

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 06/01/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

NÍDIA CRISTINA CASTRO DOS SANTOS

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

2016

NÍDIA CRISTINA CASTRO DOS SANTOS

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

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

Orientador: Prof. Dr. Mauro Pedrine Santamaria

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

São José dos Campos
2016

BANCA EXAMINADORA

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

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

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

São José dos Campos, 6 de Janeiro de 2016.

DEDICATÓRIA

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

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

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

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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

À Cássia Fernandes Araújo, pela grande ajuda neste trabalho.

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

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

SUMÁRIO

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

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

LISTA DE TABELAS

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

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

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7 CONCLUSÃO

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

8 REFERÊNCIAS*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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