

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 05/08/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

Marina Módolo Cláudio

**Efeito da associação do oxigênio ativo e terapia
fotodinâmica no tratamento de bolsas periodontais
residuais em pacientes diabéticos tipo 2: estudo
clínico controlado randomizado**

ARAÇATUBA – SP
2022

MARINA MÓDOLO CLÁUDIO

**Efeito da associação do oxigênio ativo e terapia
fotodinâmica no tratamento de bolsas periodontais
residuais em pacientes diabéticos tipo 2: estudo
clínico controlado randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia do Câmpus de Araçatuba –
Unesp, para a obtenção do Grau de
Doutor em Odontologia – Área de
Concentração Periodontia.

Orientadora: Profa. Associada Letícia
Helena Theodoro

Coorientador: Professor Titular Valdir
Gouveia Garcia

**ARAÇATUBA – SP
2022**

Catálogo na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

C615e	Cláudio, Marina Módolo. Efeito da associação do oxigênio ativo e terapia fotodinâmica no tratamento de bolsas periodontais residuais em pacientes diabéticos tipo 2 : estudo clínico controlado randomizado / Marina Módolo Cláudio. - Araçatuba, 2022 63 f. : il. ; tab. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba Orientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro Coorientador: Prof. Valdir Gouveia Garcia 1. Periodontite 2. <i>Diabetes mellitus</i> 3. Bolsa periodontal 4. Fotoquimioterapia I. T. Black 6 CDD 617.63
-------	---

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

Dedico este trabalho à meus pais, *Fátima Aparecida Módolo Cláudio* e *Welton Márcio Cláudio*, e também ao meu esposo *Renan Guarnieri*. Com certeza todo amor, apoio e incentivo durante essa jornada, vieram de vocês.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Deus pela oportunidade de ter vivenciado esse período do doutorado. Com certeza foi um desafio conciliar tudo e tentar fazer sempre o melhor que podia. Sou grata a tudo que tenho e sou.

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

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

Agradeço ao meu padrinho, *Antonio Alberto Zambom*, e à minha madrinha, *Izabel Keiko Zambom*, por todo apoio, incentivo e exemplo. Sou eternamente grata ao amor e cuidado de vocês.

Agradeço ao meu amigo *João Victor Rodrigues*, a grande amigo que a pós-graduação me deu. Obrigada pelo companheirismo durante esses anos. Levarei você sempre comigo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente minha orientadora, professora *Leticia Helena Theodoro* que me incentivou a seguir minha trajetória. A senhora sempre foi e será exemplo de profissional para mim. Tenho muito orgulho em ser sua orientada.

Agradeço ao meu coorientador professor *Valdir Gouveia Garcia*, pelo grande exemplo que é para mim e para a periodontia.

Agradeço ao professor *Renato Viana Casarin*, por toda ajuda, materiais cedidos e experimento realizado. O senhor também é um grande exemplo de profissional para mim! Sou muito grata por tudo que fez por nós.

Agradeço a amiga de pós-graduação e agora professora *Thamiris Cirelli*, pelo auxílio nas análises estatísticas. Sou muito grata por toda ajuda.

Agradeço a empresa blue[®]m oral care, pelo auxílio financeiro para desenvolvimneto de algumas etapas do estudo.

Agradeço imensamente à professora *Cristiane Duque*, que foi fundamental para o desenvolvimento dos experimentos de PCR. Estendo meus agradecimentos à *Natália Vissoto* por todo auxílio.

Agradeço diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, professor *Glauco Issamu Miyahara* e vice-diretor *Alberto Carlos Botazzo Delbem* e ao coordenador do Programa de Pós-graduação em Odontologia professor *Wirley Gonçalves Assunção* e a vice-coordenadora professora *Roberta Okamoto*. Agradeço a todos os funcionários da Faculdade de Odontologia de Araçatuba- UNESP. E por fim, agradeço à Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP pela oportunidade. Obrigada por ser minha casa durante esses 11 anos e me acolher tão bem.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo grande incentivo na forma de Bolsa de Doutorado.

*“Uma vida boa é aquela inspirada pelo amor e guiada
pelo conhecimento.”*

Bertrand Russell

Cláudio MM. Efeito da associação do oxigênio ativo e terapia fotodinâmica no tratamento de bolsas periodontais residuais em pacientes diabéticos tipo 2: estudo clínico controlado randomizado [tese]. Araçatuba: UNESP – Universidade Estadual Paulista; 2022.

RESUMO

Objetivo do presente estudo clínico controlado randomizado foi avaliar o efeito do gel de liberação de oxigênio ativo associado ou não à terapia fotodinâmica, no tratamento de bolsas periodontais residuais em pacientes com Diabetes Melito tipo 2 (DM2) e periodontite. Cinquenta e um pacientes diabéticos não compensados com periodontite estágio III e IV grau C em terapia de manutenção foram selecionados e alocados: grupo RAR (n=17) - raspagem e aplainamento radicular (RAR) em uma única sessão; grupo BM (n=17) - RAR em sessão única com aplicação do gel de oxigênio ativo (blue®m) no interior da bolsa periodontal (quantidade de 0,4ml) por 3 minutos, seguido da aspiração do gel; grupo BM+aPDT (n=17) - RAR em sessão única seguida da aplicação local de blue®m durante 3 minutos, aspiração do gel e irrigação da bolsa com azul de metileno (100 µg/ml), e após 1 minuto irradiação com laser de diodo (AlGaInP, 660±10 nm) durante 50 segundos. Parâmetros clínicos periodontais, presença de bolsas residuais e níveis séricos de hemogloblina glicada, análise imunológica e microbiológica foram avaliados. Todos os dados foram submetidos à análise estatística ($\alpha=5\%$). Foi verificada redução de SS aos 90 e 180 dias no grupo BM+aPDT ($p<0,05$). A porcentagem de sítios com PS ≥ 4 mm reduziu aos 90 dias no grupo BM+aPDT e grupo BM, enquanto que aos 180 dias, apenas o grupo BM, apresentou redução ($p<0,05$). Grupo RAR e BM+aPDT apresentaram redução de bolsas residuais aos 90 e 180 dias, enquanto que o grupo BM, apresentou redução somente aos 90 dias ($p<0,05$). O grupo BM+aPDT foi capaz de reduzir níveis de TNF- α aos 90 dias. Não foram detectadas diferenças entre os níveis de *P. gingivalis* e *P. intermedia*. Conclui-se que o uso do gel de liberação de oxigênio ativo associado ou não a aPDT promoveu benefícios clínicos adicionais no tratamento de bolsas residuais em indivíduos com DM2.

Palavras-chave: Periodontite, diabetes melito, bolsa periodontal, fotoquimioterapia.

Cláudio MM. Effect of active oxygen and photodynamic therapy on the periodontal treatment of residual pockets in diabetes mellitus patient: a randomized clinical study. [thesis]. Araçatuba: UNESP – São Paulo State University; 2022.

ABSTRACT

The aim of this randomized controlled clinical study was to evaluate the effect of active oxygen release gel associated or not with photodynamic therapy in the treatment of residual periodontal pockets in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and periodontitis. Fifty-one diabetic patients not compensated with periodontitis stage III and IV grade C in maintenance therapy were selected and allocated: RAR group (n=17) - root scraping and flattening (RAR) in a single session; group BM (n=17) - RAR in a single session with application of active oxygen gel (blue m[®]) inside the periodontal pouch (amount of 0.4ml) for 3 minutes, followed by gel aspiration; BM+aPDT group (n=17) - RAR in a single session followed by local application of blue[®]m for 3 minutes, gel aspiration and irrigation of the bag with methylene blue (100 µg/ml), and after 1 minute diode laser irradiation (AlGaInP, 660±10 nm) for 50 seconds. Periodontal clinical parameters, presence of residual pockets and serum levels of glycated hemoglobin, immunological and microbiological analysis were evaluated. All data were submitted to statistical analysis ($\alpha=5\%$). SS reduction was observed at 90 and 180 days in the BM+aPDT group ($p<0.05$). The percentage of sites with PS $\geq$ 4mm decreased at 90 days in the BM+aPDT group and bm group, while at 180 days, only the BM group, showed a reduction ($p<0.05$). The RAR group and BM+aPDT showed a reduction in residual pockets at 90 and 180 days, while the BM group showed a reduction only at 90 days ($p<0.05$). The BM+aPDT group was able to reduce TNF- α at 90 days. No differences were detected between the levels of *P. gingivalis* and *P. intermedia*. It was concluded that the use of active oxygen release gel associated or not with aPDT promoted additional clinical benefits in the treatment of residual pockets in individuals with DM2.

Keywords: Periodontitis, Diabetes mellitus, Periodontal Pocket, Photochemotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 *Flowchart* do estudo

44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos, média e desvio padrão ($M \pm DP$) da Hemoglobina glicada (HbA1c) no baseline e aos 180 dias após o tratamento.	45
Tabela 2	Média ($M \pm DP$) dos parâmetros clínicos periodontais em cada período de avaliação e grupo de tratamento.	46
Tabela 3	Médias ($M \pm DP$) das bolsas periodontais com PS ≥ 4 mm e do NIC no <i>baseline</i> , 90 e 180 dias após o tratamento.	48
Tabela 4	Análise do número de pacientes que atingiram o <i>endpoint</i> de ≤ 4 sítios com PS ≥ 5 mm após o tratamento.	49
Tabela 5	Concentração do fluido crevicular gengival (proteína pg/mg) de cada marcador nos grupos RAR, BM+aPDT e BM, no baseline, 90 e 180 dias após o tratamento (média $\pm DP$)	50
Tabela 6	Média ($\pm DP$) dos níveis (ng/ml) de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Prevotella intermedia</i> no baseline, 90 e 180 dias.	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AGEs: Produtos finais de glicação avançada

aPDT: Terapia fotodinâmica antimicrobiana

DM2: Diabetes melito tipo 2

HbA1c: Hemoglobina glicada

IHO: Instrução de Higiene Oral

InGaAlP- Índio Gálio Alumínio Fósforo.

IPV: Índice de placa visível

J/cm² - Joules por centímetro quadrado.

Joule - Unidade de energia, abreviada como J.

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

mg – Miligrama.

mL - Mililitros, equivalente à milésima parte do litro.

mm – Milímetro, equivalente à milésima parte do metro.

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

NIC: Nível de inserção clínica

nm: nanometro

ng/mL: nanograma por mililitro

pc/mg: picograma po miligrama

PS: Profundidade de sondagem

RAGEs: Receptores de produtos finais de glicação avançada

RAR: Raspagem e Alisamento Radicular

SS: Sangramento à sondagem

SUMÁRIO

1 EFEITO DA ASSOCIAÇÃO DO OXIGÊNIO ATIVO E TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE BOLSAS PERIODONTAIS RESIDUAIS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2: ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO RANDOMIZADO.....	15
1.1 Resumo	16
1.2 Introdução	17
1.3 Metodologia	20
1.3.1 Desenho experimental	20
1.3.2 Cálculo da amostra	20
1.3.3 Seleção da amostra	20
1.3.4 Calibração do examinador.....	21
1.3.5 Desenho experimental e tratamento	21
1.3.6 Desfechos clínicos primário e secundários.....	22
1.3.7 Coleta microbiológica	23
1.3.8 Coleta do fluido gengival para análise de marcadores imunoinflamatórios.....	23
1.3.9 Análise dos resultados.....	24
1.3.9.1 Análise clínica	24
1.3.9.2 Análise glicêmica	24
1.3.9.3 Análise e processamento microbiológico.....	24
1.3.9.4 Análise e processamento imunológico.....	25
1.3.10 Análise estatística	25
1.4 Resultados	27
1.4.1 Achados clínicos.....	27
1.4.2 Achados imunológicos e microbiológicos	28
1.5 Discussão	29
1.6 Conclusão.....	34
1.7 Referências	36
ANEXOS	51

1.6 Conclusão

Dentro das limitações deste estudo, conclui-se que o uso do gel de liberação de oxigênio ativo associado ou não a aPDT promoveu benefícios clínicos adicionais no tratamento de bolsas residuais em indivíduos com DM2.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES #001). Os autores agradecem o Programa CAPES/Print (Processo 88887.310463/2018-00). A empresa blue[®]m patrocinou também parte do desenvolvimento desta pesquisa. Agradecimentos ao professor Mark Wainright, da Liverpool John Moores University, pelo auxílio no projeto de pesquisa, ao Centro de Assistência Odontológica à pessoas com deficiência, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, onde a pesquisa foi desenvolvida e à Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, na pessoa do professor Renato Corrêa Viana Casarin, pelo processamento imunológico das amostras.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse relacionado com este estudo.

Footnotes

* Profi Neo, Dabi Atlante, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

† Hu-Friedy, IL, EUA

‡ blue[®]m, Groteweg, Wapenveld, The Netherlands.

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

|| Duo, MM Optics, Ltda, São Carlos, SP, Brasil

¶ Laser Check, MM Optics, Ltda, São Carlos, SP, Brasil

PCPUNC-15, Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA

**Tanari, Manacapuru, AM, Brasil

††Illumina Biosystems, San Diego, CA, EUA

‡‡Cellco, Ribeirão Preto, SP, Brasil

§§ Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA

||| GraphPad Prism versão 8.3.4, San Diego, CA, EUA.

1.7 Referências

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-S182. doi:10.1002/JPER.17-0721
2. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Front Immunol*. 2020;11:511. doi:10.3389/fimmu.2020.00511
3. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline [published correction appears in *J Clin Periodontol*. 2021 Jan;48(1):163]. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60. doi:10.1111/jcpe.13290
4. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S237-S248. doi:10.1002/JPER.17-0733
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-281. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023.
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
7. Chapple IL, Genco R; Working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S106-S112. doi:10.1902/jop.2013.1340011
8. Graves DT, Ding Z, Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):214-224. doi:10.1111/prd.12318
9. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of

-
- hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):59-97. doi:10.1111/prd.12235
10. Hsu YT, Nair M, Angelov N, Lalla E, Lee CT. Impact of diabetes on clinical periodontal outcomes following non-surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2019;46(2):206-217. doi:10.1111/jcpe.13044
 11. Corrêa MG, Oliveira DH, Saraceni CH, et al. Short-term microbiological effects of photodynamic therapy in non-surgical periodontal treatment of residual pockets: a split-mouth RCT. *Lasers Surg Med*. 2016;48(10):944-950. doi:10.1002/lsm.22449
 12. Feres M, Retamal-Valdes B, Faveri M, et al. Proposal of a clinical endpoint for periodontal trials: the treat-to-target approach. *J Int Acad Periodontol*. 2020;22(2):41-53.
 13. Graves DT, Liu R, Alikhani M, Al-Mashat H, Trackman PC. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis--impact on periodontal pathology. *J Dent Res*. 2006;85(1):15-21. doi:10.1177/154405910608500103
 14. Mielczarek-Badora E, Szulc M. Photodynamic therapy and its role in periodontitis treatment. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013;67:1058-1065. doi:10.5604/17322693.1075915
 15. Macdonald IJ, Dougherty TJ. Basic principles of photodynamic therapy. J. Porphyrins Phthalocyanines. 2001;5:105–129. doi:10.1002/jpp.328
 16. Moslemi N, Heidari M, Bouraima SA. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunctive modality in the treatment of chronic periodontitis. *J Lasers Med Sci*. 2012;3(4):141-146.
 17. Theodoro LH, Lopes AB, Nuernberg MAA, et al. Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: a short-term study. *J Photochem Photobiol B*. 2017;174:364-369. doi:10.1016/j.jphotobiol.2017.08.012
 18. Putt MS, Proskin HM. Custom tray application of peroxide gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: results of a randomized controlled trial after six months. *J Clin Dent*. 2013;24(3):100-107.
-

-
19. Niveda R, Gurumoorthy K. Effect of oxygen releasing oral gel compared to chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis. *J Pharmac Res Inter.* 2020;32(19):75-82. doi:10.9734/jpri/2020/v32i1930711
 20. Garcez AS, Hamblin MR. Methylene blue and hydrogen peroxide for photodynamic inactivation in root canal: a new protocol for use in endodontics. *Eur Endod J.* 2017;2(1):29. doi:10.14744/eej.2017.17023
 21. Grootveld M, Lynch E, Page G, et al. Potential Advantages of Peroxoborates and Their Ester Adducts Over Hydrogen Peroxide as Therapeutic Agents in Oral Healthcare Products: Chemical/Biochemical Reactivity Considerations *In Vitro, Ex Vivo And In Vivo.* *Dent J (Basel).* 2020;8(3):89. doi:10.3390/dj8030089
 22. Shibli JA, Rocha TF, Coelho F, et al. Metabolic activity of hydro-carbon-oxo-borate on a multispecies subgingival periodontal biofilm: a short communication. *Clin Oral Investig.* 2021;25(10):5945-5953. doi:10.1007/s00784-021-03900-0
 23. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. 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.ijsu.2011.10.001
 24. Carvalho VF, Andrade PV, Rodrigues MF, et al. Antimicrobial photodynamic effect to treat residual pockets in periodontal patients: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2015;42(5):440-447. doi:10.1111/jcpe.12393
 25. Cláudio MM, Nuernberg MAA, Rodrigues JVS, et al. Effects of multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of periodontitis in patients with uncompensated type 2 diabetes: a randomized controlled clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;35:102451. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102451
 26. Theodoro LH, Assem NZ, Longo M, et al. Treatment of periodontitis in smokers with multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy or systemic antibiotics: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;22:217-222. doi:10.1016/j.pdpdt.2018.04.003
 27. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards
-

-
- from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol.* 2015;42(5):407-412. doi:10.1111/jcpe.12392
28. Mombelli A, Almaghlouth A, Cionca N, Courvoisier DS, Giannopoulou C. Differential benefits of amoxicillin-metronidazole in different phases of periodontal therapy in a randomized controlled crossover clinical trial. *J Periodontol.* 2015;86(3):367-375. doi:10.1902/jop.2014.140478
29. Theodoro LH, Silva SP, Pires JR, et al. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. *Lasers Med Sci.* 2012;27(4):687-693. doi:10.1007/s10103-011-0942-x
30. Kolbe MF, Ribeiro FV, Luchesi VH, et al. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014;85(8):e277-e286. doi:10.1902/jop.2014.130559
31. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent.* 2003;1(1):7-16.
32. Sardi JC, Duque C, Camargo GA, Hofling JF, Gonçalves RB. Periodontal conditions and prevalence of putative periodontopathogens and *Candida* spp. in insulin-dependent type 2 diabetic and non-diabetic patients with chronic periodontitis--a pilot study. *Arch Oral Biol.* 2011;56(10):1098-1105. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.03.017
33. Matsumoto S, Ogawa H, Soda S, et al. Effect of antimicrobial periodontal treatment and maintenance on serum adiponectin in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2009;36(2):142-148. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01359.x
34. Mendonça AC, Santos VR, Ribeiro FV, et al. Surgical and non-surgical therapy with systemic antimicrobials for residual pockets in type 2 diabetics with chronic periodontitis: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2012;39(4):368-376. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01860.x
35. Ivanaga CA, Miessi DMJ, Nuernberg MAA, Claudio MM, Garcia VG, Theodoro LH. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with curcumin and LED, as an enhancement to scaling and root planing in the treatment of residual pockets in
-

-
- diabetic patients: a randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;27:388-395. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.07.005
36. Deliberador TM, Suyany GW, Rychuv F, et al. Comparative analysis in vitro of the application of blue[®]m oral gel versus chlorhexidine on porphyromonas gingivalis: a pilot study. *Adv Microbiol.* 2020;10(4):194-201. doi:10.4236/aim.2020.104015
37. Eisenbud DE. Oxygen in wound healing: nutrient, antibiotic, signaling molecule, and therapeutic agent. *Clin Plast Surg.* 2012;39(3):293-310. doi:10.1016/j.cps.2012.05.001
38. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res.* 2020;34(suppl 1):e026. doi:10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026
39. Madianos PN, Koromantzios PA. An update of the evidence on the potential impact of periodontal therapy on diabetes outcomes. *J Clin Periodontol.* 2018;45(2):188-195. doi:10.1111/jcpe.12836
40. Goh EX, Tan KS, Chan YH, Lim LP. Effects of root debridement and adjunctive photodynamic therapy in residual pockets of patients on supportive periodontal therapy: a randomized split-mouth trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;18:342-348. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.03.017
41. Sculean A, Deppe H, Miron R, Schwarz F, Romanos G, Cosgarea R. Effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontal and peri-implant diseases. *Monogr Oral Sci.* 2021;29:133-143. doi:10.1159/000510189
42. Wainwright M, Maisch T, Nonell S, et al. Photoantimicrobials-are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis.* 2017;17(2):e49-e55. doi:10.1016/S1473-3099(16)30268-7
43. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
44. Petelin M, Perkič K, Seme K, Gašpirc B. Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis. *Lasers Med Sci.* 2015;30(6):1647-1656. doi:10.1007/s10103-
-

014-1632-2

45. Xue D, Zhao Y. Clinical effectiveness of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for residual pockets during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017;17:127-133. doi:10.1016/j.pdpdt.2016.11.011.
 46. Franco TPM, Dos Santos APP, Canabarro A. The effects of repeated applications of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of residual periodontal pockets: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2019;34(5):855-863. doi:10.1007/s10103-018-02703-2
 47. Trombelli L, Farina R, Pollard A, et al. Efficacy of alternative or additional methods to professional mechanical plaque removal during supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2020;47 Suppl 22:144-154. doi:10.1111/jcpe.13269
 48. Costa FO, Miranda Cota LO, Pereira Lages EJ, et al. Progression of periodontitis and tooth loss associated with glycemic control in individuals undergoing periodontal maintenance therapy: a 5-year follow-up study. *J Periodontol.* 2013;84(5):595-605. doi:10.1902/jop.2012.120255
 49. Kaur PK, Narula SC, Rajput R, K Sharma R, Tewari S. Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1c. *J Oral Sci.* 2015;57(3):201-211. doi:10.2334/josnusd.57.201
 50. Kumar PS, Monteiro MF, Dabdoub SM, et al. Subgingival Host-Microbial Interactions in Hyperglycemic Individuals. *J Dent Res.* 2020;99(6):650-657. doi:10.1177/0022034520906842
 51. Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S113-S134. doi:10.1902/jop.2013.134005
 52. Vieira Colombo AP, Magalhães CB, Hartenbach FA, Martins do Souto R, Maciel da Silva-Boghossian C. Periodontal-disease-associated biofilm: a reservoir for pathogens of medical importance. *Microb Pathog.* 2016;94:27-34.
-

-
- doi:10.1016/j.micpath.2015.09.009
53. Martínez-Aguilar VM, Carrillo-Ávila BA, Sauri-Esquivel EA, et al. Quantification of TNF- α in Patients with Periodontitis and Type 2 Diabetes. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7984891. doi:10.1155/2019/7984891
 54. Andere NMRB, Castro Dos Santos NC, Araújo CF, et al. Open flap debridement compared to repeated applications of photodynamic therapy in the treatment of residual pockets: a randomized clinical trial [published online ahead of print, May 10, 2022]. *J Periodontol*; doi:10.1002/JPER.22-0059
 55. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):14-25. doi:10.1111/prd.12296
 56. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998;25(2):134-144. doi:10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
 57. Mei F, Xie M, Huang X, et al. Porphyromonas gingivalis and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens.* 2020;9(11):944. doi:10.3390/pathogens9110944
 58. Silva-Boghossian CM, Orrico SR, Gonçalves D, Correa FO, Colombo AP. Microbiological changes after periodontal therapy in diabetic patients with inadequate metabolic control. *Braz Oral Res.* 2014;28:S1806-83242014000100222. doi:10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0007
 59. Shi B, Lux R, Klokkevold P, et al. The subgingival microbiome associated with periodontitis in type 2 diabetes mellitus. *ISME J.* 2020;14(2):519-530. doi:10.1038/s41396-019-0544-3
 60. Munekawa C, Hosomi Y, Hashimoto Y, et al. Effect of coronavirus disease 2019 pandemic on the lifestyle and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a cross-section and retrospective cohort study. *Endocr J.* 2021;68(2):201-210. doi:10.1507/endocrj.EJ20-0426
-