



UNESP

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

MARINA MÓDOLO CLÁUDIO

**Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana
(aPDT) em múltiplas sessões no tratamento da
periodontite em pacientes diabéticos tipo 2: estudo
clínico controlado randomizado.**

ARAÇATUBA – SP

2018



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

UNESP

MARINA MÓDOLO CLÁUDIO

Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) em múltiplas sessões no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos tipo 2: estudo clínico controlado randomizado.

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP, para a obtenção do Título de MESTRE EM ODONTOLOGIA (Área de Periodontia).

Orientadora: Profa. Adj. Letícia Helena Theodoro

Co-orientador: Professor Titular Valdir Gouveia Garcia

ARAÇATUBA – SP

2018

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Cláudio, Marina Módolo.

C615e Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) em múltiplas sessões no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos tipo 2 : estudo clínico controlado randomizado / Marina Módolo Cláudio. – Araçatuba, 2018
65 f. : il.; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba

Orientadora: Profa. Leticia Helena Theodoro

Coorientador: Prof. Valdir Gouveia Garcia

1. Diabetes melito tipo 2 2. Periodontite 3. Raspagem dentária 4. Fotoquimioterapia I. T.

Black D6

CDD 617.64

Claudio Hideo Matsumoto

CRB-8/5550

Dedicatória

Dedico este trabalho de dissertação de mestrado aos meus pais, que sempre me apoiaram e me incentivaram a alçar voo para alcançar meus sonhos. O amor pelo que fazemos é fundamental para que tudo tenha sentido. Obrigada por tudo!

Agradecimentos Especiais

Agradeço a Deus por toda força e graça para chegar até aqui, mesmo frente a momentos difíceis. Ele me fez forte e perseverante. Sou grata a tudo que tenho e sou.

Agradeço à minha mãe **Fátima Aparecida Módolo Cláudio** e ao meu pai **Welton Márcio Cláudio**, que desde o primeiro instante da minha vida acreditaram em mim e me amaram da forma mais incondicional que se pode amar. Obrigada pelo amor, exemplo, carinho, paciência e força. Vocês são meu maior tesouro, meu maior orgulho e inspiração.

Agradeço ao meu namorado e futuro noivo **Renan Guarnieri**, que com todo amor me apoiou e me fortaleceu. Seu companheirismo e carinho foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Agradeço aos meus avós por toda bagagem de vida que me passaram e momentos felizes que vivemos. Agradeço a toda minha família, meus tios e primos, pelo apoio fundamental durante minha vida.

Agradeço ao meu padrinho, **Antonio Alberto Zambom**, e à minha madrinha, **Izabel Keiko Zambom**, por todo apoio, incentivo e exemplo. Sou eternamente grata ao amor e cuidado de vocês. Se hoje estou aqui, foi graças a cada conversa que tivemos, em que o senhor me mostrou que devemos nos esforçar sempre para sermos os melhores profissionais e seres humanos que podemos ser.

Agradeço à **Marta Nuernberg**, a grande amiga que a pós-graduação me deu. Nos melhores e piores momentos ela sempre esteve ao meu lado. Tenho imensa admiração por ela, pelo exemplo de humanidade, dedicação e humildade que é. Levarei você comigo para sempre!

Agradecimentos

Agradeço em especial minha orientadora, professora **Leticia Helena Theodoro** por toda atenção, suporte e conhecimento que me passou durante o curso de mestrado. Tenho certeza que amadureci muito durante todo esse tempo. Agradeço por tudo que a senhora fez por mim. Você é uma grande inspiração em minha vida. Tenho muito orgulho em ser sua orientada.

Agradeço ao meu coorientador professor **Valdir Gouveia Garcia**, fundador do grupo de pesquisa GEPLO que hoje possibilitou que eu defendesse minha dissertação de mestrado. Professor, o senhor é um grande exemplo de pessoa e profissional. Obrigada pela companhia sempre alegre e pelas histórias incríveis. Sou muito honrada em ser sua orientada. Obrigada por tudo!

Agradeço à aluna **Julia Arruda Batista**, minha amiga e iniciação científica que me acompanhou durante toda a execução deste trabalho. Ela quem me auxiliou, ligou para pacientes, atendia comigo às 7h da manhã se necessário, realmente “pau para toda obra”. Esse trabalho é nosso. Conseguimos! Serei grata eternamente a você.

Agradeço imensamente à professora **Cristiane Duque**, minha coorientadora fora do papel, que foi fundamental para o desenvolvimento dos experimentos de PCR. Desde a graduação a admirava e durante o mestrado pude conhecer a fundo o exemplo de profissional e pessoa que é. A senhora é realmente um exemplo para mim, sou sua fã.

Agradeço ao meu melhor amigo de graduação, **Rafael Rocha**, que se tornou um irmão que a vida me deu, mesmo à distância. Tchu, você é muito especial para mim. Obrigada por dividir suas angustias comigo durante nossos mestrados.

Agradeço aos meus amigos especiais de departamento e de mestrado **Breno, Henrique, Fred, Natalia, David, João, Daniela, Natalia, Guilherme, Camila e Daniela**. A companhia de vocês durante essa fase sempre me estimulou a buscar sempre mais conhecimento e me alegrou, todas as vezes que o departamento de Periodontia se enchia. E também do departamento de Prótese, minha querida amiga **Jéssica Gomes** (carinhosamente, Nina), agradeço pela amizade, você é muito especial para mim.

Agradeço ao professor **Juliano de Almeida Milanezi** pelo excelente mestre que é, e por sempre mostrar o lindo lado da periodontia cirúrgica. Agradeço pelos ensinamentos passados. Pode ter certeza que o senhor plantou uma sementinha em meu coração, que o faz querer buscar cada dia mais o conhecimento nessa área que o senhor faz com grande maestria. Admiro muito o senhor.

Agradeço à professora **Maria José Nagata**, que com sua elegância, doçura e sabedoria sempre me inspirou para a área docente e para a disciplina de periodontia.

Agradeço aos servidores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP *Washington, Renato, Marco, Paulo*. Ao pessoal da pós-graduação *Valéria, Lilian e Cristiane*. Às secretárias da diretoria *Cláudia e Meire*. Aos vigias *Marcio, Marco e William*.

Agradeço as minhas amigas que dividem o apartamento comigo, *Jéssica Troiano* e *Fernanda Bernardi*. Cada uma de vocês faz parte da minha história. Obrigada pelas conversas sobre pós-graduação e sobre odontologia, vocês sempre me ajudaram a compreender melhor o sentido da vida. Nossa convivência foi fundamental para que tudo fosse mais alegre e suave.

Agradeço todos os funcionários da biblioteca, local que sempre me senti em casa e sempre me fez ter esperança e alegria de que um dia alcançaria meus sonhos. Em especial, agradeço os bibliotecários *Luís e Denise*, e também a *Ana*, por todo carinho e atenção comigo.

Agradeço a todos os meus professores, desde à escola que já marcavam minha vida e me faziam uma pessoa melhor. Agradeço a cada professor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP. Sou honrada em ter grandes mestres que me ensinaram não só uma profissão linda que é a de cirurgiã dentista, mas também acenderam a chama da docência em meu coração e me fizeram uma cidadã mais consciente e responsável. Meu eterno obrigada a todos. Em especial alguns que mantive um convívio mais próximo, o meu primeiro orientador, professor *Roelf Cruz Rizzolo* e a professora *Cristiane Furuse*, minha orientadora de iniciação científica, que mostrou-me quão linda é a patologia e a docência. Além destes, agradeço ao atual diretor, professor *Wilson Roberto Poi*, que hoje posso chamar de amigo. Obrigada por cada conversa, através de sua sabedoria, hoje posso dizer que vejo o mundo de outra forma.

Agradeço aos coordenadores do Programa de Pós-graduação em Odontologia atuais e passados. Agradeço ao CNPq pela concessão da bolsa de Mestrado durante meu curso.

E por fim, agradeço à *Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP* pela oportunidade. Obrigada por ser minha casa durante esses 7 anos e me acolher tão bem.

Epígrafe

“Cada um sabe a dor e a alegria de ser o que é.”

(Caetano Veloso, adaptado)

Cláudio, MM. **Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) em múltiplas sessões no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos tipo 2: estudo clínico controlado randomizado.** [Dissertação]. Araçatuba: UNESP – Universidade Estadual Paulista; 2018.

Introdução: Diabetes melito e periodontite crônica são doenças crônicas comuns que apresentam uma relação bidirecional entre si. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) apresenta-se como uma terapia que promove redução bacteriana e pode aumentar os benefícios da terapia periodontal. O objetivo deste estudo foi comparar, por meio de análise clínica, o uso de múltiplas aplicações da aPDT como terapia coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos tipo 2.

Métodos: Trinta e quatro pacientes diabéticos tipo 2 descompensados portadores de periodontite crônica foram selecionados e randomicamente divididos em dois grupos: Grupo RAR (n=17): pacientes que receberam raspagem e alisamento radicular (RAR) em sessão única. Grupo RAR+aPDT (n=17): pacientes que receberam RAR em sessão única seguido de 3 aplicações de aPDT (0h, 48h e 96h) após o término da RAR nas bolsas moderadas e profundas. Os exames clínicos foram realizados no início (*baseline*), 90 e 180 dias após o tratamento. Foram avaliados os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC), recessão gengival (RG), sangramento à sondagem (SS) e índice de placa visível (IPV) de boca toda. Os dados foram submetidos à análise estatística.

Resultados: Aos 90 e 180 dias foi verificada melhora significativa em PS e SS em ambos os grupos ($p < 0,05$). No grupo RAR+aPDT, houve redução estatisticamente significativa do número de bolsas com $PS \geq 5\text{mm}$ e com sangramento aos 90 e 180 dias ($p < 0,05$). Ambos os grupos reduziram o número de bolsas moderadas, a média de PS em bolsas moderadas nos dois períodos

avaliados e a média de PS em bolsas profundas aos 90 dias ($p < 0,05$). Apenas o grupo RAR+aPDT reduziu a média de PS de bolsas profundas aos 180 após o tratamento ($p < 0,05$).

Conclusão: Os resultados de presente estudo indicam que o uso de múltiplas sessões de aPDT, como terapia coadjuvante no tratamento periodontal de pacientes diabéticos descompensados portadores de periodontite crônica, promove benefícios clínicos adicionais.

Palavras-chave: Periodontite, Diabetes melito tipo 2, Raspagem dentária, Fotoquimioterapia.

Cláudio MM. **Effects of multiple applications of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the periodontitis treatment in diabetic type 2 patients: randomized controlled trial.** [Dissertation]. Araçatuba: UNESP – São Paulo State University; 2018.

Background: Diabetes mellitus and chronic periodontitis are common chronic diseases that have a two-way relationship with each other. The antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) presents itself as a therapy, which promotes bacterial reduction and can increase the benefits of periodontal therapy. The aim of this study was to compare, through clinical analysis, the use of multiple applications of the aPDT as adjunct therapy to non-surgical periodontal treatment in the treatment of periodontitis in diabetic type 2 patients.

Methods: Thirty-four patients with decompensated diabetic type 2 and chronic periodontitis were selected and randomly divided into two groups: SRP Group (n=17): patients who received scaling and root planing (SRP); SRP+aPDT Group (n=17): patients who received SRP and aPDT (0h, 48h and 96h) in moderated and deep pockets. Clinical parameters analyzed were probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival resection (GR), bleeding on probing (BOP) and plaque index (PI) at baseline, 90 and 180 days after treatment. The data were statistically analyzed.

Results: There was a significant reduction in PD and BOP of the full mouth at 90 and 180 days after treatment in both groups ($p<0.05$). SRP+aPDT group presented a significant reduction of number of residual pockets at 90 and 180 days ($p<0.05$). Both groups reduced number of moderated pockets, mean of PD of moderated pockets at two periods and mean of PS in deep pockets at 90 days ($p<0.05$). Only SRP+aPDT group reduced mean of deep pockets 180 days after treatment ($p<0.05$).

Conclusion: The results of present study indicate that the use of multiples sessions of aPDT adjunct therapy in periodontal treatment in diabetics patients with chronic periodontitis promotes additional clinical benefits.

Keywords: Periodontitis, Diabetes mellitus type 2, Dental Scaling, Photochemotherapy.

Lista de Figuras

Figura 1 - <i>Flowchart</i> do estudo.....	49
--	----

Lista de Tabelas

Manuscrito para publicação

Tabela 1	Características demográficas, média e desvio padrão ($M \pm DP$) da hemoglobina glicada e dos parâmetros clínicos (PS, NIC, RG, SS, IPV, bolsas com $PS \geq 5\text{mm}$ e SS) de boca toda no <i>baseline</i> , 90 dias e 180 dias após o tratamento.	45
Tabela 2	Avaliação das bolsas moderadas e profundas ($M \pm DP$).	46
Tabela 3	Porcentagem e número de pacientes com alto, moderado ou baixo risco de progressão da doença periodontal, segundo classificação de Lang e Tonetti, 2003.	48

Lista de Abreviaturas

AGEs: Produtos finais de glicação avançada

aPDT: terapia fotodinâmica antimicrobiana

AsGaAl - Arseneto de Gálio e Alumínio.

DM2: Diabetes melito tipo 2

HbA1c: Hemoglobina glicada

IHO: Instrução de Higiene Oral

IPV: Índice de placa visível

J/cm² - Joules por centímetro quadrado.

Joule - Unidade de energia, abreviada como J.

Laser - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Luz Amplificada pela Emissão Estimulada de Radiação).

mW - Miliwatt - Milionésima parte do Watt . 1/1000 Watt.

mg – Miligrama.

mL - Mililitros, equivalente à milésima parte do litro.

mm – Milímetro, equivalente à milésima parte do metro.

nm - nanometro

NIC: Nível de inserção clínica

PC: Periodontite crônica

PS: Profundidade de sondagem

RAGEs: Receptores de produtos finais de glicação avançada

RAR: Raspagem e Alisamento Radicular

RG: Recessão gengival

SS: Sangramento à sondagem

Sumário

1. Introdução	23
2. Materiais e métodos	25
2.1 Cálculo da amostra	25
2.2 Pacientes	26
2.3 Desfechos primários e secundários	26
2.4 Calibração dos examinadores	27
2.5 Desenho experimental e protocolo de tratamento	28
2.6 Terapia fotodinâmica antimicrobiana.....	29
2.7 Análise glicêmica	30
2.8 Análise estatística	30
3. Resultados	31
3.1 Achados clínicos.....	31
4. Discussão	33
5. Conclusão	38
Referências	39
Anexos	49

Manuscrito
*para Publicação*¹

¹ Normalização Segundo a Revista "*Journal of Periodontology*".

Efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) em múltiplas sessões no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos tipo 2: estudo clínico controlado randomizado.

* Marina Módolo Cláudio – Aluna de mestrado – Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada, Divisão de Periodontia, Universidade Estadual Paulista (UNESP, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil.

† Marta Aparecida Alberton Nuernberg – Aluna de doutorado - Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada, Divisão de Periodontia, Universidade Estadual Paulista (UNESP, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil.

‡ Júlia Arruda Batista – Aluna de graduação - Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada, Divisão de Periodontia, Universidade Estadual Paulista (UNESP, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil.

§ Cristiane Duque – Professora Assistente Doutora- Departamento de Odontologia Infantil e Social, Universidade Estadual Paulista (UNESP, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil.

|| Valdir Gouveia Garcia – Professor Titular – Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico (ILAPEO), Curitiba, PR, Brasil.

¶ Leticia Helena Theodoro – Professora Adjunta - Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada, Divisão de Periodontia, Universidade Estadual Paulista (UNESP, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Araçatuba, SP, Brasil.

¶ Autor correspondente: E-mail: letheodoro@foa.unesp.br (autorizado para publicação) fone/fax 551836363200

Background: Diabetes mellitus and chronic periodontitis are common chronic diseases that have a two-way relationship with each other. The antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) presents itself as a therapy, which promotes bacterial reduction and can increase the benefits of periodontal therapy. The aim of this study was to compare, through clinical analysis, the use of multiple applications of the aPDT as adjunct therapy to non-surgical periodontal treatment in the treatment of periodontitis in diabetic type 2 patients.

Methods: Thirty-four patients with decompensated diabetic type 2 and chronic periodontitis were selected and randomly divided into two groups: SRP Group (n=17): patients who received scaling and root planing (SRP); SRP+aPDT Group (n=17): patients who received SRP and aPDT (0h, 48h and 96h) in moderated and deep pockets. Clinical parameters analyzed were probing depth (PD), clinical attachment level (CAL), gingival resection (GR), bleeding on probing (BOP) and plaque index (PI) at baseline, 90 and 180 days after treatment. The data were statistically analyzed.

Results: There was a significant reduction in PD and BOP of the full mouth at 90 and 180 days after treatment in both groups ($p<0.05$). SRP+aPDT group presented a significant reduction of number of residual pockets at 90 and 180 days ($p<0.05$). Both groups reduced number of moderated pockets, mean of PD of moderated pockets at two periods and mean of PS in deep pockets at 90 days ($p<0.05$). Only SRP+aPDT group reduced mean of deep pockets 180 days after treatment ($p<0.05$).

Conclusion: The results of present study indicate that the use of multiples sessions of aPDT adjunct therapy in periodontal treatment in diabetics patients with chronic periodontitis promotes additional clinical benefits.

Keywords: Periodontitis, Diabetes mellitus type 2, Dental Scaling, Photochemotherapy.

Words: 4.000

Number of figures: 1

Number of tables: 4

Number of references: 50

Short running title: aPDT in periodontal treatment in diabetes type 2 patients.

Key finding: The aPDT is a beneficial adjuvant therapy to periodontitis treatment in diabetics type 2 patients, aPDT promotes reduction of residual and deep pockets.

1. Introdução

A diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma síndrome metabólica resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina, ou a combinação das alterações citadas¹. Em uma análise mundial, 1 em cada 11 adultos tem diabetes melito, sendo que 90% desta população apresenta o DM2². A DM2 é caracterizada pela hiperglicemia crônica, a qual promove várias alterações patológicas, como neuropatias, nefropatias, retinopatias, doenças cardiovasculares e periodontais¹. Devido ao estado hiperglicêmico, há acentuada formação de produtos finais de glicação avançada, também denominado AGEs (do inglês, Advanced Glycated End-Products). Essas moléculas apresentam potencial de modificar estruturas biológicas de forma química e funcional, irreversivelmente³.

A Periodontite crônica (PC) é a 6ª complicação do DM2⁴. Esta é definida como uma doença infecciosa causada pela disbiose entre as bactérias constituintes da microbiota bucal e periodontopatógenos, resultando em uma resposta inflamatória persistente dos tecidos periodontais o que leva à ruptura do tecido conjuntivo e destruição do tecido ósseo, sendo influenciada por fatores ambientais e genéticos⁵. DM2 e PC são doenças crônicas complexas que apresentam uma relação bidirecional⁶. Tem sido inferido que a presença de DM2 aumenta de duas a três vezes o risco de desenvolvimento da PC em pacientes descompensados e que a inflamação periodontal afeta negativamente o controle glicêmico do indivíduo⁷. Em pacientes diabéticos descompensados ocorre alteração sistêmicas que influenciam no desenvolvimento e progressão da doença periodontal, havendo alterações na função de células de defesa, composição do fluido sulcular, microbiota subgengival, resposta inflamatória, vascularização, no processo de reparo, bem como no metabolismo e morfologia do tecido ósseo.

Em pacientes diabéticos, as elevadas concentrações de AGEs no plasma e nos tecidos periodontais levam a formação de radicais livres desenvolvendo um estado de estresse oxidativo avançado, o qual é considerado como um mecanismo potencial para destruição dos tecidos periodontais de forma acentuada³.

O tratamento da PC é o tratamento periodontal não cirúrgico que associa a técnica de raspagem e alisamento radicular (RAR) e instruções de higiene oral (IHO)⁸. Frente às alterações sistêmicas apresentadas pelos pacientes DM2 com pobre controle glicêmico o tratamento periodontal resulta em maiores taxas de insucesso quando comparado com pacientes sistemicamente saudáveis ou pacientes DM2 compensados⁹. Por outro lado, pacientes com DM2 descompensados submetidos ao tratamento periodontal não cirúrgico apresentam melhora nos parâmetros clínicos periodontais e no controle dos índices glicêmicos, quando comparado com seu estado prévio ao tratamento^{10,11}.

Devido às complicações apresentadas por esse grupo de pacientes, têm sido avaliadas terapias coadjuvantes para aumentar as taxas de sucesso no tratamento periodontal dos pacientes DM2 descompensados. Dentre as terapias coadjuvantes utilizadas no tratamento da PC em pacientes com DM2 tem sido relatadas na literatura o uso de antibioticoterapia sistêmica¹², terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT)¹³⁻¹⁶ e laser de baixa potência¹⁷.

A aPDT tem sido sugerida como terapia coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico¹⁸⁻²⁰ o qual resulta em um processo de foto-oxidação da matéria orgânica²¹. Através do uso de um fotossensibilizador, associado à uma luz laser de comprimento de onda específico e em presença de oxigênio, ocorre a formação de radicais livres (reação tipo I) e oxigênio singlete (reação tipo II), os quais são altamente citotóxico para bactérias, facilitando assim, a redução bacteriana²². Alguns estudos clínicos demonstraram benefícios nos parâmetros clínicos

periodontais, como redução de profundidade de sondagem (PS) em bolsas moderadas e profundas²³, redução no sangramento à sondagem (SS)²⁴, ganho no nível de inserção clínica (NIC)²⁵ com o uso da aPDT, entretanto, outros estudos não observaram benefícios clínicos adicionais com seu uso^{19, 26}.

O protocolo de múltiplas aplicação da aPDT vem demonstrando benefícios em pacientes sistemicamente saudáveis^{24, 25} e DM2 descompensados¹⁵ portadores de PC. Diferentemente, o uso de uma aplicação única de aPDT como terapia coadjuvante não demonstra benefícios clínicos adicionais após o tratamento periodontal, nos parâmetros clínicos^{13, 14}, bem como nos índices glicêmicos¹⁶.

Frente aos potenciais benefícios da aplicação do protocolo de 3 aplicações da aPDT como terapia coadjuvante e a necessidade de terapias adicionais para o tratamento de pacientes portadores de DM2 e PC, o objetivo do presente estudo foi comparar, por meio de análise clínica, o efeito de múltiplas aplicações da aPDT, como terapia coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico, no tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos tipo 2 descompensados.

A hipótese deste estudo é de que três aplicações de aPDT coadjuvante à RAR no tratamento da PC em pacientes DM2 descompensados promove benefícios clínicos adicionais.

2. Materiais e métodos

Foi realizado um estudo clínico controlado randomizado paralelo, desenvolvido em um único centro, com acompanhamento de 90 e 180 dias. O presente estudo foi realizado entre junho de 2016 e novembro de 2017, seguindo as normas do novo CONSORT-STATEMENT de 2010²⁷ e

foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Humanos da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (CAAE nº 55845416.0.0000.5420), sendo também registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Número de Registro: RBR-9sq542). Este estudo envolveu 34 pacientes adultos de ambos os sexos, os quais foram individualmente informados sobre a natureza do estudo e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

2.1 Cálculo da amostra

O tamanho da amostra foi calculado considerando diferença de no mínimo 1 mm no nível clínico de inserção e com desvio padrão de 0,94 mm entre os grupos em bolsas profundas (> 6 mm)²⁸. Frente a isso, foi determinado que 14 pacientes por grupo seriam necessários para obter um poder de estudo de 80% com nível de significância de 5% (www.lee.dante.br). Frente a possível perda de 20% dos pacientes, foi determinado um n de 17 pacientes por grupo, sendo 34 o número total.

2.2 Participantes

Para serem incluídos neste estudo, os pacientes deviam apresentar os seguintes critérios de inclusão: pacientes com idade ≥ 30 anos e ≤ 70 anos²⁸, apresentar diagnóstico de DM2 descompensado ($HbA1c \geq 7,0\%$) e diagnóstico de PC generalizada moderada e severa, com no mínimo 4 sítios com PS ≥ 5 mm e NIC ≥ 3 mm com SS²⁹; e no mínimo 15 dentes em boca, excluindo os terceiros molares. Definiu-se como critérios de exclusão: desordens médicas que requeressem profilaxia antibiótica ou que pudessem influenciar na resposta do tratamento; terem recebido tratamento periodontal de RAR nos últimos 6 meses; terem consumido medicamentos que afetam os tecidos periodontais nos últimos 6 meses (antibióticos, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, imunossupressores ou bloqueadores de canais de cálcio); fumantes ou ex-

fumantes a menos de 12 meses; gravidez; portador de reabilitações protéticas extensas; em tratamento ortodôntico; portadores de desordens sanguíneas; alcoolismo e uso de drogas ilícitas.

Foram recrutados pacientes da clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba, UNESP e do projeto de extensão intitulado “Tratamento periodontal de pacientes portadores de doenças sistêmicas crônicas”. Inicialmente os pacientes preencheram um questionário completo sobre a sua saúde geral e bucal para avaliação do possível enquadramento nos critérios de inclusão. Em caso afirmativo, eram avaliados clinicamente. No presente estudo foram incluídos 34 pacientes diabéticos tipo 2 descompensados portadores de PC.

2.3 Desfechos primários e secundários

O desfecho primário avaliado neste estudo foi o ganho de nível de inserção clínica e a média do número de sítios com PS \geq 5 mm e com presença de SS³⁰. Os demais parâmetros clínicos, redução de PS, SS, índice de placa visível (IPV), recessão gengival (RG), índice de hemoglobina glicada (HbA1c), além da categorização de bolsas moderadas e profundas e o risco de progressão da doença periodontal foram definidos como desfechos secundários. Os exames clínicos de todos os pacientes foram realizados por um profissional (MAAN) calibrado e cego aos tratamentos no *baseline* (antes do tratamento), 90 e 180 dias após os tratamentos. No exame clínico foi avaliado o IPV (presente ou ausente), de acordo com Ainamo & Bay (1975)³¹, seguido pela execução dos exames de PS, NIC, RG e SS (presente ou ausente), em todos os seis sítios de cada dente da cavidade bucal. Todos estes exames clínicos foram realizados com sonda periodontal milimetrada** e anotados.

Para os parâmetros clínicos de PS, NIC e RG foram obtidas médias e desvio-padrão das medidas dos sítios analisados de todos os pacientes tratados, para avaliação dos tratamentos intra

e intergrupo. Os dados de IPV e SS foram transformados em porcentagens e foram obtidas médias e desvio-padrão de boca toda. Foi avaliado o percentual do número de sítios com PS ≥ 5 mm e com presença de SS nos três períodos³⁰. Foram obtidas médias do número de bolsas moderadas e profundas, bem como a média da PS desses sítios.

Para análise da necessidade de futuras intervenções cirúrgicas, foi avaliado o perfil de risco de progressão da doença periodontal, segundo Lang e Tonetti³², sendo: baixo risco, até quatro sítios com PS ≥ 5 mm; risco moderado, de cinco a oito sítios com PS ≥ 5 mm; e alto risco, além de nove sítios com PS ≥ 5 mm.

2.4 Calibração dos examinadores

No período pré-experimental, foram realizados os procedimentos de calibração em 2 pacientes por um examinador cego. Foram analisados cento e vinte sítios com profundidade à sondagem ≥ 5 mm em dois tempos (7 dias de intervalo).

2.5 Desenho experimental e protocolo de tratamento

Quinze dias antes do tratamento foram realizados os exames clínicos periodontais (*baseline*), onde foram avaliados os parâmetros de PS, NIC, RG, IPV e SS. Imediatamente após esse procedimento os pacientes receberam informações detalhadas sobre a etiologia da doença periodontal e instrução de higiene bucal incluindo o uso de escovas dentárias, fio dentário e escova interproximal de acordo com a necessidade. A reinstrução de higiene oral foi repetida em cada consulta. Após a inclusão no presente estudo, os pacientes passaram pelo processo de randomização, no qual os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, utilizando um sistema de aleatorização online (www.sealedenvelope.com). Após randomização foram montados envelopes referentes ao tratamento de cada paciente, por um profissional que não

realizou a avaliação dos pacientes nem os tratamentos (LHT). Os envelopes foram abertos apenas após o tratamento de RAR.

Os 34 indivíduos foram aleatoriamente alocados em um dos seguintes grupos de tratamentos: **Grupo RAR** (n=17): os pacientes foram submetidos a uma sessão de RAR^{28, 33}, com duração de 1 hora e meia usando ultrassom e curetas manuais; **Grupo RAR+aPDT** (n=17): os pacientes foram submetidos aos mesmos procedimentos de RAR seguido de 3 aplicações de aPDT, imediatamente após o término da RAR, 48 horas e 96 horas após a RAR nas bolsas moderadas e profundas ($PS \geq 5\text{mm}$)²⁵.

Os procedimentos de RAR foram realizados sob anestesia pela técnica de bloqueio regional por profissional experiente (MMC), diferente do profissional (MAAN) que realizou os exames clínicos. Tanto o operador como o examinador eram cegos aos grupos e o operador só passava a saber a qual grupo o paciente pertencia ao o término da RAR, após abrir o envelope que continha o nome do grupo, então realizava ou não a aPDT.

Todos os pacientes foram chamados uma semana após o procedimento de RAR para avaliação do tratamento periodontal realizado, em que era 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, bem como algum desconforto ou efeito colateral relacionado à aPDT, nos pacientes que pertenciam a grupo RAR+aPDT. Os pacientes foram engajados em uma terapia de manutenção, onde os pacientes foram chamados mensalmente para inspeção clínica periodontal e reforço das instruções de higiene oral e aos 90 e 180 dias era realizado exame clínico periodontal

2.6 Terapia fotodinâmica antimicrobiana

No grupo RAR+aPDT todos os sítios com PS \geq 5mm foram irrigados com 1ml de 10 mg de Azul de Metileno $††$ utilizando uma seringa de insulina e agulha sem bisel (13mm x 0,45mm) $‡‡$. Após 1 minuto de irrigação com azul de metileno os sítios eram irradiados com um laser de diodo de GaAlAs com 660 nm $§§$, durante 48 segundos, totalizando 157 J/cm², energia de 4,7 J, com potência de 100 mW e fibra óptica com diâmetro de saída de 0,03 cm² 25 . A ponta da fibra óptica do laser era introduzida na área da bolsa periodontal paralelamente ao longo eixo do dente até sentir resistência da região apical. Todos os pacientes bem como o operador usavam óculos de proteção específicos, durante todo o período de irradiação.

2.7 Análise glicêmica

Amostras de sangue periférico foram coletadas para análise da HbA1c por laboratório de análises clínicas especializado¹⁵. Foram solicitados dois exames laboratoriais, um antes do tratamento (*baseline*), previamente a inclusão do paciente no estudo e outro 180 dias após o tratamento¹³.

2.8 Análise estatística

Os dados foram tabulados e submetidos a análise estatística usando software apropriado $||$. Todas as variáveis clínicas foram submetidas ao teste de normalidade (teste Shapiro-Wilk). Foram realizadas análises intra e intergrupo para todos os parâmetros clínicos periodontais nos diferentes períodos avaliados e para a média de HbA1c no *baseline* e aos 180 dias. Na análise intragrupo os dados paramétricos foram submetidos ao teste de ANOVA (um critério) e os não-paramétricos foram analisados pelo teste de Friedman, comparando todos os períodos (*baseline*, 90 e 180 dias) em ambos os grupos. Na análise intergrupo foram realizados

os testes T independente para os dados paramétricos e teste Mann-Whitney para os dados não-paramétricos, ambos comparando os grupos em determinado período. Para análise da HbA1c foi realizado o teste Wilcoxon e o teste Mann-Whitney para análise intragrupo e intergrupo, respectivamente. O teste exato de Fisher foi usado para comparar a diferença de frequência entre gêneros e para análise do risco de progressão da doença periodontal em todos os períodos. Foi considerado nível de significância de 5% para todas as análises estatísticas.

3. Resultados

Todos os pacientes recrutados (34) foram submetidos aos tratamentos propostos. Vinte e dois homens e 12 mulheres com idade entre 41-66 anos foram tratados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre gênero e idade entre ambos os grupos. Inicialmente os pacientes apresentavam valores de HbA1c de $10\% \pm 3,10$ no grupo RAR e $9,24\% \pm 1,84$ no grupo RAR+aPDT, não havendo diferença estatística entre ambos os grupos ($p > 0,05$). Durante o acompanhamento foram perdidos 3 pacientes, devido ao uso de antibiótico por 3 pacientes, 2 do grupo RAR e 1 do grupo RAR+aPDT (Figura 1).

Para a calibração do examinador os dados foram submetidos ao teste de concordância Kappa²⁵ obtendo o valor de 0.87, o qual representa significativa concordância intra-examinador.

3.1 Achados Clínicos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em todos os parâmetros clínicos de boca toda no *baseline* ($p > 0,05$). Na análise intragrupo dos parâmetros clínicos de boca toda foi verificada redução da PS e do SS em ambos os grupos e períodos ($p < 0,05$). No grupo RAR+aPDT, também foi constatada redução do número de bolsas com $PS \geq 5\text{mm}$ e

sangramento e aumento da RG aos 90 e 180 dias ($p < 0,05$; Tabela 1). Na análise intergrupo para os períodos de 90 e 180 dias não houve diferença entre os tratamentos propostos ($p > 0,05$). A média de HbA1c não apresentou redução estatisticamente significativa intragrupo (grupo RAR = baseline: $10 \pm 3,10$; 180 dias: $8,98 \pm 1$; grupo RAR+aPDT = baseline: $9,24 \pm 1,84$; 180 dias: $8,97 \pm 2,22$; $p > 0,05$). Na análise intergrupo não foi verificada diferenças entre os tratamentos na melhoria dos níveis de HbA1c ($p = 0,95$; Tabela 1).

A tabela 2 apresenta os dados da estratificação das bolsas periodontais (bolsas moderadas $5\text{mm} \leq \text{PS} \leq 6\text{mm}$ e profundas $\text{PS} \geq 7\text{mm}$). Ambos os grupos demonstraram redução na média de PS, ganho de NIC e diminuição do número de bolsas moderadas nos períodos pós tratamento, quando comparados com *baseline* ($p < 0,05$; Tabela 2). Com relação a bolsas profundas, ambos os grupos apresentaram redução na média de PS aos 90 dias e apenas o grupo RAR+aPDT evidenciou redução da média de PS estatisticamente significativa aos 180 dias ($p < 0,05$). Ambos os grupos promoveram ganho significativo de NIC em bolsas profundas ($p < 0,05$; Tabela 2).

Foi analisado o perfil de progressão da doença periodontal³² (Tabela 3). Inicialmente, 67% dos pacientes do grupo RAR e 69% dos pacientes do grupo RAR+aPDT apresentavam alto risco de progressão (*baseline*). Noventa dias após o tratamento, houve redução de 20% dos pacientes com alto risco de progressão no grupo RAR, aumentando em 13,33% o risco moderado de progressão e 33,33% o risco baixo de progressão. Neste mesmo período no grupo RAR+aPDT, foi observada redução de 31,25% dos pacientes com risco alto, levando a um aumento de 6,75% do risco moderado e aumento de 25% no baixo risco ($p = 0,248$). Ao final do acompanhamento, no grupo RAR permaneceram 40% dos pacientes com alto risco, enquanto que no grupo RAR+aPDT o percentual foi de 25%. Com risco moderado restaram 6,67% dos

pacientes do grupo RAR e 31,25% dos pacientes do grupo RAR+aPDT; e com baixo risco, 53,55% dos pacientes do grupo RAR e 43,75% dos pacientes do grupo RAR+aPDT ($p < 0,0001$).

4. Discussão

Pacientes diabéticos com pobre controle glicêmico apresentam complicações sistêmicas devido à hiperglicemia crônica, a qual desencadeia a formação exacerbada de AGEs, comprometendo o sistema imunoinflamatório, alterando função de fibroblastos, exacerbando a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs)³⁴ e reduzindo a capacidade de combate à microrganismos patogênicos¹⁵.

O tecido gengival é um dos tecidos que expressam RAGEs. Durante a inflamação há produção aumentada desses receptores, fato observado também quando ocorre o DM2, desencadeando assim um quadro mais intenso de inflamação dos tecidos periodontais³⁴. Sendo assim, a redução da necessidade de intervenção cirúrgica beneficia este perfil de paciente, uma vez que seu reparo está prejudicado e seu sistema imunoinflamatório comprometido.

Os efeitos do tratamento periodontal em pacientes diabéticos têm sido reportados na literatura⁶. A fim de ampliar os benefícios desse tratamento, têm-se proposto terapias coadjuvantes, como a aPDT, a qual tem apresentado rápido desenvolvimento dentro de várias especialidades médicas desde as últimas décadas. Na periodontia, a aPDT apresenta-se como uma técnica coadjuvante segura com potencial de melhora nos parâmetros clínicos periodontais²⁵. No presente estudo, o tratamento com múltiplas aplicações da aPDT associado à RAR mostrou-se benéfico, reduzindo bolsas com PS ≥ 5 mm e SS, também denominadas após o

tratamento de bolsas residuais³⁰, e reduziu bolsas profundas, durante acompanhamento de 90 e 180 dias.

Ambos os tratamentos propostos apresentaram redução na PS e SS de boca toda, demonstrando efetividade no controle da inflamação dos tecidos periodontais, através da remoção do principal fator etiológico da doença periodontal pela RAR. Ao avaliar a variável de bolsas com PS \geq 5mm e SS, foi verificada redução estatisticamente significante apenas no grupo RAR+aPDT aos 90 e 180 dias, comparados com *baseline*. Essas bolsas periodontais residuais³⁰ são importantes indicativos da permanência da periodontite, aumentando o risco de progressão da doença periodontal e por conseguinte a necessidade de tratamento cirúrgico³⁰. O fato de a aPDT em 3 sessões promover esse benefício clínico faz com que a terapia proposta seja capaz de prolongar o efeito do tratamento periodontal em pacientes DM2 descompensados, reduzindo a necessidade de nova intervenção e de tratamento cirúrgico.

Dentre as terapias coadjuvantes, a antibioticoterapia sistêmica tem sido relatada como a mais eficiente no tratamento da doença periodontal, levando a uma melhora no quadro clínico periodontal e também promovendo redução dos níveis de HbA1c^{10, 35}. Entretanto, a antibioticoterapia sistêmica apresenta efeitos colaterais como distúrbios gastrointestinais, enxaqueca, tontura, alergia³⁶. Além disso, a maior problemática está no uso recorrente desta terapia, o qual pode desenvolver a formação de cepas bacterianas resistentes, resultando em possíveis complicações durante infecções posteriormente adquiridas³⁶.

Por outro lado, a aPDT apresenta-se como uma terapia coadjuvante antimicrobiana local, que não apresenta efeitos colaterais, bem como não induz resistência bacteriana²⁵. A aPDT apresenta atividade antimicrobiana devido à liberação de oxigênio singleto após a ativação da reação tipo II, a qual é desencadeada após a luz laser ser ativada, reagindo com o fotossensibilizador. Estudo

in vitro aponta que a aPDT reduz a viabilidade de microrganismos periodontopatogênicos³⁷. Em estudo com ratos diabéticos, o uso da aPDT resultou em menor perda óssea em área de periodontite experimental induzida, quando comparado à RAR, laser de baixa potência e azul de toluidina exclusivamente³⁸. Com relação aos estudos clínicos realizados em pacientes sem comprometimento sistêmico, os resultados apresentam-se conflitantes com relação à aPDT. Alguns estudos verificaram maior redução no SS a favor da aPDT^{39,40}. Outros verificaram melhora na redução da PS e ganho no NIC^{41, 42}, enquanto que um estudo não apresentou resultados benéficos com seu uso coadjuvante²⁰. Essa heterogeneidade de resultados pode ser explicada devido a variações nos protocolos da aPDT e metodologias de estudos. Características e concentração do fotossensibilizador, tempo de pré-irradiação, duração da irradiação, laser utilizado, quantidade de aplicações, são variáveis que podem influenciar nos resultados²⁰.

Estudos que avaliaram o uso da aPDT como terapia coadjuvante no tratamento da periodontite crônica em pacientes diabéticos também tem apresentado resultados controversos¹³⁻¹⁶. Dentre os estudos, apenas Ramos et al.¹⁵ verificaram benefícios com o uso da aPDT, designando-a como terapia alternativa ao uso de antibióticos sistêmicos no tratamento da periodontite crônica em pacientes com DM2, reduzindo também os níveis de citocinas pró-inflamatórias. A PS no grupo aPDT variou de 4.89 ± 0.68 no Baseline para 3.47 ± 0.58 aos 90 dias¹⁵. Com relação a porcentagem de redução de bolsas profundas a aPDT reduziu 71.80 ± 43.90 em dentes unirradiculares e 74.11 ± 28.77 em dentes multirradiculares aos 90 dias. No estudo de Macedo et al. 2014, o qual associou o uso de aPDT adjunto com RAR e o uso sistêmico de doxiciclina, verificou redução PS de $2,43 \pm 0,27$ para $1,82 \pm 0,19$ aos 90 dias após o tratamento no grupo que associou o uso da aPDT. Castro dos Santos et al. 2016, em um estudo de boca dividida verificaram redução de PS de 6.15 ± 1.27 para 3.78 ± 1.61 aos 90 dias e $3.71 \pm$

1.63 aos 180 dias. Al-zahani et al. 2009 avaliaram uma variação da PS de 3.20 ± 0.52 para 2.70 0.48 após 12 semanas do tratamento periodontal associado à RAR. Em suma, apenas Ramos et al. 2015 concluiu que a aPDT promoveu benefícios adicionais à RAR, apesar da redução da média de PS em todos os estudos. Uma diferença a ser apontada entre os estudos que não apontaram resultados positivos com o uso da aPDT está no número de aplicações da terapia, sendo realizada apenas uma aplicação^{13, 14, 16}.

No presente estudo houve redução no número de bolsas moderadas após o tratamento em ambos os grupos. Além disso, a redução de PS e ganho de NIC foram estatisticamente significantes no período de 90 e 180 dias após ambos os tratamentos. Com relação às bolsas profundas, houve redução estatisticamente significativa apenas no grupo RAR+aPDT aos 90 e 180 dias após o tratamento, indicando assim um maior benefício clínico no uso da aPDT associada a RAR. Por outro lado, Ramos et al, 2016¹⁵, que avaliaram o mesmo perfil de pacientes utilizando quatro aplicações de aPDT (0, 3, 7 e 14 dias após a RAR), verificaram melhora apenas em bolsas moderadas em dentes unirradulares. Ramos et al, 2016¹⁵ utilizaram o protocolo de aPDT com tempo de pré-irradiação de 5 minutos, solução de cloridrato de fenotiazina (10mg/ml) como fotossensibilizador, seguido da irrigação com 1ml de solução salina antes da irradiação com o laser vermelho, tempo de irradiação de 10 segundos por sítio com potência de 70 mW e densidade de potência de 28mW/cm², resultando em energia de 2,79 J, aplicados 0, 3 7 e 14 dias após o tratamento. Diferente do protocolo utilizado neste estudo²⁵, que seguiu o protocolo de tempo de pré-irradiação de 1 minuto, azul de metileno como fotossensibilizador, tempo de irradiação de 48 segundos por sítio, laser de diodo de GaAlAs com 660 nm \AA , durante 48 segundos, totalizando 157 J/cm², energia de 4,7 J, com potência de

100 mW e fibra óptica com diâmetro de saída de 0,03 cm², aplicados imediatamente, 48 e 96 horas após a RAR²⁵.

O protocolo estabelecido no presente estudo foi selecionado de acordo com estudos prévios^{19, 25}, que determinaram maior eficácia com múltiplas aplicações da aPDT. Os resultados positivos apresentados após múltiplas sessões neste estudo, vem de encontro com estudos prévios que avaliaram pacientes sistemicamente saudáveis^{18,25} e pacientes diabéticos tipo 2 descompensados¹⁵.

No presente estudo, não houve melhora estatisticamente significante nos níveis de HbA1c em ambos os grupos 180 dias após o tratamento. Meta-análises que avaliaram o efeito do tratamento periodontal no controle glicêmico de pacientes diabéticos são controversas^{10, 11, 43, 44}. Alguns estudos indicam efeito benéfico na melhora do controle dos níveis de HbA1c após RAR^{10, 11}, enquanto outros não verificaram tais efeitos^{43, 44}. Estudos indicam que o uso da antibioticoterapia sistêmica com doxiciclina como coadjuvante ao tratamento periodontal de pacientes diabéticos reduzem estatisticamente os níveis de HbA1c¹⁶. O fato de a aPDT ser uma terapia local, pode levar a uma menor redução dos níveis de HbA1c, quando comparado ao uso coadjuvante da antibioticoterapia sistêmica¹⁶. Um fator que deve ser analisado na avaliação dos níveis de HbA1c é o valor apresentado no *baseline*¹⁵, uma vez que estudos que apresentam média de HbA1c elevadas, tendem a apresentar maior redução após o tratamento¹⁵.

Com relação ao risco de progressão da doença periodontal, mais de 50% dos sujeitos incluídos em ambos os grupos de tratamento apresentavam mais que 9 sítios com PS \geq 5mm no *baseline*, sendo considerados de alto risco para a progressão da periodontite. Após os tratamentos, houve uma diferença significativa aos 180 dias entre os grupos estudados. No grupo RAR permaneceram 40% dos pacientes com alto risco, enquanto que no grupo

RAR+aPDT o percentual de alto risco foi de 25%, colaborando com as evidências de maior benefício clínico com o uso coadjuvante da aPDT.

Dentre as limitações deste estudo clínico controlado randomizado pode ser citado o não controle de variáveis que possam influenciar o controle da hemoglobina glicada como alterações no uso de medicamentos antidiabéticos, dieta, estado emocional do paciente, os quais também podem influenciar no controle glicêmico dos mesmos. Dessa forma, mais estudos clínicos controlados randomizados que apresentem um acompanhamento global do paciente diabético devem ser realizados, a fim de se estabelecer protocolos que auxiliem no tratamento da PC em pacientes diabéticos tipo 2. Além disso, o estabelecimento de um protocolo efetivo da aPDT deve ser buscado, a fim de aumentar o benefício desta terapia coadjuvante.

5. Conclusão

Dentro dos limites deste estudo, pode-se concluir que ambos os tratamentos propostos foram capazes de promover melhoras nos parâmetros clínicos periodontais de pacientes diabéticos tipo 2 descompensados portadores de PC. Adicionalmente, o uso de múltiplas aplicações de aPDT como terapia coadjuvante à RAR promoveu benefícios adicionais no tratamento da PC, reduzindo bolsas residuais e bolsas profundas em ambos os períodos, promovendo assim, uma menor necessidade de futuras intervenções cirúrgicas e retratamento em pacientes portadores de DM2.

Agradecimentos

Os autores agradecem a disciplina de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista, UNESP, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsa de mestrado e a Pro-reitoria de Extensão da UNESP (PROEX) pelo auxílio financeiro e bolsa de apoio acadêmico.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesse relacionado com este estudo.

Referências

1. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 2015;38 Suppl:S8-S16.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews Endocrinology* 2017.
3. Zizzi A, Tirabassi G, Aspriello SD, Piemontese M, Rubini C, Lucarini G. Gingival advanced glycation end-products in diabetes mellitus-associated chronic periodontitis: an immunohistochemical study. *Journal of periodontal research* 2013;48:293-301.
4. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes care* 1993;16:329-334.
5. Dhingra K. Methodological issues in randomized trials assessing probiotics for periodontal treatment. *Journal of periodontal research* 2012;47:15-26.
6. Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology* 2013;84:S106-112.
7. Hong M, Kim HY, Seok H, et al. Prevalence and risk factors of periodontitis among adults with or without diabetes mellitus. *The Korean journal of internal medicine* 2016;31:910-919.
8. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000* 2013;62:218-231.

9. Westfelt E, Rylander H, Blohme G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *Journal of clinical periodontology* 1996;23:92-100.
10. Teshome A, Yitayeh A. The effect of periodontal therapy on glycemic control and fasting plasma glucose level in type 2 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *BMC oral health* 2016;17:31.
11. Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes investigation* 2013;4:502-509.
12. Tamashiro NS, Duarte PM, Miranda TS, et al. Amoxicillin Plus Metronidazole Therapy for Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes: A 2-year Randomized Controlled Trial. *Journal of dental research* 2016;95:829-836.
13. Castro Dos Santos NC, Andere NM, Araujo CF, et al. Local adjunct effect of antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of chronic periodontitis in type 2 diabetics: split-mouth double-blind randomized controlled clinical trial. *Lasers in medical science* 2016;31:1633-1640.
14. Macedo Gde O, Novaes AB, Jr., Souza SL, Taba M, Jr., Palioto DB, Grisi MF. Additional effects of aPDT on nonsurgical periodontal treatment with doxycycline in type II diabetes: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers in medical science* 2014;29:881-886.
15. Ramos UD, Ayub LG, Reino DM, 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. *Journal of clinical periodontology* 2016;43:147-155.
16. 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. *Journal of periodontology* 2009;80:1568-1573.
17. Kocak E, Saglam M, Kayis SA, et al. Nonsurgical periodontal therapy with/without diode laser modulates metabolic control of type 2 diabetics with periodontitis: a randomized clinical trial. *Lasers in medical science* 2016;31:343-353.
18. Lulic M, Leiggener Gorog 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. *Journal of clinical periodontology* 2009;36:661-666.
19. Theodoro LH, Silva SP, Pires JR, et al. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. *Lasers in medical science* 2012;27:687-693.
20. Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G. Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *Journal of clinical periodontology* 2009;36:575-580.
21. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1998;42:13-28.
22. Tardivo JP, Del Giglio A, de Oliveira CS, et al. Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2005;2:175-191.

23. Vohra F, Akram Z, Bukhari IA, Sheikh SA, Javed F. Short-term effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in obese patients with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis and photodynamic therapy* 2017.
24. Petelin M, Perkic K, Seme K, Gaspirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers in medical science* 2015;30:1647-1656.
25. Theodoro LH, Lopes AB, Nuernberg MAA, et al. Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: A short-term study. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology* 2017;174:364-369.
26. Ge L, Shu R, Li Y, et al. Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Photomedicine and laser surgery* 2011;29:33-37.
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International journal of surgery (London, England)* 2012;10:28-55.
28. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SE, Favari M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *Journal of clinical periodontology* 2008;35:885-896.
29. American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 2015;86:835-838.
30. Mombelli A, Almaghlouth A, Cionca N, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover clinical trial. *J Periodontol* 2015;86:367-375.
31. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International dental journal* 1975;25:229-235.
32. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral health & preventive dentistry* 2003;1:7-16.
33. Ribeiro Edel P, Bittencourt S, Zanin IC, et al. Full-mouth ultrasonic debridement associated with amoxicillin and metronidazole in the treatment of severe chronic periodontitis. *Journal of periodontology* 2009;80:1254-1264.
34. Lalla E, Lamster IB, Drury S, Fu C, Schmidt AM. Hyperglycemia, glycoxidation and receptor for advanced glycation endproducts: potential mechanisms underlying diabetic complications, including diabetes-associated periodontitis. *Periodontology 2000* 2000;23:50-62.
35. Santos CM, Lira-Junior R, Fischer RG, Santos AP, Oliveira BH. Systemic Antibiotics in Periodontal Treatment of Diabetic Patients: A Systematic Review. *PloS one* 2015;10:e0145262.
36. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature medicine* 2004;10:S122-129.
37. Sarkar S, Wilson M. Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. *Journal of periodontal research* 1993;28:204-210.

38. de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Bonfante S, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. *Journal of periodontology* 2008;79:2156-2165.
39. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rossler 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 in medical science* 2009;24:681-688.
40. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, et al. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of periodontology* 2008;79:1638-1644.
41. Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S. Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Journal of clinical periodontology* 2008;35:877-884.
42. Correa MG, Oliveira DH, Saraceni CH, et al. Short-term microbiological effects of photodynamic therapy in non-surgical periodontal treatment of residual pockets: A split-mouth RCT. *Lasers in surgery and medicine* 2015.
43. Janket SJ, Wightman A, Baird AE, Van Dyke TE, Jones JA. Does periodontal treatment improve glycemic control in diabetic patients? A meta-analysis of intervention studies. *Journal of dental research* 2005;84:1154-1159.
44. Correa FO, Goncalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *Journal of clinical periodontology* 2010;37:53-58.
45. Moeintaghavi A, Arab HR, Bozorgnia Y, Kianoush K, Alizadeh M. Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Australian dental journal* 2012;57:31-37.
46. Almeida Abdo J, Cirano FR, Casati MZ, et al. Influence of dyslipidemia and diabetes mellitus on chronic periodontal disease. *Journal of periodontology* 2013;84:1401-1408.

Tabela 1 – Características demográficas, média e desvio padrão ($M \pm DP$) da hemoglobina glicada, tempo de diagnóstico de diabetes melito tipo 2 (DM2) e dos parâmetros clínicos (PS, NIC, RG, SS, IPV, bolsas com PS ≥ 5 mm e SS) de boca toda no *baseline*, 90 dias e 180 dias após o tratamento.

Características	Grupos		P Valor
	RAR (n= 15)	RAR+aPDT (n= 16)	
Idade (anos)	53,13 \pm 7,58	54 \pm 8,56	0,7681
Gênero (M/F)	9/6	13/3	0,252
Tempo de diagnóstico de DM2 (anos)	12,06 \pm 7,60	6,12 \pm 3,18	0,0098
HbA1c (%)			
<i>Baseline</i>	10 \pm 3,10	9,24 \pm 1,84	0,61
180 dias	8,98 \pm 1,10	8,97 \pm 2,22	0,95
PS (mm)			
<i>Baseline</i>	2,88 \pm 0,40	2,97 \pm 0,47	0,60
90 dias	2,49 \pm 0,40 III	2,52 \pm 0,37 III	0,82
180 dias	2,56 \pm 0,38 III	2,61 \pm 0,31 III	0,68
NIC (mm)			
<i>Baseline</i>	3,52 \pm 0,71	3,61 \pm 0,88	0,87
90 dias	3,27 \pm 0,76	3,48 \pm 0,76	0,45
180 dias	3,40 \pm 0,80	3,51 \pm 0,69	0,91
RG (mm)			
<i>Baseline</i>	0,64 \pm 0,48	0,64 \pm 0,50	0,98
90 dias	0,81 \pm 0,50	0,89 \pm 0,51 III	0,72
180 dias	0,84 \pm 0,61	0,90 \pm 0,57 III	0,84
SS %			
<i>Baseline</i>	35,23 \pm 15,03	33,56 \pm 15,35	0,76
90 dias	20,35 \pm 14,07 III	21,61 \pm 12,04 III	0,43
180 dias	20,89 \pm 11,33 III	20,95 \pm 13,53 III	0,99
IPV %			
<i>Baseline</i>	35,55 \pm 14,58	38,27 \pm 14,44	0,69

90 dias	29,80 ± 17,52	33,36 ± 16,89	0,57
180 dias	30,78 ± 15,93	34,25 ± 19,24	0,59
Bolsas com PS ≥ 5mm e SS			
<i>Baseline</i>	6,33 ± 5,35	7,25 ± 7,01	0,64
90 dias	3,66 ± 3,86	3,90 ± 4,10 III	0,91
180 dias	3,44 ± 4,71	3,04 ± 3,65 III	0,81

III Diferença estatisticamente significativa entre *baseline* e 90 dias e entre *baseline* e 180 dias no mesmo grupo.

¶ *p* valor para RAR vs RAR+aPDT.

Tabela 2 – Avaliação das bolsas moderadas e profundas (M ± DP).

Parâmetros clínicos	Grupos		<i>P</i> valor
	RAR (n=15)	RAR+aPDT (n=16)	
Número de sítios com bolsas moderadas (PS= 5 a 6 mm) por paciente			
<i>Baseline</i>	12,4 ± 9,17	11,19 ± 7,96	0,782
90 dias	6,8 ± 5,54 III	6,69 ± 5,16 III	0,9537
180 dias	6,3 ± 8,09 III	5,81 ± 5,37 III	0,8744
Redução 0-90 dias (Δ)	5,6 ± 5,53	4,5 ± 4,44	0,5936
Redução 0-180 dias (Δ)	6,13 ± 3,78	5,375 ± 5,40	0,5665
PS das bolsas moderadas (5 a 6 mm)			
<i>Baseline</i>	5,32 ± 0,18 mm	5,22 ± 0,17 mm	0,1232
90 dias	4,21 ± 0,46 mm III	4,04 ± 0,78 mm III	0,58
180 dias	4,06 ± 0,67mm III	3,92 ± 0,59 mm III	0,5016
Redução da PS 0-90 dias (Δ)	1,11 ± 0,39 mm	1,28 ± 0,70 mm	0,782
Redução da PS 0-180 dias (Δ)	1,26 ± 0,65 mm	1,31 ± 0,69 mm	0,877
NIC de bolsas moderadas (5 a 6mm)			
<i>Baseline</i>	5,33 ± 0,16 mm	5,30 ± 0,17 mm	0,5642
90 dias	4,72 ± 0,47 mm III	4,72 ± 0,59 mm III	0,9909
180 dias	4,56 ± 0,71 mm III	4,78 ± 0,50 mm III	0,3326
Ganho de NIC 0-90 dias(Δ)	0,62 ± 0,36 mm	0,61 ± 0,58 mm	0,8549
Ganho de NIC 0-180 dias(Δ)	0,77 ± 0,66 mm	0,53 ± 0,47 mm	0,2270
Número de sítios com bolsas profundas (PS ≥ 7mm) por paciente			
<i>Baseline</i>	3,8 ± 6,09	3,56 ± 5,63	0,7073
90 dias	2,53 ± 3,38	1,75 ± 4,19	0,1665
180 dias	2,8 ± 3,03	1,63 ± 3,20	0,0855
Redução 0 – 90 dias (Δ)	1,27 ± 3,73	1,87 ± 3,02	0,4646
Redução 0 – 180 dias (Δ)	1,00 ± 4,14	2,00 ± 3,59	0,4065
PS de bolsas profundas (PS ≥ 7mm)			

<i>Baseline</i>	7,33 ± 2,42 mm	7,86 ± 1,02 mm	0,7073
90 dias	4,78 ± 2,68 mm	5,14 ± 1,90 mm	0,7869
180 dias	5,48 ± 2,64 mm	4,46 ± 1,33 mm	0,1665
Redução de PS 0-90 dias (Δ)	2,55 ± 2,57 mm	2,72 ± 1,17 mm	0,8066
Redução de PS 0-180 dias (Δ)	1,85 ± 3,96 mm	3,40 ± 1,47 mm	0,1962
NIC de bolsas profundas (NIC \geq 7mm)			
<i>Baseline</i>	7,46 ± 3,30 mm	8,26 ± 1,33 mm	1,0
90 dias	5,99 ± 2,76 mm	6,99 ± 1,71 mm	0,2256
180 dias	6,02 ± 2,86 mm	6,51 ± 1,34 mm	0,89
Ganho de NIC 0-90 dias (Δ)	1,48 ± 2,79 mm	1,27 ± 1,36 mm	0,3328
Ganho de NIC 0-180 dias (Δ)	1,45 ± 2,90 mm	1,77 ± 1,54 mm	0,9213

^{|||} Diferença estatisticamente significante entre *baseline* e 90 dias e entre *baseline* e 180 dias no mesmo grupo.

[¶]*p* valor para RAR vs RAR+aPDT.

Tabela 3 - Porcentagem e número de pacientes com alto, moderado ou baixo risco de progressão da doença periodontal, segundo classificação de Lang e Tonetti, 2003.

Variáveis	Grupos		P valor
	RAR (n=15)	RAR+aPDT (n=16)	
Baseline			
Alto risco	67% (10)	62,5% (11)	0,178
Moderado	33% (5)	12,5% (2)	
Baixo	-	18,75% (3)	
90 dias			
Alto risco	47% (7)	37% (6)	0,894
Moderado	20% (3)	19% (3)	
Baixo	33% (5)	44% (7)	
180 dias			
Alto risco	40% (6)	25% (4)	0,261
Moderado	7% (1)	31% (5)	
Baixo	53% (8)	44% (7)	

As diferenças entre os grupos foram avaliadas utilizando o Teste exato de Fisher.

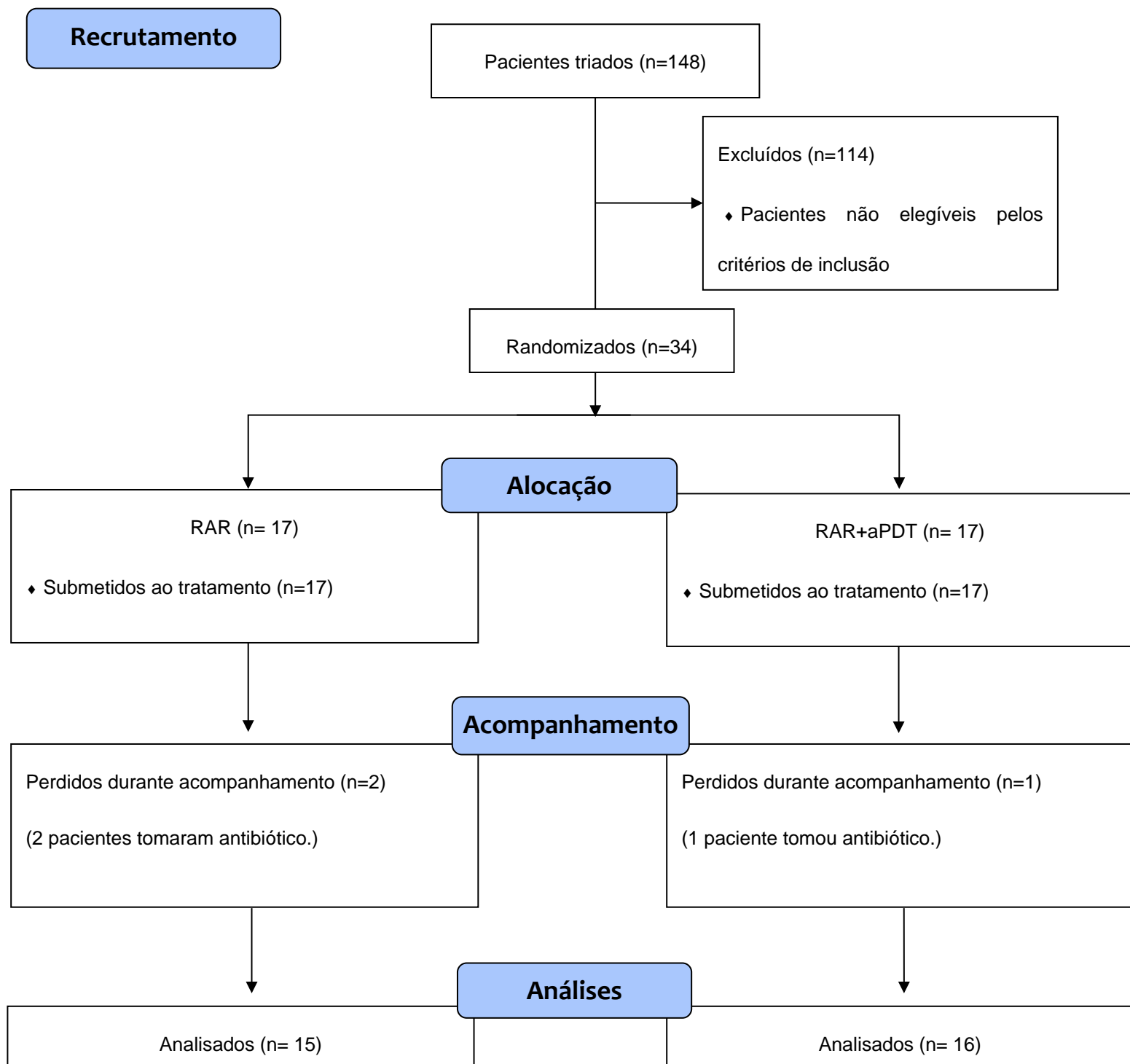


Figura 1 - *Flowchart* do estudo.

Footnotes

**PCPUNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA.

††Becton Dicknson Ind. Ltda., Curitiba, PR, Brasil.

‡‡ Apothicário Farmácia de Manipulação, Araçatuba, SP, Brasil.

§§Laser Duo, MM Optics, Ltda, São Carlos, SP, Brasil.

|||BioEstat 5.3 software, Instituto Mamirauá, Manaus, Belém, PA Brasil.

UNESP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA-CAMPUS DE
ARAÇATUBA/ UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como terapia coadjuvante no tratamento da periodontite, em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2: estudo clínico controlado randomizado.

Pesquisador: Leticia Helena Theodoro

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55845416.0.0000.5420

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.653.709

Apresentação do Projeto:

O estudo irá avaliar por meio de análise clínica o efeito de múltiplas aplicações da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), como terapia coadjuvante no tratamento da doença periodontal em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. Um estudo clínico controlado randomizado será conduzido em 34 pacientes diabéticos (HbA1c 7,0 %) que receberão: Grupo RAR (n=17) - raspagem e aplainamento radicular (RAR) em uma única sessão; Grupo aPDT (n=17) - RAR em sessão única e 3 aplicações de aPDT (inicial, 48 e 72 hs) nas bolsas 5mm. Os exames clínicos serão realizados no início, aos 90 e 180 dias após o tratamento. Os parâmetros clínicos de Índice de placa visível, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, recessão gengival e nível de inserção clínico serão avaliados. Será realizada análise sanguínea de

glicemia de jejum e de hemoglobina glicada. Será feita coleta microbiológica de bolsas moderadas e profundas para análise da presença dos microrganismos Pg e Pi. A aPDT será realizada, utilizando o Azul de metileno (10 mg/ml) seguido de irradiação com laser de baixa potência após 1 minuto (AsGaAl, 660 nm, 100 mW, 48 segundos, 157 J/cm²) imediatamente, 48 e 72 hs após o tratamento de RAR em todos os sítios 5mm. Os

dados clínicos, hematológicos e microbiológicos obtidos serão submetidos à análise estatística (=5%).

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

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



Continuação do Parecer: 1.653.709

Objetivo da Pesquisa:

Constitui objetivo do presente estudo avaliar por intermédio de estudo clínico randomizado controlado em humanos, a influência de um protocolo de 3 sessões de terapia fotodinâmica antimicrobiana, com intervalo de 48 horas, como terapia coadjuvante, no tratamento da periodontite em pacientes diabéticos não controlados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos referentes a esta pesquisa são médios, visto que serão realizados procedimento de Raspagem e Aplainamento Radicular (RAR). Entretanto, estes serão executados por especialistas na área. A RAR é um procedimento rotineiro na odontologia, em que se remove os microrganismos presentes supra e subgingivalmente, sendo uma terapia conservadora. Já com relação à aPDT esta é uma técnica traumática,

indolor, localizada, específica, que tem o intuito de eliminar os microrganismos presentes nas bolsas periodontais profundas. Benefícios: Todos os pacientes que participarão desta pesquisa deverão ser diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 e periodontite. Desta forma, os mesmos receberão tratamento periodontal conservador, que é o padrão ouro na periodontia, com a RAR, podendo ou não estar associado à aPDT.

A associação da aPDT como terapia coadjuvante se dá, pelo fato de os pacientes diabéticos apresentarem complicações sistêmicas, sendo alterações na cicatrização, a principal influência no âmbito periodontal. Com o tratamento da periodontite em pacientes diabéticos tipo 2, pode haver uma melhora no controle glicêmico destes, visto que há uma relação bidirecional entre essas duas alterações crônicas, uma vez que o DM tipo 2 aumenta a propensão do desenvolvimento da doença periodontal, ao passo que a doença periodontal influencia negativamente no controle glicêmico desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem elaborado e a metodologia apresentada é adequada. Os dados obtidos serão relevantes para a área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados.

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



Continuação do Parecer: 1.653.709

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não havendo pendências, recomenda-se a aprovação do protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Salientamos 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 01/01/2017.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_702365.pdf	06/07/2016 11:23:55		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	06/07/2016 11:09:00	Marina Módolo Cláudio	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	04/07/2016 10:26:01	Marina Módolo Cláudio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	04/07/2016 10:23:34	Marina Módolo Cláudio	Aceito
Folha de Rosto	Folha.docx	06/05/2016 16:54:09	Marina Módolo Cláudio	Aceito
Outros	Laser.png	05/05/2016 16:27:55	Marina Módolo Cláudio	Aceito
Outros	Chimiolux.png	05/05/2016 16:27:16	Marina Módolo Cláudio	Aceito
Outros	FICHA.docx	25/04/2016 10:25:21	Marina Módolo Cláudio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: JOSE BONIFACIO 1193

Bairro: VILA MENDONÇA

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



Continuação do Parecer: 1.653.709

ARACATUBA, 29 de Julho de 2016

Assinado por:
André Pinheiro de Magalhães Bertoz
(Coordenador)

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

Normas para publicação no periódico: Journal of Periodontology

ORIGINAL ARTICLES

These are papers that report significant clinical or basic research on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of the different forms of periodontal disease. Papers dealing with design, testing, and other features of dental implants are also included.

Format

Original articles must be limited to 4,000 words (excluding the abstract, references, and figure legends). The reference list should not exceed 50 references, and the total combined number of figures and tables must be six or fewer. Multi-panel figures are acceptable.

Abstract

All original articles should be submitted with a structured abstract, consisting of no more than 250 words and the following four paragraphs:

- *Background: Describes the problem being addressed.*
- *Methods: Describes how the study was performed.*
- *Results: Describes the primary results.*
- *Conclusion(s): Reports what authors have concluded from these results, and notes their clinical implications.*

Introduction

The Introduction contains a concise review of the subject area and the rationale for the study. More detailed comparisons to previous work and conclusions of the study should appear in the Discussion section.

Materials

and

Methods

This section lists the methods used in the study in sufficient detail so that other investigators would be able to reproduce the research. When established methods are used, the author need only refer to previously published reports; however, the authors should provide brief descriptions of methods that are not well known or that have been modified. Identify all drugs and chemicals used, including both generic and, if necessary, proprietary names and doses. The populations for research involving humans should be clearly defined and enrollment dates provided.

Results

Results should be presented in a logical sequence with reference to tables, figures, and supplemental material as appropriate.

Discussion

New and possible important findings of the study should be emphasized, as well as any conclusions that can be drawn. The Discussion should compare the present data to previous findings. Limitations of the experimental methods should be indicated, as should implications for future research. New hypotheses and clinical recommendations are

appropriate and should be clearly identified. Recommendations, particularly clinical ones, may be included when appropriate.

Publication of Accepted Original Articles

Please note that accepted manuscripts which are classified by the Editors as "Discovery Science" will be placed on an accelerated schedule for **online-only publication**. See [Online-Only Publication](#) below.

REVIEW ARTICLES

The JOP is no longer accepting submissions of reviews. Authors may be invited to submit reviews for potential publication, but unsolicited reviews will no longer be accepted.

COMMENTARIES

The purpose of these papers is to provide a forum for discussion of controversies and other issues as they relate to the practice of periodontics and implant dentistry. Full and balanced discussion of controversies on important issues is encouraged. This may result in several authors each presenting a relevant viewpoint. Commentaries should be concise (2,000 to 3,000 words) with no more than 50 references; however, they should be complete and balanced, which may require that the issue or controversy addressed be highly focused.

Introduction

This section should clearly state the clinical question or issues to be discussed and document their importance and timeliness.

Body

The body should present the information supporting all aspects of the issues. This portion of the Commentary may be subdivided as appropriate with headings. Figures, tables, and other illustrative materials may be incorporated. The total combined number of figures and tables should not exceed six.

Summary

The summary should place the issue in perspective and point a way for future directions in addressing the controversy.

Acknowledgment(s)

Since these papers allow authors to express their opinions on a subject, it is extremely important that authors disclose any and all affiliations, financial position, or any other information that constitutes a real or perceived conflict of interest.

CASE SERIES

The Journal of Periodontology no longer publishes Case Reports. Authors are encouraged to submit Case Reports to [Clinical Advances in](#)

Periodontics. *The Journal of Periodontology* publishes selected Case Series that describe unusual case presentations, complex diagnoses, and novel approaches to treatment within the scope of practice of periodontology. These Case Series provide valuable information for clinicians and teachers in the field.

Case Series report a sufficient number of consecutive or randomized cases to make a persuasive argument for or against the procedure, technique, or concept under discussion. Cases should be relatively homogeneous so that a systematic evaluation of one type of disease, lesion, or condition is made for the procedure under consideration. Also, treatment and documentation should be consistent and standardized for all cases. It is recognized that definitive evidence for the safety and efficacy of any procedure, drug, or device comes primarily from well-designed, randomized, controlled trials. However, well-executed Case Series may lead to hypotheses about the usefulness of new and innovative procedures, drugs, or devices and may therefore be of value to the progress of clinical science.

The requirements for patient consent, privacy, and institutional approval are well defined for manuscripts describing research on human subjects. These basic requirements are described by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) in their Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (available at: www.icmje.org) and are interpreted in the instructions to authors of all peer-reviewed biomedical journals, including the *Journal of Periodontology*.

Due to the changing ethical and legal environment around the use of patient information, the editorial team has received multiple questions about the need for subject consent from patients described in Case Series submitted for publication.

The following applies to most Case Series. It should be noted that the Editors will determine whether specific Case Series require additional approvals beyond what is described below.

Requirement for Ethics Board Approval

Most Case Series are a retrospective description of clinical findings in cases or an observed course of events that document a new aspect of patient management during the normal course of clinical treatment. Since there is no hypothesis testing, no systematic data collection beyond that which is part of routine clinical practice, no data analysis, and the work has already been done, Case Series do not usually qualify as "research" requiring approval from ethical boards designed to protect humans involved in clinical research.

(U.S. Fed. definition: "RESEARCH is any systematic investigation, including research development, testing and evaluation, designed to develop or contribute to generalizable knowledge.")

Example 1: Series of private practice implant cases in patients who have been taking bisphosphonates. Authors describe the findings in each case, which are collected and reported in a table format.

Example 2: Authors collect series of private practice implant cases in patients who have or have not been taking bisphosphonates. The sample size is sufficient for data analysis, and authors analyze and report the incidence of complications.

Example 1 does not qualify as "research," but example 2 does qualify and requires ethical approval.

Please see "[Does My Case Series Need IRB Approval?](#)" for more information.

Privacy in Case Series

No patient identifiers should be included in Case Series. If the authors choose to include any subject identifiers, the authors must include the patient's informed written consent to publish the information.

Our policy conforms to the Uniform Requirements, which states: "Patients have a right to privacy that should not be violated without informed consent. Identifying information,

including names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, or pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that an identifiable patient be shown the manuscript to be published. Authors should disclose to these patients whether any potential identifiable material might be available via the Internet as well as in print after publication."

It should be noted that patients may have given a signed "consent to treat," but that does not constitute permission to publish their case with personal identifiers unless they have explicitly approved the manuscript. Likewise, patient consent under government privacy rules, such as the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) in the United States, does not constitute permission to publish their case with personal identifiers unless they have explicitly approved the manuscript.

Format

Case Series must be limited to 2,000 to 3,000 words (excluding the abstract, references, and figure legends). The reference list should not exceed 50 references, and the total combined number of figures and tables must be six or fewer. Multi-panel figures are acceptable.

Abstract

Case Series should be submitted with a structured abstract, consisting of no more than 250 words and the following four paragraphs:

- *Background: Describes the clinical situation being discussed.*
- *Methods: Describes the clinical procedures (surgical and non-surgical) performed.*
- *Results: Describes the clinical results.*
- *Conclusion(s): Reports what authors have concluded, specifically clinical implications in practice situations.*

Introduction

This section should include a critical review of the pertinent literature.

Case Description and Results

This section describes the cases, including all relevant data. For ease of presentation, tables describing longitudinal data in a chronological form may be useful. Carefully selected, high-quality clinical photographs in full color, as well as radiographs, are encouraged.

Discussion

This should include findings, put into perspective with respect to the field and literature. Unique arguments and new information gained should be summarized. Consideration of the clinical significance of the cases should be emphasized in all sections.

GUEST EDITORIALS

Guest Editorials may be invited or may be submitted from authorities in certain areas as a means of offering their perspective on one or more articles published in the Journal, or on other items of interest to the readership.

LETTERS TO THE EDITOR

Letters may comment on articles published in the Journal and should offer constructive criticism. If a letter comments on a published article, the author(s) will be provided 30 days to respond to the observations.

Letters to the Editor may also address any aspect of the profession, including education and training, new modes of practice, and concepts of disease and its management.

Letters should be brief (<1,000 words), focused on one or a few specific points or concerns, and can be signed by no more than five individuals.

Citations should be handled as standard references.

GENERAL FORMAT

Manuscripts must be submitted in Microsoft Word. *Margins should be at least 1" on both sides and top and bottom and all text should be double-spaced. Materials should appear in the following order:*

- *Title Page*
- *Abstract (or Introduction) and Key Words*
- *Text*
- *Footnotes*
- *Acknowledgment(s)*
- *References*
- *Figure Legends*
- *Tables*

Figures should not be embedded in the manuscript. Please see the *Journal of Periodontology* for more information on submitting figures.

Authors should retain a copy of their manuscript for their own records.

TITLE PAGE

The title page should contain:

1. a concise but informative title;
2. first name, middle initial, and last name of each author, with the highest academic degree and the current institutional affiliation, including department, for each (please use footnote symbols in the sequence *, †, ‡, §, ¶, ¶, #, **, etc. to identify authors and their corresponding institutions);
3. disclaimers, if any;
4. the name and address (including fax number and e-mail) of the author responsible for correspondence (please indicate whether fax number and e-mail can be published);
5. word count and number of figures, tables, and references in the manuscript;
6. a short running title of no more than 60 characters, including spaces;
7. a one-sentence summary describing the key finding(s) from the study.

KEY WORDS

A maximum of six key words or short phrases, drawn from [MeSH documentation](#), to facilitate indexing should be listed below the abstract.

ACKNOWLEDGMENT(S) AND CONFLICTS OF INTEREST

Acknowledgment(s)

Following the Discussion, acknowledgments may be made to individuals who contributed to the research or the manuscript preparation at a level that did not qualify for authorship. This may include technical help or participation in a clinical study. Authors are responsible for obtaining written permission from persons listed by name. Acknowledgments must also include a statement that includes the source of any funding for the study, and defines the commercial relationships of each author.

Conflicts of Interest

In the interest of transparency and to allow readers to form their own assessment of potential biases that may have influenced the results of research studies, the *Journal of Periodontology* requires that all authors declare potential competing interests relating to papers accepted for publication. Conflicts of interest are defined as those influences that may potentially undermine the objectivity or integrity of the research, or create a perceived conflict of interest.

Authors are required to submit:

1. A statement in the acknowledgments section of the manuscript that includes the source of any funding for the study, and defines the commercial relationships of each author. If an author has no commercial relationships to declare, a statement to that effect should be included. This statement should include financial relationships that may pose a conflict of interest or potential conflict of interest. These may include financial support for research (salaries, equipment, supplies, travel reimbursement); employment or anticipated employment by any organization that may gain or lose financially through publication of the paper; and personal financial interests such as shares in or ownership of companies affected by publication of the research, patents or patent applications whose value may be affected by this publication, and consulting fees or royalties from organizations which may profit or lose as a result of publication. An example is shown below.
2. A conflict of interest and financial disclosure form for each author. A link to this electronic form will be e-mailed to each author after manuscript submission.

Conflict of interest information will not be used as a basis for suitability of the manuscript for publication.

Example of Conflict of Interest Statement

This study was supported by a grant from the Acme Implant Corporation, Seoul, Korea. Dr. Lee is on the scientific advisory board for Acme Implant Corporation and gives lectures sponsored by the company. Dr. Smith is a consultant and shareholder of the Brownstone Implant Corporation, Boston, Massachusetts. Dr. Wang is employed full-time as chief technical officer of the Acme Implant Corporation. Drs. Able, Kim, and Bruce report no conflicts of interest related to this study.

REFERENCES

References should be numbered consecutively in the order in which they appear in the text. A journal, magazine, or newspaper article should be given only one number; a book should be given a different number each time it is mentioned, if different page numbers are cited.

All references are identified, whether they appear in the text, tables, or legends, by Arabic numbers in superscript. Journal title abbreviations should be those used by the U.S. National Library of Medicine. If you are uncertain about the correct abbreviation for a journal title, please search for the journal at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog>.

The use of abstracts as references is strongly discouraged. Manuscripts accepted for publication may be cited and should include the manuscript's DOI, if known. Material submitted, but not yet accepted, should be cited in text as "unpublished observations." Written and oral personal communications may be referred to in text, but not cited as references. Please provide the date of the communication and indicate whether it was in a written or oral form. In addition, please identify the individual and his/her affiliation. Authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication. Presented papers, unless they are subsequently published in a proceedings or peer-reviewed journal, may not be cited as references. In addition, Wikipedia.org may not be cited as a reference. For most manuscripts, authors should limit references to materials published in peer-reviewed professional journals. In addition, authors should verify all references against the original documents. References should be typed double-spaced. Examples of references are given below. Authors are encouraged to consult EndNote for the Journal of Periodontology's preferred reference style.

Journals

1. Standard journal reference. Note: list all authors if six or fewer; when seven or more, list only first three and add *et al.* Kurita-Ochiai T, Seto S, Suzuki N, *et al.* Butyric acid induces apoptosis in inflamed fibroblasts. *J Dent Res* 2008;87:51-55.
2. Corporate author. Federation Dentaire Internationale. Technical report no. 28. Guidelines for antibiotic prophylaxis of infective endocarditis for dental patients with cardiovascular disease. *Int Dent J* 1987;37:235.
3. Journal paginated by issue. Card SJ, Caffesse RG, Smith BA, Nasjleti CE. New attachment following the use of a resorbable membrane in the treatment of periodontitis in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9(1):59-69.
4. Non-English-language titles translated into English. Buchmann R, Khoury F, Hesse T, Müller RF, Lange DE. Antimicrobial therapy of peri-implant disease (in German). *Z Zahnärztl Implantol* 1996;12:152-157.

Books**and****Other****Monographs**

5. Personal author(s). Tullman JJ, Redding SW. *Systemic Disease in Dental Treatment*. St. Louis: The CV Mosby Company; 1983:1-5.
6. Chapter in a book. Rees TD. Dental management of the medically compromised patient. In: McDonald RE, Hurt WC, Gilmore HW, Middleton RA, eds. *Current Therapy in Dentistry*, vol. 7. St. Louis: The CV Mosby Company; 1980:3-7.
7. Agency publication. Miller AJ, Brunelle JA, Carlos JP, Brown LJ, Loë H. *Oral Health of United States Adults*. Bethesda, MD: National Institute of Dental Research; 1987. NIH publication no. 87-2868.
8. Dissertation or thesis. Teerakapong A. *Langerhans' cells in human periodontally healthy and diseased gingiva*. [Thesis]. Houston, TX: University of Texas; 1987. 92 p.

Electronic**Citations**

Note: DOIs are preferred for journal articles. If a DOI is not available, please provide a URL and access date.

9. Online-only article. Rasperini G, Acunzo R, Limioli E. Decision making in gingival recession treatment: Scientific evidence and clinical experience. *Clin Adv Periodontics* 2011;1:41-52. doi:10.1902/cap.2011.100002.
10. Ahead of print. McGuire MK, Scheyer ET, Nevins M, *et al.* Living cellular construct for increasing the width of keratinized gingiva. Results from a randomized, within-patient, controlled trial [published online ahead of print March 29, 2011]. *J Periodontol*; doi:10.1902/jop.2011.100671.

11. Web sites. Centers for Disease Control and Prevention. Periodontal Disease. Available at: http://www.cdc.gov/OralHealth/topics/periodontal_disease.htm. Accessed September 29, 2010.

TABLES

Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers in the order of their appearance in the text. A brief descriptive title should be supplied for each. Explanations, including abbreviations, should be listed as footnotes, not in the heading. Every column should have a heading. Statistical measures of variations such as standard deviation or standard error of the mean should be included as appropriate in the footnotes. Do not use internal horizontal or vertical rules. The submission system will easily read tables created with Word's table utility or when inserted into Word from Excel.

FIGURES

Please see the Journal of Periodontology [Digital Art Guidelines](#) for detailed instructions on submitting high-quality images.

Figure

Legends should be typed double-spaced with Arabic numbers corresponding to the figure. When arrows, symbols, numbers, or letters are used, explain each clearly in the legend; also explain internal scale, original magnification, and method of staining as appropriate. Panel labels should be in capital letters. Legends should not appear on the same page as the actual figures.

Legends

FOOTNOTES

Footnotes should be used only to identify author affiliations; to explain symbols in tables and illustrations; and to identify manufacturers of equipment, medications, materials, and devices. Use the following symbols in the sequence shown: *, †, ‡, §, ¶, §, ¶, #, **, ††, etc.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Journal of Periodontology includes supplementary material in the online Journal (www.joponline.org). All supplemental material should be called out in the text.

Supplementary Figures and Tables

Journal of Periodontology articles are limited to a combined total of six figures and tables in the print publication. Any additional figures and tables should be submitted as supplementary files. Each supplementary figure or table should be submitted as a separate file. Please follow the guidelines regarding resolution, format, etc. for printed figures (see [Digital Art Guidelines](#)) and tables (see above) when preparing supplementary figures and tables. In summary, each figure, table, or multimedia file should be uploaded separately and the file names should clearly identify the file (i.e., SupplementaryFigure1.tif, SupplementaryTable1.xls, etc.). If file size limitations prevent you from uploading your supplementary material, please e-mail jerry@perio.org.

Supplementary

Videos

The Journal of Periodontology publishes short videos to supplement a paper when appropriate. Most standard video formats are accepted. Videos should be edited to remove extraneous material. Authors should adhere to OSHA regulations when preparing their videos. Please e-mail bethanne@perio.org for information on how to submit videos. If your video is accepted for publication, all authors will need to submit a video copyright form. This form can be found on [ScholarOne Manuscripts](#) in the upper right-hand corner under "Instructions & Forms."

STYLE

Please follow the guidelines below when preparing a manuscript:

- Be sure to put the genus and species of an organism and journal names in the reference section in italics.
- Do not italicize common Latin terms such as *in vitro*, *in vivo*, e.g., or i.e.
- Use a block style; do not tabulate or indent material.
- Refer to the newest edition of the [Glossary of Periodontal Terms](#) published by the American Academy of Periodontology for preferred terminology.
- Authors are encouraged to use the disease classification as outlined in the [Annals of Periodontology, volume 4](#) (1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions).
- Create equations as text, treating any mathematical symbols as special characters and assigning them the Symbol font.
- Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius and blood pressure in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Description of teeth should use the American Dental Association (i.e., Universal/National) numbering system.
- Statistical methods should be described such that a knowledgeable reader with access to the original data could verify the results. Wherever possible, results should be quantified and appropriate indicators of measurement error or uncertainty given. Sole reliance on statistical hypothesis testing or normalization of data should be avoided. Data in as close to the original form as reasonable should be presented. Details about eligibility criteria for subjects, randomization, methods for blinding of observations, treatment complications, and numbers of observations should be included. Losses to observations, such as dropouts from a clinical trial, should be indicated. General-use computer programs should be listed. Statistical terms, abbreviations, and symbols should be defined. Detailed statistical, analytical procedures can be included as an appendix to the paper if appropriate.

AUTHORSHIP

Individuals identified as authors must meet all of the following criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors: 1) substantial contributions to conception and design, or acquisition, analysis, or interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; 3) final approval of the version to be published; and 4) agreement to be accountable for all aspects of the work in

ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Once the Journal has received a manuscript, any changes in authorship must be faxed to the editorial office at 312/573-3225 (attn: Jerry Eberle, Editorial Specialist) or e-mailed to jerry@perio.org and must contain the signature of the author who has been added or removed from the paper. Authors who are added must submit a conflict of interest and financial disclosure form (see below).

Conflict of Interest and Financial Disclosure Forms

A conflict of interest and financial disclosure form must be submitted by each author. A link to this electronic form will be e-mailed to each author after manuscript submission. Due to this, **all authors are required to have accounts with valid e-mail addresses in ScholarOne Manuscripts** and be listed as authors for the submitted paper. Submitting authors are able to create accounts for co-authors.

CLINICAL TRIALS

If your manuscript is reporting a randomized clinical trial, you are required to submit a CONSORT checklist with your manuscript. More information can be found at www.consort-statement.org.

All clinical trials must be registered prior to submission to the Journal of Periodontology at one of the registration sites listed below. The registration number and date of registration should be included in the Materials and Methods section. **Starting January 1, 2016, all clinical trials must be registered prior to initiation (i.e., recruitment) of the trial.** Please see <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs> for more information regarding clinical trials.

- U.S. National Institutes of Health Clinical Trials Registry - <http://www.clinicaltrials.gov>
- EU Clinical Trials Register - <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- WHO International Clinical Trials Registry Platform - <http://www.who.int/ictrp/en>

ANIMAL AND HUMAN TRIALS

All manuscripts reporting the use of human subjects must include a statement that the protocol was approved by the author's institutional review committee for human subjects **AND** that the study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2013. Do not use any designation in tables, figures, or photographs that

would identify a patient, unless written consent from the patient is submitted.

For research involving the use of animals, it is necessary to indicate that the protocol was approved by the author's institutional experimentation committee or was in accordance with guidelines approved by the Council of the American Psychological Society (1980) for the use of animal experiments.

PRODUCT IDENTIFICATION

Use of brand names within the title or text is not acceptable, unless essential when the paper is comparing two or more products. When identification of a product is needed or helpful to explain the procedure or trial being discussed, a generic term should be used and the brand name, manufacturer, and location (city/state/country) cited as a footnote.

REVISED MANUSCRIPTS

Revised manuscripts should be submitted online at [ScholarOne Manuscripts](#) by the same author who submitted the original manuscript. Authors have 30 days to submit a revision.

Revisions should adhere to the same requirements as original submissions. Additionally:

1. A detailed response to each reviewer comment for the original manuscript should be included. This response should also describe what changes were made in the manuscript to address each comment in the reviews.
2. Only the most recent version of each file should be uploaded. You may have to delete older files from the Author Center.
3. **Please upload a version of the manuscript with changes highlighted or track changes enabled. This should be uploaded as a supplemental file.**
4. Figures and tables should be resubmitted with revised manuscripts, even if they were not revised.

REVIEW PROCESS

Peer

The Journal of Periodontology is a peer-reviewed publication. All manuscripts, including Reviews, Commentaries, and Case Series are submitted to a minimum of two reviewers and, when appropriate, to a statistical reviewer. Authors are given reviewer comments and additional information or observations as the Editor believes would be helpful. Revised manuscripts are due within 30 days of receipt of the Editor's communication.

Review

Checking the Status of a Manuscript

During the peer-review process, the current status of a manuscript can be found in the Author Center (click "Submitted Manuscripts" or "Manuscripts I Have Co-Authored"). Once a decision has been made, all authors are notified by e-mail. No hard copy letters will be mailed.

MANUSCRIPT ACCEPTANCE

All manuscripts accepted for publication become the property of the American Academy of Periodontology. All authors are required to sign a copyright form. An e-mail with a link to this electronic form will be sent to all authors upon acceptance.

Once all forms are received by the editorial office, an unedited version of the accepted manuscript will appear online ahead of print at <http://www.joonline.org/toc/jop/0/0>. Once a manuscript is online ahead of print, it is fully citable based on the Digital Object Identifier (DOI) assigned to the manuscript. Manuscripts will be copyedited, published online, and printed (unless online-only) in an issue of the Journal approximately 4 to 5 months after acceptance. Authors will be notified about a final publication date by the Editorial Office.

Reprints

Corresponding authors may purchase reprints at the time pages are received for proofreading. Reprints can be purchased in 4-color or black and white. Electronic reprints are also available.

Online-Only Publication

Accepted manuscripts that are classified by the Editors as "Discovery Science" will be placed on an accelerated schedule for online-only publication. They will be assigned to an issue, copyedited, and published in the online Journal. Online-only manuscripts will be listed in the printed table of contents of the assigned issue but will not appear in the printed issue. Manuscripts are classified as "Discovery Science" if: a) the study is conducted in isolated cells or tissues to explore mechanisms relative to periodontitis/periodontal tissues; or b) the research is not within one step of clinical application.

Funding Agency Requirements

Consistent with current policies, authors who have papers based on funded research accepted for publication in the Journal of Periodontology may make their final accepted paper or published article available to agency depositories. However, authors should indicate that the paper may not be released publicly until 12 months following final publication in an issue.

Authors are responsible for complying with all funding agency requirements.