

Gaetano Gennari

Utilização da Terapia Fotodinâmica no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica:
Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2019

Gaetano Gennari

Utilização da Terapia Fotodinâmica no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica:
Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2019

Gaetano Gennari

Utilização da Terapia Fotodinâmica no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica:
Revisão Narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

Objectivo: Avaliar a aplicabilidade clínica da terapia fotodinâmica no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.

Materiais e métodos: Foi feita uma pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados PubMed/MEDLINE. Apenas foram incluídas revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas nos últimos 10 anos, em língua portuguesa, inglesa ou italiana. A estratégia de pesquisa resultou num total de 9 artigos.

Resultados: A terapia fotodinâmica como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico apresentou resultados positivos, como a redução da PS e o ganho de NIC, mas apenas a curto prazo. A evidência para apoiar a sua eficácia clínica a médio-longo prazo ou como terapia isolada é insuficiente.

Conclusões: Mais estudos são necessários para gerar informação adicional sobre a terapia fotodinâmica, confirmar e clarificar os resultados encontrados e avaliar a sua aplicabilidade no âmbito do tratamento periodontal.

Palavras chaves : “*terapia fotodinâmica*”, “*periodontite*”, “*periodontal*” e “*laser*”.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the clinical applicability of photodynamic therapy in the non-surgical treatment of chronic periodontitis.

Materials and methods: A bibliographic search was made using the PubMed/MEDLINE database. Only systematic reviews and meta-analyses, published in the last 10 years in Portuguese, English or Italian were included. The search strategy resulted in a total of 9 articles.

Results: Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment showed positive results, such as PS reduction and NIC gain, but only in the short term. Therefore, the evidence to support its clinical efficiency in the medium/long term or as main therapy is not strong enough to prove it successful.

Conclusions: Further studies are needed to gather additional information on the photodynamic therapy, to confirm and clarify the results found and to evaluate its applicability in periodontal treatment.

Keywords: "*photodynamic therapy*", "*periodontitis*", "*periodontal*" and "*laser*".

AGRADECIMENTOS

Ai miei genitori, che sono il mio punto di riferimento e che mi hanno sostenuto sia economicamente che emotivamente e che mi hanno permesso di percorrere e concludere questo cammino. Grazie “al mio papa” che prima di ogni esame mi diceva sempre: “In bocca al lupo e, mi raccomando, stai tranquillo!” che mi irritava quel suo incoraggiamento, ma che l’ho sempre aspettato prima di ogni esame, perché anche se non l’ho mai ammesso mi tranquillizzava sentirglielo dire. Grazie per essere ogni giorno l’esempio di cui ho bisogno. Grazie alla mia migliore amica, “la mia mamma”: la mia più fidata consigliera e il mio punto di riferimento. Mi ha sempre sostenuto nell’affrontare ogni difficoltà, mi ha consigliato nelle scelte più difficili, mi ha asciugato le lacrime durante le sconfitte, mi ha sgridato per spronarmi a dare il massimo, sempre! A mia madre per credere in me quando nemmeno io riesco a farlo.

Alla mia piccola ma grande sorella. Sempre pronto ad ascoltarmi e a darmi consigli. Ogni volta che ho bisogno di lei, nonostante i chilometri che ci separano, è sempre presente.

Alla mia famiglia che sempre mi è stata vicino dal primo all’ultimo giorno, sempre e comunque, in particolare a chi oggi non c’è più, un grazie anche a voi.

A nonna Tina, una delle poche certezze che ho nella vita.

Grazie perché senza di voi non sarei mai arrivato fino in fondo a questo difficile, lungo e tortuoso cammino. Questa tesi la dedico a voi che siete la mia famiglia, il mio più grande sostegno e la mia guida.

Tutti i miei amici e colleghi hanno avuto un peso determinante nel conseguimento di questo risultato. Grazie per aver condiviso con me in questi anni un percorso così bello e importante, ma non privo di momenti di difficoltà. Senza i miei amici, sarebbe stato tutto più cupo: grazie per avermi trasmesso tanto entusiasmo e coraggio. Voglio bene.

Vorrei ringraziare la prof. Almeida Santos, relatrice di questa tesi di laurea, non solo per il supporto che mi ha fornito per la stesura di questa tesi, ma anche per le enormi conoscenze che è stata in grado di trasmettermi, per la disponibilità, la pazienza e la precisione dimostratemi durante tutto il periodo di stesura. Grazie a lei ho avuto modo di superare me stesso, acquisendo ulteriori conoscenze che mi aiuteranno nella vita e nel lavoro.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	IX
I. INTRODUÇÃO	1
I.1. Materiais e métodos	4
II. RESULTADOS	4
III. DISCUSSÃO	10
IV. CONCLUSÕES	15
V. BIBLIOGRAFIA	16
VI. ANEXOS	20
VI.1. TABELA 1. Revisões sistemáticas e Meta-análises	20

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AM	Azul de Metileno
PDT	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
CI	Intervalo de confiança
FS	Agente fotossensibilizador
FCG	Fluido crevicular gengival
IG	Índice gengival
LD	Laser Díodo
LDSs	Díodos emissores de luz
LT	Terapia Laser
MA	Meta-análise
MD	Diferença média
mm	Milímetros
NIC	Nível de inserção clínico
OH	Hidróxido
PS	Profundidade de sondagem
RAR	Raspagem e Alisamento Radicular
RCT	Ensaio clínico randomizado controlado
µm	Micrómetro

I. INTRODUÇÃO

A periodontite é caracterizada por uma infecção local que afeta os tecidos de suporte dos dentes, designadamente, a gengiva, o cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar. É causada por bactérias patogénicas, presentes no biofilme, que se aderem ao sulco gengival, em hospedeiros suscetíveis. A libertação de enzimas e endotoxinas pelos periodontopatógenos activam mecanismos de inflamação, desencadeando diversas alterações nos tecidos de proteção e sustentação do elemento dentário (Malik *et al.*, 2010). A inflamação gengival, a destruição do ligamento periodontal e a reabsorção óssea, com a consequente migração do epitélio juncional, a exposição radicular e o aumento da mobilidade são consequências da periodontite, uma das grandes causas de perda dentária em adultos (Tsai *et al.*, 2016).

Desde há décadas, que o seu tratamento representa um desafio, na medida em que a doença interfere, de forma considerável, com a qualidade de vida dos pacientes (Ren *et al.*, 2016). A raspagem e alisamento radicular (RAR) é considerada a melhor abordagem no tratamento das doenças periodontais, consistindo na eliminação mecânica dos microrganismos infra e supragengival (da Costa, 2016). No entanto, aspetos relacionados com o hospedeiro ou com determinadas características dos agentes patogénicos, são tidos como fatores que limitam a eficácia do tratamento periodontal não cirúrgico. Uma anatomia dentária complexa, a presença de bolsas com trajetos sinuosos, bem como a capacidade de alguns microrganismos, nomeadamente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, de invadirem os tecidos moles, são aspetos que contribuem para a incompleta resolução ou para a recolonização de locais anteriormente tratados, em consequência da permanência dos microrganismos em locais inacessíveis aos instrumentos periodontais (Rajesh *et al.*, 2011). Ao longo dos anos, aparelhos sónicos e ultrassónicos foram sendo desenvolvidos, com o intuito de potenciar as melhorias proporcionadas pelos instrumentos periodontais manuais. No entanto, nenhuma das técnicas demonstrou total efetividade na eliminação dos agentes etiológicos, nomeadamente, na região subgengival (Loos *et al.*, 2005). Neste contexto, quando o processo inflamatório não é solucionado através da RAR, manual, sónica ou ultrassónica, a antibioticoterapia pode ser considerada como coadjuvante ao tratamento periodontal mecânico. Apesar de proporcionarem uma redução significativa dos microrganismos presentes nas bolsas periodontais, existem fatores limitantes atribuídos ao uso de antibióticos, tais como, a existência de possíveis efeitos adversos e o preocupante aumento da resistência bacteriana, pelo que a comunidade científica é unânime em afirmar

que, no âmbito do controlo das doenças periodontais, a seleção dos casos para prescrição de antibióticos deve ser feita de forma consciente e criteriosa (Herrera *et al.*, 2008).

A terapia fotodinâmica (PDT) é, hoje em dia, numa abordagem terapêutica amplamente utilizada na área da saúde. Em virtude do seu efeito bactericida, analgésico e hemostático, os lasers de baixa potência, têm vindo a receber especial interesse na área da Medicina Dentária. Tratando-se de uma terapia cujo princípio assenta na redução bacteriana acompanhada por efeitos colaterais mínimos, a PDT tem sido estudada como alternativa, ou como coadjuvante, ao tratamento periodontal não cirúrgico (Oliveira *et al.*, 2017). A PDT envolve o uso de um laser de baixa potência, com comprimento de onda adequado, para eliminar microrganismos previamente tratados com agentes fotosensibilizadores. O processo baseia-se num conjunto de reações foto-oxidativas, que ao desencadear alterações morfológicas, promovem a necrose celular. No âmbito da periodontologia, o agente fotosensibilizador (FS) é impregnado no biofilme subgingival, penetrando nas células bacterianas. A emissão da fonte de luz do laser de baixa potência ocasiona a excitação do corante, desencadeando reações químicas que promovem a formação de energia. Consequentemente, o oxigénio das células bacterianas, ao absorver a energia libertada, transforma-se em oxigénio singlete, que juntamente com radicais livres altamente reativos, degradam os polissacarídeos e destroem os sistemas biológicos bacterianos (Fernandes *et al.*, 2009). O oxigénio singlete é uma forma altamente reativa de oxigénio e é considerado o principal mediador do dano fotoquímico causado aos microrganismos por muitos FS (Bagnato, 2008). Possui um tempo de vida em água de aproximadamente 4 μ s. Em sistemas biológicos, esse tempo é extremamente baixo, inferior a 0,04 μ s. Em função disso, o seu raio de ação é extremamente reduzido ($<0.02\mu$ m), atuando apenas onde é produzido, facto muito importante para a PDT que se baseia no efeito fotodinâmico localizado (Eduardo *et al.*, 2015; Azarpazhooh *et al.*, 2010).

Para que a PDT seja efetiva, é imprescindível que a fonte de luz interaja com o FS. Assim, a escolha da fonte de luz depende do FS que será utilizado e vice-versa. A literatura apresenta inúmeros FS atuando de maneira eficaz na PDT. Os corantes fenotiazínicos são os mais comumente utilizados em Medicina Dentária, apresentando fototoxicidade tanto no núcleo como nas membranas celulares (Harris *et al.*, 2005). Destes, o mais conhecido é o azul de Metileno (AM), cuja máxima absorção ocorre em 664 nm. A característica hidrofílica do AM, o seu baixo peso molecular e a sua carga positiva permitem a sua passagem através dos microrganismos, inclusive através dos canais compostos pela proteína purina nas membranas externas de bactérias gram-negativas (Usacheva *et al.*, 2003). O seu carácter catiónico permite que este interaja com os grupos aniónicos presentes na superfície das células microbianas.

Para que este processo ocorra de forma efetiva, o clínico deve aguardar alguns minutos para realizar a irradiação após a inserção do FS. Este tempo é chamado “Tempo Pré-Irradiação”, que garantirá que o FS alcançou o seu alvo e que as espécies reativas de oxigênio serão libertadas no local desejado. O tempo pré-irradiação pode variar. Em casos onde não haja fluidos ou exsudatos, 3 minutos são suficientes (Garcez *et al.*, 2008). As infecções periodontais ou fúngicas necessitam de tempo pré-irradiação de 5 e 30 minutos, respectivamente (Mima *et al.*, 2012). Outro fator importante em relação ao FS é a sua concentração. Existem comercialmente disponíveis duas concentrações de azul de metileno - 0,005% e 0,01%. A primeira é indicada em casos onde não haja exsudato, sangue, fluido gengival, saliva ou qualquer outro tipo de diluente ou conteúdo proteico, como canais radiculares e superfície dentária. Na presença destas substâncias, opta-se pelo AM a 0,01%, mais concentrado, portanto (Eduardo *et al.*, 2015). De notar que a aplicação do agente FS, sem a emissão de uma fonte luz, não promove danos aos tecidos saudáveis, no entanto, o processo de destruição bacteriana só acontecerá quanto o corante fotossensível for utilizado em associação a uma fonte de luz (Al Habashneh *et al.*, 2015). A luz mais utilizada para interagir com o azul de Metileno é a luz vermelha visível, que pode ser emitida por lasers de baixa potência vermelho ou por díodos emissores de luz (LEDs) vermelhos. Apesar de frequentemente confundidos, os lasers são fontes de luz diferentes dos LEDs. Os lasers possuem características específicas, como monocromaticidade (fotões com o mesmo comprimento de onda), colimação (fotões emitidos na mesma direção) e coerência (fotões emitidos em sincronismo no tempo e no espaço). Já os LEDs apresentam somente monocromaticidade, ou seja, o LED vermelho emite apenas fotões na faixa do vermelho. Para a PDT, os fotões na faixa do vermelho visível devem interagir com o azul de metileno. Neste sentido, ambas as fontes de luz, tanto lasers vermelhos quanto LEDs vermelhos, podem ser utilizadas. Os lasers apresentam, no entanto, uma ação mais localizada e em profundidade, enquanto os LEDs apresentam uma ação mais superficial, mas em maior área. No âmbito do tratamento periodontal, em que o objetivo é a redução dos microrganismos no interior de uma bolsa periodontal, a irradiação necessita de maior profundidade, pelo que deve ser realizada com o laser vermelho.

O efeito analgésico, anti-inflamatório e biomodulador são alguns dos benefícios atribuídos na literatura à PDT. Além de não necessitar da realização de anestesia, o seu efeito bactericida num curto período de tempo, a aceleração da reparação tecidual, a diminuição do tempo de tratamento, a redução de inflamações crônicas e os efeitos colaterais e sistêmicos mínimos tornam a sua aplicação promissora na área da Periodontologia (Ishikawa *et al.*, 2009).

Para promover a redução bacteriana sem causar efeitos tóxicos graves aos pacientes, os lasers de baixa potência devem, no entanto, ser utilizados com cautela e parâmetros como o tempo de aplicação, os níveis de energia, a potência, o comprimento de onda da fonte de luz e o local de emissão devem ser respeitados (Eduardo *et al.*, 2015). O uso inadequado pode levar a crateras radiculares e a destruição do aparelho de inserção sadio do fundo das bolsas periodontais (Schwarz *et al.*, 2008).

Considerando a relevância da terapia fotodinâmica no contexto do tratamento periodontal, o objetivo deste trabalho de revisão narrativa é avaliar a aplicabilidade clínica da terapia fotodinâmica no tratamento não cirúrgico da periodontite crônica.

I.1 Materiais e métodos

Com vista a responder ao objetivo proposto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica, no período compreendido entre outubro de 2018 e janeiro de 2019, recorrendo à base de dados PubMed. Utilizaram-se diferentes combinações das seguintes palavras e expressões chaves: “terapia fotodinâmica”, “periodontite”, “periodontal” e “laser”. Apenas foram incluídas revisões sistemáticas e meta-análises, publicadas nos últimos 10 anos, em língua portuguesa, inglesa ou italiana. Pela conjugação das diferentes palavras e expressões chaves, a pesquisa resultou num total de 22 artigos. Realizou-se a filtragem dos artigos, excluindo-se, por meio da leitura dos títulos e respetivos resumos, todas as referências em duplicado e os estudos que não apresentassem relação com o tema proposto. Na triagem secundária os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra e submetidos a nova avaliação, tendo sido classificados como elegíveis (estudos relevantes para o tema, com possibilidade de serem incluídos na revisão) ou não elegíveis (estudos irrelevantes para o tema, sem possibilidade de serem incluídos na revisão). No total, selecionaram-se 9 artigos.

II. RESULTADOS

A estratégia de pesquisa resultou num total de 9 artigos: 3 revisões sistemáticas (Akram *et al.*, 2016; Joseph *et al.*, 2017; Kellesarian *et al.*, 2016), 4 revisões sistemáticas e meta-análises (Azarpazhooh *et al.*, 2010; Sgolastra *et al.*, 2013a; Sgolastra *et al.*, 2013b; Azaripour *et al.*, 2017) e 2 meta-análises (Xue *et al.*, 2017; Atieh, 2010), os quais analisaremos de seguida (ver tabela 1, Anexo I).

Em **2010**, **Azarpazhooh** *et al.* efetuaram uma revisão sistemática e meta-análise, com base em 5 estudos: 2 ensaios clínicos randomizados (Christodoulides *et al.*, 2008; Braun *et al.*, 2008) e 3 ensaios clínicos randomizados controlados (de Oliveira *et al.*, 2007; Andersen *et al.*, 2007; Yilmaz *et al.*, 2002), com o objectivo de avaliar a eficácia e segurança da PDT no tratamento isolado ou coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite crónica comparativamente aos efeitos do tratamento convencional de RAR isolada. A amostra incluiu 676 indivíduos, com um *follow-up* de 3 meses. Utilizaram-se como FS o azul de metileno e a fenotiazina. O tipo de laser utilizado foi o laser Díodo, a uma potência de 60, 75, 100 e 150 mW, com comprimentos de onda entre 660-670 nm e um tempo de irradiação de 1 minuto. Ainda que alguns dos estudos utilizados nesta análise tivessem um pequeno tamanho amostral e um risco moderado a alto de enviesamento, foi possível verificar que a PDT, isolada ou coadjuvante à RAR, quando comparada a RAR isolada, não demonstrou vantagens estatística ou clinicamente significativas. De facto, a terapia combinada (PDT+RAR) indicou apenas uma provável eficácia no ganho do nível de inserção clínico (NIC) (MD: 0,34; 95% CI: 0,05 a 0,63) ou na redução da profundidade de sondagem (PS) (MD: 0,25 mm; CI 95%: 0,04 a 0,45 mm). Atendendo a que a PDT, como um tratamento isolado ou como coadjuvante à RAR, não foi superior ao tratamento de controlo de RAR isolada, os autores concluíram que o seu uso rotineiro não pode ser recomendado. Ensaios clínicos bem planeados são necessários para uma avaliação adequada. Salientam ainda a existência de limitações metodológicas em alguns dos estudos publicados que impedem tirar quaisquer conclusões sobre a eficácia da PDT como modo primário de terapia ou como terapia adjuvante para a periodontite. No entanto, de acordo com os autores, isso não significa que os dados obtidos indiquem que a PDT não é eficaz, mas apenas que ainda não há dados suficientes para mostrar que a PDT é eficaz.

No mesmo ano, **Atieh** e colaboradores efetuaram uma meta-análise utilizando um modelo de efeitos aleatórios com o objectivo de avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana como adjuvante ao tratamento da periodontite crónica. Quatro estudos clínicos randomizados foram incluídos (Andersen *et al.*, 2007; Braun *et al.*, 2008; Chondros *et al.*, 2008; Christodoulides *et al.*, 2008), perfazendo uma amostra total de 101 indivíduos, com *follow up* de 3 meses. Foram utilizados como FS o azul de metileno e a fenotiazina. O laser díodo, com uma potência entre 75-150 mW e um comprimento de onda entre 660-670 nm foi utilizado. Verificou-se que a PDT associada a RAR obteve significativamente um maior ganho de inserção (diferença média 0,29, IC 95%: 0,08-0,50, p=0,007) e uma maior redução na PS (diferença média 0,11, IC 95%: -0,12 a 0,35, p= 0,35), às 12 semanas. Relativamente à

variação da recessão gengival, as diferenças foram mínimas. Os autores salientam o potencial do tratamento combinado (RAR+PDT) na melhoria do NIC e da PS. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, dado o pequeno número de estudos incluídos.

Em **2013a**, **Sgolastra et al.** analisaram, através de diferenças médias ponderadas, o nível de inserção clínico (NIC), a profundidade de sondagem (PS) e a recessão gengival (RG), com o objectivo de avaliar a eficácia da PDT, como alternativa ou coadjuvante à RAR no tratamento da periodontite crónica. Foram avaliados 7 RCTs (Andersen *et al.*, 2007; Christodoulides *et al.*, 2008; Chondros *et al.*, 2009; Ge *et al.*, 2011; Lulic *et al.*, 2009; Polansky *et al.*, 2009; Rühling *et al.*, 2010), com *follow-up* de 3 meses. Como FS, usaram-se o cloreto de fenotiazina (4 estudos), o azul de metileno (2 estudos) e o azul de toluidina (1 estudo). O laser Díodo foi utilizado em 5 estudos com um comprimento de onda de 670 nm e em 2 estudos os comprimentos de onda foram de 680nm e 635nm. A potência de saída variou de 75 a 140 mW e o tempo de aplicação variou de 60 s/local a 60 s/dente. Aos 3 meses, verificaram-se diferenças significativas no NIC ($p=0,006$) e na redução da PS ($p=0,02$) para a RAR coadjuvada pela PDT, enquanto não foram encontradas diferenças significativas para a PDT utilizada isoladamente. No entanto, aos 6 meses não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para qualquer parâmetro investigado. De acordo com os autores, nem heterogeneidade, nem qualquer viés de publicação foi detetado. Os dados sugerem que, a curto prazo, o uso da PDT, como adjuvante ao tratamento convencional, proporciona benefícios clínicos, ainda que modestos. No entanto, não parecem haver evidências que sustentem uma maior eficácia da PDT como alternativa à RAR. São, portanto, necessários mais estudos clínicos controlados randomizados, com períodos de *follow-up* adequados, que avaliem alterações clínicas e microbiológicas para se poder apoiar ou refutar a eficácia da PDT como coadjuvante, ou como alternativa, à RAR, na prática clínica diária.

Com o objectivo de investigar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT), como coadjuvante à RAR em pacientes com periodontite crónica, **Sgolastra et al. (2013b)** efetuaram uma análise de sensibilidade de 14 ensaios clínicos randomizados (Al-Zahrani & Austah 2011; Andersen *et al.*, 2007; Berakdar *et al.*, 2012; Braun *et al.*, 2008; Campos *et al.*, 2013; Cappuyns *et al.*, 2012; Chondros *et al.*, 2009; Christodoulides *et al.*, 2008; Dilsiz *et al.*, 2012; Ge *et al.*, 2011; Lulic *et al.*, 2009; Polansky *et al.*, 2009; Sigusch *et al.*, 2010; Theodoro *et al.*, 2012). Os estudos incluídos resultaram numa amostra de 360 indivíduos, com um período de *follow up* inferior a 3 meses. Os FS utilizados foram o azul de metileno e o cloruro de fenotiazina. O laser Díodo foi usado em todos os estudos, com uma potência que variou

entre 75-150 mW e com um comprimento de onda entre 660-670 nm. Foram reveladas diferenças na redução da PS (MD 0,19, CI 95%: 0,07-0,31, $p=0,002$) e ganho de NIC (MD 0,37, CI 95%: 0,26-0,47, $p<0,0001$) a favor da RAR+PDT. A análise de subgrupo revelou ausência de heterogeneidade nos RCTs incluídos, com alto risco de viés para a redução de PS e para o ganho de NIC. De acordo com os autores, apesar da PDT coadjuvante à RAR fornecer benefícios a curto prazo, a evidência para apoiar a sua eficácia clínica a médio-longo prazo é insuficiente. São necessários mais RCTs, de alta qualidade metodológica, com um desenho paralelo ao invés de boca dividida e com *follow-ups* alargados, para investigar a influência de potenciais fatores de confusão (como os hábitos tabágicos e/ou características inerentes à utilização do próprio laser) na eficácia da PDT como adjuvante à RAR. Dado que o efeito da PDT sobre os principais periodontopatógenos foi mal avaliado, este parâmetro deve igualmente ser considerado e explorado em estudos futuros.

Em **2016**, **Akram et al.** com o objectivo de rever sistematicamente as evidências disponíveis sobre o efeito da PDT coadjuvante à RAR sobre as proteínas inflamatórias do fluido crevicular gengival (FCG) na doença periodontal analisaram 6 estudos (Downs e Black, 1998; Kolbe et al., 2014; Pourabbas et al., 2014; Luchesi et al., 2013; Queiroz et al., 2015; Giannopoulou et al., 2012), com um *follow-up* mínimo de 8 semanas. Todos os estudos usaram laser Díodo, com comprimentos de onda entre 638 nm e 940 nm. A duração da irradiação e o diâmetro da fibra óptica variaram entre 5 e 120 segundos e entre 0,3 a 0,75 mm, respetivamente. Os FS utilizados foram fenotiazina cloreto de sódio (PTC), azul de metileno (MB) e azul de toluidina (TBO). Oito citocinas incluindo fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 1 β , IL 6, IL-8, IL-10, interferão gama, metaloproteínase de matriz-8 e fator estimulador colónia de granulócitos foram consideradas para análise qualitativa. Após aplicação da PDT, 4 estudos mostraram uma redução na IL-1 β , 1 estudo mostrou redução significativa nos níveis de TNF- α e 1 estudo mostrou redução significativa dos níveis de IFN- γ , IL-8 e GM-CSF. Atendendo à falta de parâmetros padronizados e ao curto período de acompanhamento, permanece debatível se a PDT como coadjuvante à RAR é efetiva na redução das proteínas inflamatórias do FCG na doença periodontal. Estes achados devem ser considerados preliminares e mais estudos são recomendados.

Kellesarian et al. em **2016**, efetuaram uma revisão sistemática, para avaliar os níveis de citocinas no FCG, após a RAR isolada ou associada a PDT. 6 ensaios clínicos randomizados (RCTs) foram incluídos (Ge et al., 2008; Lui et al., 2011; Moreira et al., 2015; Pourabbas et al., 2014; Queiroz et al., 2015; Souza et al., 2013). O laser Díodo foi utilizado em todos os

estudos, com comprimentos de onda entre 638nm e 940nm. Como FS, foram utilizados o cloreto de fenotiazina a 10mg/mL (em 3 estudos), o azul de metileno, com concentrações entre 0,1 mg/ml e 10 mg/ml (em 2 estudos) e o azul de toluidina (em 1 estudo). Em 5 estudos, o grupo de teste recebeu PDT como coadjuvante à RAR e num estudo os pacientes foram tratados com laser de baixo nível combinado com PDT após RAR. Todos os estudos incluíram um grupo de controlo de apenas RAR. O *follow-up* variou entre 4 e 12 semanas. Os resultados demonstram que 34% dos estudos relataram níveis mais baixos de citocinas (IL-1 β , TGF- β 1 e MMP-8) entre os indivíduos que receberam PDT+RAR, quando comparados aos que receberam apenas RAR. A redução seletiva de citocinas no FCG após RAR+PDT (*versus* RAR isolada) foi relatada em 50% dos estudos. Num estudo, a RAR+PDT não reduziu a concentração de citocinas no FCG. Os autores salientam que a significativa heterogeneidade entre os estudos não permitiu agrupar os resultados e realizar análise estatística, pelo que a sua veracidade é discutível. Outros estudos, bem desenhados, que avaliem a eficácia da PDT, como coadjuvante à RAR, na expressão de citocinas no FCG de pacientes com periodontite, são necessários.

Joseph et al., em **2017**, efetuaram uma revisão sistemática, com base em 20 RCTs (Kolbe et al., 2014; Carvalho et al., 2015; Betsy et al., 2014; Luchesi et al., 2013; Dilsiz et al., 2013; Alwaeli et al., 2015; Campanile et al., 2013; Bassir et al., 2013; Campos et al., 2013; Balata et al., 2013; Berakdar et al., 2012; Giannopoulou et al., 2012; Cappuyns et al., 2012; Lui et al., 2011; Sigusch et al., 2010; Ruhling et al., 2010; Braun et al., 2008; Christodoulides et al., 2008; Chondros et al., 2009), com um *follow-up* de 3 meses. Os autores compararam os seguintes parâmetros: agentes FS e comprimentos de onda utilizados, frequência de aplicação, efeito da PDT sobre parâmetros clínicos, microbiológicos e imunológicos, em pacientes com periodontite crónica e medidas de desfecho baseadas no doente. Nos vários estudos incluídos, os FS utilizados foram o azul de metileno, o azul de toluidina e a fenotiazina. Os lasers de Díodo com comprimentos de onda de 635 nm e 670nm foram os mais comumente utilizados, embora comprimentos de onda de 808nm e de 940nm tivessem igualmente sido usados. Da mesma forma, os diâmetros dos aplicadores de fibra óptica variaram entre 200 a 750 μ m. O tempo de aplicação do laser foi geralmente de 60s, embora tempos de aplicação de 30s e de 150s tivessem também sido relatados. Por último, a energia do laser utilizada variou entre 3 J/cm² e 320 J/cm². De acordo com os autores, embora tenha havido uma ampla gama de heterogeneidade nos estudos incluídos, os resultados indicam que a PDT tem o potencial de ser um complemento efetivo no tratamento da periodontite crónica. Estudos multicêntricos,

a longo prazo e com amostras maiores, são necessários antes que a PDT possa ser recomendada como uma modalidade de tratamento eficaz.

Azaripour et al. (2017) efetuaram uma meta-análise com o objetivo de calcular as diferenças na profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínico (NIC), com intervalos de confiança de 95%, agrupados num modelo de efeitos aleatórios, em 29 estudos (Al-Zahrani and Austah 2011; Alwaeli et al., 2013; Andersen et al., 2007; Balata et al., 2013; Bassir et al., 2013; Berakdar et al., 2012; Betsy et al., 2014; Braun et al., 2008; Birang et al., 2015; Campos et al., 2013; Cappuyns et al., 2012; Chondros et al., 2009; Christodoulides et al., 2008; Correa et al., 2015; Dilsiz et al., 2013; Franco et al., 2014; Ge et al., 2010; Lulic et al., 2009; Monzavi et al., 2016; Müller et al., 2013; Petelin et al., 2014; Polansky et al., 2009; Pourabbas et al., 2014; Pulikkotil et al., 2016; Queiroz et al., 2013; Srikanth et al., 2015; Sreedhar et al., 2015; Sigusch et al., 2010; Theodoro et al., 2012). O período de *follow-up* foi de 6 meses. Entre os estudos, a modalidade de tratamento mais frequente consistiu numa sessão única de PDT coadjuvante à RAR. Em 2 estudos o tratamento consistiu em 2 ciclos de PDT, em 3 estudos foram aplicados 3 ciclos de PDT, em 2 estudos efetuaram-se 4 ciclos e em apenas 1 estudo foram realizados 5 ciclos. Quanto ao agente FS utilizado, a maioria dos estudos recorreu ao azul de metileno ou ao cloreto de fenotiazina. No entanto, em 3 estudos utilizou-se toluidina azul, 3 estudos utilizaram indocianina verde e 1 estudo utilizou curcumina. Foram utilizadas lasers de Díodo, com comprimentos de onda entre 650 e 810nm e períodos de irradiação de 20 a 180s. Os efeitos gerais combinados de 26 RCTs atestaram benefícios significativos da PDT como coadjuvante à RAR, no que respeita à redução da PS (MD 0,37; CI 95% 0,12–0,53; $p < 0,001$) e ganho de NIC (DM 0,33; CI95% 0,19 a 0,48; $P < 0,00001$), aos 3 e 6 meses. A análise de sensibilidade minimizou a heterogeneidade da redução da PS (MD 0,21; CI95% 0,13-0,30; $p < 0,00001$) e ganho de NIC (MD 0,36; CI95%: 0,27-0,46). Concluiu-se que a PDT coadjuvante à RAR, no tratamento da periodontite crónica, tem um efeito modesto, mas significativo, na redução da PS e no ganho de NIC. Este efeito modesto foi encontrado aos 3 e aos 6 meses de acompanhamento, que é, de acordo com os autores, considerado um período curto, de uma perspectiva clínica. Estes dados sugerem que a eficácia a longo prazo da PDT como coadjuvante à RAR é duvidosa, pelo que mais investigações são necessárias. Aspectos relacionados com as configurações do laser, o tipo de FS, o número de aplicações, entre outros, carecem de esclarecimentos adicionais.

Por fim, **Xue et al., em 2017**, elaboraram uma meta-análise com base em 11 RCTs (Andersen et al., 2007; Braun et al., 2008; Christodoulides et al., 2008; Berakdar et al., 2012; Bassir et

al., 2012; Alwaeli *et al.*, 2013; Dilsiz *et al.*, 2013; Pourabbas *et al.*, 2014; Birang *et al.*, 2015; Malgikar *et al.*, 2015; Queiroz *et al.*, 2015), totalizando uma amostra de 243 indivíduos, com um *follow-up* de 6 meses. Os FS usados foram o azul de metileno (4 estudos), o azul de toluidina (2 estudos), o cloreto de fenotiazina (4 estudos) e o verde malaquita (1 estudo). O laser de Díodo, com comprimentos de onda entre 625nm e 980nm, foi usado para ativar os FS. A maioria dos estudos realizou um único episódio de PDT, enquanto várias sessões de PDT foram realizadas em 3 estudos. Em apenas um estudo (Braun *et al.*, 2008), os indivíduos foram estratificados em 2 subgrupos, de acordo com a PS inicial e o efeito adjuvante da PDT foi analisado em conformidade. Um estudo (Queiroz *et al.*, 2015) não considerou os efeitos colaterais da PDT associada à RAR, e os restantes 10 estudos não relataram acontecimentos adversos ou complicações relacionadas com a terapêutica combinada. Verificou-se uma melhoria significativa na redução da PS (MD=0,13, CI: 0,02-0,24, p=0,02) e uma melhoria marginal significativa no ganho de NIC (MD=0,18, CI: -0,005-0,363, p=0,056) a favor de PDT+RAR, aos 3 meses. Aos 6 meses, verificou-se que a PDT+RAR resultou num benefício significativo na redução da PS (MD=0,40, CI: 0,05-0,74, p=0,03), mas não no ganho de NIC (MD=0,37, CI: -0,18-0,93, p= 0,18). A análise de subgrupo revelou que a terapia combinada não produziu melhorias significativas na PS e no NIC nem aos 3 nem aos 6 meses nos estudos com fumadores. A análise conjunta sugere um efeito benéfico, ainda que a curto prazo, da PDT coadjuvante à RAR na melhoria das variáveis clínicas. No entanto, evidências sobre a sua eficácia a longo prazo são ainda insuficientes e nenhum efeito significativo foi confirmado em termos de ganho de NIC aos 6 meses.

III. DISCUSSÃO

Apesar dos enormes avanços na Medicina Dentária nas últimas décadas, o tratamento da periodontite não sofreu alterações significativas ao longo dos tempos (Cobb *et al.*, 2010). Embora a RAR esteja perfeitamente documentada e com eficácia comprovada, resultando numa melhoria significativa dos parâmetros clínicos e microbiológicos, a verdade é que não existe, até à data, uma técnica que consiga eliminar totalmente as bactérias subgingivais (Christodoulides *et al.*, 2008; Azarpazhooh *et al.*, 2010). Assim, a investigação no sentido de descobrir novos e melhores métodos para tratar a doença prossegue e novas abordagens de tratamento são necessárias. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar a aplicabilidade clínica da PDT no tratamento não cirúrgico da periodontite crônica.

Nos estudos consultados, as variáveis de desfecho primárias demonstraram uma redução significativa da PS e um ganho do NIC após a terapia combinada RAR+PDT e entre as variáveis de desfecho secundárias, uma diminuição da hemorragia à sondagem. Contudo, estes dados devem ser interpretados com cautela, dada a enorme heterogeneidade verificada entre os estudos. Note-se, por exemplo, que a PS inicial variou amplamente entre os estudos, o que possivelmente terá influenciado os resultados. Neste sentido, seria interessante avaliar o grau de eficácia da terapia fotodinâmica isolada e/ou como coadjuvante à RAR, de acordo com o grau de severidade inicial da periodontite, *ie*, estratificando os resultados de acordo com a PS inicial. Também o tamanho das amostras e os períodos de acompanhamento não foram sempre os mesmos. Note-se que a redução da PS e o ganho de NIC conseguidos com a terapia combinada RAR+PDT, quando comparada com a RAR isolada, foram mais significativos aos 3 meses do que aos 6 meses de *follow-up*, sugerindo que a PDT pode servir como um complemento eficaz ao tratamento periodontal não cirúrgico, apenas a curto prazo (Atieh, 2010; Sgolastra *et al.*, 2013a e 2013b; Xue *et al.*, 2017). Particularmente, Atieh em 2010, verificaram que o ganho de inserção médio geral (GR) foi significativamente maior às 12 semanas com o tratamento combinado RAR+PDT, tal como a redução geral da PS, mas sem, no entanto, alcançar significância estatística. Quando a duração do acompanhamento se estendeu a um período mais longo de 6 meses, nenhuma diferença significativa entre a terapia combinada e a RAR isolada foi detetada para o ganho de NIC. Contudo, outros estudos (Alwaeli *et al.*, 2015; Petelin *et al.*, 2014) com um tempo de seguimento superior mostraram resultados contrários, com uma redução significativa da PS e ganho de NIC, por mais tempo. Os resultados obtidos podem ser parcialmente atribuídos à desativação e desintoxicação de patógenos periodontais e seus produtos, pelo uso adicional da PDT. Em áreas inacessíveis a instrumentos mecânicos, como bolsas profundas ou concavidades radiculares, as bolsas periodontais residuais persistem e funcionam como reservatórios para periodontopatógenos que levarão à recolonização de microrganismos, bem como à recorrência da periodontite crônica num período muito curto (Matuliene *et al.*, 2008). No entanto, a PDT parece superar essas dificuldades e alcançar um melhor resultado clínico através da fotoinativação dos patógenos periodontais remanescentes. De qualquer forma, os dados que sugerem a eficácia a longo prazo da terapia combinada RAR+PDT carecem de verificação. Estudos futuros, com amostras maiores e períodos de acompanhamento superiores a 6 meses são necessários para clarificar o efeito da PDT no tratamento isolado ou coadjuvante da periodontite.

Por outro lado, os dados dos estudos que avaliaram a PDT como adjuvante à RAR (*versus* RAR isolada) demonstraram uma redução significativa nos níveis de proteínas inflamatórias

[IL-1 β , TGF- β 1 e MMP-8 (Queiroz *et al.*, 2015; Souza *et al.*, 2013), IL-6, IL-4 (Lui *et al.*, 2011), Proteína C-reativa, amiloide A sérico, fibrinogénio, procalcitonina, α -2 macroglobulina (Campanile *et al.*, 2013), fator estimulador de colónias de macrófagos granulócitos (GM-CSF), interferões e IL-8 (Luchesi *et al.*, 2013)], em pacientes com periodontite, o que parece estar relacionada com a influência direta da PDT na redução dos periodontopatógenos nas lesões periodontais (Akram *et al.*, 2016; Correa *et al.*, 2016). Uma explicação para esses achados é a produção de espécies reativas de oxigénio, que ocorre como resultado da interação entre o FS e a luz. Estas moléculas de oxigénio singlete são tóxicas para os microrganismos patogénicos e para os seus produtos (Al Amri *et al.*, 2016; Ghanem *et al.*, 2016). Além disso, a redução das atividades biológicas dos principais fatores de virulência, como lipopolissacarídeos e proteases, atribuída à PDT, pode atuar como um benefício adicional (Komerik *et al.*, 2000). Isto sugere que a PDT coadjuvante à RAR oferece melhorias adicionais na expressão de biomarcadores, comparativamente à RAR isolada. De qualquer forma, é importante notar que os resultados microbiológicos relatados pelos estudos incluídos, que avaliaram a terapia combinada RAR+PDT, são muito contrastantes. É curioso que de todos os estudos que relataram resultados microbiológicos, apenas um (Polansky *et al.*, 2009), mostrou uma redução significativa nos níveis de *Porphyromonas gingivalis*. Por seu lado, Choundros *et al.* (2008), encontraram diferenças significativas na carga bacteriana de *Fusobacterium nucleatum* e *Eubacterium nodatum*, aos 3 meses e das espécies *Eikenella corrodens* e *Capnocytophaga* aos 6 meses, mas relataram, por outro lado, um aumento de *Treponema denticola* no grupo tratado com PDT. Estes resultados contrastantes são muito difíceis de interpretar, uma vez que poucos ensaios clínicos investigaram alterações microbiológicas após a PDT e a comparação com modelos *in vitro* não é apropriada (Atieh, 2010). Portanto, nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada e recomenda-se que estudos futuros abordem as alterações microbiológicas após a aplicação de PDT.

Também a inclusão de fumadores, quando não devidamente ajustada na análise estatística, parece-nos um importante fator de confusão que deverá ser evitado, ou pelo menos, adequadamente ponderado, em estudos futuros. Neste sentido, salientamos o estudo de Kibayashi *et al.* (2007), que avaliou a influência do tabagismo na eficácia da RAR+PDT. Os autores verificaram que o grupo de não fumadores estava associado a uma maior redução da PS e a maior ganho de NIC aos 3 e 6 meses, comparativamente ao grupo de fumadores. De facto, neste grupo, a PDT não mostrou melhorias clínicas significativas, a curto ou a longo prazo, na redução da PS e ganho de NIC. Os resultados da análise de subgrupo revelaram claramente um impacto negativo do hábito tabágico na eficácia clínica da RAR+PDT.

O tipo de estudo, ou mais concretamente, o desenho de estudo, pode igualmente contribuir para resultados discrepantes e de difícil comparação. A maioria dos estudos incluídos nas diferentes revisões sistemáticas e meta-análises consultadas foi realizada com um desenho do tipo boca dividida e apenas uma minoria utilizou um desenho paralelo. O desenho de boca dividida apesar de ser vantajoso na eliminação de variações inter-sujeitos e aumentar o poder estatístico do estudo quando o tamanho da amostra é relativamente pequeno, apresenta, no entanto, o efeito “*spill-over*”, ou seja, a influência de um tratamento em outras partes da boca e a translocalização de bactérias patogénicas de um lugar para outro na cavidade oral, que irão interferir nos resultados finais (Lesaffre *et al.*, 2007; Xue *et al.*, 2017).

Igualmente relevantes são as diferenças encontradas nos protocolos utilizados. Fatores como o número de ciclos de PDT, as configurações do laser e/ou fatores relacionados com o FS aplicado, nomeadamente o tipo, a concentração ou o tempo de incubação, podem, muito provavelmente, condicionar os resultados e dificultar as comparações entre os estudos. Note-se que apesar do laser Díodo ter sido o laser utilizado em todos os estudos incluídos, os comprimentos de onda utilizados não foram, contudo, os mesmos. Comprimentos de onda entre 660 e 670 nm (Azarpazhooh *et al.*, 2010; Atieh *et al.*, 2010; Sgolastra *et al.*, 2013a e 2013b), entre 638 e 940nm (Akram *et al.*, 2016; Kellesarian *et al.*, 2016), entre 650 e 810nm (Azaripour *et al.*, 2017) e entre 625nm e 980nm (Xue *et al.*, 2017) foram relatados. No que respeita, ao número de ciclos de PDT, as evidências sugerem que a frequência ou o número de aplicações do laser parecem influenciar a eficácia geral do tratamento (Moreira *et al.*, 2015; Calderin *et al.*, 2013). No entanto, é interessante notarmos que a maioria dos autores realizou apenas um único ciclo, *ie*, o laser foi disparado apenas uma vez, numa sessão isolada. Parece, portanto, sensato especular que uma única aplicação de laser no âmbito da PDT pode ser insuficiente para sustentar o efeito anti-inflamatório, especialmente a longo prazo. De qualquer forma, 2 estudos que avaliaram mais do que uma aplicação (Ge *et al.*, 2010; Muller *et al.*, 2013), concluíram que aplicações repetidas não resultam em melhorias clínicas adicionais. Contrariamente, Eduardo *et al.*, em 2010, verificaram que a aplicação repetida da PDT é mais eficaz que uma aplicação única isolada. Ainda, de acordo com os autores, múltiplas utilizações de PDT durante as primeiras semanas de tratamento parecem aumentar o efeito antimicrobiano. São, portanto, necessários mais estudos, que testem a hipótese de que aplicações repetidas possam proporcionar benefícios adicionais a longo prazo (Azaripour *et al.*, 2017). Questões relacionadas com a frequência e/ou o número de aplicações necessárias, permanecem, para já, sem resposta. Por outro lado, fatores como o diâmetro da fibra, que variou, nos estudos consultados, entre 200 µm a 750 µm (Akram *et al.*, 2016; Joseph *et al.*,

2017), tem efeito na densidade de potência e na produção de energia durante a aplicação da PDT, podendo modificar a quantidade real de energia libertada durante o processo, afetando potencialmente a eficácia antibacteriana e, portanto, anti-inflamatória da PDT (Radvar *et al.*, 1996 e Gold e Vilaridi, 1994), o que certamente irá condicionar os resultados. Não nos parece possível, ou pelo menos provável, que diferentes potências de 60, 75, 100, 140 ou 150mW possam produzir o mesmo efeito. O mesmo princípio parece-nos aplicável para a quantidade de energia libertada, que variou entre 3 J/cm² e 320 J/cm² (Joseph *et al.*, 2017).

Até onde sabemos, não há consenso entre pesquisadores e clínicos sobre a escolha do FS que produziria resultados ótimos. De entre os mais utilizados, destacam-se o azul de metileno e a fenotiazina. No entanto, a toluidina, a indocianina, a curcumina e o verde malaquita são igualmente referidos. Mahdi *et al.* (2015) apontaram também a eritrosina, a curcumina e o peróxido de hidrogénio como FS eficazes na redução dos periodontopatógenos gram negativos (como *P. gingivalis*). Já Monzavi *et al.* (2016) verificaram que a PDT com o FS indocianina verde produziu resultados ótimos. Parece, portanto, que a escolha do FS desempenha um papel relevante na eficácia da PDT na redução dos periodontopatógenos e das citocinas pró-inflamatórias no FCG (Kranz *et al.*, 2015; Kellesarian *et al.*, 2016). Soukos *et al.*, em 2011, mencionaram que o período de tempo de exposição à luz pode ser também uma das razões que justifica a variabilidade de efeito atribuído à PDT (Joseph *et al.*, 2017). Efetivamente, foi grande a variação nos tempos de irradiação e de incubação, verificados na literatura científica. Apesar do tempo de aplicação do laser ter sido geralmente de 60s, tempos entre 5 e 180s foram igualmente relatados. Esta grande heterogeneidade irá seguramente influenciar os resultados clínicos, microbiológicos e imunológicos.

Apesar da enorme heterogeneidade, a literatura científica parece ser unânime no que respeita à ausência de efeitos colaterais, danos aos tecidos moles circundantes ou algum tipo de desconforto relatado pelos pacientes quando submetidos à PDT, sugerindo que a PDT coadjuvante à RAR é uma modalidade terapêutica válida no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica. Em termos de segurança, é bem tolerada e não tem efeitos colaterais termais, genotóxicos ou mutagénicos (Frentzen e Koort, 1990). Além disso, o seu uso repetido não levou ao desenvolvimento de nenhuma cepa resistente (Wainwright e Crossley, 2004), como a provocada pela prescrição imprudente de antibióticos (Moslemi *et al.*, 2012). Dado o reduzido número de estudos e a elevada heterogeneidade encontrada, não é possível uma comparação justa e transversal entre os estudos incluídos, que demonstre se a PDT como coadjuvante à RAR é determinante no sucesso do tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite crónica e/ou que possibilite uma extrapolação dos dados para um cenário geral. A

ausência de um protocolo universal deve ser avaliada no futuro para reduzir potenciais erros e com vista a obtenção de uma técnica reprodutível que permita eliminar possíveis vies nos resultados atuais. É, portanto, difícil ou no mínimo imprudente, validar e extrapolar globalmente a efetividade desta terapêutica, seja pelo número reduzido de estudos, seja pelo facto de não haver um procedimento *standard* e protocolado entre os trabalhos publicados. Por tudo isto, mais estudos adequadamente projetados e de alta qualidade metodológica são necessários para gerar informação adicional sobre a PDT e a sua aplicação no âmbito do tratamento periodontal. Uma melhor compreensão acerca da real eficácia terapêutica com base no tipo de laser a utilizar, comprimento(s) de onda ideal, potência(s) a utilizar, tempo(s) de irradiação, número e frequência de aplicações, tipo de fotossensibilizador(es) e (bio)segurança a longo prazo, é essencial, antes de se poder considerar, em consciência, a utilização da PDT na prática clínica diária. Mais, o papel de potenciais fatores de confusão, como o tabagismo e doenças sistémicas, precisa ser melhor avaliado em estudos futuros. Apenas quando ultrapassadas estas questões e (se) uma vez confirmado o potencial benefício da PDT, fará sentido a realização de estudos multicêntricos, randomizados e controlados, com amostras de tamanho adequado e tempos de *follow-up* alargados, que permitam tirar conclusões fidedignas e estatisticamente significativas para se poder validar e extrapolar a sua aplicabilidade no âmbito do tratamento periodontal.

IV. CONCLUSÕES

Os dados sugerem que, a curto prazo, a terapia fotodinâmica como coadjuvante ao tratamento periodontal convencional proporciona benefícios clínicos, ainda que modestos, designadamente na redução da PS e no ganho de NIC. Contudo, a evidência para apoiar a sua eficácia clínica a médio-longo prazo é insuficiente. Da mesma forma, também não parecem haver evidências que sustentem uma maior eficácia da PDT isolada, como alternativa à RAR. Atendendo à ampla gama de heterogeneidade e às limitações metodológicas dos estudos incluídos, estes achados devem ser considerados preliminares e são necessários mais estudos clínicos controlados randomizados, de alta qualidade metodológica, com amostras maiores e períodos de *follow-up* adequados, que avaliem alterações clínicas, imunológicas e microbiológicas para se poder apoiar ou refutar a eficácia da terapia fotodinâmica como coadjuvante, ou como alternativa, à RAR, na prática clínica diária.

V. BIBLIOGRAFIA

- Akram, Z. *et al.* (2016). Effect of photodynamic therapy and laser alone as adjunct to scaling root planing on gingival crevicular fluid inflammatory proteins in periodontal disease: A systematic review, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 16, pp. 142-153.
- Al Amri, M.D. *et al.* (2016). Efficacy of periimplant mechanical debridement with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 14, pp. 166-169.
- Al Habashneh, R. *et al.* (2015). Photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases, *Quintessence International*, 46(8), pp. 670-7.
- Alwaeli, H.A. *et al.* (2015). Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial, *Lasers in Medical Science*, 30(2), pp. 801-817.
- Atieh, M.A. (2010). Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis, *Lasers Medical Science*, 25, pp. 605-613.
- Azaripour, A. *et al.* (2017). Efficacy of photodynamic therapy as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis, *Lasers Medical Science*, 33(2), pp. 407-423.
- Azaripour, A. *et al.* (2010). The effect of photodynamic therapy for periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Clinical Periodontology*, 81(1), pp. 4-14.
- Bagnato, V.S. (2008). Novas técnicas óticas para as áreas da saúde, *Física ELd*, sem paginas.
- Campanile, V.S. *et al.* (2013). Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbiological, and local biological effects, *Lasers Medical Science*, 30 (1), pp. 27-34.
- Christodoulides, N. *et al.* (2008). Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: A Randomized e Controlled Clinical Trial, *Journal of Clinical Periodontology*, 79, pp. 1638-1644.
- Cobb, C.M. *et al.* (2010). Lasers and the treatment of chronic periodontitis, *the Journal of American Dental Association*, 54(1), pp. 35-53.
- Correa, M.G. *et al.* (2015). Short-term microbiological effects of photodynamic therapy in non-surgical periodontal treatment of residual pockets: A split-mouth RCT, *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(10), pp. 944-950.
- Da costa, S.M.L. (2016). A utilização do gel de Metronizadol numa concentração de 25% de aplicação local no tratamento periodontal não cirúrgico. Dissertação para a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.

- Eduardo, C.P. *et al.* (2015). A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica, *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, 69(3), pp. 226-235.
- Fernandes, L.A. *et al.* (2009). Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats, *Journal of Clinical Periodontology*, 36(3), pp. 219-28.
- Frentzen, M. e Koort, H.J. (1990). Lasers in dentistry: new possibilities with advancing laser technology?, *Internacional Dental Journal*, 40, pp. 323–332.
- Garcez, A.S. *et al.* (2008). Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion, *Journal Of Endodontics*, 34(2), pp. 138-142.
- Ge, L. *et al.* (2010). Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis, *Photomedicine and Laser Surgery*, 29(1), pp. 33– 37.
- Ghanem, A. *et al.* (2016). Is mechanical curettage with adjunct photodynamic therapy more effective in the treatment of peri-implantitis than mechanical curettage alone?, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 15, pp. 191-196.
- Gold, S.I. e Vilardi, M.A. (1994). Pulsed laser beam effects on gingiva, *Journal of Clinical Periodontology*, 21, pp. 391-396.
- Harris, F. *et al.* (2005). Phenothiazinium based photosensitisers – photodynamic agents with multiplicity of cellular targets and clinical applications, *Current Drug Targets*, 6(5), pp. 615-627.
- Herrera, D. *et al.* (2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm, *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), pp. 45-66.
- Ishikawa, I. *et al.* (2009). Application of lasers in periodontics: true innovation or myth?, *Periodontology 2000*, 50(1), pp. 90-126.
- Joseph, B. *et al.* (2017). Is antimicrobial photodynamic therapy effective as adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis? A Systematic Review, *Biomolecules*, 7(79), sem paginas.
- Kellesarian, S.V. *et al.* (2016). Efficacy of scaling and root planing with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy on the expression of cytokines in the gingival crevicular fluid for patients with periodontitis: A systematic review, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 16, pp. 76-84.
- Kibayashi, M. *et al.* (2007). Longitudinal study of the association between smoking as a periodontitis risk and salivary biomarkers related to periodontitis, *Journal of Clinical Periodontology*, 78, pp. 859-867.
- Komerik, N. *et al.* (2000). The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria, *Photochemistry and Photobiology*, 72, pp. 676-680.

- Kranz, S. *et al.* (2015). Antibacterial photodynamic treatment of periodonto pathogenic bacteria with indocyanine green and near infra red laser light enhanced by Trolox(TM), *Lasers in Surgery and Medicine*, 47(4), pp. 350–360.
- Lesaffre, E. *et al.* (2007). Reported methodological quality of split-mouth studies, *Journal of Clinical Periodontology*, 34, pp. 756-761.
- Loos, B.G. *et al.* (2005). Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action, *Journal of Clinical Periodontology*, 32(6), pp. 159-79.
- Luchesi, V.H. *et al.* (2013). Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial, *Journal of Clinical Periodontology*, 40, pp. 781-788.
- Mahdi, Z. *et al.* (2015). Lethal effect of blue light-activated hydrogen peroxide, curcumin and erythrosine as potential oral photosensitizers on the viability of porphyromonas gingivalis and Fusobacterium nucleatum, *Laser therapy*, 24, pp. 103-111.
- Malik, R. *et al.*(2010). Photodynamic therapy-A strategic review, *Indian Journal of Dental Research*, 21(2), pp. 285-91.
- Matuliene, G. *et al.* (2008). Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of main tenance, *Journal of Clinical Periodontology*, 35, pp. 685-695.
- Mima, E.G. *et al.* (2012). Comparision of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial, *Clinical and Microbiology Infection*, 18, pp. 380–388
- Monzavi, A. *et al.* (2016). Antimicrobial photodynamic the rapyusing diode laser activated indocyanine green as na adjunct in the treatment of chronic periodontitis: a randomizedclinical trial, *Photodiagnosis and Photodynmic Therapy*, 14, pp. 93-97.
- Moreira, A.L. *et al.* (2015). Antimicrobial photodynamic therapy as anadjunct to non-surgical treatment of aggressive periodontitis: A Split-Mouth Randomized Controlled Trial, *Journal of Clinical Periodontology*, 86, pp. 376-386.
- Moslemi, N. *et al.* (2012). Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunctive modality in the treatment of chronic periodontitis, *Lasers Medical Science*, 4, pp. 87-92.
- Muller, C.V.S. *et al.* (2013). Single or repeated antimicrobial photodynamic therapy as adjunct to ultrasonic debridement in residual periodontal pockets: clinical, microbiological, and local biological effects, *Lasers Medical Science*, 30(1), pp. 27–34.
- Oliveira, C.L. *et al.*(2017). A eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento periodontal não cirúrgico, *Archivie Health Investigation*, 6(6), pp. 275-279.

- Petelin, M. *et al.* (2014). Effect of repeated adjunctive antimicrobial photodynamic therapy on subgingival periodontal pathogens in the treatment of chronic periodontitis, *Lasers Medical Science*, 30(6), pp. 1647–1656.
- Polansky, R. *et al.* (2009). Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis, *Journal of Clinical Periodontology*, 36, pp. 575–580.
- Queiroz, A.C. *et al.* (2015). Adjunctive effect of antimicrobial photodynamic therapy to nonsurgical periodontal treatment in smokers: a randomized clinical trial, *Lasers Medical Science*, 30, pp. 617-625.
- Radvar, M. (1996). An evaluation of the Nd: YAG laser in periodontal pocket therapy, *British Dental Journal*, 180, pp. 57-62.
- Rajesh, S. *et al.* (2011). Antimicrobial photodynamic therapy: An overview, *Journal of Indian Society of Periodontology*, 15(4), pp. 323-7.
- Schwarz, F. *et al.* (2008). Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review, *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8), pp. 29-44.
- Sgolastra, F. *et al.* (2013a). Adjunctive photodynamic therapy to non surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis, *Journal of Clinical Periodontology*, 40, pp. 514-526.
- Sgolastra, F. *et al.* (2013b). Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis, *Lasers Medical Science*, 28, pp. 669-682.
- Soukos, N.S. *et al.* (2000). Photodynamic therapy in the control of oral biofilms, *Periodontology 2000*, 55, pp. 143–166.
- Souza, S.L. *et al.* (2013). Effects of antimicrobial photodynamic therapy on transforming growth factor-beta1 levels in the gingival crevicular fluid, *Photomedicine and Laser Surgery*, 31, pp. 65-71.
- Tsai, C.Y. *et al.* (2016). Subgingival microbiota in individual with severe chronic periodontitis, *Microbiol Immunol Infect*, 4(3), pp. 1-9.
- Usacheva, M.N. *et al.* (2003). The interaction of lipopolysaccharides with phenothiazine dyes, *Lasers in Surgery and Medicine*, 33(5), pp. 311-319.
- Wainwright, M. e Crossley, K.B. (2004). Photosensitizing agents – circumventing resistance and breaking down biofilms: a review, *Internacional Biodeterioration & Biodegradation*, 53, pp. 119–126.
- Xue, D. *et al.* (2017). Clinical efficacy of photodynamic therapy adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 18, pp. 119-127.

VI. ANEXOS

Tabela 1- Revisões sistemáticas e Meta-análises.

AUTOR, DATA	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA/ESTUDOS INCLUÍDOS	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES	COMENTÁRIOS
Akram et al., 2016 <i>Effect of photodynamic therapy and laser alone as adjunct to scaling and root planing on gingival fluid inflammatory proteins in periodontal disease: a systematic review</i>	Revisão Sistemática	16 RCTs Estudos para PDT Downs e Black, 1998; Kolbe et al. 2014; Pourabbas et al. 2014; Luchesi et al. 2013; Queiroz et al. 2015; Giannopoulou et al. 2012; Estudos para LT Koçak et al. 2016; Saglam et al. 2014; Üstün et al. 2014; Calderin et al. 2013; Eltas e Orbak 2012; Gómez et al. 2011; Aykol et al. 2011; Domínguez et al. 2010; Qadri et al. 2010; Qadri et al. 2005;	Rever sistematicamente as evidências disponíveis sobre o efeito de PDT ou LT como adjuvante ao RAR sobre as proteínas inflamatórias do FCG na doença periodontal.	8 estudos usaram PDT, enquanto 10 estudos usaram laser. Oito citocinas incluindo fator de necrose tumoral alfa, a interleucina -1 β , IL-6, IL-8, IL-10, gama interfer α , metaloproteinase de matriz-8 e colônia de granulócitos fator estimulador foram elegíveis para análise qualitativa para os estudos de PDT e LT. Quatro estudos mostraram uma redução na IL-1 β , enquanto um estudo mostrou redução significativa nos níveis de TNF- α após aplicação do PDT no acompanhamento. Um estudo mostrou redução significativa dos níveis de IFN- γ , IL-8 e GM-CSF após o uso de PDT no acompanhamento. A IL-1 β reduziu significativamente em 4 estudos de LT, enquanto um estudo mostrou uma diminuição significativa nos níveis de IL-6 e TIMP-1. MMP-8 e TNF- α mostraram redução significativa em três e um estudo, respectivamente	Permanece debatível se a PDT ou LT adjunta é efetiva na redução das proteínas inflamatórias do FCG na doença periodontal devido a parâmetros não padronizados do laser e curto período de acompanhamento.	Esses achados devem ser considerados preliminares e novos estudos com seguimento de longo prazo e parâmetros padronizados de laser são recomendados
Azarpazhooh et al., 2009 <i>The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis</i>	Revisão sistemática e meta-análise	5 estudos 2 randomized clinical trial Christodoulides et al. 2008; Braun et al. 2008; 3 randomized controlled clinical study Oliveira et al. 2007;	Avaliar a eficácia e segurança do TFD para periodontite em adultos como modo primário de tratamento ou como adjuvante ao tratamento não cirúrgico.	Esses estudos tiveram um pequeno tamanho amostral para algumas das análises realizadas com um risco moderado a alto de enviesamento. Houve heterogeneidades clínicas entre os estudos incluídos. PDT como um tratamento independente ou como um complemento para RAR versus um grupo controle de RAR não demonstrou vantagens estatisticamente ou clinicamente	PDT como um tratamento independente ou como um complemento para RAR não foi superior ao tratamento de controle de RAR. Portanto, o uso rotineiro de PDT para o manejo clínico da periodontite não pode ser	As limitações metodológicas de alguns estudos primários publicados sobre este tópico impedem quaisquer conclusões sobre a eficácia da PDT como modo primário de terapia ou como terapia adjunta para

		Andersen <i>et al.</i> 2007; Yilmaz <i>et al.</i> 2002;		significativas. A terapia combinada de PDT + RAR indicou uma provável eficácia no ganho de NIC (MD: 0,34; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,05 a 0,63) ou redução da profundidade de sondagem (MD: 0,25 mm; IC 95%: 0,04 a 0,45 mm).	recomendado. Ensaios clínicos bem planejados são necessários para uma avaliação adequada dessa terapia	periodontite. No entanto, isso não significa que os achados aqui relatados indiquem que a PDT não é eficaz. Em vez disso, eles indicam que ainda não há dados suficientes para mostrar que a PDT é eficaz.
Atieh, 2010 <i>Photodynamic therapy as na adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis.</i>	Meta-análise	4 ensaios clínicos randomizados com um total de 101 participantes Andersen <i>et al.</i> 2007; Braun <i>et al.</i> 2008; Christodoulides <i>et al.</i> 2008; Chondros <i>et al.</i> 2009;	Investigar sistematicamente a eficácia da TFD-a como um tratamento adjuvante para periodontite crônica.	Um modelo de efeitos aleatórios foi escolhido e as diferenças médias padronizadas com intervalos de confiança de 95% foram calculadas para dados contínuos. Quatro RCTs foram incluídos. O uso de a-PDT em conjunto com RAR foi associado com significativamente maior ganho de inserção (diferença média 0,29, intervalo de confiança de 95% 0,08-0,50, p = 0,007) e maior redução na profundidade de sondagem (diferença média 0,11, intervalo de confiança de 95% -0,12 a 0,35, p = 0,35) às 12 semanas. No entanto, as mudanças na recessão gengival mostraram pequenas diferenças.	Esta revisão e meta-análise apoiaram as melhorias potenciais no nível de inserção clínica e profundidade de sondagem fornecidas pela abordagem combinada (RAR com a-PDT).	Os resultados desta revisão devem ser interpretados com cautela, dado o pequeno número de estudos incluídos.
Sgolastra <i>et al.</i>, 2013a <i>Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis.</i>	Revisão sistemática e meta-análise	7 estudos Andersen <i>et al.</i> 2007; Christodoulides <i>et al.</i> 2008; Chondros <i>et al.</i> 2009; Ge <i>et al.</i> 2011; Lulic <i>et al.</i> 2009; Polansky <i>et al.</i> 2009; Rühling <i>et al.</i> 2010;	Abordar a eficácia da PDT como alternativa ou terapia adjunta à RAR para o tratamento da periodontite crônica; um objetivo secundário do estudo foi o de pesquisar a literatura sobre sua segurança clínica e relação custo-efetividade.	Diferenças médias ponderadas e intervalos de confiança de 95% foram calculados para nível de inserção clínica, profundidade de sondagem e recessão gengival. O teste I2 foi usado para heterogeneidade entre os estudos; inspeção de assimetria visual do gráfico de funil, teste de regressão de Egger e o método trim-and-fill foram usados para investigar viés de publicação. Aos 3 meses, diferenças significativas no nível de inserção clínica (p = 0,006) e redução da profundidade de sondagem (p = 0,02) foram observadas para o aplainamento radicular com terapia fotodinâmica antimicrobiana, enquanto não foram encontradas diferenças significativas para a terapia fotodinâmica antimicrobiana utilizada isoladamente; aos 6 meses não foram observadas diferenças	O uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana, adjuvante ao tratamento convencional, proporciona benefícios a curto prazo, mas os resultados microbiológicos são contraditórios. Não há evidências de eficácia para o uso de terapia fotodinâmica antimicrobiana como alternativa ao aplainamento radicular em escala.	Uma vez que apenas uma modesta melhoria clínica da periodontite crônica foi encontrada para o uso de PDT adjunta e nenhuma alteração microbiológica significativa foi mostrada, ensaios clínicos randomizados mais bem planejados e de longo prazo são necessários antes que a PDT adjuvante possa ser considerada um tratamento confiável, rotineiro e

				significativas para qualquer resultado investigado. Nem heterogeneidade nem viés de publicação foi detectado.	Ensaio clínico controlado randomizado de longo prazo que relatam dados de alterações e custos microbiológicos são necessários para apoiar a eficácia a longo prazo da terapia fotodinâmica antimicrobiana adjuvante e a confiabilidade da terapia fotodinâmica antimicrobiana como tratamento alternativo ao aplainamento radicular em escala.	previsível .
Sgolastra et al., 2013b <i>Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis.</i>	Revisão sistemática e meta-análise	14 estudos Al-Zahrani & Austah 2011; Andersen et al. 2007; Berakdar et al. 2012; Braun et al. 2008; Campos et al. 2013; Cappuyns et al. 2012; Chondros et al. 2009; Christodoulides et al. 2008; Dilsiz et al. 2012; Ge et al. 2011; Lulic et al. 2009; Polansky et al. 2009; Sigusch et al. 2010; Theodoro et al. 2012;	Investigar a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT), adjuvante ao aplainamento radicular (RAR) em pacientes com periodontite crônica	A análise de sensibilidade de 14 ensaios clínicos randomizados (RCTs) revelou diferenças na redução da PS (MD 0,19, IC 95% 0,07-0,31, p = 0,002) e ganho de NIC (MD 0,37, IC 95% 0,26-0,47, p <0,0001) a favor de RAR + PDT, sem evidência de heterogeneidade. A análise de subgrupo revelou a ausência de heterogeneidade nos RCTs, com alto risco de viés para redução de PS e ganho de NIC. Nenhuma evidência de viés de publicação foi detectada.	O uso de PDT associado ao RAR convencional fornece benefícios a curto prazo. A evidência para apoiar sua eficácia clínica de médio / longo prazo é insuficiente. Outros RCTs de alta qualidade são necessários para investigar a influência de potenciais fatores de confusão na eficácia da PDT adjunta.	RCTs futuros focados na eficácia clínica de médio / longo prazo da PDT adjunta são necessários. Tais estudos devem adotar alta qualidade metodológica, possivelmente baseada no CONSORT (Pihlstrom et al., 2012), e deve ter um desenho paralelo ao invés de boca dividida. O efeito da PDT adjunta sobre os principais patógenos periodontais foi mal avaliado e deve ser considerado. Estudos futuros também devem abordar o papel de possíveis fatores de confusão, como os efeitos do tabagismo e dos ajustes do laser.
Azaripour et al., 2017 <i>Efficacy of photodynamic therapy</i>	Revisão sistemática e meta-análise	29 estudos foram randomizados Al-Zahrani and	O impacto do aumento do número de estudos clínicos sobre a	Diferenças na profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC) foram calculados com intervalos de confiança de	Com base na meta-análise e na de Sgolastra et al., pode-se concluir que a PDT	Estes dados sugerem que a eficácia a longo prazo da terapia adjuvante PDT para

<p><i>as adjunct treatment of chronic periodontitis: a systemic review and meta-analysis.</i></p>		<p>Austah 2011; Alwaeli <i>et al.</i> 2013; Andersen <i>et al.</i> 2007; Balata <i>et al.</i> 2013; Bassir <i>et al.</i> 2013; Berakdar <i>et al.</i> 2012; Betsy <i>et al.</i> 2014; Braun <i>et al.</i> 2008; Birang <i>et al.</i> 2015; Campos <i>et al.</i> 2013; Cappuyns <i>et al.</i> 2012; Chondros <i>et al.</i> 2009;</p> <p>Christodoulides <i>et al.</i> 2008; Correa <i>et al.</i> 2015; Dilsiz <i>et al.</i> 2013; Franco <i>et al.</i> 2014; Ge <i>et al.</i> 2010; Lulic <i>et al.</i> 2009; Monzavi <i>et al.</i> 2016; Müller <i>et al.</i> 2013; Petelin <i>et al.</i> 2014; Polansky <i>et al.</i> 2009; Pourabbas <i>et al.</i> 2014; Pulikkotil <i>et al.</i> 2016; Queiroz <i>et al.</i> 2013; Srikanth <i>et al.</i> 2015; Sreedhar <i>et al.</i> 2015; Sigusch <i>et al.</i> 2010; Theodoro <i>et al.</i> 2012.</p>	<p>eficiência da PDT como terapia adjunta de periodontite crônica</p>	<p>95% e agrupados num modelo de efeitos aleatórios. A análise para heterogeneidade intra e inter-estudo foi fornecida pelos testes χ^2 e I², e o viés de publicação foi verificado por gráficos de funil. Os efeitos gerais combinados de 26 RCTs atestaram benefícios significantes de adjunto da PSTA para RAR com relação à redução da PS (MD 0,37; IC 95% 0,12–0,53; P <0,001) e ganho de NIC (DM 0,33; IC95% 0,19 a 0,48; P <0,00001) após 3 e 6 meses. A análise de sensibilidade minimizou a heterogeneidade da redução da PS (MD 0,21; IC 95% 0,13-0,30; P <0,00001) e ganho de NIC (MD 0,36; IC95% 0,27-0,46). O adjunto de PDT ao RAR proporciona redução significativa de PS e ganho de NIC no tratamento da periodontite crônica.</p>	<p>como tratamento adjuvante para RAR de periodontite crônica tem um efeito modesto, mas significativo de 0,21 mm de redução de PS e 0,36 mm de ganho de NIC em 3 meses de acompanhamento do que em 6 meses de follow-up</p>	<p>RAR é duvidosa e mais investigações sobre configurações de laser, tipo de fotossensibilizador, número de aplicações e vários outros aspectos são necessários</p>
<p>Kellesarian <i>et al.</i>, 2016</p> <p><i>Efficacy of scaling and root planing with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy on the expression of cytokines in the gingival crevicular fluid of patients with periodontitis: a systematic review.</i></p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>6 estudos clínicos</p> <p>Ge <i>et al.</i> 2008; Lui <i>et al.</i> 2011; Moreira <i>et al.</i> 2015; Pourabbas <i>et al.</i> 2014; Queiroz <i>et al.</i> 2015; Souza <i>et al.</i> 2013;</p>	<p>O objetivo da presente revisão foi estudar a eficácia da raspagem e aplainamento radicular (RAR) com e sem terapia adjuvante antibacteriana de fotodinâmica (PDT) sobre a expressão de citocinas no fluido gengival (FCG) de pacientes com periodontite.</p>	<p>Seis ensaios clínicos randomizados foram incluídos na presente revisão sistemática. Todos os estudos incluíram um grupo de controle que recebeu apenas RAR. Os resultados de 34% dos estudos relataram níveis mais baixos de citocinas entre os indivíduos que receberam APT a TTP adjunta em comparação com os pacientes que receberam apenas SRP. A redução selectiva de citoquinas no FCG após o RAR com PDT adjunta em comparação com o RAR sozinho foi relatada em 50% dos estudos. Num estudo, o RAR com PDT adjunta não reduziu a concentração de</p>	<p>É pertinente mencionar que a significativa heterogeneidade entre todos os estudos não permitiu agrupar os resultados e a análise estatística. Resultados de aproximadamente 34% dos estudos relataram menores citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, TGF-β1 e MMP-8) entre indivíduos submetidos a RAR com PDT adjunta em comparação com pacientes que receberam</p>	<p>A partir da literatura revista, a eficácia dos restos mortais é discutível. Outros estudos bem desenhados que avaliem a eficácia do RAR com PDT na expressão de citocinas no FCG de pacientes com periodontite são necessários.</p>

				citocinas no FCG.	somente RAR. Uma explicação para esses achados é a produção de espécies reativas de oxigênio, que ocorre como resultado da interação entre o fotossensibilizador e a luz.	
<p>Xue et al., 2017</p> <p><i>Clinical efficacy of photodynamic therapy adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis</i></p>	Meta-análise	<p>11 RCTs</p> <p>Andersen et al. 2007; Braun et al. 2008; Christodoulides et al. 2008; Berakdar et al. 2012; Bassir et al. 2012; Alwaeli et al. 2013; Dilsiz et al. 2013; Pourabbas et al. 2014; Birang et al. 2015; Malgikar et al. 2015; Queiroz et al. 2015;</p>	Avaliar a eficácia clínica da terapia fotodinâmica (PDT) adjuvante à raspagem e aplainamento radicular (RAR) em pacientes com periodontite crônica não tratada com base nas evidências atualizadas.	Onze RCTs com um total de 243 indivíduos foram incluídos. Melhoria significativa na redução PS (MD = 0,13, CI: 0,02-0,24, p = 0,02) e melhoria marginal significativa no ganho NIC (MD = 0,18, CI: -0,005-0,363, p = 0,056) foram observados em favor de RAR + PDT aos 3 meses. Quando avaliada em 6 meses após o início, a associação de PDT com RAR resultou num benefício significativo na redução da PS (MD = 0,40, CI: 0,05-0,74, p = 0,03), mas não no ganho de NIC (MD = 0,37, IC: -0,18-0,93, p = 0,18). A análise de subgrupo revelou que a terapia combinada não produziu melhorias significativas na PS e no NIC em nenhum dos 3 meses nem 6 meses para estudos com fumantes. Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento ou efeitos colaterais foram relatados pelos estudos incluídos.	A análise conjunta sugere um benefício de curto prazo do PDT como um complemento ao RAR em variáveis de resultados clínicos. No entanto, evidências sobre a sua eficácia a longo prazo ainda são insuficientes e nenhum efeito significativo foi confirmado em termos de ganho de NIC em 6 meses. Futuros ensaios clínicos de alta qualidade metodológica são necessários para estabelecer a combinação ideal de fotossensibilizador e configuração do laser.	Futuros ensaios clínicos randomizados devem prestar mais atenção à diferença entre o projeto de boca dividida e o design paralelo ao elaborar protocolos de estudo. Além disso, a combinação ideal de fotossensibilizadores e parâmetros de laser deve ser determinada por mais estudos de alta qualidade. Por fim, o papel de potenciais fatores de confusão, como o tabagismo e doenças sistêmicas, precisa ser mais bem avaliado no futuro
<p>Joseph et al., 2017</p> <p><i>Is antimicrobial photodynamic therapy effective as an adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis? A systematic review</i></p>	Revisão sistemática	<p>20 RCTs</p> <p>Kolbe et al. 2014; Carvalho et al. 2015; Betsy et al. 2014; Luchesi et al. 2013; Dilsiz et al. 2013; Alwaeli et al. 2015; Campanile et al. 2013; Bassir et al. 2013; Campos et al. 2013; Balata et al. 2013; Berakdar et al. 2012; Giannopoulou et al.</p>	Investigar se a terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT), quer como um modo de tratamento primário ou um complemento ao tratamento não-cirúrgico foi mais eficaz do que a raspagem e aplainamento radicular (RAR) sozinho no tratamento da periodontite crônica em	As características básicas do estudo, agentes fotossensibilizadores e comprimentos de onda utilizados em PDT, frequência de aplicação de PDT, efeito de PDT em parâmetros clínicos, efeito antimicrobiano da PDT na periodontite crônica, efeito de parâmetros imunológicos após a aplicação de PDT e medidas de desfecho baseadas em pacientes foram coletados dos estudos	Embora tenha havido uma ampla gama de heterogeneidade no estudo incluído, todos eles indicaram que o PDT tem o potencial de ser um complemento efetivo no tratamento da periodontite crônica. Estudos multicêntricos de longo prazo, com amostras maiores, são necessários antes que o PDT possa ser recomendado como uma	Estudos de longo prazo, multicêntricos, com amostras maiores são necessários para que o PDT possa ser recomendado como uma modalidade de tratamento de efeito.

		2012; Cappuyns <i>et al.</i> 2012; Lui <i>et al.</i> 2011; Sigusch <i>et al.</i> 2010; Ruhling <i>et al.</i> 2010; Braun <i>et al.</i> 2008; Christodoulides <i>et al.</i> 2008; Chondros <i>et al.</i> 2009	termos de ganho de nível de inserção clínica (NIC) e redução da profundidade de sondagem (PS)		modalidade de tratamento eficaz.	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------	--

LEGENDA: raspagem e alisamento radicular (RAR); profundidade de sondagem (PS); nível de inserção clínico (NIC); fluido clevicular gengival (FCG); terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT); ensaio clínico randomizado (RCT); terapia laser (LT); intervalo de confiança (IC); diferença média (MD);