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

RAFAELA MORTARI COSTA

EFEITOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA COADJUVANTE AO TRATAMENTO PERIODONTAL BÁSICO - ESTUDOS CLÍNICOS: REVISÃO DA LITERATURA

ARAÇATUBA- SP

2010

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Campus de Araçatuba

RAFAELA MORTARI COSTA

EFEITOS DA TERAPIA FOTODINÂMICA COADJUVANTE AO TRATAMENTO PERIODONTAL BÁSICO - ESTUDOS CLÍNICOS: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Orientador: Prof. Titular Valdir Gouveia Garcia
Coorientadora: Profª Adjunto Maria José Hitomi Nagata

ARAÇATUBA- SP
2010

DEDICATÓRIA

Agradeço e dedico este trabalho primeiramente à Deus, que me permitiu estar onde estou e que me protegeu em todos os momentos.

À minha família que sempre me apoiou, minha mãe Ana Paula Mortari Mariano pelo amor e sacrifícios, meu pai Odair José da Costa, que eu sei, que mesmo não estando fisicamente ao meu lado sempre me acompanhou em minha vida, ao meu padrasto Emerson de Souza Mariano pelo apoio e dedicação, ao meu irmão Felipe Mortari Costa por todo companheirismo e à minha tia Gercyra Mortari por toda ajuda e colaboração, com vocês me senti protegida e amparada.

Ao meu namorado Renato Stoffalette João por todo incentivo e carinho, aos meus verdadeiros amigos, pelo companheirismo.

A todos os professores que de alguma forma contribuíram para a concretização de mais uma etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus por me permitir mais esta conquista.

À minha família por todo amor, apoio, dedicação e incentivo, me fazendo compreender que o melhor presente que todos poderiam me dar era a valorização do estudo.

Ao meu Orientador Professor Titular Dr. Valdir Gouveia Garcia.

Ao Erivan Clementino Gualberto Junior por toda ajuda, críticas construtivas, apoio e paciência.

À Universidade Estadual Paulista, pela oportunidade de realização do curso de Graduação em Odontologia.

Aos Professores da Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba, pela dedicação e ensinamentos que me proporcionaram durante o curso.

EPÍGRAFE

Nada é permanente nesse mundo cruel. Nem mesmo os nossos problemas.

(Charles Chaplin)

COSTA, R. M. **Efeitos da Terapia Fotodinâmica Coadjuvante ao Tratamento Periodontal Básico - Estudos Clínicos: Revisão da Literatura.** 43 f. Monografia (Graduação)- Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba 2010

RESUMO

A doença periodontal é uma doença multifatorial inflamatória que atinge os tecidos de suporte (ligamento periodontal, osso alveolar e cemento), seu principal agente etiológico é o acúmulo de placa e pode causar formação de bolsa no tecido gengival, perda de inserção, destruição óssea e possível perda do elemento dental. O objetivo principal do tratamento periodontal é o restabelecimento da saúde periodontal pela remoção dos depósitos bacterianos supra e subgengivais presentes na superfície radicular através da raspagem e alisamento radicular. No entanto, a terapia mecânica de remoção de placa bacteriana pode ser prejudicada devido a capacidade, que alguns microrganismos apresentam, de se instalarem em áreas inacessíveis aos instrumentos periodontais (por exemplo: furcas, invaginações profundas e concavidades) e por invasão de patógenos em tecidos moles circundantes. Assim como tratamento adjuvante à terapia mecânica, antimicrobianos são usados na redução dos periodontopatógenos, mas o uso indiscriminado dos antimicrobianos tem levado a seleção e resistência bacteriana. Desta forma, a busca por métodos coadjuvantes ao tratamento periodontal tem aumentado nos últimos tempos. Com o advento do laser em baixa intensidade (LLLT) e associação com drogas fotossensibilizadoras (cromóforos) surgiu uma nova opção terapêutica chamada Terapia Fotodinâmica (PDT). A PDT tem efeito bioestimulador e ação letal contra microrganismos e células, podendo ser uma alternativa ao uso de agentes antimicrobianos tradicionais no tratamento periodontal. Frente a estes fatos, constituiu propósito do presente estudo apresentar revisão da literatura sobre os efeitos da PDT coadjuvante ao tratamento periodontal básico em estudos clínicos. A análise da literatura demonstrou que a terapia fotodinâmica apresenta resultados conflitantes quanto a melhoria nos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento), porém está claro seu efeito na redução das bactérias periodontopatógenas, e sua ação bioestimuladora

sobre os tecidos periodontais o que a faz um promissor coadjuvante do tratamento periodontal mecânico convencional.
Palavras-chave: Agentes Fotossensibilizantes. Fotoquimioterapia. Lasers. Periodontite. Raspagem Dentária.

COSTA, R. M. **Effects of Photodynamic Therapy Supporting the Basic Periodontal Treatment - Clinical Trials: Review of Literature**. 43 f. Monograph (Graduation) - Faculty of Dentistry, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba 2010

ABSTRACT

The periodontal disease is a multifactorial inflammatory disease that affects the supporting tissues (periodontal ligament, cementum and alveolar bone), its main causative agent is the accumulation of plaque and can cause pocket formation in the gingival tissue, attachment loss, bone destruction and possible loss of the dental element. The main goal of periodontal treatment is to restore periodontal health by the removal of supra and subgingival bacterial deposits present on the root surface by scaling and root planing. However, the mechanical therapy of plaque removal may be impaired due to capacity, some microorganisms present, settling in areas inaccessible to periodontal instruments (eg, furcations, deep invaginations, and concavities) and invasion of pathogens into tissues surrounding soft. As adjunctive therapy to mechanical therapy, antimicrobials are used in the reduction of periodontal pathogens, but the indiscriminate use of antibiotics has led to the selection and bacterial resistance. Thus, the search for methods supporting periodontal treatment has increased in recent times. With the advent of low intensity laser (LLLT) and association with photosensitizing drugs (chromophores) was a new treatment option called Photodynamic Therapy (PDT). PDT is effective and biostimulator lethal action against microorganisms and cells that could be an alternative to the traditional use of antimicrobial agents in periodontal therapy. Faced with these facts constituted purpose of this study show a literature review on the effects of PDT adjunct to periodontal treatment in basic clinical studies. The literature review showed that photodynamic therapy has produced conflicting results regarding the improvement in clinical periodontal parameters (probing depth, clinical attachment level and bleeding), but it is clear its effect in reducing periodontopathic bacteria and its action on tissues biostimulator periodontal what makes it a promising adjunct to conventional mechanical periodontal treatment.

Keywords: Photosensitizing Agents. Photochemotherapy. Lasers. Periodontitis. Dental Scaling.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aa = Aggregatibacter actinomycetemcomitans

AsGaAl = Arseneto de Gálio e Alumínio

BOP = Sangramento de sondagem

CAL = Nível de inserção clinica

Cm = Centímetro

DNA = Acido desoxirribonucléico

ELISA = Ensaio immunoabsorbent enzima-lig

E.n. = Eubacterium nodatum

FDA = Food and Drug Admistration

FMBS = Contagem de sangramento da boca toda

FMPS = Contagem de placa da boca toda

F.n.= Fusobacterium nucleatum

FS = Fotossensibilizador

FSs = Fotossensibilizadores

GCF = Fluido gengival crevicular

HCL = Acido clorídrico

HeNe = Hélio-neônio

Hz = Hertz (Freqüência) – número de oscilações completas de uma onda por segundo, e expresso em Hertz ou pulsos por segundo.

J = Joule – Uma unidade de energia

J/cm2 = Joules por centímetro quadrado. Joules refere-se uma unidade de energia aplicada em uma área.

Kg = Unidade fundamental de medida de massa.

Laser = Acrônimo de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiations/ Luz amplificada pela emissão estimulada de radiação

LEDs = Luz emitindo de diodo(s)

LLLT = Laser de baixa intensidade (Low Level Laser Therapy)

MB = Azul de metileno

mg = Miligramas, equivalente à milésima parte do grama.

mg/mL = Miligrama por mililitro

mm = Milímetro, equivalente à milésima parte do metro.

mW = Milionésima parte do Watt- miliwatt

Nm = Nanometro – Bilionésima parte do metro, utilizado para medir o comprimento de onda. Sua abreviatura é 10-9 metros.

P = Potência

PD = Profundidade de sondagem

PDT= Photodynamic Therapy- Terapia fotodinâmica

P.i. = Prevotella intermédia

P.m. = Peptostreptococcus micros

PP = Patogénicos periodontais

PPD = Profundidade de sondagem de bolsa

P.g. = Porphyromonas gingivalis

P.gingivalis = Porphyromonas gingivalis

PVP = Polivinilpirrolidone

REC = Recessão gengival

RM = Remoção mecânica

SFFR = Taxa de fluxo do fluido sulcular

S. mutans = Streptococcus mutans

SRP = Raspagem e alisamento radicular

S.sanguinis = Streptococcus sanguinis

S. sobrinus = streptococcus sobrinus

TB = Azul de toluidina

TBO = Azul de toluidina O

T.d. = Treponema denticola

T.f. = Tannerella forsythensis

TNF-alfa = Fator-alfa necrose tumoral

W = Watt,unidade de potência

µl = Microlitro

µM = Micro molar

µg = Microgramas, equivalente à milionésima parte do grama

µg/mL = M icrogramas por mililitros.

λ = Comprimento de onda

% = Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....13

2. PROPOSIÇÃO.....16

3. REVISÃO DA LITERATURA.....17

3. a. Laser.....17

3. b. Terapia Fotodinâmica.....19

3. c. Estudos clínicos.....20

4. DISCUSSÃO.....26

5. CONCLUSÃO.....28

REFERÊNCIAS.....29

1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma doença multifatorial (PAGE, *et al.*, 1997). Leva à perda de inserção conjuntiva, osso alveolar, de cemento radicular e apresenta as mesmas características clínicas da gengivite, acrescendo presença de bolsa periodontal e perda óssea alveolar (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 1999).

Bactérias desempenham um papel fundamental na etiologia da gengivite e periodontite (LÖE *et al*., 1965; LOESCHE & SYED, 1978; SYED & LOESCHE, 1978; GENCO, 1979; SLOTS, 1979; PAGE & KORNMAN, 1997; SOCRANSKY, HAFFAJEE 2002). Essas bactérias presentes no biofilme dental são patogênicas porque liberam substâncias que possuem a capacidade de ativar determinados mecanismos de defesa do hospedeiro que amplificam o dano tecidual. Algumas destas substâncias podem causar injúria direta às células e aos tecidos do hospedeiro, podendo ativar o processo inflamatório ou o sistema imune celular e humoral, o que secundariamente danifica o periodonto. É esta última via a responsável pela maior parte das injúrias periodontais (PAGE; KOMMAN, 1997).

Apesar de a placa dental abrigar diferentes espécies de bactérias, apenas um número limitado está intimamente associada com periodontite, vários estudos têm demonstrado que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gengivalis* são associadas com formas graves da periodontite (DZINK, *et al.*, 1985; TAKEUCHI, *et al.*, 2003), há também outros fatores de risco que podem agravar a doença periodontal, como diabetes mellitus não controlada (PAPAPANOU, 1996; TSAI, *et al.*, 2002), e até mesmo o cigarro, que segundo a Academia Americana de Periodontologia (1996), possui substâncias tóxicas que podem trazer efeitos maléficos ao periodonto, seja afetando diretamente as células do periodonto (fibroblastos) ou alterando a resposta imunológica.

A terapia periodontal tem por objetivo a remoção de depósitos bacterianos supra e subgengivais a partir da superfície da raiz para inibir a progressão bacteriana (COBB, 1996). A raspagem é feita com o objetivo de remover a placa e o cálculo da superfície dentária. Já o alisamento é uma técnica de instrumentação por meio da qual cemento amolecido é removido tornando a superfície radicular dura e lisa. A raspagem subgengival e o alisamento radicular são realizados sob forma de procedimentos fechados e abertos, sob anestesia local (LINDHE, 2005).

A raspagem e o polimento são as técnicas indicadas para se obter uma superfície supragengival limpa e lisa. Na área subgengival o objetivo da preparação da raiz é limpar e descontaminar a superfície radicular para se obter uma superfície biologicamente aceitável para a adaptação dos tecidos e uma possível nova inserção (SAMPAIO, 2003). Portanto, a remoção dos produtos da placa e suas toxinas tem sido a chave para o tratamento da doença periodontal (MEISEL, 2005; JONES, 1978).

Para aumentar a eficácia da descamação e alisamento radicular (RAR), instrumentos motorizados, tais como ultra-som, foram introduzidos. A idéia de instrumentação ultra-sônica para o tratamento por debridamento preconiza uma descontaminação, que conduziria a melhora dos sinais clínicos e a exposição de porções radiculares subgengivais (COCHRAN, *et al.,* 1996). Isso facilitaria a remoção posterior do cálculo nestas áreas ao se tornarem parcialmente supragengivais. A porção radicular exposta ao meio bucal, receberia instrumentação leve para eliminar parcialmente o cálculo (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000).

Apesar do fato de que o tratamento não-cirúrgico periodontal poder resultar em significativa melhora clínica, na grande maioria dos casos, nenhum desses instrumentos disponíveis no momento possuem técnicas eficazes para a completa eliminação de bactérias e cálculo subgengival (ADRIENS, ADRIENS; 2000).

Estas limitações podem ser atribuídas a vários fatores, tais como a complexa anatomia dos dentes (furcas), limitações mecânicas relacionada ao tamanho dos instrumentos, invasão de patógenos nos tecidos moles circundantes ou possível recolonização das bolsas periodontais a partir de outros sítios doentes ou nichos intra-orais (UMEDA, 2000).

Assim a remoção mecânica se mostra com grandes limitações, com isso muitos autores apresentaram alternativas para uma terapia química, como chip de clorexidina (SOLSKONE, *et al.*, 1998), fibras de tetraciclina (GOODSON, *et al.*, 1983; GOODSON, *et al.*, 1991, CIANCIO, *et al.*, 1992), polímero de doxiciclina (DEMIREL, *et al.*, 1991, WALKER, *et al.*, 1985, STOLLER, *et al.*, 1998), microesferas de minociclina (WILLIANS, *et al.*, 2001), gel de metronidazol (STOLTZE; STELLFELD,1992), ácido cítrico (REGISTER; BURDICK, 1976; POLSON; PROYE, 1983; HANES *et al*., 1988, BABAY, 2001), ácido fosfórico (BLOMLÖF; LINDSKOG, 1995; BLOMLÖF, 1996; FARDAL; LOWENBERG, 1990) e EDTA (BLOMLÖF *et al*., 2000; BABAY, 2001; PILATTI, 2001).

A terapia química local possui algumas limitações, como a dificuldade de se obter concentrações terapêuticas na porção mais apical da bolsa periodontal e em envolvimentos de

furca. Além disso, os antimicrobianos locais aplicados no interior da bolsa periodontal não afetam marcadamente patógenos periodontais que se localizam dentro do tecido conjuntivo e em superfícies "extra-bolsa", como língua, tonsilas e mucosa bucal. Já a via sistêmica tem a capacidade de alcançar sítios dentais e não dentais e, além de atuar sobre as bactérias que invadem os tecidos, atua também de forma direta e indireta na resposta do hospedeiro. Por outro lado, esta forma de aplicação pode gerar efeitos colaterais indesejáveis e baixas concentrações no sítio da doença (SOSKOLNE, 1977). Além do mais há uma crescente resistência das bactérias aos antibióticos, o que limita seu uso no tratamento da doença periodontal (WALKER, 1996; LEVY, 1998, 2002; FERES, *et al.*, 2002). A presença de diversos patógenos periodontais requer o uso de diferentes antibióticos com diferentes riscos de efeitos colaterais potenciais (HAFFAJEE, 2000).

Desta forma, nem a remoção mecânica da placa, nem irrigação com antisépticos permitem a completa erradicação de reservatórios de bactérias no interior da bolsa periodontal. O mesmo vale para os dispositivos antimicrobianos de liberação lenta impregnados com antibióticos (MOMBELLI, 2002).

A Terapia Fotodinâmica (PDT) tem surgido nos últimos anos como uma nova modalidade terapêutica não invasiva para o tratamento de várias infecções por bactérias, fungos e vírus (JORI, 2006). A PDT envolve a combinação da luz visível, geralmente através da utilização de um laser de diodo e um fotossensibilizador. O fotossensibilizador é um composto que é capaz de absorver a luz de um determinado comprimento de onda e transformá-la em energia útil. Cada fator é inofensivo por si só, mas quando combinados, podem produzir agentes citotóxicos letais que podem seletivamente destruir células. (SHARMAN; ALLEN; VAN LIER, 1999). Alterando o status de energia das moléculas no fotossensibilizador, os radicais livres de oxigênio singleto são formados e são tóxicos para a célula, destruindo a membrana, as mitocôndrias ou o núcleo (DOBSON & WILSON, 1992, PFITZNER, *et al.,*. 2004; WILSON, 1993; HAMBLIN, HASAN, 2004; OCHSNER, 1997). Assim, a PDT pode representar uma alternativa promissora para reduzir a carga bacteriana ou mesmo para a erradicação de certos patógenos periodontais (WILSON, DOBSON, *et al.*, 1992; PFITZNER, *et al.*, 2004).

Estudos têm apresentado resultados satisfatórios com a utilização da PDT, na doença periodontal experimental em animais (KHADRA *et al.*, 2004; ALMEIDA *et al.*, 2008; FERNANDES, 2009; GUALBERTO – JÚNIOR, 2010) e em humanos, quando associados

com raspagem e alisamento corono-radicular, apresentaram relativa melhora (PINHEIRO *et al.*, 2009; CHRISTODOULIDES, 2008; BRAUN, *et al.*, 2008, OLIVEIA, *et al.*, 2007).

Em estudos clínicos, o laser utilizado na PDT, tem demonstrado possuir grande eficácia como ativador da microcirculação local, promovendo maior transudação e drenagem linfática (ALMEIDA-LOPES, *et al.*,.2001). Para Neiburger (1997) o laser pareceu aumentar a velocidade da reparação tecidual gengival e dos alvéolos, sem efeitos negativos.

Loevschall e Arenholt-Bindslev (1994) afirmam que a laserterapia foi capaz de estimular a síntese de DNA, o que poderia ser interessante para aumentar a proliferação das células em questão. Sakurai *et al.,* (2000) afirma que com 700mW de potência, durante tempos superiores a 10min, o uso de laser em baixa potência inibiu significantemente a produção de prostaglandina E2 (PGE2), a PGE2 se caracteriza por mediar uma resposta inflamatória aguda, pois é um estimulador da inflamação e da reabsorção óssea, assim os autores concluíram que esse laser poderia ter benefícios terapêuticos contra o agravamento de infecções bacterianas como gengivites e periodontites.

Portanto, é oportuna a realização de estudos de revisão de literatura para avaliar a influência da PDT no tratamento da doença periodontal em condições clínicas em humanos. É importante destacar que estudos que avaliaram o efeito de tal terapia em animais (ALMEIDA *et al*., 2008; FERNANDES *et al*., 2009), mostraram bons resultados no controle da doença periodontal.

2. PROPOSIÇÃO

Constitui propósito do presente trabalho realizar uma revisão da literatura sobre o efeito da Terapia Fotodinâmica no Tratamento da doença periodontal em estudos clínicos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. a. Laser

A palavra LASER é o acrônimo em inglês de Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, ou seja, Amplificação de Luz por Emissão Estimulada de Radiação (COLUZZI, 2000).

O primeiro laser foi construído pelo físico Theodore Maiman (HUGHES RESEARCH LABORATORIES) na década de 60 com finalidades cirúrgicas tendo como meio ativador o rubi, emitindo na faixa (694,3 nm) do espectro visível (ZARET *et al*., 1963; KAPANY, *et al*., 1963; LIMA, 2004).

É um dispositivo composto por substâncias (gás e pedras preciosas), que geram luz quando excitadas por uma fonte de energia (SULEWESKI, 2000). O laser é uma forma de radiação não ionizante, altamente concentrada, que em contato com os diferentes tecidos resulta, de acordo com o tipo, em efeitos térmicos, fotoquímicos e não lineares (BRUGNERA; PINHEIRO, 2002).

A luz laser possui características, como: coerência, monocromaticidade, unidirecionalidade, isso a diferencia totalmente da luz natural. Na luz coerente todas as ondas são do mesmo comprimento, isto é, a uniformidade da luz; monocromática: a luz é pura e composta de uma única cor, e o efeito colimado apresenta todas as ondas sempre paralelas entre si, não havendo dispersão, ou seja, são capazes de percorrer longas distâncias sem aumentar seu diâmetro (MAILLET, 1987, GENOVESE, 1992, MAINAN, 1996, BRUGNERA JUNIOR & PINHEIRO, 1998, LOW & REED, 2001, BRUGNERA JUNIOR *et al*., 2003).

O físico Dr. Robert N. Hall (1962) e sua equipe desenvolveram o primeiro laser de Diodo no Centro de Desenvolvimento de Pesquisa General Electric (Schenectady/ New York) e meses após, Dr. Nick Holonyak Jr. apresentou o primeiro laser de Diodo de comprimento de onda visível.

Porém, os primeiros trabalhos que relacionam a sua utilização com o tratamento dental datam de Goldman (1964) e Stern & Sognnaes (1972), sendo a partir destes estudos que este assunto começa a ser bastante pesquisado não apenas na Dentística, mas também na

Periodontia, em gengivectomia e na Endodontia para redução bacteriana de canais radiculares contaminados (EDUARDO *et al*.,1993).

Os lasers são classificados em duas famílias, conforme sua potência e a capacidade de interação com os tecidos, como: Laser em baixa intensidade de energia (LILT – Low Intensity Level Treatment), e Lasers em alta intensidade de energia (HILT – Hight Intensity Laser Treatment). A terapia com a luz laser em baixa intensidade deve seguir os seguintes parâmetros: escolha do comprimento de onda, densidade de energia, densidade de potência, tipo de regime de operação do laser, freqüência do pulso, número de sessões, características ópticas do tecido, como os coeficientes de absorção e espalhamento, os mais utilizados na terapêutica são os de Hélio-Neônio (He-Ne), cujo comprimento de onda é de 632,8 nm e o de Arseneto de Gálio-Alumínio (GaAlAs), cujo comprimento de onda é 780-830 nm, (CATÃO, 2004).

Os lasers em baixa intensidade, quando utilizados nos parâmetros adequados para cada caso, podem induzir efeitos analgésicos, antiinflamatório e biomodulador, atuando sobre a microcirculação e atividade celular (AMORIM, 2001; KIERNICKA, *et al.*, 2004). Alguns efeitos clínicos dessa irradiação (redução de inflamações crônicas e aceleração da cicatrização) podem ser explicados pelo fato desses lasers induzirem respostas fotobiológicas nas células irradiadas, graças a mudanças fotofísicas e/ou fotoquímicas em moléculas fotorreceptoras (KARU, 1987), assim podemos obter supressão da dor, redução do edema e aceleração da cicatrização, o que justifica sua utilidade para a bioestimulação óssea como procedimento de rotina no atendimento de pacientes com gengivite e periodontite (NAKOVA, *et al.*, 1995; FEITOSA, *et al.*, 2007).

Há muitos estudos comprovando os efeitos biomoduladores da utilização do laser em baixa potência, como o autor Gómez Villamandos *et al.,* (1995) que relatou aumento de cicatrização de feridas após terapia com laser, havendo aumento da atividade mitótica, número de fibroblastos, síntese colágena e neovascularização dos tecidos lesados. Autores como Feitosa, *et al.*, (2007) e Qin, *et al.,* (2008) também verificaram o poder cicatrizante do laser de baixa intensidade.

3. b. Terapia Fotodinâmica (PDT)

Considerada uma modalidade terapêutica promissora para a inativação de microrganismos patogênicos. Foi originalmente desenvolvida para o tratamento de lesões cancerosas e vem sendo aplicada com sucesso na área da oncologia, promovendo danos irreversíveis nas células do tecido neoplásico (DOVIGO, 2007).

Assim a PDT apresenta inúmeras vantagens como constituir-se em terapia específica à célula alvo, não apresentar efeito colateral, iniciar sua atividade somente quando exposta à luz e não favorecer a seleção de cepas resistentes (MAISCH, 2007) muito comum com o uso indiscriminado de antibióticos (VAN WINKELHOFF, 1996).

Os primeiros trabalhos utilizando a PDT sobre bactérias orais foram realizados por Wilson *et al*. (1992). Neste momento o maior interesse dos autores era descobrir compostos químicos que pudessem ser efetivamente utilizados como fotossensibilizadores na PDT (FERNANDES, 2007). O fotossensibilizador induz apoptose em mitocôndrias, necrose em lisossomos e em membranas celulares (CASTANO, *at al.,* 2005). Um fotossensibilizador ideal deve ser não-tóxico, ativado por iluminação, possuir substâncias químicas, foto-física e características biológicas (KONOPKA; GOSLINSKI; 2007).

A terapia envolve o emprego de luz visível de comprimento de onda adequado que excita as moléculas do fotossensibilizador para um estado tripleto e esse estado segue dois caminhos distintos do fotoprocesso, denominados tipo I e tipo II, e ambos necessitam de oxigênio (OCHSNER, 1997).

Tipo I: envolve a abstração do átomo de hidrogênio e a transferência do elétron, que produz radicais livres e íons radicais, os radicais livres interagem com a molécula de oxigênio endógeno e produz espécies de oxigênio reativo, por exemplo, superóxido, radical hidroxyl e peróxido de hidrogênio, que destroem a integridade da membrana celular (ATHAR, 1988).

Tipo II: após o estado triplo altamente energizado, ocorre a produção de um oxigênio altamente reativo, o singleto, que induz os danos oxidativos em moléculas biológicas como em proteínas, ácidos nucléicos e lipídios (REDMOND, 1999).

Existe mais de 400 compostos conhecidos com propriedades fotossensibilizantes, incluindo corantes, medicamentos, cosméticos, produtos químicos e substâncias naturais (SANTAMARIA, 1972). A maioria dos sensibilizadores possuem as seguintes estruturas básicas:

(I) corantes tricíclicos com diferentes meso-átomos: Acridina laranja, proflavina, riboflavina, azul de metileno, fluoresceína, eosina eritrosina, rosa bengala.

(II) Tetrapirróis: Porfirinas e seus derivados, clorofila, phylloerythrin, ftalocianinas.

(III) Furanocumarinas: Psoraleno e seus derivados metóxi xanthotoxin, bergaptene.

Muitos estudos têm demonstrado que a PDT pode ter uma abordagem não só sendo usadas para matar bactérias, mas também pode ser usada para reduzir o impacto de fatores de virulência bacteriana, como os lipopolissacarídeos (LPS) que é um dos mais importantes fatores de virulência dos periodontopatógenos e é responsável por induzir uma resposta inflamatória no hospedeiro e por estimular a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, TNF e IL-6 a partir de um certo número de tipos de células hospedeiras (WILSON, 1995).

Assim, a PDT promove a sensibilização letal bacteriana de forma mais efetiva sobre bactérias Gram-positivas, enquanto as bactérias Gram-negativas são mais dificilmente sensibilizadas, além de apresentarem baixa permeabilidade da membrana celular bacteriana aos compostos externos de antibióticos (FERNANDES, 2007).

Estudos sugerem que a PDT facilita a síntese do colágeno (ABERGEL, *et al.,* 1984), aumenta a motilidade dos queratinócitos (HAAS, *et al.*, 1990), libera fatores de crescimento (YU, 1994) e transforma fibroblastos em miofibroblastos (POURREAU-SCHNEIDER, *et al.*, 1990).

3. c. Estudos clínicos

Sarkar, *et al*., (1993), estudaram os efeitos da PDT contra bactérias da placa subgengival de pacientes com periodontite crônica. As amostras das placas foram expostas ao laser de HeNe com potência de 7,3mW por 30 segundos na presença ou ausência de 50 microgramas/mL de TBO como fotossensibilizador. As unidades formadoras de colônia (UFC) de vários grupos e espécies bacterianas viáveis foram feitas antes e após a irradiação. O numero viável de bactérias inicialmente presente após a irradiação foram de 1,13 x 10 UFC para bactérias aeróbias, 4,08 x 10 para anaeróbias, 4,92 x 10 de bactérias anaeróbias pigmentadas de negro, 4,75 x 10 para *Porphyromonas gingivalis*, 6,15 x 10 para *fusobacterium nucleatun* e 1,7 x 10 para *Streptococos*. Os resultados demonstraram que a

associação do laser com o fotossensibilizador reduziu de forma significante a viabilidade desses microrganismos com média de redução de 91,1% para aeróbios, 96,6% para anaeróbios e 100% para as bactérias pigmentadas de negro, *Porphyromonas gingivalis, Fusobacterium nucleatun* e 94% para *Streptococos*. O TBO utilizado de forma isolada não foi efetivo na redução da viabilidade de bactérias. Baseado nesses resultados, os autores concluíram que lasers em baixa potência em conjunto com os devidos corantes, podem ser úteis como coadjuvante ao debridamento mecânico no tratamento da doença periodontal.

Wilson, *et al.,* (1995)**,** determinaram, em um estudo *in vivo*, se as bactérias da placa supragengival poderiam ser eliminadas por um laser em baixa intensidade associado a um fotossensibilizante. As amostras de placa bacteriana obtida de dez voluntários, foram tratadas com corante TBO e ftalocianina dissulfonada de alumínio e então expostos a um laser de He-Ne ou AsGaAl respectivamente. Após a irradiação, houve redução substancial das bactérias anaeróbias assim como dos *Streptococcus e Actinomices* viáveis. Segundo os autores, a combinação de He-Ne e TBO se mostrou mais eficiente que a combinação de AsGaAl e AlPcS2 na redução de bactérias quando usadas as energias de 1,31J.

Andersen, *et al*., (2007) avaliou os efeitos clínicos da PDT como adjuvante da SRP ao longo de um período de 12 semanas. Um total de 33 indivíduos foram alocados aleatoriamente para receber tratamento com PDT quer isoladamente (teste 1), ou uma combinação de SRP e PDT (teste 2), ou RAR (controle). Para análise clínica os autores consideraram profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e nível de inserção que foram avaliados clinicamente em 3, 6 e 12 semanas após o tratamento. Foi utilizado azul de metileno como agente fotossensibilizador em concentração de 0,05% na forma de gel, como fonte de luz foi utilizado o laser diodo com 670 nm e potência de 150 mW, com tempo de 60 segundos de exposição por sítio. A adição de PDT à SRP resultou em uma melhora estatisticamente significativa no nível de inserção clínica (CAL) e na profundidade de sondagem (PD) após 12 semanas. Os autores concluíram, que raspagem e alisamento radicular combinados com PDT levam a uma significativa melhora dos parâmetros clínicos, quanto ao primeiro grupo (PDT sozinho), os autores consideraram o tamanho da amostra pequeno (n = 5) para permitir conclusões estatisticamente válidas.

Oliveira, *et al.,* (2007) tratou 10 indivíduos com diagnóstico de periodontite crônica, foi feita instrumentação subgengival mecânica em um grupo e para o grupo PDT foi utilizado um laser diodo com um comprimento de onda de 660 nm e uma potência máxima de 60mW/cm^2, utilizado por 10 segundos durante seis vezes, totalizando 1 minuto. Os padrões

verificados foram o índice de placa, índice gengival e o nível de inserção clínica relativa e o estudo mostra que os padrões analisados foram reduzidos em ambos os grupos nos 3 meses de avaliação (P <0,05), porém sem diferenças estatisticamente significativas, embora tenha ocorrido diferença na redução de profundidade de sondagem.

Chondros (2008), avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos no uso adjunto da PDT no tratamento periodontal não cirúrgico em 24 pacientes, sendo 12 pacientes em cada grupo. Os pacientes designados para o tratamento do grupo controle recebiam debridamento mecânico, os pacientes do grupo teste recebiam debridamento mecânico da mesma maneira do grupo controle (raspagem subgengival e alisamento radicular) e seguido por um episodio único de PDT, ou seja, um fotosensibilizador e um sistema laser eram aplicados. O fotossensibilizador foi aplicado cuidadosamente com uma agulha romba ao redor do fundo da bolsa periodontal, depois o laser diodo era usado por 60 segundos em cada dente. Na avaliação clínica, os dados clínicos foram coletados antes do tratamento e seguia examinação de 3 e 6 meses depois da terapia, para medidas de sondagem um manual de sonda periodontal foi usado (UNC-15,Hu-Friedy Co. Chicago,IL,USA). Realizou-se a contagem de placa da boca toda (FMPS), contagem de sangramento da boca toda (FMBS), sangramento a sondagem (BOP) nas áreas experimentais, profundidade de sondagem de bolsa (PPD), recessão gengival (REC), nível de inserção clínica (CAL). Na avaliação microbiológica, amostras de placa subgengival foi coletada de áreas profundas em cada quadrante, usando um kit comercialmente disponível (micro-I Dent® Hain Lifesciense GmbH,Nihren,Alemanha), as áreas das amostras foram testada em 3 e 6 meses , as análise das amostras eram executadas para identificar os microrganismos: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.a.), Porphyromonas gingivalis (P.g.), Prevotella intermédia (P.i.), Tannerella forsythensis (T.f.), Treponema denticola (T.d.), Peptostreptococcus micros (P.m.), Fusobacterium nucleatum (F.n.), Campylobacter rectus (C.r.), Eubacterium nodatum (E.n.), Eikenella corrodens (E.c.) e Capnocytophaga species (C.e.).* Os resultados na avaliação clínica, mostrou que todos os pacientes apresentavam cicatrização regular, ausência de dor e nenhum outro desconforto foi relatado por qualquer um dos pacientes de ambos os grupos. Em 3 e 6 meses depois do tratamento, não havia diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nos termos de PPD, CAL e FMPS. Em 3 e 6 meses, uma melhora significativamente alta em BOP foi encontrada no grupo teste. Para a boca toda a contagem de sangramento (FMBS) tinha uma diferença significante entre os grupos após 6 meses, em favor do grupo teste. Os resultados na avaliação microbiológica mostrou que para o grupo teste teve uma significante redução

estatística em 3 meses por *F.n.* e *E.n.* e em 6 meses de avaliação por *E.c.* e *C.s.* em comparação com grupo controle. Os autores concluíram que aplicação adicional de um único episódio de PDT para raspagem e alisamento radicular falhou no resultado da melhoria adicional em termos da redução de PPD e aumento de CAL, mas houve redução significante de contagem de sangramento seguido da raspagem e alisamento radicular.

Qin, *et al*., (2008), avaliou o efeito do TBO na inativação fotodinâmica dos micróbios patógenos periodontais dos pacientes com periodontite. A PDT foi realizada usando o corante TBO e a radiação do laser de 635 nm. O efeito bactericida foi avaliado, e os parâmetros importantes de PDT que incluem a intensidade de luz, a dose da energia, e a concentração da toluidina eram determinados. Os resultados sugerem que a fotossensibilização letal dos patógenos periodontais seja possível *in vivo*. Entretanto, para obter o efeito bactericida ideal, são necessários maiores doses de luz e de fotosensibilizador no tratamento *in vivo*. O melhor efeito terapêutico foi observado no tratamento por 1 mg/ml de TBO combinado com os 12 J/cm^2 em uma irradiação clara de 159 mW/cm^2. Além disso, por causa de diferenças consideráveis de populações bacterianas, a PDT não pôde ser igualmente eficaz entre pacientes com periodontite, e mais estudos na melhoria desta modalidade terapêutica são necessários.

Ge, *et al*., (2008), avaliou os efeitos da PDT baseada no laser de diodo no tratamento da periodontite crônica, 58 pacientes com periodontite crônica foram divididos em 3 grupos. Grupo A foi tratado com raspagem e alisamento radicular (SRP) adicionada com terapia fotodinâmica (Periowave (TM): um laser diodo com comprimento de onda de 670nm e 0.01% solução de azul de metileno). No grupo B, os pacientes eram tratados com SRP seguido por desinfecção fotoativada e uma segunda desinfecção após 6 semanas. Grupo C era tratado com SRP apenas. O tempo de irradiação era de 60 segundos e potência de 140 mW. Foram obtidas amostras do fluído crevicular gengival (GCF) destes três grupos de pacientes antes do tratamento periodontal, e das 6 e 12 semanas após o tratamento. GCF foi coletado usando uma tira de papel, e o ensaio immunoabsorbent enzima-lig (ELISA) foi executado para determinar os níveis de citocina (IL-1beta e MMP-8). Os dados foram analisados e o teste ELISA mostrou que os níveis IL-1beta e MMP-8 de todos os grupos estiveram diminuídos significativamente 6 semanas depois, se comparados aos níveis do pré-tratamento. Na semana 12 após o tratamento, as diminuições em níveis de IL-1beta do grupo A e B e a diminuição no nível MMP-8 do grupo B eram significativamente mais elevados do que o grupo C ($P<0.05$). Baseado nestes resultados, parece que SRP e SRP com PDT são eficazes

para a periodontite crônica, PDT parece ser uma adjunção útil a SRP para a terapia crônica da periodontite. Suportado pelo National "Tenth Five-Year" Key Science and Technology Research Project (Grant No.2004BA72026) and International Cooperation Project (Grant No.051012).

Christodoulides, *et al*., (2008), avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos do uso adjunto da PDT ao tratamento periodontal não cirúrgico, 24 pacientes com periodontite crônica foram tratados aleatoriamente com raspagem e alisamento radicular seguido por um único episódio de PDT (teste) ou raspagem e alisamento radicular (controle). A contagem da placa da boca toda (FMPS), índice do sangramento da boca toda (FMBS), a profundidade de sondagem (PD), recessão gengival, e a inserção clinica (CAL) foram medidos baseline e nos 3 e 6 meses após a terapia. As variáveis preliminares do resultado eram mudanças no PD e no CAL. Avaliação microbiológica de A*ctinomycetemcomitans de aggregatibacter* (previamente actinomycetemcomitans do Actinobacillus), *de Porphyromonas gingivalis* , de *Prevotella intermedia* , de *Forsythia de tannerella* (previamente forsythensis do T.), de mícrons de *Parvimonas* (previamente micros de *Peptostreptococcus* ou micros de Micromonas), de *Nucleatum da fusobactéria*, de músculo reto do *Campylobacter*, de *nodatum de Eubacterium*, de *corrodens, de Eikenella*, e de *Capnocytophaga spp*. foi executado baseline e nos 3 e 6 meses que seguem a terapia usando um teste PCR. Em 3 e 6 meses após o tratamento, não havia nenhuma diferença estatística significativa entre os grupos no que diz respeito ao CAL, PD, o FMPS, ou mudanças microbiológicas. Em 3 e 6 meses, uma melhoria estatística significativamente maior em FMBS foi encontrada no grupo teste. A aplicação adicional de um único episodio de PDT para raspagem e alisamento radicular falhou para o resultado de uma adicional melhoria nos termos de redução de PD e ganho de CAL, isto resultou em significante redução do sangramento comparado à raspagem e alisamento radicular sozinho.

Braum (2008), avaliou o efeito antimicrobiano adjunto da Terapia Fotodinâmica (PDT) na periodontite crônica. Vinte pacientes com periodontite crônica não tratados foram incluídos. Todos os dentes receberam o tratamento periodontal que compreende da raspagem e alisamento radicular. Usando um split-mouth design, 2 quadrantes (grupo teste) foram tratados adicionalmente com a PDT. Taxa de fluxo do fluido sulcular (SFFR) e sangramento na sondagem (BOP) foram avaliados baseline, 1 semana e 3 meses após o tratamento, juntamente com perda de nível de inserção (RAL), profundidade de sondagem (PD) e recessão gengival (REC). Valores medianos na baseline por PD, REC e RAL não eram diferentes no grupo teste e grupo controle. Valores para RAL, PD, SFFR e BOP diminuídos

significativamente 3 meses após o tratamento no grupo controle (delta mediano RAL= -0,35mm, escala inter-quartile= 0,21mm) com um impacto mais elevado nas áreas tratadas com a PDT adjunta (delta mediano RAL= -0,67mm, escala inter-quartile= 0,36mm) REC aumentado 3 meses após o tratamento com ou sem a PDT, sem diferença entre os grupos. Conclui-se que em pacientes com periodontite crônica, os resultados clínicos de debridamento subgengival convencional pode ser melhorado pela PDT adjunta.

Pinheiro *et al.,* (2009), apontou a capacidade da PDT para reduzir os números de bactérias viáveis na bolsa periodontal. Amostras microbiológicas foram coletadas antes e depois da raspagem, o estudo foi feito com 10 voluntários entre 40-60 anos de idade com doença periodontal apresentando bolsa de 4-6 mm. A PDT foi executada através da inserção do fotossensibilizador TBO e Endo PTC dentro da bolsa por 3 minutos, seguido por fotossensibilização com diodo em baixa intensidade de $4J/cm^2$. Os resultados foram submetidos a uma analise descritiva e um T-teste. Uma redução de 81,24% nos números de bactérias depois da raspagem foi observado, assim como 95,90% depois da PDT ($P<0,01$). A PDT é indicada como tratamento adjuvante para reduzir os números de bactérias viáveis na doença periodontal.

Oliveira, *et al.,* (2009) utilizou 10 pacientes (8 mulheres e 2 homens) com idades entre 18 e 35 anos, no grupo controle, a instrumentação foi feita manualmente com curetas tipo Gracey, no grupo teste foi utilizado um laser diodo de comprimento de onda de 660nm e potência de 60 mW e o fotosensibilizador utilizado foi a fenotiazina na concentração de 10 mg/ml a bolsa foi exposta a luz laser durante 10 segundos em 6 sítios diferentes, totalizando 1 minuto de exposição. Os resultados demonstraram que o tratamento não cirúrgico periodontal com PDT ou raspagem e alisamento usando instrumentos manuais levou a redução progressiva e significativa da TNF-a (fator alfa necrose tumoral) 30 dias após o tratamento. Porém o autor afirma que é necessário fazer pesquisas mais detalhadas para garantir a eficácia do tratamento.

Bernd, *et al.,* (2010) realizou estudos com 24 pacientes com faixa etária entre 32 e 58 anos, todos possuindo dentição completa, 12 pessoas ficaram no grupo controle e 12 no grupo teste, as observações clínica foram feitas em 6 lugares diferentes de cada dente (3 semanas após raspagem e alisamento corono radicular) foram observados o índice de placa, presença e ausência de sangramento, recessão gengival e nível clínico (durante 1, 4 e 12 semanas). Foi feita no início do estudo, a análise qualitativa em relação as espécies periodontopatogênicas *F. nucleatum, Aggregatibacter actinomycetemcomitans (anteriormente Actinobacillus*

actinomycetemcomitans), P. gingivalis, Tannerella forsythia (forsythensis anteriormente T.) e Treponema denticola, foi feita por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR). Foi utilizado um laser diodo com potência de 60 mW/ cm^2 utilizando uma fibra ótica de 0,6 mm de diâmetro, aplicado em uma primeira sessão em todos os sítios periodontais, logo depois 6 locais de cada dente foi irradiado, exposto por 10 segundos, por um total de 1 minuto por dente, a sessão abrangeu todos os dentes inclusive a língua que recebeu seis aplicações de 10 segundos cada, o grupo controle não recebeu tratamento com laser. A diferença entre o grupo teste e o grupo controle foram avaliados com base no teste U Mann Whitney, em pessoas infectadas por *F. nucleatumn* a PDT levou a uma redução dos sintomas após um período de 3 meses. Após 12 semanas no grupo PDT, houve redução do eritema de 45% antes do tratamento para 3% após tratamento, com relação ao sangramento o grupo teste reduziu de 66% para 18%, enquanto que no grupo controle aumentou de 68% para 72% após 12 semanas. Assim os autores concluíram que a aplicação da PDT reduziu significativamente o quadro clínico dos sinais inflamatórios e o estudo demosntrou que a PDT pode suprimir a proliferação de *F.nucleatum.*

4. DISCUSSÃO

Os estudos já demonstraram que depósitos mineralizados, ou não, na superfície do dente é fator importante na etiologia das doenças periodontais, pois a superfície radicular exposta pela doença, atua como reservatório para as endotoxinas bacterianas e contribuem para inflamação dos tecidos de suporte (CHRISTENSEN *et al*., 1995). Assim, remover a placa bacteriana, cálculo e cemento alterados são procedimentos necessários no tratamento da doença periodontal (BIAGINI *et al.*, 1988)

A terapia periodontal consiste na remoção mecânica do biofilme dental através da técnica de raspagem e alisamento corono radicular. Este procedimento, de uma forma geral conduz à melhora dos parâmetros clínicos periodontais (SUVAN, 2005; YUKNA *et al.*,

1997). No entanto, a remoção da placa bacteriana e a redução do número de doenças infecciosas podem ser prejudicada nos locais de difícil acesso (por exemplo, furcas, invaginações profundas, e concavidades) (LÓPEZ, *et al.*, 2000; VAN WINKELHOFF, *et al.*, 2000).

Há Algumas alternativas terapêuticas, tais como antibióticos sistêmicos e locais, que têm sido usados em casos que não respondem aos tratamentos convencionais. No entanto, há uma crescente resistência das bactérias aos antibióticos, o que limita seu uso no tratamento da doença periodontal (WALKER, 1996; FERES, *et al.*, 2002). A presença de diversos patógenos periodontais requer o uso de diferentes antibióticos com diferentes riscos de efeitos colaterais potenciais (HAFFAJEE, SOCRANSKY; 1994).

Assim a terapia fotodinâmica se apresenta como uma alternativa promissora para se reduzir a carga bacteriana ou mesmo para a erradicação de certos patógenos periodontais (WILSON, *et al.*, 1992; PFITZNER, *et al.*, 2004). A ação fotodinâmica se caracteriza por um processo em que a luz, após ser absorvida por um corante, sensibiliza organismos induzindo dano celular (MARCACCI, 1888).

O laser utilizado nesse processo é o laser em baixa potência, onde os mais conhecidos são o de diodo (GaAlAs ou GaAs) e os de Hélio-Neônio (HeNe)(LENHARO, *et al.*, 2006).

Há muitos estudos que comprovam os efeitos benéficos do uso do laser, podendo induzir efeitos analgésicos, antiinflamatório e biomodulador, atuando sobre a microcirculação e atividade celular (AMORIM, 2001; SILVEIRA e SILVEIRA, 1992; LOEVSCHALL e ARENHOLT-BINDSLEV, 1994; NEIBURGER, 1997; SAKURAI, 2000). E ultimamente houve um interesse crescente nos efeitos positivos que a PDT poderia alcançar.

Assim alguns autores tentaram comprovar os efeitos benéficos da PDT em estudos clínicos, como Sarkar (1993), que estudou a eficácia da PDT contra bactérias da placa subgengival e comprovou que com o emprego de corante e laser de baixa potência, houve diminuição significativa dos microorganismos.

Wilson, *et al.*, (1995), comprovou que houve redução de microorganismos, que foi mais significativa com o laser de He-Ne e o fotosensibilizador, do que com o uso do laser AsGaAl.

Qin, *et al.*, (2008) avaliou os efeitos do TBO e observou que para se obter o efeito bactericida eram necessárias doses mais elevadas e que por conta das diferenças bacterianas, a PDT não poderia ser igualmente eficaz para todos os pacientes.

Andersen, *et al.*, (2007), verificou que houve melhora nos parâmetros clínicos, quando aconteceu a combinação entre raspagem, alisamento e a PDT, porém afirma que o número de sua amostra foi pequeno para se obter conclusões válidas. O mesmo aconteceu com Oliveira, *et al.*, (2007) que avaliou diminuição dos parâmetros clínicos no grupo teste e no grupo controle.

Chondros (2008), avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos da PDT juntamente com raspagem e alisamento e observou que o grupo teste obteve redução de microrganismos após 3 e 6 meses de tratamento e que houve redução significativa do sangramento. Ge, *et al.*, (2008), também observou os benefícios da PDT associada com raspagem e alisamento.

Nos estudos de Christodoulides *et al*., (2008), também foi observado os benefícios da PDT, mas somente após um período de 3 a 6 meses de aplicação da terapia, assim foi observada a redução do sangramento à sondagem. Braun (2008) também comprova através de seu estudo, que a PDT associada com raspagem e alisamento, pode garantir melhoras clínicas.

Pinheiro, *et al.*, (2009) conseguiu comprovar redução significante de bactérias, após a associação de PDT e raspagem e alisamento. Oliveira, *et al.*, (2009), observou redução significativa da TNF-a quando houve associação de instrumentos manuais e PDT, mas afirma que é necessário pesquisas mais detalhadas.

5. CONCLUSÃO

Diante desta revisão de literatura, observamos resultados conflitantes dos efeitos da PDT como coadjuvante ao tratamento mecânico convencional quanto a melhora nos parâmetros clínicos periodontais (profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e sangramento). Tal resultado talvez se deva a ausência de uma padronização dos estudos e de um protocolo estabelecido para o uso do laser e da droga fotossensibilizadora. Porém está claro o efeito da PDT como agente antimicrobiano, reduzindo as espécies periodontopatogênicas. Isto por si só, já justificaria o uso da PDT como coadjuvante. Aliado a tal efeito ressalta-se a ação bioestimuladora da PDT o que acelera o reparo dos tecidos periodontais após a terapia mecânica convencional.

REFERÊNCIAS

01- A. MARCACCI, Sur action des alcaloides dans le regne vegetal et animal, **Arch. Ital. Biol**. v.9, p.2–4. (1888).

02- A. MOMBELLIi, B. SCHMID, A. RUTAR, N.P. LANG, Local antibiotic therapy guided by micribiological diagnosis. treatment of porphyromonas gingivalis and actinobacillus actinomycetemcomitans persisting after mechanical therapy**. J Clin Periodontol.** v**.**29, p.743–749. (2002).

03- ABERGEL RP, MEEKER CA, LAM TS, DWYER RM, LESAVOY MA, *et al*. Control of connective tissue metabolism by lasers: recent developments and future prospects. **J Am Acad Dermatol**.; v.11, p.1142-50. 1984.

04- ADRIAENS PA, ADRIAENS LM. effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues **Periodontol 2000**;v.36, p.121-145. 2004.

05- AINAMO, J. et al. Clinical responses to subgingival application of a metronidazole 25% gel compared to the effect of subgingival scaling in adult periodontitis**. J Clin Periodontol**., v. 19, p. 723-729, 1992.

06- ALMEIDA-LOPES L, RIGAU J, ZÂNGARO RA, GUIDULI- NETO J, JAEGER MM. Comparison of the low level laser therapy effects on human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. **Lasers Surg Med** Feb; v.29, n.2, p.179-84. 2001.

07- ALMEIDA, J. M. et al. Influence of photodynamic therapy on the development of ligature induced periodontitis in rats. **J Periodontol**., v. 78, n. 3, p. 566-75**,** 2007 mar.

08- ALMEIDA, J. M. et al. *In vivo* effect of photodynamic therapy on periodontal bone loss in dental furcations**. J Periodontol**., v. 79, n. 6, p. 1081-8, 2008 Jun.

09- AMORIM JCF. Reparação gengival após a técnica de gengivectomia e aplicação de laser em baixa intensidade. avaliação clínica e biométrica em humanos**. [Tese De Mestrado] São Paulo: Faculdade De Odontologia Da Usp**; 2001.

10- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, Tobacco use and the periodontal patient. **J Periodontol**., v.67, n.1, p.51-56, jan., 1996.

11- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. International workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. **Annals Of Periodontol**. v. 4, n. 1, p. 8-38, 1999.

12- AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY – COMMITTEE ON RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY. Sonic and ultrassonic scarlers in periodontics. position paper. ***J Periodontol***, v. 71, p. 1792 – 1801, 2000.

13- AMORIM JCF. Reparação gengival após a técnica de gengivectomia e aplicação de laser em baixa intensidade. avaliação clínica e biométrica em humanos. **[Tese De Mestrado] São Paulo: Facldade De Odontologia Da Usp;** 2001.

14- ANDERSEN R, LOEBEL N, HAMMOND D, WILSON M Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. **J Clin Dent** v.18, n. 2, p:34- 38 (2007).

15- AOKI A, SASAKI KM, WATANABE H, ISHIKAWA I**.** Lasers in nonsurgical periodontal therapy. **Periodontol 2000**-; v36, p.59-97. 2004.

16- B.W. HENDERSON (ED.), Photodynamic therapy: basic principles and clinical applications, Marcel Dekker, **New York**, 1992.

17- BADERSTEN A, NILVÉUS R, EGELBERG J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. ii. severely advanced periodontitis**. J Clin Periodontol**;v.11, p.63-67. 1984.

18- BABAY, N. Attachment of human gingival fibroblasts to periodontally involved root surface following scaling and/or etching procedures: a scanning electron microscopy study**. Braz. Dent. J**., v. 12, n.1, p. 17-21, 2001.

19- BERND W. SIGUSCH, MARCUS ENGELBRECHT, ANDREA VOLPEL, ANNE HOLLETSCHKE, WOLFGANG PFISTER, AND JULIANE SCHUTZE. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in fusobacterium nucleatum–infected periodontitis patients. **J Periodontol** • v. 81, n. 7, p.975-81 July 2010.

20- BIAGINI, G. et al. Root curettage and gingival repair in periodontitis. **J Periodonto**., v. 17, p.124– 129., 1988.

21- BRAUM A, DEHN C, KRAUSE F, JEPSEN S Short term clinical effects of adjuntive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. **J Clin Periodontol** v.35, p.877–884 (2008**).**

22- BLOMLÖF, J P S.; LINDSKOG, S. F. Periodontal tissue-vitality after different etching modalites. **J Clin Periodont**., v. 22, p. 464-468, 1995.

23- BLOMLÖF, J P S. Root cementum apperance in healthy monkeys and periodontitisprone pacients after different etching modalites**. J Clin Periodont***,* v.23, n. 1, p. 12-18, 1996.

24- BLOMLÖF, J P S et al. A clinical study of root surface conditioning with an edta gel. ii. surgical periodontal treatment. **Int. J. Periodontics Restorative Dent**., v. 20, n. 6, p. 567-573, 2000.

25- BRUGNERA JUNIOR A, PINHEIRO ALB. Laser na odontologia moderna**. São Paulo: Pancast,** p. 356, 1998.

26- BRUGNERA JR.A, PINHEIRO ALB. Laser Na Odontologia Moderna**. São Paulo; Pancast;** 2002**.**

27- BRUGNERA JUNIOR A, SANTOS AECG, BOLOGNA ED et al. ***Atlas De Laserterapia Aplicada À Clínica Odontológica*****.** São Paulo: Santos, 2003.

28- C.B. WALKER, The Acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora, **Periodontology** v.10, p.79–88,2000.

29- CASTANO AP, DEMIDOVA TN, HAMBLIN MR. Mechanism in photodynamic therapy: part ii-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. **Photodiagnosis Photodyn Ther**; v.2, p.1– 23. 2005.

30- CATÃO,M H C V; Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia; Revista Brasileira De Patologia Oral; v.3, n.4, p. 214-218, 2004.

31- CATON, J. G.; CIANCIO, S. G.; BLIEDEN, T. M. Subantimicrobial dose doxycycline as na adjunct to scaling and root planning: post-treatment effects**. J Clin Periodontol.,** v. 28, p. 782-789, 2001.

32- CHONDROS, P. ET AL. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. **Lasers Med Sci**., May 9. [Epub Ahead Of Print] 2008.

33- CIANCIO, S. G. ET AL. Tissue concentration and localization of tetracycline following site-especific tetracycline fiber therapy. **J. Periodontol**., Chicago, v. 63, p. 849-853, 1992.

34- CHRISTENSEN, R.P.; BANGERTER , V.W. Determination of rpm time and load used in oralprophylaxis polishing in vivo. **J Dent Res** v. 63, p. 1376 – 1382, 1984.

35- CHRISTODOULIDES, N. ET AL. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. **J Periodontol.,** v. 79, n. 9, p. 1638-44, 2008 sep.

36- COBB CM**.** Non-surgical pocket therapy: mechanical. **Ann Periodontol**; v.1, p:443-490. 1996.

37- COCHRAN, DL; KAWARF, KL; BRUNSVOLD, MA : Remoção de placa e cálculo – considerações **Para O Profissional.Quintessense**, p.107, 1996.

38- COLLUZI DJ. An overview of laser wavelengths used in destistry. **Dent Clin North Am**;v.44, n.4, p.753-65. 2000.

39- CONLAN, M. J.; RAPLEY, J. W.; COBB, C. M. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation: a review**. J. Clin. Periodontol**., Munksgaard, v. 23, n. 5, p. 492-496, may 1996.

40- D. F. KINANE, Causation and pathogenesis of periodontal disease, ***Periodontol*** *2000*, , v.25, p.8–20. 2001.

41- D. F. KINANE AND D. F. LAPPIN, Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease, ***Acta Odontol. Scand.***, , v.59, p.154–160. 2001.

42- DAHLÉN, G. ET AL. Putative periodontopathogens in “diseased”and “non-diseased”persons exhibiting poor bucal hygiene. **J Clin Periodontol,** n. 19, p. 35-42, 1992.

43- DE MICHELE G. Laser de diodo de alta intensidade(808±5nm) em periodontia. estudo “*in vivo*” da redução bacteriana em bolsas periodontais,como coadjuvante ao tratamento radicular convencional [**Tese De Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade De Odontologia Da Usp**; 2006.

44- DEMIREL, K. ET AL. Topical application of doxycycline in periodontally involved root surfaces *in vitro*.comparative analysis of substantivity on cementum and dentin. ***J. Periodontol.***, Chicago, v. 62, p. 312-316,1991

45- DE MORAES, R. G., B.; LIMA, A. C. P. A importância de uma abordagem clínica baseada na busca da descontaminação plena in: periodontia e implantodontia, desmistificando a ciência. São Paulo, **Ed. Artes Médicas**, p.87 – 107, 2003.

46- DOVIGO, L. N. Efetividade da terapia fotodinâmica na inativação da cândida spp. 2007. 149 F**. Tese (Mestrado Em Reabilitação Oral ,Prótese)- Faculdade De Odontologia De Araraquara, Universidade Estadual Paulisa**, Araraquara, 2007.

47- DRISKO CH Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. **Ann Periodontol** v.1:p.491–566(1996).

48- DZINK JL, TANNER AC, HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS Gram negative species associated with active destructive periodontal lesions. **J Clin Periodont**ol v.12, p.648–659(1985).

49- EDUARDO, C. P.; CECCHINI, R. C. M.; CECCHINI, S. C. M. O papel coadjuvante do nd:yag laser na endodontia. Ver**. Abo Nac.,** v. 1, n. 2, p. 102-104, set./out., 1993.

50- FARDAL, O.; LOWENBERG, B. F. A Quantitative analysis of the migration, attachment, and orientation of human gingival fibroblasts to human dental root surfaces *in vitro*. **J. Periodontol**., v. 61, n.8, p. 529-535, 1990.

51- FEITOSA DS, CIMÕES R, GUSMÃO ES, RAMOS CG, TOLEDO S. Use of the diode laser in the nonsurgical treament of periodontal pockets. **Odontologia Clínico-Científica** 2007;

52- 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** v.29, p.724–735(2002).

53- FERNADES, L. A. Avaliação histológica e histometrica dos efeitos da terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal induzida em ratos tratados ou não tratados com corticóide. 2007. 161 F. **Tese (Mestrado Em Periodontia)- Faculdade De Odontologia De Araçatuba, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba**, 2007.

54- FERNANDES, L. A. ET AL. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. **J Clin Periodontol.,** v. 36, n. 3, p. 219-28, 2009 mar.

55- GE, L. H.; SHU, R.; SHEN, M. H. Effect of photodynamic therapy on il-1beta and mmp-8 in gingival crevicular fluid of chronic periodontitis. **Shanghai Kou Qiang Yi Xue**., v. 17, n. 1, p. 10-4, 2008 feb.

56- GENCO, J. R. Immune responses to oral organisms: implications for dental caries and periodontal disease. **Journal Of Clinical Periodontology.** v.6, p.22–31. (1979).

57- GENCO, R. J.; COHEN, D. W.; GOLDMAN, H. M**. Periodontia Contemporánea**. 2 Ed. São Paulo: Santos,. Cap. 8 e 9, p. 117-134, 1997.

58- GENOVESE WJ. **Laser Na Odontologia. São Paulo: Pancast**, p.61, 1992..

59- GOMEZ-VILLAMANDOS RJ, VALENZUELA JMS, CALATRAVA IR. He- Ne laser therapy by fibroendoscopy in the mucosa of the equine upper airway. **Lasers Surg Med.**;v.16:p.184-8. 1995.

60- GOODSON, J. ET AL. Monolithic tetracycline containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 54, p. 575-579, 1983.

61- GOODSON, J. ET AL. Multi-center evaluation of tetracycline fiber therapy: i. experimental design, methods and baseline data. **J. Periodont. Res**., Copenhagen, v. 26, p. 361-370, 1991.

62- GOLDMAN, L. Impact of the laser on dental caries. **Nature.**, v. 25, p. 417, 1964.

63- GUALBERTO JÚNIOR, EC. Efeitos do laser e da terapia fotodinâmica no tratamento periodontal de ratas ovariectomizadas, com ou sem reposição hormonal: estudo histomorfométrico e imunohistoquímico. **[Dissertação]. Araçatuba: Unesp – Universidade Estadual Paulista**; 2010."

64- HAAS AF, ISSEROFF RR, WHEELAND RG, ROOD PA, GRAVES PJ. Low-energy helium-neon laser irradiation increases the motility of human keratinocytes. **J Invest Dermatol.**;v.94, p.822-6. 1990.

65- HAFFAJEE AD, SOCRANSKY SS (1994) Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontol** v.5, p.78–111, 2000.

66- HAMBLIN MR, HASAN T Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? **Photochem Photobiol Sci** v.3, p.436–450, (2004)

67- HANES, P. J.; POLSON, A. M.; FREDERICK, G. T. Initial Wound Healing Attachments To Desmineralized Dentin. **J. Periodontol**., v. 59, n. 3, p. 176-183, 1988.

68- HERRERA, D., ALONSE, B., LE´ON, R., ROLDA´N, S. & SANZ, M. Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. **Journal Of Clinical Periodontology** v.35, n.8, p 45– 66. (2008).

69- JONES WA, O'LEARY TJ. The effectiveness of *in vivo* root planing in removing bacterial endotoxin from the roots of periodontally involved teeth. **J Periodontol** ;49:337-342. 1978.

70- JORI G. Photodynamic therapy of microbial infections:state of the art and perspectives. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**;v.25, p.505-519. 2006.

71- KAPANY, N. S. ET AL**.** Retinal photocoagulation by laser. **Nature.**, v. 199, p. 146,1963.

72- KARU, T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy, ***J Quantum Electronics***; v.23, n.10, p.1703-17. 1987.

73- KHADRA N, KASEM M, HAANAES HR, ELLINGSEN JE, LYNGSTADAS SP. Enhacement of bone formation in rat calvarial bone defects using low level laser therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** Jun; v.97, n.6, p.693-700. 2004.

74- KIERNICKA M, OWCZAREK B, GALKOWSKA E, WVSOKINSKA- MISZCZUK J. Comparison of the effectiveness of the conservative treatment of the periodontal pockets with or without the use of laser biostimulation. **Ann Univ Mariae Curie Sklodowska**; v.59,n.1, p. 488-494. 2004.

75- KONOPKA K, GOSLINSKI T. Photodynamic therapy in dentistry. **J Dent Res**; v.86, p.694–707. 2007.

76- L. SANTAMARIA, G. PRINO, List of the photodynamic substances, **Res. Progr. Org. Biol. Med. Chem.** 3 (Pt 1) (1972) Xi–Xxxv.

77- LENHARO, CP, DE MICHELI PR, DE MICHELI G, FEIST IS; Atuação dos lasers terapêuticos em periodontia. revisão de literatura. **Revista De Odontologia Da Universidade Cidade De São Paulo** Set-Dez; v.18, n.3, p.281-6. 2006.

78- LEVY SB, Antimicrobial resistance: bacteria on the defence. resistance stems from misguided efforts to try to sterilise our environment, **Brit. Med**. J. 317, p.612–613. (1998).

79- LEVY SB, Factors impacting on the problem of antibiotic resistance, **J. Antimicrob. Chemother.** v.49 p.25–30. (2002).

80- LIMA, M. A. Reparação de feridas cutâneas retardadas submetidas ao tratamento com laser em baixa intensidade, associado ou não à droga fotossensibilizadora- estudo histológico em ratos. 2004. 78 F. **Tese (Mestrado Em Cirurgia Buco Maxilo Facial)- Faculdade De Ciências Odontológicas De Marília, Universidade De Marilia**, Unimar, Marília, 2004.

81- LINDHE, J., LILJENBERG, B., ADIELSON, B. & BO¨RJESSON, I. The effect of metronidazole therapy on human periodontal disease**. Journal Of Periodontal Research** v.17, p.534–536. (1982)

82- LINDHE, J. **Tratado De Periodontia Clínica E Implantologia Oral**. 3. Ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

83- LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. Terapia periodontal associada a causa, In: **Tratado De Periodontia Clínica E Implantodontia Oral.** Rio De Janeiro, Ed. Guanabara-Koogan, 4.Ed., p. 419 – 434, 2005.

84- LO¨E, H., THEILADE, E. & JENSEN, S. B. Experimental gingivitis in man. **Journal Of Clinical Periodontology v.**36, p.177–187. (1965).

85- LOESCHE, W. J. & SYED, S. A. Bacteriology of human experimental gingivitis: effect of plaque and gingivitis score**. Infection And Immunity v.**21, p. 830–839. (1978).

86- LOEVSCHALL H, ARENHOLT-BINDSLEV D. Effect of low level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts *in vitro*. **Lasers Surg Med**; v.14, n.4, p.347- 54. 1994.

87- LOOS B, KIGER R, EGELBERG J. An evaluation of basic periodontal therapy using sonic and ultrasonic scalers. **J Clin Periodontol**; v.14, p.29-33. 1987.

88- LO´PEZ NJ, GAMONAL JA, MARTINEZ B. Repeated metronidazole and amoxicillin treatment of periodontitis. a follow-up study. **J Periodontol**;v.71, p.79-89. 2000.

89- LOW J & REED A. *Eletroterapia explicada princípios e prática*. São Paulo: **Manole.**. p. 389-409. 2001.

90- M. ATHAR, H. MUKHTAR AND D. R. BICKERS, Differential role of reactive oxygen intermediates in photofrin-i- and photofrin-iimediated photoenhancement of lipid peroxidation in epidermal microsomal membranes, **J. Invest. Dermatol**., v.90, p. 652 657. 1988.

91- M. WAINWRIGHT, Photodynamic antimicrobial chemotherapy (Pact), **J. Antimicrob. Chemother.**, , v.42, p.13–28. 1998.

92- M. WILSON, Bactericidal effect of laser light and its potential use inthe treatment of plaque-related diseases, **Int. Dent. J**, v.44, p.181–189. 1994.

93- MACHADO, A. E. H. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. **Química Nova**., v. 23, n. 2, p. 237-243, 2000.

94- MAILLET H. Princípios e técnicas de aplicação. São Paulo: **Manole.**. p. 45-52. 1987.

95- MAINAN TH. Stimulated optical radiation in ruby .*nature* 1996; 187: 493. maisch, t. anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future? **Lasers Med Sci**., v. 22, n. 2, p. 83-91, Epub 2006 Nov 21. Review. 2007 Jun;

96- MATEVSKI, D. ET AL. Lethal photosensitization of periodontal pathogens by a redfiltered xenon lamp in vitro. **J Periodontal Res**., v. 38, p. 428-435, 2003.

97- MEALEY, B. L.; RETHMAN, M. P. Periodontal disease and diabetes mellitus. bidirectional relationship. **Dent Today**., v. 4, p. 107-113, 2003.

98- MEISEL P, KOCHER T. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of the art. **J Photochem Photobiol B**;v.79, p.159-170. 2005.

99- MELCHER, A. H. On the repair potential of periodontal tissues. **J. Periodontol.,** v. 47, n. 5, p. 256-260, 1976.

100- MELLO, J. B.; MELLO, G. P. S. Tipos de laser e indicações. **Laser Em Odontologia. São Paulo**: Ed. Santos. Cap.4, p.39-51. 2001.

101- MOSKOW, B. S.; Tannenbaum, P. Enhanced repair and regeneration of periodontal lesions in tetracycline-treated patients. case reports. **J Periodontol**., v. 62, p. 341 350, 1991.

102- NAKOVA M, SIMONOVSKI M, POPOVSKA M, IVANOVSKI K, PESEVSKA S. Laserot vo terapijata na gingivitite i paradontalnata bolest. **Maked. Stomatol**. Pregl; v.19, p.27-31. 1995.

103- NEIBURGER EJ. Accelerated healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser: a preliminary study. **Gen Dent** Mar-Apr; v.45, n.2:p.166-70. 1997.

104- OCHSNER M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. **J Photochem Photobiol** B;v.39, p.1-18. 1997.

105- OLIVEIRA, R.R, ET AL. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. **J Periodontol**, June 2007.

106- OLIVEIRA, R.R, ET AL. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, Preliminary Results**. J Periodontol** • January 2009

107- PAGE, R. C.; KOMMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontites: **An Introduction. Periodontol 2000**., v. 14, p. 9-11, 1997.

108- PAGE RC, OFFENBACHER S, SCHROEDER HE, SEYMOUR GJ, KORNMAN KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontol 2000**; v.14, p.216-248. 1997.

109- PAPAPANOU PN, Periodontal Diseases: Epidemiology. **Ann Periodontol**, v.1:p.1 – 36. 1996.

110- PETER MEISEL A, THOMAS KOCHER , Photodynamic therapy for periodontal diseases: **State Of The Art** v.79 p.159–170(2005).

111- PFITZNER A, SIGUSCH BW, ALBRECHT V, Glockmann e.killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. **J Periodontol**; v.75, p.1343-1349. 2004.

112- PILLATI, G. L. Estudo *in vitro* da capacidade de remoção da *smear layer* da superfície radicular com o uso do gel de edta. influência da concentração, tempo, e forma de aplicação. 2001, 140f. **Dissertação (Mestrado Em Odontologia, Área De Periodontia) – Faculdade De Odontologia De Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara,** 2001.

113- PINHEIRO, S. L. ET AL. Capacity of photodynamic therapy for microbial reduction in periodontal pockets. **Lasers Med Sci**., 2009 May .

114- POLSON, A. M.; PROYE, M. P. Fibrin linkage: a precursor for new attachment. **J. Periodontol.**, v. 54, n. 3, p. 141-147, 1

115- POLSON AM, FREDERICK GT, LADENHEIM S, HANES PJ. The production of a root surface smear layer by instrumentation and its removal by citric acid. **J Periodontol**; v.55, p.443-446. 1984.

116- POURREAU-SCHNEIDER N, AHMED A, SOUDRY M, JACQUEMIER J, KOPP F, FRANQUIN JC, ET AL. Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts. **Am J Pathol**.;137, p.171-8. 1990.

117- QIN, Y. ET AL. Toluidine blue-mediated photoinactivation of periodontal pathogens from supragingival plaques. **Lasers Med Sci**., V. 23, N. 1, P. 49-54, Epub 2007 Mar 15, 2008 Jan.

118- RAAB, O.; Z. **Biol.**, v.*39*, p.524. 1900.

119- REDMOND RW AND J. N. GAMLIN, A compilation of singlet oxygen yields from biologically relevant molecules, **Photochem. Photobiol**. , v.70, p.391–475. 1999.

120- REGISTER, A. A.; BURDICK, F. A. Accelerated reattachment with cementogenesis to dentin, demeneralized *in situ*. ii. defect repair **J. Periodontol**., v. 47, n. 9, p. 497- 505, 1976.

121- ROGÉRIO GUBERT BENVINDO, GRAZIELA BRAUN, ALBERITO RODRIGO DE CARVALHO, GLADSON RICARDO FLOR BERTOLINI, Efeitos da terapia fotodinâmica e de uma única aplicação de laser de baixa potência em bactérias in vitro 2007.

122- ROSAN, B.; LAMONT, R. J. Dental plaque formation. **Microbes And Infection**, n. 2, p. 1599-1607, 2000.

123- RÝDEN H, PERSSON L, PREBER H, BERGSTRÖM J. Effect of low level energy laser irradiation on gingival inflammation**. Swed Dent J**; (1-2), p.35-41. 1994.

124- SAMPAIO, J.E.C. Tratamento radicular, manual ou ultra-sônico? in: periodontia e implantodontia, desmistificando a ciência. São Paulo, **Ed. Artes Médicas**, p.79-86, 2003.

125- SAKURAI Y, YAMAGUCHI M, ABIKO Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on lps-stimulated prostaglandin e2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. **Eur J Oral Sci** Feb; v.108,n.1, p.29-34, 2000.

126- SARKAR, S.; WILSON, M. Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis**. J. Periodontal. Res**., v. 28, n. 3, p. 204-210, 1993.

127- SHARMAN WM, ALLEN CM, VAN LIER JE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. **Drug Discov Today**;v.4, p.507-517. 1999.

128- SILVEIRA JC, SILVEIRA LB. Da influência do raio laser gaas 904nm na drenagem do fluído do sulco fisiológico gengival em humanos. **Rev Periodont** Jan; 1(1), p.3-13. 1992.

129- SLOTS, J. Microflora in the healthy gingival sulcus in man. **Scand. J. Dent. Res**., n. 85, p. 247-254, 1977.

130- SLOTS J, T.E. RAMS, Antibiotics In periodontal therapy: advantages and disadvantages, **J. Clin. Periodontol**. v.17 p. 479–493. (1990).

131- SOCRANSKY, S. S. ET AL. Associations between microbial species in subgingival plaque samples. **Oral Microbiol. Immunol.**, n. 3, p. 1-7, 1988.

132- SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. **J. Periodontol.**, v. 63, p. 322-327, 1992

133- SOCRANSKY, S. S. & HAFFAJEE, A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. **Periodontology 2000** v.28, p.12–55. (2002).

134- SOSKOLNE, W. A**.** Subgengival delivery of therapeutic agents in the treatment of periodontal diseases. **Crit. Ver. Oral Biol. Med.**, v. 8, p. 164-174, 1977.

135- SOSKOLNE, W. A. ET AL. An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the *periochip* in the gingival crevicular fluid, plasma and urine**. J. Clin. Periodontol.,** Copenhagen, v. 25, p. 1017-1021, 1998.

136- STERN, R. H.; SOGNNAES, R. F**.** Laser inhibition of dental caries suggested by first tests in vivo. **J. Am. Dent. Assoc**., v. 85, n. 5, p. 1087-1090, nov. 1972.

137- STOLLER, N. H. ET AL. The pharmacokinetic profile of a biodegradable controlled-release delivery system containing doxycycline compared to sistemically delivered doxycycline in gingival crevicular fluid, saliva, and serum. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 69, p. 1085-1091, 1998

138- STOLTZE, K.; STELLFELD, M. Systemic absorption of metronidazole after application of metronidazole 25% dental gel. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 19, p. 693-697, 1992.

139- SULEWESKI JG. Historical survey of laser dentistry. **Dent Clin Nortth Am**; v.44 n.4, p.717-752. 2000.

140- SUVAN JE. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. **Periodontol** 2000-; v.37, p.48-71,2005.

141- SYED, S. A. & LOESCHE, W. J. Bacteriology of human experimental gingivitis: effect of plaque age. **Infection And Immunity** v.21, p.821–829. (1978).

142- T. J. DOUGHERTY, C. J. GOMER, B. W. HENDERSON, G. JORI, D. KESSEL, M. KORBELIK, J. MOAN AND Q. PENG, Photodynamic therapy, ***J. Natl.Cancer Inst.*****,** v.90, p.889–905. 1998.

143- TAKEUCHI Y, UMEDA M, ISHIZUKA M, HUANG Y, ISHIKAWA I Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a japanese population. **J Periodontol** v.74, p.1460–1469(2003)

144- TANNER, A.; KENT, R.; MAIDEN, M. A. Clinical, Microbiological and immunological profile of helthy, gingivitis and putative active periodontal subjects. **J. Periodont. Res.**, n. 31, p. 195-204, 1996.

145- TONETTI MS, ET LINDHE J The use of topical antibiotics in periodontal pockets. in: lang np, karring t (eds) proceedings of **The 2nd European Workshop On Periodontology.** Quintessence, Berlin, p 78–109(1997)

146- TSAI C, HAYES C, TAYLOR GW, Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the us adult population. **Community Dent Oral Epidemiol**; v.30, p.182-192. 2002

147- UMEDA M, TAKEUCHI Y, NOGUCHI K, HUANG Y, KOSHY G, ISHIKAWA I. Effects of nonsurgical periodontal therapy on the microbiota. **Periodontol 2000**; v.36, p.98-120. 2004.

148- VAN WINKELHOFF AJ, RAMS TE, SLOTS J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. **Periodontol 2000**; v.10, p.45-78. 1996.

149- WALKER, C. B. Antibiotic susceptibilities of periodontal bacteria: *in vitro* susceptibilities to eight antimicrobial agents. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 56 (suppl.), p. 67-74, 1985.

150- WALKER CB The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. **Periodontol 2000** v.10, p.79–88(1996).

151- WILLIAMS, R. C. ET AL. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 72, p. 1535-1544, 2001

152- WILSON M, DOBSON J, HARVEY W. Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation. **Curr Microbiol**; v.25, p.77-81. 1992.

153- WILSON M Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. **J Appl Bacteriol** v.75, p.299–306(1993).

154- WILSON. M, Biological activities of lipopolysaccharides from oral bacteria and their relevance to the pathogenesis of chronic periodontitis, **Sci. Prog.**, v.78, p.19–34. 1995.

155- WILSON, M. ET AL. Bacteria in supragingival plaque samples can be killed by lowpower laser light in the presence of a photosensitizer. **J. App. Bacteriol**., v. 78, n. 3, p. 569-574, 1995.

156- WILSON, M. Bacterial biofilms and human disease. **Science Progress,** v. 84, n. 3, p. 235-254, 2001.

157- YU W. The effects of photo-irradiation on the secretion of tgf and pdgf from fibroblast in vitro. **Lasers Surg Med Suppl**.; p.6:8. 1994.

158- YUKNA RA, SCOTT JB, AICHELMANN-REIDY ME, LEBLANC DM, MAYER ET. Clinical evaluation of the speed and effectiveness of subgingival calculus removal on single-rooted teeth with diamond-coated ultrasonic tips. **J Periodontol**; v. 68, n.5, p.436-42, 1997.

159- ZARET, M. M. ET AL**.** Laser photocogulation of eye. **Arch. Uphth**., v. 69, p. 97, 1963.