetes foram feitos os exames de Hemoglobina Glicada e de Proteína C-Reativa no baseline e seis meses após a terapia. O exame foi solicitado para que o paciente o realizasse em sua UBS de referência.

4.9.4 OHIP

Um questionário a respeito do impacto da saúde bucal na qualidade de vida (OHIP-14, Slade 1997) foi preenchido pelos pacientes no baseline e após 180 dias do tratamento. Esta medida teve como objetivo investigar a influência do tratamento periodontal na qualidade de vida de pacientes diabéticos tipo 2.

4.9.5 Índice de massa corpórea (IMC)

O IMC foi calculado a partir da aferição do peso e da altura dos pacientes no baseline e após 180 dias do tratamento. Esta medida teve como objetivo avaliar a influência do sobrepeso e da obesidade no tratamento periodontal nesta amostra de pacientes com DM2.

4.10 Análise estatística

Foi utilizado o método estatístico *intention-to-treat*. Média e desvio padrão foram calculados para cada um dos parâmetros. A distribuição normal dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados das medidas clínicas foram analisados por teste de variância (medidas repetidas) para comparação inter e intragrupo. Os dados da análise metabólica, bem como o OHIP e o IMC também foram submetidos à análise de variância para comparação intragrupo.

5 RESULTADOS

Vinte pacientes participaram do estudo. Todos eles tiveram três bolsas com profundidade de sondagem e perda de inserção ≥ 5 mm selecionadas e randomizadas para receberem as três terapias investigadas pelo estudo. Um paciente foi perdido no follow-up. O conceito *intention-to-treat* foi aplicado e para os dados faltantes foi considerada a última observação realizada (*last observation carried forward*) (Gupta, 2011). Efeitos adversos, como desconforto, sensação de queimação e dor, relacionados ao laser não foram relatados pelos pacientes.

Os dados demográficos dos pacientes no baseline são apresentados na tabela 1. A tabela 2 mostra os resultados de HbA1c, Proteína C-Reativa, IMC e OHIP. Os parâmetros clínicos de boca toda são apresentados na tabela 3, expressos em média e desvio padrão.

No baseline não houve diferença estatisticamente significativa para os parâmetros clínicos das bolsas selecionadas ($p > 0,05$). As diferenças em PS, Redução da PS, NIC, ganho de NIC, RG, SS, porcentagem de bolsas ≥ 5 mm e porcentagem de bolsas com redução ≥ 2 mm estão na tabela 4 para os grupos DU e DU+PDT e na tabela 5 para os grupos DU e DU+LLLT. A tabela 6 e a tabela 7 mostram as mudanças do índice PISA expressas em média e desvio padrão.

Em comparação com o baseline, todos os tratamentos mostraram diferença estatisticamente significativa em relação a PS, NIC, RG, SS, bolsas ≥ 5 mm, bolsas com redução ≥ 2 mm e PISA em 30, 90 e 180 dias. Na comparação entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa para os parâmetros clínicos analisados, exceto pelo parâmetro RG. Houve diferença estatisticamente significativa em RG entre o grupo LLLT e o controle em 30, 90 e 180 dias ($p > 0,05$). Os valores observados em relação a RG estão detalhados na tabela 5.

Tabela 1-Dados demográficos no baseline

	BL
Idade	51,60 ± 10,05
Número de dentes	21,20 ± 4,51
Mulheres/Homens	15/5

Tabela 2-Indicadores de saúde geral no baseline e 180 dias

	BL	180	<i>p</i>
HbA1c (%)	8,03 ± 2,29	8,48 ± 2,14	0,6
Proteína C-Reativa (mg/dL)	1,04 ± 1,40	0,64 ± 0,36	0,9
IMC	28,03 ± 8,43	28,36 ± 5,26	0,7
OHIP	3,22	3,15	0,8

* Diferença estatisticamente significativa – Mann-Whitney Rank Sum Test

Tabela 3-Dados de boca toda dos pacientes incluídos no estudo (n=19)

	BL	30 dias	90 dias	180 dias
Média PS (mm)		4,06 ± 0,93 A	3,23 ± 0,55 B	3,16 ± 0,48 B
Redução da sondagem (mm) ΔPS			0,84 ± 0,86 A	0,91 ± 1,10 A
Média NIC (mm)		4,54 ± 1,28 A	3,96 ± 0,91 A	3,94 ± 1,02 A
Ganho de inserção (mm) ΔNIC			0,58 ± 1,33 A	0,60 ± 1,11 A
Índice gengival (%)		54 ± 25 A	18 ± 12 B	17 ± 7 B
Índice de placa (%)		69 ± 23 A	25 ± 17 B	22 ± 14 B
% Bolsas ≥ 5mm		34,14 ± 18,89 A	16,58 ± 12,94 B	15,55 ± 10,95 B
% Bolsas ≥ 7mm		12,52 ± 12 A	4,60 ± 5,40 B	3,53 ± 3,91 B

Letras maiúsculas diferentes – Diferença estatisticamente significativa entre os tempos – OneWay Anova

Tabela 4-Parâmetros clínicos dos grupos DU e DU+PDT

		DU	DU+PDT	<i>p</i>
Média de PS (mm)	BL	5,75 ± 0,91Aa	6,15 ± 1,27Aa	0,25
	30	3,68 ± 0,89Ab	4,11 ± 1,40Ab	0,10
	90	3,89 ± 0,99Ab	3,78 ± 1,61Ab	0,74
	180	3,47 ± 0,97Ab	3,71 ± 1,63Ab	0,25
Redução de PS (mm)	ΔPS	1,95 ± 1,42A	2,16 ± 1,28A	0,19
Média de NIC (mm)	BL	5,95 ± 1,03Aa	6,35 ± 1,27Aa	0,33
	30 dias	4,37 ± 1,60Ab	4,79 ± 2,00Ab	0,24
	90 dias	4,37 ± 1,42Ab	4,44 ± 1,90Ab	0,54
	180 dias	4,26 ± 1,30Ab	4,61 ± 1,92Ab	0,28
Ganho de inserção (mm)	ΔNIC	1,58 ± 1,40A	1,58 ± 1,28A	0,28
Média de RG (mm)	BL	0,15 ± 0,49Aa	0,20 ± 0,41Aa	0,87
	30 dias	0,68 ± 0,93Aa	0,68 ± 1,06Aa	0,99
	90 dias	0,63 ± 0,94Aa	0,66 ± 1,18Ab	0,41
	180 dias	0,79 ± 1,16Ab	0,90 ± 1,27Ab	0,78
SS (%)	BL	100Aa	100Aa	
	30 dias	37Ab	26Ab	0,76
	90 dias	37Ab	37Ab	
	180 dias	32Ab	47Ab	0,56
Bolsas com PS ≥5mm (%)	BL	100Aa	100Aa	
	30 dias	5,26Ab	21.05Ab	0,26
	90 dias	10,53Ab	21.05Aa	0,57
	180 dias	0Ab	15.09Ab	0,32
Bolsas com redução de PS ≥2mm (%)	30 dias	73,68Aa	68,42Aa	0,15
	90 dias	73,68Aa	73,68Aa	
	180 dias	73,68Aa	73,68Aa	

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferença estatisticamente significativa (Two-way Repeated Measures - ANOVA/Tukey test, *p* <0.05).

Tabela 5-Parâmetros clínicos dos grupos DU e DU+LLLT

		DU	DU+LLLT	<i>p</i>
Média PS (mm)	BL	5,75 ± 0,91Aa	6,50 ± 1,61Aa	0,08
	30 dias	3,64 ± 0,89Ab	4,34 ± 1,71Ab	0,12
	90 dias	3,80 ± 0,99Ab	4,45 ± 1,50Ab	0,15
	180 dias	3,43 ± 0,97Ab	4,08 ± 1,78Ab	0,15
Redução de PS (mm)	ΔPS	1,95 ± 1,42A	2,05 ± 2,20A	0,05
Média NIC (mm)	BL	5,90 ± 1,03Aa	6,55 ± 1,64Aa	0,19
	30 dias	4,32 ± 1,60Ab	4,60 ± 2,11Ab	0,59
	90 dias	4,32 ± 1,42Ab	4,71 ± 1,78Ab	0,46
	180 dias	4,26 ± 1,30Ab	4,44 ± 1,93Ab	0,66
Ganho de inserção (mm)	ΔNIC	1,58 ± 1,40A	1,75 ± 1,80A	0,51
Média RG (mm)	BL	0,15 ± 0,49Aa	0,05 ± 0,22Aa	0,66
	30 dias	0,68 ± 0,93Aa	0,26 ± 0,52Ba	0,04
	90 dias	0,52 ± 0,94Aa	0,26 ± 0,49Aa	0,28
	180 dias	0,78 ± 1,16Ab	0,37 ± 0,80Ba	0,04
SS (%)	BL	100Aa	100Aa	
	30 dias	37Ab	32Ab	0,08
	90 dias	37Ab	21Ab	0,14
	180 dias	32Ab	42Ab	0,11
Bolsas com PS ≥5mm (%)	BL	100Aa	100Aa	
	30 dias	5,26Ab	21,05Ab	0,26
	90 dias	10,53Ab	10,53Ab	
Bolsas com redução de PS ≥2 mm (%)	180 dias	0Ab	10,53Aa	0,17
	30 dias	73,68Aa	63,16Aa	0,17
	90 dias	73,68Aa	57,90Aa	0,26
	180 dias	73,68Aa	73,68Aa	

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferença estatisticamente significativa (Two-way Repeated Measures - ANOVA/Tukey test, *p* <0.05).

Tabela 6-Índice PISA dos grupos DU e DU+PDT

		DU	DU+PDT	<i>p</i>
	BL	34,93 ± 29,1Aa	42,70 ± 33,60Aa	0,19
PISA (mm ²)	30 dias	8,63 ± 10,8Ab	8.30 ± 11.10Ab	0,91
	90 dias	9,08 ± 10,6Ab	10.80 ± 10.30Ab	0,7
	180 dias	6,40 ± 8,22Ab	9.90 ± 11.35Ab	0,3

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferença estatisticamente significativa (Two-way Repeated Measures - ANOVA/Tukey test, *p* <0.05).

Tabela 7-Índice PISA dos grupos DU e DU+LLLLT

		DU	DU+LLLLT	<i>p</i>
	BL	34,93 ± 29,1Aa	47,53 ± 33,4Aa	0,03
PISA (mm ²)	30 dias	8,63 ± 10,8Ab	11,07 ± 16,8Ab	0,69
	90 dias	9,08 ± 10,6Ab	7,37 ± 6,95Ab	0,79
	180 dias	6,40 ± 8,22Ab	11,05 ± 11,0Ab	0,45

Letras diferentes (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferença estatisticamente significativa (Two-way Repeated Measures - ANOVA/Tukey test, *p* <0.05).

6 DISCUSSÃO

Ao que sabemos, este foi o primeiro estudo a investigar os efeitos clínicos da terapia adjunta de laser de baixa intensidade no tratamento de periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2. Ainda, este foi o primeiro estudo de boca dividida a comparar os efeitos da terapia fotodinâmica adjunta ao debridamento ultrassônico para o tratamento periodontal em pacientes diabéticos tipo 2.

6.1 Efeito da terapia fotodinâmica

Este estudo não encontrou diferença estatisticamente significativa nos parâmetros analisados na comparação entre o Grupo PDT com o Grupo Controle em nenhum dos tempos. Entretanto, na análise intragrupo houve diferença estatisticamente significativa. Estes resultados mostram que a aplicação adicional de PDT ao debridamento ultrassônico é uma modalidade eficiente para o tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2, porém não apresenta efeitos adicionais ao debridamento ultrassônico.

Os resultados do presente estudo estão de acordo com outros dois estudos que investigaram os efeitos da aplicação adicional de PDT à terapia mecânica periodontal em pacientes diabéticos tipo 2 (Al-Zahrani et al., 2009; Macedo et al., 2014). Em ambos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na redução de PS, no ganho de NIC e em nenhum dos demais parâmetros clínicos periodontais investigados com *follow-up* de 90 dias. Talvez estes resultados indiquem que a descontaminação adicional de bolsas moderadas não se faz necessária quando a terapia mecânica periodontal

por si só já alcança resultados favoráveis. Entretanto, alguns estudos encontraram diferença estatisticamente significativa quando compararam as mesmas terapias em indivíduos normoglicêmicos (Betsy et al., 2014; Sigusch et al., 2010; Braun et al., 2008). Esta variação pode ser atribuída às diferenças entre os grupos de pacientes e bolsas periodontais e aos desenhos dos estudos.

6.2 Efeito da terapia com laser de baixa intensidade

Da mesma forma, houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos no grupo que recebeu aplicação adicional de LLLT, mostrando que esta também é uma abordagem adequada para o tratamento da periodontite crônica em diabéticos. Em relação às diferenças entre grupos, este estudo encontrou estatisticamente significativa no parâmetro recessão gengival no grupo que recebeu a aplicação adicional de LLLT em 30, 90 e 180 dias.

Os resultados deste estudo sugerem que a terapia com laser de baixa intensidade pode diminuir a recessão gengival nas bolsas que recebem terapia periodontal mecânica. Este resultado se deve a ação do laser de baixa intensidade no estímulo do metabolismo de fibroblastos, que aumentam a síntese de colágeno, promovendo melhor reparo tecidual. Estes resultados estão de acordo com os achados histológicos em pacientes diabéticos que receberam aplicação adicional de LLLT à terapia periodontal mecânica (Obranovic et al., 2013) e com diversos estudos clínicos que avaliaram o reparo do tecido periodontal com o uso de LLLT (Fernandes-Dias et al., 2015; Dukic et al., 2013; Makhoul et al., 2012; Aykol et al., 2011;) A recessão gengival é considerada um efeito adverso da instrumentação subgengival, podendo gerar queixas estéticas e sensibilidade pelos pacientes. A aplicação adicional de LLLT pode ser

uma forma eficiente de diminuir esta consequência indesejada do tratamento periodontal.

6.3 Índice PISA

O índice PISA foi proposto como uma maneira de quantificar a área de superfície inflamada em sítios afetados pela doença periodontal. O cálculo deste índice sugere uma forma mais precisa de se estimar o dano causado ao periodonto, visto que há variações anatômicas nas raízes dentárias que alteram a área de superfície radicular. Apesar do método ter sido publicado e demonstrado como um método eficiente e de fácil aplicação, ainda não há estudos clínicos randomizados que o utilizaram para comparar diferentes abordagens terapêuticas periodontais.

Neste estudo pudemos utilizar o cálculo do PISA para quantificar a periodontite crônica, comparando-o entre os grupos e entre os diferentes tempos de acompanhamento. Pudemos compará-lo a PS, NIC e RG e observamos que seu resultado concorda com os parâmetros clínicos periodontais consagrados. O PISA mostrou diferença estatisticamente significativa entre os tempos, mas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como os demais parâmetros clínicos periodontais. Desta forma, este estudo colaborou com a validação de um novo método para auxiliar na classificação de doenças periodontais. Os dados referentes ao índice PISA podem ser observados na tabela 6 e na tabela 7.

6.4 Controle do biofilme

Um bom controle do biofilme, o fator iniciador das doenças periodontais, é um importante requisito para o sucesso de terapias periodontais. Neste estudo pudemos observar que o Índice de Placa teve uma redução significativa após o início do tratamento periodontal e se manteve baixo durante todo o tratamento. Os dados referentes ao Índice Gengival acompanham o Índice de Placa, mostrando que houve uma diminuição da inflamação decorrente do tratamento periodontal. Estes resultados puderam ser alcançados devido à Orientação em Higiene Bucal realizada no início da fase de adequação do meio bucal e puderam ser mantidos em consequência da conscientização e do comprometimento dos pacientes, bem como de consultas mensais para controle de biofilme por meio de profilaxia e de reforços a respeito da higiene bucal. Estes dados podem ser observados na tabela 3.

6.5 Pontos fortes e fracos do estudo

Um estudo controlado randomizado de boca dividida foi adotado para avaliar os efeitos adicionais de PDT e LLLT ao debridamento ultrassônico no tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2. Este modelo foi adotado para que as diferenças referentes à resposta do hospedeiro fossem minimizadas entre os grupos, o que é bastante relevante ao se tratar de pacientes diabéticos, pois estes podem apresentar variações metabólicas com impacto no tecido periodontal que não podem ser controlados pelo periodontista (alteração de medicação, mudanças na dieta, ganho/perda de peso, etc.).

Nosso estudo pode demonstrar diferença estatisticamente significativa na recessão gengival, uma informação nova para a literatura, que pode significar a diminuição de um efeito adverso importante do tratamento periodontal e levar a melhores resultados para o paciente. O estudo demonstrou ainda que as três abordagens investigadas foram eficientes para o tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2, com redução estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos analisados.

Para monitorar condições sistêmicas que pudessem influenciar no diabetes e, conseqüentemente, na periodontite crônica, dados referentes a HbA1c, Proteína C-Reativa e IMC foram coletados e analisados no BL e 180 dias para cada paciente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos, não havendo, portanto, comprometimento dos parâmetros periodontais devido ao curso do diabetes.

Uma limitação do estudo é o fato de ambas as terapias investigadas (PDT e LLLT) apresentarem uma grande quantidade de diferentes protocolos na literatura, com variação no tipo de laser, parâmetros do laser (comprimento de onda, dose e fluência), protocolos de aplicação da terapia e, no caso de PDT, diferentes corantes fotossensibilizadores. Novos estudos devem ser realizados para que se estabeleça o protocolo mais adequado na aplicação de PDT e de LLLT como terapias adjuntas ao debridamento ultrassônico periodontal no tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2.

7 CONCLUSÃO

Dentro das limitações deste estudo podemos concluir que o Debridamento Ultrassônico de boca toda, bem como a aplicação adjunta da Terapia Fotodinâmica e a aplicação adjunta da Terapia com Laser de Baixa Intensidade são eficientes para o tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2. A utilização adicional de LLLT parece ter efeitos sobre a recessão gengival, podendo esta ser uma justificativa importante para sua aplicação no tratamento periodontal. O índice PISA apresenta resultados compatíveis com os resultados apresentados por parâmetros clínicos periodontais, sugerindo que esse índice possa ser utilizado para a quantificação da doença periodontal. Novos estudos são necessários para estabelecer protocolos de aplicação de terapias com laser de baixa intensidade.

8 REFERÊNCIAS*

Albandar JM, Rise J, Gjermo P, Johansen JR. Radiographic quantification of alveolar bone level changes. A 2-year longitudinal study in man. *J Clin Periodontol*. 1986Mar;13(3):195-200.

Al-Zahrani MS, Bamshmous SO, Alhassani AA, Al-Sherbini MM. Short-term effects of photodynamic therapy on periodontal status and glycemic control of patients with diabetes. *J Periodontol*. 2009Oct;80(10):1568-73. doi: 10.1902/jop.2009.090206

Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent*. 2007;18(2):34-8.

Armitage GC. Classifying periodontal diseases – a long-standing dilemma. *Periodontol 2000*. 2002;30(1):9-23.

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

Axelsson P, Lindhe J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *J Clin Periodontol*. 1981Jun;8(3):239-48.

Aykol G, Baser U, Maden I, Kazak Z, Onan U, Tanrikulu-Kucuk S, Ademoglu E, Issever H, Yalcin F. The effect of low-level laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *J Periodontol*. 2011Mar;82(3):481-8. doi: 10.1902/jop.2010.100195.

Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013Jun;62(1):203-17. doi: 10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x

Betsy J, Prasanth CS, Baiju KV, Prasanthila J, Subhash N. Effect of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014Jun;41(6):573-81.

Bevilacqua IM, Nicolau RA, Khouri S, Brugnera A, Teodoro GR, Zângaro RA, et al. The impact of photodynamic therapy on the viability of *Streptococcus mutans* in a planktonic culture. *Photomed Laser Surg*. 2007Dec;25(6):513-8.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 20 ago 2013; acesso em 25 out 2014]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008Oct;35(10):877-84. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01303.x.

Brown LJ, L e H. Prevalence, extent severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 1993Jun;2:57-71.

Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J*. 2014Oct;217(8):433-7. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.907.

Chapple IL, Genco R, Working Group 2 of the joint EAP/AAP workshop [corporate author]. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013Apr;84(4 Suppl):S106-12. doi: 10.1902/jop.2013.1340011.

Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, R ssler R, Gutknecht N, Sculean A. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2009Sep;24(5):681-8. doi: 10.1007/s10103-008-0565-z.

Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, R ssler R, et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2008Sep;79(9):1638-44. doi: 10.1902/jop.2008.070652.

de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Oshiiwa M, Garcia VG. In vivo effect of photodynamic therapy on periodontal bone loss in dental furcations. *J Periodontol*. 2008Jun;79(6):1081-8. doi: 10.1902/jop.2008.070456.

Dukić W, Bago I, Aurer A, Roguljić M. Clinical effectiveness of diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical study. *J Periodontol*. 2013Aug;84(8):1111-7. doi: 10.1902/jop.2012.110708.

Engbretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2013Apr;84(4 Suppl):S153-69. doi: 10.1111/jcpe.12084.

Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*. 2002Aug;29(8):724-35.

Fernandes-Dias SB, de Marco AC, Santamaria Júnior M, Kerbauy WD, Jardini MAN, Santamaria MP. Connective tissue graft associated or not with low laser therapy to treat gingival recession: randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2015Jan;42(1):54-61. doi: 10.1111/jcpe.12328.

Fontana CR, Abernethy AD, Som S, Ruggiero K, Doucette S, Marcantonio RC, Boussios Cl, Kent R, Goodson JM, Tanner AC, Soukus NS. The antibacterial effect of photodynamic therapy in dental plaque-derived biofilms. *J Periodontal Res*. 2009;44(6):751-9. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01187.x.

Gupta SK. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res*. 2011Jul;2(3):109-12. doi: 10.4103/2229-3485.83221.

Jeffcoat MK, Reddy MS. Progression of probing attachment loss in adult periodontitis. *J Periodontol*. 1991Mar;62(3):185-9.

Kömerik N, Nakanishi H, MacRobert AJ, Henderson B, Speight P, Wilson M. In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003Mar;47(3):932-40.

Lang NP, Tan WC, Krähenmann MA, Zwahlen M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2008Sep;35(8):8-21. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01257.x.

Lindhe J, Haffajee AD, Socransky SS. Progression of periodontal disease in adult subjects in the absence of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1983Jul;10(4):433-42.

Löe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993Jan;16(1):329-34.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Morrison E. Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate or no loss of attachment in Sri Lanka laborers 14 to 46 years of age. *J Clin Periodontol*. 1986May;13:431-40.

Löe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. Tooth mortality rates before 40 years of age. *J Periodontal Res*. 1978Nov;13(6):563-72.

Lulic M, Leiggener Görög I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2009Aug;36(8):661-6.

Macedo GeO, Novaes AB, Souza SL, Taba M, Palioto DB, Grisi MF. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2014May;29(3):881-6.

Makhlouf M, Dahaba MM, Tunér J, Eissa SA, Harhash TA. Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg*. 2012Mar;30(3):160-6. doi: 10.1089/pho.2011.3069.

Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2007;44:127-53.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*. 2012;10(1):28-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.004.

Mombelli A, Meier C. On the symmetry of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2001Aug;28(8):741-5.

Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol*. 2008Aug;35(8):668-73.

Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU, de Brabander EC, et al. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol*. 2009Apr;36(4):295-300.

Nyman S, Sarhed G, Ericsson I, Gottlow J, Karring T. Role of "diseased" root cementum in healing following treatment of periodontal disease. An experimental study in dog. *J Periodontal Res*. 1986Sep;21(5):496-503.

Nyman S, Westfelt E, Sarhed G, Karring T. Role of "diseased" root cementum in healing following treatment of periodontal disease. A clinical study. *J Clin Periodontol*. 1988Aug;15(7):464-8.

Obradović R, Kesić L, Mihailović D, Antić S, Jovanović G, Petrović A, et al. A histological evaluation of a low-level laser therapy as an adjunct to

periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Lasers Med Sci.* 2013Jan;28(1):19-24.

Obradović R, Kesić L, Mihailović D, Jovanović G, Antić S, Brkić Z. Low-level lasers as an adjunct in periodontal therapy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2012Sep;14(9):799-803.

Papapanou PN, Wennström JL, Gröndahl K. A 10-year retrospective study of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol.* 1989Aug;16(7):403-11.

Paster BJ, Bosches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol.* 2001Jun;183:3770-83.

Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009Jul;36(7):575-80.

Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011Mar;38 Suppl 11:60-84.

Quyrinen M, Bollen CM, Vandekerckhove BN, Dekeyser C, Papaioannou W, Eyssen H. Full- vs. partial-mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short-term clinical and microbiological observations. *J Den Res.* 1995Aug;74(8):1459-67.

Rabelo SB, Villaverde AB, Nicolau R, Salgado MC, Melo Mda S, Pacheco MT. Comparison between wound healing in induced diabetic and nondiabetic rats after low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 2006Aug;24(4):474-9.

Rühling A, Fanghänel J, Houshmand M, Kuhr A, Meisel P, Schwahn C, et al. Photodynamic therapy of persistent pockets in maintenance patients-a clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010Dec;14(6):637-44.

Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, et al. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005Jan;28(1):27-32.

Schmict MI, Duncan BB, Haffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RMSV. Prevalência de diabetes e hipertensão no Brasil baseada em inquérito de morbidade auto-referida, Brasil, 2006. *Rev Saúde Pública* 2009;43(Suppl 2):74-82.

Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013May;40(5):514-26.

Sgolastra F, Severino M, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of diode laser as adjunctive therapy to scaling root planning in the treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2013Sep;28(5):1393-402.

Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Stevenson B, Furness S, Iheozor-Ejiofor Z. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015Nov;11:CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub3.

Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006Jan-Feb;22(1):4-10.

Smart GJ, Wilson M, Davies EH, Kieser JB. The assessment of ultrasonic root surface debridement by determination of residual endotoxin levels. *J Clin Periodontol*. 1990Mar;17(3):174-8.

Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1984Jan;11(1):21-32.

Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38:135-87.

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996Oct; 67(10Suppl):1085-93.

Wennström JL, Tomasi C, Bertelle A, Dellasega E. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005Aug;32(8):851-9.

Williams JA, Pearson GJ, Colles MJ, Wilson M. The effect of variable energy input from a novel light source on the photoactivated bactericidal action of toluidine blue O on *Streptococcus Mutans*. *Caries Res*. 2003;37May-Jun(3):190-3.

Wilson M, Dobson J, Sarkar S. Sensitization of periodontopathogenic bacteria to killing by light from a low-power laser. *Oral Microbiol Immunol.* 1993Jun;8(3):182-7.

Yilmaz S, Kuru B, Kuru L, Noyan U, Argun D, Kadir T. Effect of gallium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study. *Lasers Surg Med.* 2002;30(1):60-6.

Zanin IC, Gonçalves RB, Junior AB, Hope CK, Pratten J. Susceptibility of *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study. *J Antimicrob Chemother.* 2005Aug;56(2):324-30.

Zanin IC, Lobo MM, Rodrigues LK, Pimenta LA, Höfling JF, Gonçalves RB. Photosensitization of in vitro biofilms by toluidine blue O combined with a light-emitting diode. *Eur J Oral Sci.* 2006Feb;114(1):64-9.

World Health Organization. Media Centre. Diabetes [Internet]. Geneva:WHO;2011[acessado em Ago 2013].[Fact sheet nº312]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.

ANEXO A – Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO DE CIÊNCIA E
TECNOLOGIA CAMPUS SÃO
JOSÉ DOS CAMPOS - UNESP

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Estudo de diferentes terapias em indivíduos diabéticos e portadores de doenças periodontais: estudo controlado randomizado.

Pesquisador: Nidia Cristina Castro dos Santos

Versão: 1

CAAE: 28968714.7.0000.0077

Instituição Proponente: Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos - UNESP

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 021162/2014

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Endereço: Av.Engº Francisco José Longo 777

Bairro: Jardim São Dimas **CEP:** 12.245-000

UF: SP **Município:** SAO JOSE DOS CAMPOS

Telefone: (12)3947-9078 **Fax:** (12)3947-9010 **E-mail:** ceph@fosjc.unesp.br