



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

NOVAS ABORDAGENS TERAPEUTICAS ADJUVANTES
PARA O TRATAMENTO DE PERIODONTITE E PERI-
IMPLANTITE

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:
Alexandra Oikonomaki

Viseu, 2023



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

NOVAS ABORDAGENS TERAPEUTICAS ADJUVANTES
PARA O TRATAMENTO DE PERIODONTITE E PERI-
IMPLANTITE

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:
Alexandra Oikonomaki

Orientador: Doutora Ana Peixoto Gomes
Coorientador: Prof. Doutora Anna Carolina Volpi Mello-Moura

Viseu, 2023

«Ítaca»

Tem todo o tempo Ítaca na mente.
Estás predestinado a ali chegar.
Mas não apresses a viagem nunca.
Melhor muitos anos levars de jornada
e fundeares na ilha velho enfim,
rico de quanto ganhaste no caminho,
sem esperar riquezas que Ítaca te desse.
Uma bela viagem deu-te Ítaca.
Sem ela não te ponhas a caminho.
Mais do que isso não lhe cumpre der-te.
Konstantinos P. Kaváfis

Agradecimentos

Primeiro queria de agradecer a Panagia que estava todos esses anos no meu lado em todos os momentos difíceis.

Ao meu marido Emanuel que teve paciência nestes anos para aceitar os belos e difíceis momentos que passei e estava sempre no meu lado.

Aos meus pais Despina e Stelio e minha irmã Melitini que apesar das dificuldades sempre estiveram ao meu lado.

A minha amiga Filotei que todo isso periodo estava no meu lado para dar-me força para acabar o viagem.

Os minhos amigos de coração de Viseu Samuelini, Lucretina e Joelinho com toda esta paciência de 4 anos em Viseu.

Resumo

A periodontite é uma doença complexa e tem vários fatores etiológicos, que se desenvolve ao longo do tempo, através da acumulação de placa bacteriana sobre a superfície dentária. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) e a fotobiomodulação (PBM) são consideradas novas abordagens terapêuticas adjuvantes, quando usadas com a destartarização, a raspagem ou com a cirurgia periodontal. Este estudo apresenta o potencial desses novas abordagens para a medicina dentária.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados da MEDLINE (PubMed) e Web of Science. Foram incluídos os artigos publicados nos últimos 5 anos até dezembro de 2022 apenas na língua inglesa utilizando as palavras chave: (“Periodontitis” AND “light therapy”) (“Peri-implantitis” AND “light therapy”), (“Periodontitis” AND “low-level Laser therapy (LLLT)” OR “photobiomodulation”), (“Peri-implantitis” AND “low-level Laser therapy (LLLT)” OR “photobiomodulation”), (“Periodontitis” AND “Photodynamic Therapy” OR “Antimicrobial Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy”), (“Periimplantitis” AND “Photodynamic Therapy” OR “Antimicrobial Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy”), (“Periodontitis” AND “antimicrobial Blue Light Therapy”), (“Peri-implantitis” AND “antimicrobial Blue Light Therapy”).

Foram encontrados 610 estudos, que, após a remoção dos duplicados, cujo título e resumo foram analisados (n= 156). Após a aplicação dos critérios de exclusão foram lidos integralmente 72, onde 18 foram excluídos por não contemplarem estudos comparativos entre as técnicas de tratamento convencionais com as técnicas base de luz.

Este estudo mostra a elevada potencialidade da aPDT e da PBM para a inativação de microorganismos periodontopatogénicos. Os estudos analisados mostram claramente que há uma melhoria em relação ao tratamento da periodontite e peri-implantite após uma destartarização, raspagem ou cirurgia periodontal em conjunto com as terapias adjuvantes aPDT e PBM. Estes resultados variam de acordo com estágio e o grau da doença periodontal e peri-

implantar. No entanto, mais estudos devem ser feitos a fim de otimizar o protocolo em ambiente clínico.

Palavras-chave: Periodontite, Peri-implantite, Fotobiomodulação, Terapia Fotodinâmica antimicrobiana, Destartarização, Raspagem, Cirurgia periodontal.

Abstract

Periodontitis is a complex disease and has several etiological factors, which develops over time through the accumulation of bacterial plaque on the tooth surface. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) and photobiomodulation (PBM) are considered new adjuvant therapeutic approaches when used with scaling or periodontal surgery. This study presents the potential of these new approaches in dental practices.

A literature search was performed in the MEDLINE (PubMed) and Web of Science databases. Articles published in the last 5 years until December 2022 only in English using the keywords: (“Periodontitis” AND “light therapy”) (“Peri-implantitis” AND “light therapy”), (“Periodontitis” AND “low-level Laser therapy (LLLT)” OR “photobiomodulation”), (“Peri-implantitis” AND “low-level Laser therapy (LLLT)” OR “photobiomodulation”), (“Periodontitis” AND “Photodynamic Therapy” OR “Antimicrobial Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy”), (“Periimplantitis” AND “Photodynamic Therapy” OR “Antimicrobial Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy”), (“Periodontitis” AND “antimicrobial Blue Light Therapy”), (“Peri-implantitis” AND “antimicrobial Blue Light Therapy”).

A total of 610 studies were found, which, after removing duplicates, whose title and abstract were analysed (n= 156). After applying the exclusion criteria, 72 were read in full, where 18 were excluded because they did not include comparative studies between conventional treatment techniques and light-based techniques.

This study shows the high potential of aPDT and PBM for the inactivation of periodontopathogenic microorganisms. The analysed studies clearly show that there is an improvement regarding the treatment of periodontitis and peri-implantitis after scaling, scaling or periodontal surgery in conjunction with aPDT and PBM adjuvant therapies. These results vary according to the stage and degree of periodontal and peri-implant disease. However, more studies must be done to optimize the protocol in a clinical environment.

Keywords: Periodontitis, Peri-implantitis, Photobiomodulation, antimicrobial Photodynamic Therapy Scaling, Root planning, Periodontal surgery.

INDICE

1. Introdução	1
1.1 Terapias de periodontite e peri-implantite -não cirúrgica e cirúrgica.....	3
1.2 Fotobiomodulação (PBM).....	4
1.3 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT).....	5
1.4 Terapia de Luz Azul Antimicrobiana (aBL)	6
2. MATERIAS E MÉTODOS.....	8
2.1 Questão PICO	9
2.2 Palavras-chave e estratégia de busca.....	9
3. RESULTADOS	11
4. Discussão.....	38
5. Conclusão	49
6. Bibliografia.....	54

Lista de abreviaturas

- AAP- Associação Americana de Periodontologia
- aBL-Terapia de Luz Azul Antimicrobiana (do inglês “antimicrobial Blue Light Therapy”)
- ABs- Antibióticos sistêmicos
- AICIPc- do inglês “Chloro-aluminium phthalocyanine”
- aPDT-Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (do inglês “antimicrobial Photodynamic Therapy”)
- ATP- Adenosina Trifosfato
- BOP- Sangramento durante a sondagem
- CAL- Perda clínica de inserção
- Cco- Citocromo e oxidase
- DP- Doença Periodontal
- GaAIAs- do inglês “Gallium-Aluminum-Arsenide”
- GBR- do inglês “Guided Bone Regeneration”
- ICG- do inglês “Indocyanine Green”
- LLLT- Laser de Baixa intensidade (do inglês “Low-level Laser Therapy”)
- MB- do inglês “Methylene Blue”
- MD- do inglês Mechanical Debridement”
- MWF- Retalho Widman Modificado (do inglês “Modified Widman Flap”)
- NSMD- do inglês “Nonsurgical Mechanical Debridement Root”
- OFD- do inglês “Open Flap Debridement”
- PACT-Quimioterapia Fotodinâmica Antimicrobiana (do inglês “Photodynamic antimicrobial chemotherapy”)
- PAD- Desinfecção fotoativada
- PBM- Fotobiomodulação
- PCO- do inglês “Pulp canal obliteration”
- PD- Profundidade de sondagem
- PDI-Inativação Fotodinâmica (do inglês “Photodynamic Inactivation”)
- PDT-Terapia Fotodinâmica (do inglês “Photodynamic Therapy”)
- PFS- do inglês “Periodontal Flap Surgery”
- PI- Índice de placa
- PI- Peri-implantite

PICO- População, Intervenção, Comparação e Outcomes

PS-Fotossensibilizador (do inglês “Photossensitizer”)

RAR- Raspagem ou alisamento radicular

RAS- Raspagem

RCS- do inglês “Root Canal System”

RCT- do inglês “Root Canal Therapy”

REC- Recessão da mucosa

ROS-Espécies Reativas de Oxigênio (do inglês “antimicrobial Photodynamic Therapy”)

SMV- Sinvastatina gel

SRP-Raspagem e Alisamento Radicular (do inglês “Scaling Rooting and Planing”)

ST- do inglês “Surgical Periodontal Treatment”

TB- do inglês “Toluidine Blue”

1.Introdução

A Periodontologia é a especialidade da Medicina Dentária, responsável por diagnosticar e tratar a doença periodontal, que acomete o periodonto de proteção e de sustentação dos dentes. Por isso, ao longo do tempo, e com o dinamismo das evidências científicas, tem de ser melhorado o entendimento nomeadamente da etiologia, patogénese e história natural dessa doença, assim como a classificação/terminologia. (1)

A doença periodontal é uma doença inflamatória e infecciosa que acomete os tecidos de suporte e de proteção dos dentes. Apresenta-se como inflamação gengival e leva à reabsorção do osso alveolar que fica ao redor das raízes dos dentes. A evolução deste processo pode levar à perda dentária que depende do nível de perda óssea. O fator etiológico principal é a infeção por bactérias (como por exemplo *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*), associada com a má higiene oral, hábitos nocivos à saúde, tabagismo e alterações sistémicas (doenças, gravidez, menopausa, doenças imunológicas e hormonais). A prevenção da doença periodontal evita a perda dentária futura além do agravamento de doenças sistémicas que podem estar associadas a periodontopatias. (1) O início da doença periodontal pode ocorrer em qualquer idade, sendo uma patologia encontrada em crianças, adolescentes e adultos. (2, 3)

A doença periodontal, tem sido classificada de forma diferente ao longo do tempo, sendo que as classificações de 1989 e 1999, foram substituídas pela classificação desenvolvida e dirigida pela Associação Americana de Periodontologia (AAP) em novembro de 2017, no evento “*The World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*”. Diversos especialistas na área analisaram as evidências científicas atuais e desenvolveram uma classificação capaz de caracterizar melhor as condições clínicas de cada fase de progressão da doença periodontal, sendo esse método, de boa aplicabilidade do âmbito clínico e da investigação. A nova classificação é dividida em dois grandes grupos principais: 1) Condições e doenças periodontais (saúde periodontal e condições e doenças gengivais, periodontite, outras condições que afetam o periodonto) 2) Condições e doenças peri-implantares (Saúde peri-implantar, mucosite peri-implantar, peri-implantite e deficiências dos tecidos peri-implantares moles e duros). (1)

Além disso cada categoria é dividida em 'estágios' e 'graus'. Os estágios apresentam a severidade da doença periodontal e dividem-se em 4 categorias da I até IV. Os graus apresentam as características da doença periodontal e são 3 categorias mostrando o risco da doença [baixo(A), médio(B), alto(C)]. (1)

Em relação a parte peri-implantar, trata-se de um processo inflamatório destrutivo que afeta o tecido conjuntivo e tecido duro que rodeiam os implantes dentários. Os tecidos moles ficam inflamados, enquanto o osso alveolar (tecido duro), que rodeia o implante para fins de retenção é perdido ao longo do tempo. A perda óssea envolvida na peri-implantite diferencia esta condição da perimucosite, uma reação inflamatória reversível envolvendo apenas os tecidos moles em torno do implante. A peri-implantite não se manifesta da mesma forma para todos os pacientes (4), no entanto o sintoma mais comum é o sangramento durante a escovagem. Como sinais clínicos, os pacientes apresentam edema no tecido de proteção e suporte em torno do implante, mau hálito, mau gosto na boca, afrouxamento do implante, da ponte ou das próteses dentárias, perda óssea visível, aumento da profundidade de sondagem e abscesso.(5) Os fatores de risco que podem criar a peri-implantite são o tabagismo, diabetes, alcoolismo, má higiene oral, histórico de periodontite, stress, superfície do implante e presença de bactérias.(6)(7) Uma nova classificação para a saúde peri-implantar, peri-implantite mucosite e peri-implantite foi desenvolvida como já foi descrito.(1, 8)

1.1 Terapias de periodontite e peri-implantite -não cirúrgica e cirúrgica

A doença periodontal é uma patologia que envolve processos inflamatórios de origem infecciosa que, se não for tratada, pode causar danos aos tecidos gengivais. Por isso o método mais eficaz do tratamento nessa doença é interromper o processo inflamatório da patologia que pode ser efetuado com a terapia não cirúrgica e a terapia cirúrgica. A terapia não cirúrgica é indicada como tratamento inicial e do controle da doença periodontal e a terapia cirúrgica é indicada para as zonas que não têm um resultado eficaz com a terapia não cirúrgica. A terapia cirúrgica tem como objetivo promover um acesso direto à

região da bolsa periodontal, para remoção de cálculo, biofilme e remover as matérias da superfície radicular com a curetagem radicular a zona aberta. (9)

A periodontite ou a peri-implantite é tratada com raspagem e alisamento radicular (RAR) associada a antibióticos administrados em doses e tempos diversos. Devido à possibilidade de efeitos colaterais e desenvolvimento de resistência bacteriana, as pesquisas no mundo inteiro procuram novos tratamentos alternativos.

Uma das alternativas para resolver o problema de periodontite e peri-implantite e para eliminar a evolução bacteriana e microbiana é a utilização de terapias à base de luz, tais como a fotobiomodulação, sendo que as suas ações terapêuticas sobre a periodontite e peri-implantite tem aumentado através do número de evidências científicas no assunto. (10)

Infelizmente, as técnicas de diagnóstico e de tratamento usadas para a periodontite e a peri-implantite não garantem o diagnóstico atempado nem a total remoção da infecção. Estas infecções crônicas têm vindo a ser associadas ao desenvolvimento de outras condições sistêmicas, incluindo doenças autoimunes e diferentes tipos de cancro. É neste contexto que novos métodos de desinfecção têm vindo a ser explorados, nomeadamente técnicas baseadas nas propriedades de fontes de luz, conjugadas ou não com fotossensibilizadores. Estas novas abordagens terapêuticas têm apresentado resultados promissores sendo consideradas potenciais terapêuticas adjuvantes para o tratamento destas patologias orais. Destas terapias destacam-se a fotobiomodulação, a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana e a terapia de Luz Azul Antimicrobiana (aBL).

1.2 Fotobiomodulação (PBM)

A fotobiomodulação (PBM) também conhecida por terapia de laser de baixa intensidade (LLLT) é um processo pelo qual cromóforos endógenos absorvem luz de comprimentos de onda de baixa energia promovendo eventos fotofísicos e fotoquímicos que promovem alterações a nível molecular, celular e tecidual. A PBM é usada para aumentar o processo de cicatrização, redução da

inflamação e conseqüentemente a dor. Este efeito terapêutico é explicado através de 3 mecanismos: 1) a estimulação da atividade mitocondrial, melhorando processos celulares da cadeia respiratória, o que resulta na produção de ATP. De facto, existem várias evidências de que o citocromo c oxidase (Cco), existente na mitocôndria, é uma peça fundamental neste processo. Este, ao ser excitado pela absorção de luz, aumenta a taxa de transferência de elétrões da cadeia respiratória, aumentando assim a taxa de produção de ATP. 2) para além disso, acredita-se também que a ativação da Cco aumenta a produção de NO (Oxido nítrico), um potente vasodilatador, aumentando a circulação sanguínea, diminuindo a inflamação e aumentando o transporte de oxigénio e células imunitárias através dos tecidos. 3) por fim, a modulação da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) que ativam fatores de transcrição com impacto positivo na reparação celular.

A fotobiomodulação usa luz não ionizante o qual inclui laser com esperto visível e infravermelho. Os lasers utilizados nesta terapêutica emitem tipicamente comprimentos de onda de 600 a 1200 nm com doses de luz recomendada de 2-8 J/cm². O objetivo terapêutico é o alívio de sintomas dolorosos, da inflamação, imunomodulação e a regeneração tecidual. (10)

1.3 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT)

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma técnica que utiliza espécies reativas de oxigénio (ROS) produzidas por um corante não tóxico ou fotossensibilizador (PS) na presença de luz visível de baixa intensidade para inativar células de mamíferos (PDT) ou microbianas (aPDT). O processo fotoquímico envolve a excitação do PS com luz visível do comprimento de onda apropriado correspondente à banda de absorção do PS. Ao ser irradiado, o PS é ativado para um estado excitado que na presença de oxigénio molecular gera espécies reativas de oxigénio (ROS) que são altamente citotóxicas. Embora a aPDT tenha sido descoberta no campo da microbiologia há mais de 100 anos, tem sido principalmente aplicada para tratamento em várias áreas como de oftalmologia e de cancro. No entanto, a descoberta dos antibióticos revolucionou o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias patogénicas e a aPDT caiu no

esquecimento. Com o recente aumento da resistência aos antibióticos em todo o mundo, tem havido um interesse renovado em terapias antimicrobianas alternativas. A aPDT também conhecida como inativação fotodinâmica (PDI), fotossensibilização letal, desinfecção fotoativada (PAD) ou quimioterapia fotodinâmica antimicrobiana (PACT) representa um tratamento alternativo para patógenos resistentes a farmacos e voltou a ser considerada uma possível abordagem para tratar infecções causadas por bactérias multirresistentes. A aPDT usando uma ampla gama de moléculas de PSs é mais eficaz na inativação de bactérias de Gram-positivo (Gram +) em comparação com bactérias de Gram-negativo (Gram-). A suscetibilidade diferencial à aPDT surge devido a diferenças nas estruturas da parede celular desses dois grupos. Em bactérias de Gram +, a membrana citoplasmática é cercada por uma camada relativamente porosa de peptidoglicano e ácido lipotecóico que permite que o PS a atravesse. (11)

1.4 Terapia de Luz Azul Antimicrobiana (aBL)

A terapia de Luz Azul Antimicrobiana (aBL) é uma terapia antimicrobiana baseada em luz que recentemente atraiu a atenção de vários grupos de investigação. Nesta abordagem, o efeito antimicrobiano é alcançado sem o envolvimento de PS exógenos, como é o caso da aPDT. As bactérias patogénicas tratadas com aBL são menos capazes de desenvolver resistência do que os tratados com antibióticos tradicionais devido à característica multialvo de aBL. Embora o mecanismo de ação de aBL ainda não seja totalmente compreendido, há evidências de que a luz azul excita as porfirinas endógenas e/ou flavinas de células microbianas que ocorrem naturalmente, levando à formação *in situ* de espécies citotóxicas de oxigénio (ROS). Tal como na aPDT, estas espécies são responsáveis pela inativação microbiana. (12)(14)(15)

As doenças periodontais promovem a destruição do tecido como uma resposta do hospedeiro ao biofilme residente na superfície dos dentes ou no implante. Portanto, todas as abordagens terapêuticas relacionadas à causa são direcionadas, principalmente, para uma remoção mecânica eficaz do biofilme, usando, por exemplo, raspagem e alisamento radicular (RAR) para periodontite

e desbridamento mecânico para periodontite. O uso de antibióticos sistêmicos, irrigação com antissépticos e terapia a laser também são considerados em casos mais graves. No entanto, a taxa de sucesso dessas terapias ainda é modesta, com infecção recorrente, e por isso existe a grande necessidade de desenvolver tratamentos alternativos para atenuar essas dificuldades e melhorar o prognóstico dessas doenças. O objetivo deste trabalho é avaliar o potencial de abordagens terapêuticas à base de luz para o tratamento de periodontite e peri-implantite como terapias adjuvantes aos tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos. Pretende-se também perceber se estas abordagens poderão tornar-se tratamentos *gold-standard* para estas patologias através da elaboração de *guidelines* para sua aplicação. Para cumprir este objetivo, realizar-se-á uma revisão sistemática da literatura e extrair evidencia científica imparcial sobre o tema.

2.MATERIAS E MÉTODOS

A pesquisa sistemática foi realizada em três bases de dados bibliográficas: MEDLINE (PubMed®) e Web of Science®. Foram incluídos os artigos publicados nos últimos 5 anos até dezembro de 2022 apenas em língua inglesa.

2.1 Questão PICO

A estratégia de pesquisa foi baseada na questão PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcomes) em que:

População: Pacientes diagnosticados com periodontite e peri-implantite

Intervenção: Utilização das terapias à base de luz (fotobiomodulação, aPDT e aBL)

Comparação: Entre o uso ou não das terapias à base de luz

Outcomes: Resolução da doença

Assim, a questão de investigação é a seguinte: “Podem as terapias à base de luz (fotobiomodulação, aPDT e aBL) serem usadas para o tratamento de periodontite e peri-implantite com resultados promissores que indiquem a sua utilização como um método adjuvante a procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos?”

2.2 Palavras-chave e estratégia de busca

A estratégia de pesquisa nas bases de dados citadas foi realizada através da cinjugação das palavras-chave: (“Periodontitis” AND “light therapy”) (“Peri-implantitis” AND “light therapy”); (“Periodontitis” AND “low-level Laser therapy (LLLT)” OR “photobiomodulation”); (“Peri-implantitis” AND “low-level Laser therapy (LLLT)” OR photobiomodulation”); (“Periodontitis” AND “Photodynamic Therapy” OR “Antimicrobial Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy”) para o caso da peridontite e (“Periimplantitis” AND “Photodynamic Therapy” OR “Antimicrobial Photodynamic Therapy” OR “Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy”); (“Periodontitis” AND “antimicrobial Blue Light Therapy”); (“Peri-implantitis” AND “antimicrobial Blue Light Therapy”) para o caso da peri-implantite. Os artigos analisados correspondem à soma de todos os artigos resultantes desta estratégia.

3.RESULTADOS

Um total de 610 estudos foram encontrados depois da pesquisa com a combinação de palavras-chave supramencionadas. Foram removidos artigos duplicados (n=454). Depois de uma primeira leitura do título e do resumo das publicações foram removidos 168 artigos por não preencherem os requisitos de inclusão. Na leitura integral dos artigos (n = 72) foram excluídos 18 artigos por não contemplarem estudos comparativos entre as técnicas de tratamento convencionais com as técnicas à base de luz. Esta seleção foi determinada com base dos critérios de exclusão e inclusão. Os 610 resultados obtidos são apresentados na figura 1.

Os critérios de inclusão são:

- Estudos clínicos randomizados
- Estudos comparativos entre grupos de pacientes tratados com terapia à base de luz + terapia convencional e pacientes tratados apenas com terapia convencional.

Os critérios de exclusão são:

- Estudos *in-vitro* e *ex-vivo*
- Estudos com pacientes com doenças sistêmicas
- Estudos com pacientes fumadores
- Estudos sem comparação com as terapias convencionais

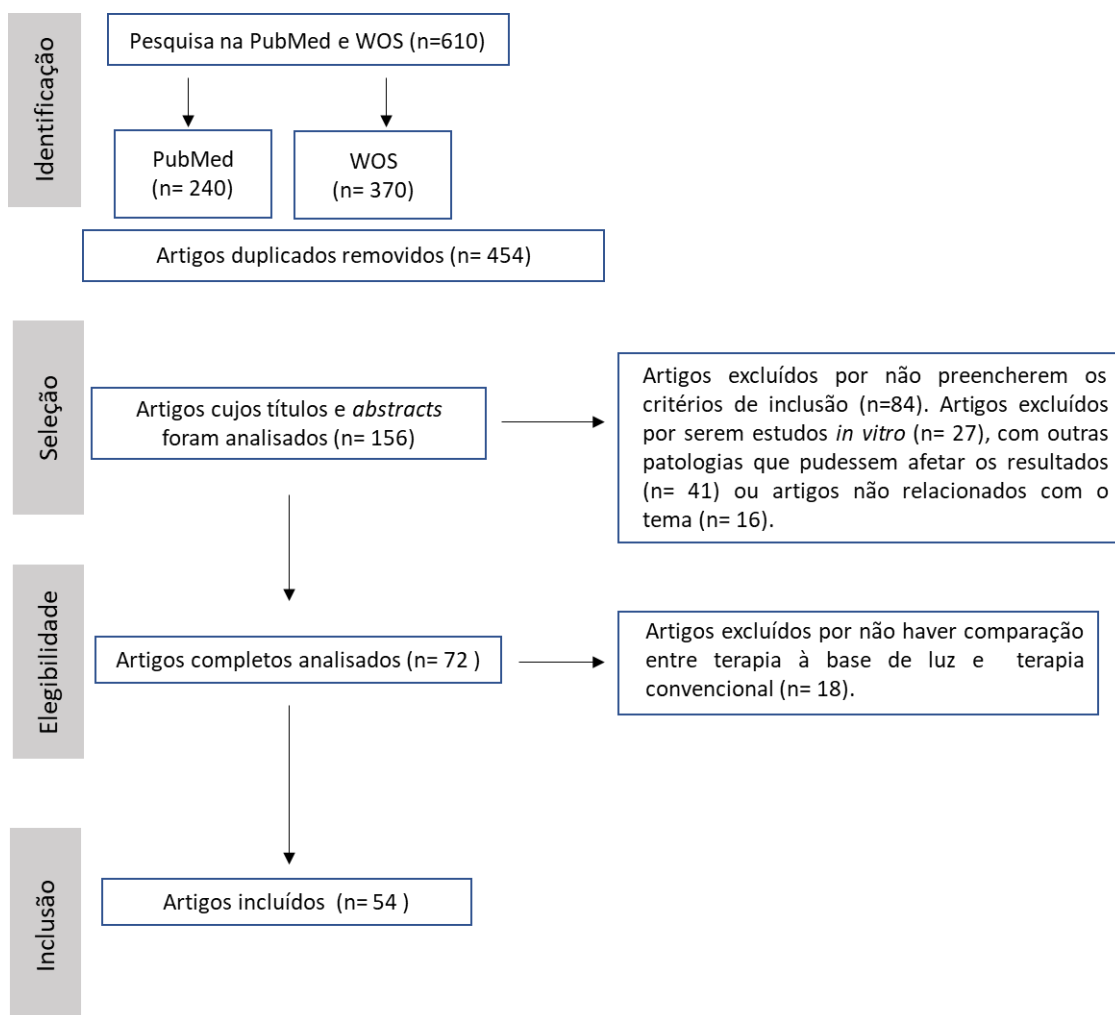


Figura 1. Visão geral do procedimento de seleção de artigos de acordo com os itens de relatório preferidos para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA).

Nestes estudos, a avaliação do efeito do uso de terapias à base de luz como adjuvantes no tratamento da doença periodontal e da peri-implantar foram avaliadas a Profundidade de sondagem (PD), Perda clínica de inserção (CAL), Sangramento durante a sondagem (BOP), Índice de placa (PI) e a Recessão da mucosa (REC).

Todos os estudos selecionados basearam-se numa avaliação qualitativa cujos resultados foram comparados com as terapias convencionais: SRP, RASe OFD. Os artigos selecionados são apresentados nas tabelas 1, 2 e 3 e foram separados de acordo com a técnica adjuvante utilizada. Dos 54 estudos selecionados 31 usaram a terapia fotodinâmica antimicrobiana como adjuvante, na tabela 1, 17 usaram a fotobiomodulação, na tabela 2 e 6 estudos estudaram o efeito destas duas técnicas, no início do tratamento está a técnica convencional

e depois tratamento continua com a técnica adjuvante á base de luz com a aPDT e PBM. É importante referir que não foram encontrados estudos em que aBL tivesse sido usada como terapia adjuvante.

Tabela 1. Fotobiomodulação (PBM) na terapia periodontal e peri-implantar.

Entrada	Referência	Tipo de procedimento	Comprimento de onda da fonte de luz	Controle	Resultados E Conclusão
1	Heidari M et. al (2018) [35]	PBM +PFS	660nm- 940nm	2/3 semanas	O laser de diodo de 940 nm com as configurações usadas neste estudo pode reduzir significativamente a dor e o número de analgésicos tomados pelos pacientes após a cirurgia de retalho não deslocado.
2	Petrovic MS et. al (2018) [39]	PBM+SRP	980nm	3/7 dias	A terapia a laser de baixa intensidade como adjuvante à terapia periodontal demonstra benefícios bacteriológicos, citológicos e clínicos adicionais de curto prazo.
3	Doganay Yildiz E et. al (2018) [45]	PBM/LLLT	970+/-15nm	1/3 dias	A LLLT resultou em níveis de dor mais baixos do que os observados nos grupos controle e placebo nos dias 1 e 3 (P < 0,05). Não houve diferenças significativas entre os grupos placebo, LLLT e controle em termos de níveis de dor à percussão pós-operatória (P < 0,05).
4	Zengin Celik et. al (2019) [43]	PBM+SRP	2940nm	1/3/6 meses	Dentro dos limites deste ensaio clínico randomizado, o uso adjuvante do laser Er:YAG com SRP pode ser benéfico em bolsas moderadamente profundas e profundas para melhorar CAL e PD. No entanto, o laser Er:YAG falhou em demonstrar benefícios microbiológicos adicionais no tratamento periodontal não cirúrgico.
5	Nardi GM et. al (2019) [55]	PBM/LLLT	480/3400nm	1/3 meses	Os resultados confirmam também a importância de um protocolo de manutenção domiciliar personalizado para melhorar a saúde bucal.
6	Karthikeya n J et. al (2019) [59]	PBM+Kirkland flap surgery	970nm	3/6meses	O DL como adjuvante à cirurgia de retalho de Kirkland resultou em uma maior redução nos parâmetros clínicos e microbiológicos em comparação com a cirurgia de retalho de Kirkland isoladamente, oferecendo assim benefícios adicionais no tratamento de pacientes com periodontite crônica generalizada.
7	Husejnagic S et. al	PBM+PAD+clinical split mouth	635nm	3 meses	Após 3 meses, ambos os grupos de tratamento mostraram melhorias significativas em relação a BOP, PD e CAL em comparação com a linha de base, sem diferença

	(2019) [68]				significativa entre o grupo controle e o grupo de tratamento. A recolonização de Porphyromonas gingivalis e Treponema denticola foi reduzida após o tratamento adjuvante, mas não significativamente.
8	Algahtani F et. al (2020) [46]	PBM+SRP+NSM D (nonsurgical mechanical debridement)	940nm	6 meses	A curto prazo, NSMD com adjunta LLLT foi um protocolo de tratamento útil para tratar a inflamação dos tecidos moles peri-implantares.
9	Erbil D et. al (2020) [47]	PBM+SRP	2790/2940nm	3 meses	O uso do laser Er,Cr:YSGG em vez de instrumentos manuais no tratamento periodontal não cirúrgico mostrou melhorias adicionais em termos de redução de bolsas e sangramento gengival em comparação com a terapia não cirúrgica tradicional.
10	Nammour S et. al (2021) [60]	PBM+SRP	980nm	12semanas 6 meses	Como adjuvante ao SRP, a terapia não cirúrgica assistida por laser de diodo da periodontite melhorou significativamente e os parâmetros clínicos de PI e POB e reduziu significativamente e a perda de inserção clínica (CAL) e PD em comparação com o grupo controle após 1 ano de acompanhamento. Uma redução significativa de patógenos periodontais foi observada no grupo C + L apenas em 12 semanas e 6 meses de acompanhamento.
11	Wang CW et. al (2021) [37]	PBM+OFD+GBR	2940nm	6 meses	Este estudo piloto indicou que o uso de irradiação a laser durante a terapia regenerativa peri-implantite pode ajudar na melhor redução da DP. No entanto, um tamanho de amostra maior e um acompanhamento mais longo são necessários para confirmar se a irradiação com laser Er:YAG oferece benefícios clínicos adicionais para a terapia regenerativa da peri-implantite.
12	Guimarães LDS et. al (2021) [54]	PBM/LLLT	660nm/900nm	1 mês	A fotobiomodulação não teve efeito significativo na dor pós-operatória, sensibilidade, edema e uso de analgésicos após o tratamento endodôntico com alargamento foraminal, em dentes unitários tratados em uma única visita.
13	Rocuzzo A et. al (2022) [52]	PBM+SRP	810nm- 940nm	3/6/12meses	Aplicação adjuvante repetida de laser de diodo.
14	Yang B et. al (2022) [39]	PBM+SRP	2940nm	3 meses	Dos tratamentos testados aqui, SRP combinado com irradiação a laser Er:YAG e fotobiomodulação tiveram o melhor resultado a curto prazo para periodontite severa.

15	Scribante et. al (2022) [56]	PBM+SRP	600/1000nm	6 meses	A terapia com PBM pode ser um agente adjuvante confiável para o desbridamento mecânico na doença periodontal, com um efeito ligeiramente melhor do que o ozônio a longo prazo. No entanto, não há conclusões definitivas para a abordagem terapêutica anterior devido à ausência de protocolos padronizados quanto à sua administração.
16	Gong H et al. (2022) [57]	PBM+SRP	2940nm		A terapia combinada de laser Er:YAG e laser Nd:YAG na periodontite tem vantagens no controle da inflamação periodontal e na melhora dos sintomas clínicos.
17	Dogan SB et. al (2022) [61]	PBM+MWF (Modified Widman Flap)	808/980nm	3-6meses	Os achados do presente estudo sugerem que o uso de DL juntamente com MWF pode ter efeitos positivos na terapia de pacientes com S3GCP, reduzindo a carga microbiana.

Tabela 2. Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) na terapia periodontal e periimplantar.

Entrada	Referência	Tipo de procedimento	PS	Comprimento de onda da fonte de luz	Controle	Resultados E Conclusão
1	Albaker AM et. al (2018) [25]	PDT+OFD	MB	670nm	6/12 meses	Na linha de base, peri- implante PI, BOP, PD e MBL foram comparáveis entre os indivíduos nos grupos aPDT e OFD. Todos os pacientes tinham PD peri-implantar localizada, ≥ 5 mm. Aos 6 meses, aPDT e OFD reduziram significativamente peri- implante PI, BOP, PD e MBL. Da mesma forma, após 12 meses pós-terapia, ambos os grupos reduziram PI, BOP, PD e MBL. No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos aPDT e OFD ao longo do tempo.
2	de Miranda RG et.al (2018) [41]	PDT+CMD	Calcium hydroxide+MB	660nm	6 meses	A terapia endodôntica convencional com ou sem PDT é eficaz na redução da carga microbiana, resultando em cicatrização periapical.
3	Karakov KG et. al (2018) [62]	PDT+Calasept preparation	HELBO Blue Photosensitizer	670nm- 690nm	6/12meses	O uso de radiação laser durante a preparação do canal radicular para obturação no tratamento da periodontite crônica permite reduzir o número de complicações sem quase 1,5 vezes, acelera a recuperação dos focos de destruição óssea.
4	Sethi et. al (2019) [19]	PDT+SRP	Indocyanine Green (ICG)	810nm	3 meses	Redução significativa foi observada em todos os parâmetros clínicos no grupo teste. A cultura anaeróbica das amostras de placa do grupo teste também revelou redução significativa de microorganismos em comparação com o grupo controle.
5	Hill et. al (2019) [20]	PDT+SRP	Indocyanine Green (ICG)	808nm	3 meses	Os valores medianos para BOP, RAL, PD diminuíram significativamente em ambos os grupos após três meses de tratamento sem diferença significativa entre os grupos. Duas semanas após o tratamento, o SFFR apresentou valores médios significativamente mais baixos no grupo de teste (aPDT).
6	Sena et. al (2019) [23]	PDT+ST	AICIPc	660nm	3 meses	Observou-se uma redução no PD e no ganho de inserção clínica para ambos os grupos de tratamento após 3 meses de terapia, embora não significativa na comparação intergrupos.

7	Dalvi et. al (2019) [24]	PDT+OFD	Indocyanine Green (ICG)	660nm- 810nm	3 meses	A utilização de PS ICG ativado com laser de diodo de 810 nm, que mediou aPDT, demonstrou melhora clínica excedente após OFD no tratamento da periodontite crônica.
8	Cadore UB et. al (2019) [26]	PDT+ST	Phenothiazin e hydrochlord e photosensitizer	660nm	30/60/90 dias 3 meses	Múltiplas sessões de aPDT como adjuvante ao tratamento periodontal cirúrgico melhoraram significativamente os parâmetros clínicos aos 90 dias de pós-operatório.
9	Harmouch et. al (2019) [32]	PDT+SRP	Potassium iodide + TB	625-635nm	3/6meses	Aplicações repetidas de PDT melhoraram significativamente os resultados do SRP, reduzindo em mais de 40% bolsas residuais > 5 mm inicialmente profundas e sangramento em locais periodontais de sondagem. O efeito da TFD foi influenciado negativamente pelo acúmulo de placa dental.
10	Grzech-Lesniak K et. al (2019) [42]	PDT+SRP+ RAS	MB+TB	650nm- 900nm	3-6meses	Em pacientes periodontais inscritos em um programa de manutenção, uma única sessão de SRP seguida de aplicação 3x de aPDT melhorou os resultados clínicos e microbiológicos em comparação com SRP sozinho.
11	Borecki T et. al (2019) [44]	PDT+NPT(non-surgical periodontal treatment)	TB+MB	625-635nm	63 dias	Dentro dos limites deste estudo, pode-se concluir que, no tratamento de GAgP, o uso de PDT como adjuvante ao NPT não leva a nenhum efeito benéfico nos parâmetros clínicos e microbiológicos investigados, exceto para SBI. No entanto, a diferença estatisticamente significativa para o escore SBI demonstra que a TFD pode ter efeito adicional na redução do sangramento gengival.
12	Wang H et. al (2019) [49]	PDT+MD	TB	635nm	1/3/6 meses	PDT combinado com desbridamento mecânico melhora significativamente PD, PLI e SBI em participantes com peri-implantite. É importante ressaltar que o PDT obteve um CAL melhor do que o desbridamento mecânico e a limpeza.
13	Silva et. Al (2020) [16]	PDT+SRP	AICIPc	660nm	3-6meses	A aPDT levou a efeitos benéficos adicionais nos parâmetros clínicos periodontais BOP, PD e CAL e nos níveis salivares de MDA após três e seis meses de acompanhamento.
14	Niazi et. al (2020) [18]	PDT+SRP+ SP	Indocyanine Green (ICG)	810nm	3/6 meses	Ambas as modalidades de tratamento PDT e SP ajudaram na redução da inflamação periodontal. PDT relatou ganho significativo no nível de inserção clínica, enquanto o SP reduziu significativamente os níveis de sangramento.
15	Joshi K et. al (2020) [27]	PDT+SRP	Indocyanine Green (ICG)	800nm	3 meses	Observou-se que houve redução significativa do IP e mSBI desde o início até 3 meses em ambos os grupos, embora a comparação

						intergrupos para ambos os parâmetros tenha apresentado resultado não significativo.
16	Sukum ar K. et. al (2020) [28]	PDT+SRP	Indocyanine Green (ICG)	810nm	3/6meses	Os resultados sugeriram que aplicações múltiplas adjuvantes de PDT para SRP mostram uma redução significativam em patógenos periodontais sobre SRP sozinho.
17	Rahma n S. Et. al (2020) [29]	PDT+SRP	Indocyanine green(II) SMV gel(III)	810nm	3 meses	aPDT, 1,2% SMV administração local de drogas como adjuvante de SRP e SRP sozinho são eficazes na melhoria dos parâmetros clínicos, reduzindo o número de cópias de DNA de P. gingivalis e os níveis de GCF RANKL. A superioridade de uma sobre outra modalidade de tratamento não pôde ser estabelecida neste estudo de curto prazo.
18	Schar D. et. al (2020) [30]	PDT+SRP	Gallium-Aluminum-Arsenide GaAlAs	650nm- 940nm	3/6 meses	Dentro de seus limites, os presentes resultados parecem indicar que o uso de tg- aPDT adjuvante ao SRP pode representar uma nova modalidade para controlar a inflamação e posterior sangramento em bolsas periodontais residuais.
19	Siva NTD et. al (2020) [31]	PDT+SRP	AICIPc	660nm	3 meses	Dentro dos parâmetros utilizados neste estudo, a aPDT adjuvante à RAR não trouxe benefícios adicionais em relação aos parâmetros clínicos avaliados após três meses.
20	Anselmo GG et. al (2020) [33]	PDT+SRP+PACT	MB	660nm	30/60/90Dias 3 meses	Os resultados serão considerados satisfatórios quando pelo menos um dos seguintes parâmetros for observado: Desfecho primário: Redução de UFCs (unidades formadoras de colônias); Desfechos secundários: redução da profundidad e clínica de sondagem; redução do sangrament o à sondagem; ganho clínico de inserção; redução do índice de biofilme.
21	Muzah eed et. al (2020) [34]	PDT+SRP+ RAS	MB	660nm	6 meses	Pelo menos 2 sessões de PDT após o SRP basal são essenciais para alcançar uma redução significativa nas contagens de bactérias subgingivais em pacientes com periodontite durante um período de acompanhamento de 6 meses.
22	Courval A et. al (2020) [48]	PDT+SRP	TB+LED	625nm-635nm	3 meses	A análise multinível não mostrou efeito PDT em locais de furca molar, enquanto uma redução significativa adicional (odds ratio = 0,67) de bolsas com PPD > 5 mm em outros locais em 3 meses foi medida. A redução de PPD apareceu atrasada em locais de furca molar tratados com PDT. Não há nenhum benefício adicional aparente em usar PDT em locais de furca molar para a redução de bolsas com PPD > 5 mm ao contrário de outros locais.

23	Tavares WLF et. al (2020) [65]	PDT+RCS (sealing of the root canal system).	MB	660nm	1 ano	O uso de endodontia guiada combinada com aPDT para o tratamento de PCO grave e periodontite apical garantiu sucesso clínico, radiográfico e tomográfico no seguimento de 1 ano.
24	Derikva nd N et. al (2020) [66]	PDT+SRP+ RCT	MB	980nm	6 meses	aPDT é uma nova terapia adjuvante que pode ser usada para várias condições com etiologia microbiana. Este relato de caso demonstrou que a aPDT pode ser eficaz no tratamento de lesões periodonto- endodônticas em um dente sem esperança.
25	Al- Hampudi et. al (2021) [17]	PDT+OFD	Phenothiazin e chloride	660nm	3 meses	PDT em conjunto com OFD desempenha um papel significativo na redução da carga microbiana e melhora dos parâmetros clínicos periodontais em pacientes com GAP. Além disso, é considerado um regime de tratamento seguro, pois nenhum efeito colateral foi relatado em relação ao seu uso no GAP.
26	Patyna M et. al (2021) [38]	PDT+SRP	Probiotic treatment+toluide blue	628 nm	6 meses	Uma única aplicação de LAD como adjuvante ao SD não forneceu benefícios clínicos e microbiológicos adicionais em comparação com o SD sozinho. A combinação de tratamento SD + LAD +probiótico no grupo 3 levou a melhorias adicionais dos parâmetros inflamatórios.
27	AlSarh An MA et. al (2021) [63]	PDT+Split-mouth	Indocyanine Green (ICG)	808nm+/-10	3 meses	Uma redução significativa nos parâmetros clínicos periodontais (profundidade e periodontal e perda de inserção clínica) em pacientes com periodontite crônica tratados com terapia fotodinâmica antimicrobiana como procedimento adjuvante à raspagem convencional e alisamento radicular.
28	Elsade k MF et. al (2022) [40]	PDT+SRP	MB	670nm	3-6meses	PDT ajudou a reduzir a carga clínica e pró-inflamatória dentro das bolsas periodontais doentes em pacientes geriátricos.
29	Shetty B et. al (2022) [50]	PDT+MD	MB	660nm	3meses	A curto prazo, uma única sessão de aPDT como adjuvante ao MD é eficaz na redução da inflamação dos tecidos moles peri-implantares e OYC em pacientes com PIM.
30	ALHart hi SS et. al (2022) [51]	PDT+MD	Probiotic	660nm	3-6meses	O uso de aPDT como adjuvante ao MD reduz a gravidade da mucosite peri-implantar, mas não contribui para a regeneração óssea em defeitos ósseos peri-implantares.
31	Yamas hita Y	PDT+SRP	Toluidine blue + RED-cote	630nm	3 meses	Após 3 meses, ambos os grupos de tratamento mostraram melhorias significativas em relação a BOP, PD e CAL em comparação

	et. al (2022) [67]					com a linha de base, sem diferença significativa entre o grupo controle e o grupo de tratamento. A recolonização de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Treponema denticola</i> foi reduzida após o tratamento adjuvante, mas não significativamente.
--	--------------------	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabela 3. Fotobiomodulação (PBM) e Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (aPDT) na terapia periodontal e periimplantar.

Entrada	Referência	Tipo de procedimento	PS	Comprimento de onda da fonte de luz	Controle	Resultados e Conclusão
1	Gandhi KK et. al (2019) [36]	PDT+PBM+SRP	Green (ICG)	630/980 nm	1,3,6,9 meses	Os grupos de teste mostraram reduções significativamente maiores no índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, bem como reduções nas contagens de <i>Porphyromonas gingivalis</i> e <i>Aggregatibacter actinomycetes</i> em acompanhamentos de 1, 3, 6 e 9 meses quando comparados com os grupos de teste. grupo de controle.
2	Katsikanis F et. al (2020) [15]	PDT+PBM+SRP	MB	670-940nm	3meses/6meses	Todas as modalidades de tratamento causaram melhorias estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos avaliados em cursos de 3 meses e 6 meses em comparação com a linha de base. Houve apenas uma tendência de maior redução de PD nos grupos de teste (especialmente para o grupo de diodo) para bolsos profundos aos 3 meses, mas não foi estatisticamente significativa.
3	Derikvan d N et. al (2020) [21]	PDT+PBM+SRP	MB	660nm	3/6meses	Pode-se concluir que aPDT pode ser considerada uma técnica segura e eficiente em adição à SRP para reduzir a profundidade da bolsa em pacientes com periodontite crônica.
4	Soundarajan S et. al (2022) [22]	PDT+PBM+SRP	MB	660nm	3meses	O uso adjuvante do laser Er,Cr:YSGG com SRP mostrou melhores resultados clínicos do que a-PDT com SRP.

5	Al-Askar MH et. al (2022) [58]	PDT+PBM+MD	MB	660nm	3meses	PBMT e PDT parecem ser adjuvantes úteis para MD para o tratamento da inflamação dos tecidos moles peri-implantares entre pacientes com peri- implantite.
6	Prasanth T et. al (2022) [64]	PDT+PBM+SRP	HELBO Blue Photosensitizer	660-680nm	90 dias	Concluiu-se que a aplicação de um único episódio de aPDT para SRP mostrou melhora significativa nos parâmetros clínicos (ou seja, redução de PPD, ganho de CAL e maior redução na percentagem de locais de sangramento).

4. Discussão

O presente estudo de revisão sistemática da literatura teve como objetivos avaliar o potencial de abordagens terapêuticas à base de luz para o tratamento de periodontite e peri-implantite e verificar se o uso de terapias à base de luz (PBM, aPDT e aBL) traz benefícios quando utilizadas como terapias coadjuvantes aos tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos. Deste modo, pretendeu-se perceber se estas abordagens terapêuticas poderão ser consideradas '*gold standard*' para o tratamento destas doenças.

Após a pesquisa de estudos, as evidências sugerem que o uso das terapias à base de luz, conjugados com as terapias convencionais, promove melhores resultados para o tratamento dos pacientes com doença periodontal e em casos de peri-implante como estava referido anteriormente. Nestes casos de fotobiomodulação, a luz funciona como um adjuvante após uma destartarização e/ou raspagem. Apresenta também melhorias nas bolsas e na redução do sangramento após 1, 3, 6, 9 meses, para além da redução da presença de *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Estas evidências mostram que os usos de terapias à base de luz consistem numa solução sustentável no tratamento de doentes nestas duas condições clínicas, recorrendo à utilização de porfirinas como PS. Estes resultados estão em conformidade com a literatura, que documenta a eficácia da aPDT e das técnicas laser como a PBM, tendo em conta os seus efeitos fototermiais (11), ou seja, aPDT, com recurso a uma ampla gama de moléculas de PSs, é mais eficaz na inativação de bactérias de Gram + em comparação com bactérias de Gram-. A suscetibilidade diferencial à aPDT surge em decorrência das diferenças nas estruturas da parede celular desses dois grupos. Em bactérias de Gram +, a membrana citoplasmática é cercada por uma camada relativamente porosa de peptidoglicano e ácido lipotecóico, permitindo que o fotossensibilizador a atravesse. (11)

A aPDT, no presente estudo, mostrou efeitos benéficos adicionais na doença periodontal com melhorias nos vários parâmetros BOP, PD, CAL após 3, 6 meses de acompanhamento. Observou-se uma redução microbiológica significativa, melhoria dos parâmetros clínicos periodontais, sangramento, redução significativa com o uso de ICG com auxílio do laser díodo e melhoria clínica após a destartarização de *open flap debridement* de periodontite crónica.

Foi igualmente registada uma melhoria significativa com a utilização da terapia fotodinâmica antimicrobiana em combinação com destartarização. No seu estudo, Pal et al. (69) procurou verificar se a aPDT, para além da destartarização e SRP, produz melhores resultados clínicos do que os antibióticos sistémicos (ABs) em conjunto com SRP em adultos com periodontite. Os seus resultados mostram que todos os pacientes sofriam de periodontite crónica ou agressiva e cada estudo continha SRP como adjuvante de ABs ou aPDT. Para determinar se os grupos apresentavam melhorias após o tratamento, os parâmetros de resultados escolhidos foram a PD, o CAL e a BOP. Apesar de se terem encontrado melhorias significativas em todos os grupos, as diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significativas. A falta de homogeneidade nos resultados entre estes estudos indica que não foi possível determinar uma conclusão sobre se aPDT ou AB como adjuvante da SRP proporciona melhores melhorias na periodontite, medidas pela PD, CAL e BOP. A aPDT tem demonstrado potencial como uma terapia convencional usada em conjunto com a SRP. A aPDT tem a vantagem de suprimir imediatamente as células bacterianas específicas. Além disso, tem um risco mínimo de resistência aos AB e de efeitos secundários e, uma vez que este é o principal problema com os AB, torna-a uma opção de tratamento a longo prazo muito mais segura, caso se verifique que tem um efeito significativo na doença periodontal, como referem Konopka & Goslinski (70).

No presente estudo, 4 dos 6 artigos (15, 21, 22, 58) que usaram a combinação PDT+PBM usando MB (*methylene blue*) como PS com a apresentação de SRP reportam melhoria entre 3, 6 meses em comparação com dados no início do tratamento com uma melhoria e estabilidade, mas sem diferenças estatisticamente significativas. Nos outros 2 estudos (36, 64) foi demonstrada a redução microbiana nos 1, 3, 6 e 9 meses depois em vários estudos clínicos, com 1 estudo a apresentar uma considerável melhoria de BOP e PPD, mas com aumento de CAL. A PBM utiliza luz laser de baixo nível para induzir a proliferação e a atividade das células. De acordo com Ateş et al. (71), em contraste, a PDT utiliza a luz laser combinada com um PS para causar a morte celular. Devido a mecanismos semelhantes, não totalmente compreendidos e à resposta bifásica da luz, como salientam os mesmos autores, podem ser observados resultados inesperados e complexos.

Os 31 estudos de aPDT, considerados no presente estudo, apresentam também resultados significativamente importantes na melhoria no *follow up* dos pacientes. Os estudos das referências 17 e 25 com aPDT e OFD também reportam melhoria importante no sangramento, microbioma e com combinação de ICG, como descrito no estudo da referência 10 com diodo laser 810nm, indicando uma considerável melhoria da periodontite crônica, após 3, 6 e 12 meses.

Também foram observadas melhorias no BOP, PD, PI e CAL em tratamento entre os 3 e 6 meses usado aPDT e SRP na maioria dos estudos encontrados. Nestes casos, os PS usados foram ICG, SMV gel, Iodeto de potássio + TB e MB.

Em 7 estudos que reportaram o uso de aPDT+ SRP+ OFD e *split mouth* com o PS ICG promove uma melhoria da inflamação gengival e de sangramento, entre 3 meses (18) e 6 meses (19, 20, 27, 63). Nestes quatro últimos artigos também houve melhoramento da periodontite crônica após OFD. Nos artigos referenciados como 33, 42 e 66 a utilização da substância de MB apresentou uma melhoria, aos 6 meses, no que diz respeito à redução de sangramento durante a sondagem, redução do biofilme microbiano, após 3 vezes a aplicação de PDT. (42) No estudo clínico referenciado como 29, a combinação de aPDT, SRP e SMV gel a 1.2% apresentou um novo método para controlar a inflamação e posterior sangramento das bolsas periodontais, com observação de melhoria num período de 3 meses.

Em relação aos estudos clínicos das referências 16, 23 e 31, foi observada a utilização de PDT e SRP em combinação com a substância AICIPc, resultando em efeitos benéficos adicionais no BOP, PD e CAL após 3 a 6 meses. No estudo da referência 16 foi usada a técnica de SRP com PDT e com a substância Gallium-Aluminum-Arsenide (GaAlAs), sugerindo que pode representar um novo método para controlar a inflamação e posterior sangramento em bolsas periodontais. No estudo clínico referenciado como 34, a aplicação do método de PDT e SRP com pelo menos 2 consultas de PDT e depois com SRP inicial, sendo necessária para alcançar uma redução significativa nas contagens bacterianas subgengivais em pacientes com periodontite, num acompanhamento do início da consulta até 6 meses. Outra evidência encontrada refere-se ao método de SRP e aPDT usando o MB como fotossensibilizador promoveu uma redução dos índices clínicos referentes a periodontite assim como a atividade pró-inflamatória

em bolsas periodontais em pacientes geriátricos (40).

No estudo referenciado como 67, a combinação do PDT com a irrigação de TB com Red-cote foi eficaz na melhoria do PPD e BOP. Todavia, não foi observado nenhum efeito adverso nas zonas tratadas com PDT. As evidências indicam que a PDT pode ser útil como tratamento não invasivo na fase de manutenção. Por sua vez, no estudo clínico referenciado como 3 com recurso a SRP e OFD foi observada nas bolsas a redução microbiana até aos 3 meses, contudo, a longo prazo não apresentou melhorias. No estudo clínico referenciado como 25, com aplicação de SRP e OFD, tendo como adjuvante aPDT, foi observada redução das bolsas entre 6 a 12 meses, só que, aos 6 meses, a aPDT e OFD reduziram significativamente a peri-implantite PI, BOP, PD e MBL. No entanto, também não houve diferença significativa entre os grupos aPDT e OFD a longo prazo. As evidências do estudo 26 PDT e ST com *Phenothiazine photosensitizer*, depois de múltiplas consultas de aPDT como adjuvante à terapia periodontal cirúrgica, foi observada melhoria significativa nos parâmetros clínicos aos 3 meses de pós-operatório.

No estudo referenciado como 50, com a combinação de aPDT e MD, numa única consulta, foi observada, a curto prazo, a redução de inflamação dos tecidos peri-implantares e OYC (*oral yeasts colonization*) em pacientes com PIM (peri-implantite). Por sua vez, no estudo referenciado como 51, a aPDT como adjuvante de MD e probiótico, após 3 a 6 meses, apresenta uma redução da gravidade da mucosite peri-implantar, mas não contribui para a regeneração óssea em defeitos ósseos peri-implantares.

No que se refere à aPDT, no estudo clínico referenciado como 62, o uso de radiação laser, durante a preparação do canal radicular para a obturação durante o tratamento da periodontite crónica permite a redução do microbiota e a redução do número de complicações em 1,5 vezes e acelera a recuperação óssea. No estudo clínico referenciado como 65, o uso da terapia endodôntica combinada com RCS com a aPDT para tratar PCO grave e a periodontite apical obteve sucesso clínico, radiográfico e tomográfico, durante um ano de acompanhamento.

A terapia de fotobiomodulação (PBM) é usada para aumentar o processo de cicatrização, redução da inflamação e, conseqüentemente, a dor. Neste sentido e fazendo-se referência ao estudo clínico referenciado como 35, com PBM e PFS (*periodontal flap surgery*) e diodo laser entre 660nm/940nm, o diodo laser 940nm reduz significativamente a dor e o número de analgésicos, depois da cirurgia sem deslocamento do retalho. Num outro estudo (59) com PBM e *Kirkland flap surgery*, o diodo laser, como adjuvante à cirurgia de retalho de *Kirkland*, resultou numa maior redução nos parâmetros clínicos e microbiológicos em comparação com a cirurgia de retalho de *Kirkland*, isoladamente, oferecendo, assim, um benefício adicional no tratamento de pacientes com periodontite crônica generalizada. Os resultados do estudo referenciado como 37, um ensaio clínico, com PBM e OFD e GBR mostraram que o uso de radiação laser, durante o tratamento regenerativo da peri-implantite, pode ajudar a detetar melhor a redução da DP. No entanto, os autores referem a necessidade da replicação do estudo com um tamanho de amostra maior e um acompanhamento mais longo para confirmar se a irrigação com laser oferece benefícios clínicos adicionais para o tratamento regenerativo da peri-implantite.

Nos estudos clínicos referenciados como 39, 47, 53, 56, 57 e 60 com a PBM e SRP, a terapia a laser de baixa intensidade, como adjuvante à terapia periodontal, demonstra benefícios bacteriológicos, citológicos e clínicos adicionais a curto prazo. O uso de laser mostrou melhoria na redução de bolsas e sangramento gengival em comparação com o tratamento não cirúrgico periodontal. A terapia combinada de laser Er:YAG e laser Nd:YAG na periodontite tem vantagens no controlo da inflamação periodontal e melhoria dos sintomas clínicos. Nos estudos clínicos referenciados como 43 e 52, com a PBM e SRP, ficou registado, mais concretamente no ensaio clínico referenciado como 43, que o uso do laser Er:YAG, como adjuvante com SRP, pode ser benéfico em bolsas modernamente profundas e profundas para a obtenção de melhoria de CAL e PD. No entanto, o laser Er:YAG não demonstra benefícios microbiológicos adicionais na terapia periodontal não cirúrgica. No estudo clínico referenciado como 38, a aplicação adjuvante repetida de diodo laser no tratamento não cirúrgico de PI não demonstrou benefícios significativos em comparação com a instrumentação mecânica.

Nos estudos clínicos referenciado como 45, 54 e 55, a PBM com as substâncias de placebo e fonte de luz polarizada policromática, foram observados níveis de dor mais baixos do que no grupo de controlo e de placebo. No estudo referenciado como 54, a PMB não teve efeito significativo na dor pós-operatória, sensibilidade, inchaço e uso de analgésicos, depois do tratamento endodôntico, com aumento do forame em dentes unitários tratados numa única consulta (54). No estudo clínico referenciado como 46, com recurso a PBM com SRP e NSMD, ambas as técnicas, como adjuvantes, revelou ser um protocolo de tratamento útil para o tratamento da inflamação dos tecidos moles peri-implantares.

No estudo clínico referenciado como 61, com recurso a PBM e MWF (*Modified Widman Flap*), todas as bactérias foram reduzidas significativamente nos tempos de acompanhamento em comparação com os valores pré-operatórios e todos os parâmetros clínicos melhoram após a cirurgia de MWF nos tempos de acompanhamento, todavia, sem registo de diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os grupos. Os resultados deste estudo sugerem que o uso de díodo laser com MWF pode ter efeitos positivos no tratamento de pacientes com S3GCP, reduzindo a carga microbiana. No estudo clínico referenciado como 68, com aplicação de PBM e PAD com a técnica de *clinical split mouth* e *tolonium chloride*, após 3 meses, ambos os grupos de tratamento tiveram melhoria significativa em relação a BOP, PD e CAL em comparação com os valores à *baseline*, mas com ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de controlo e de tratamento. A recolonização de *Porphyromona gingivalis* e *Treponema denticola* foi reduzida depois do tratamento adjuvante, mas não significativamente.

Nos estudos clínicos referenciados como 15, 21, 22, 36, 58, 64, com combinação de aPDT e PBM com a substância de MB houve registo de melhorias significativas no que respeita aos parâmetros de BOP, PD e CAL. Todas as modalidades de tratamento produziram melhorias significativas nos parâmetros clínicos avaliados entre 3 a 6 meses. Houve apenas uma tendência de maior redução de PD nos grupos das bolsas profundas em 3 meses, mas não significativo, como registado no estudo referenciado como 15. No estudo referenciado como 21 ficou demonstrado que aPDT pode ser considerada uma técnica segura e eficaz em adição de SRP para reduzir a profundidade da bolsa

em pacientes com periodontite crónica. No estudo clínico referenciado como 22, o uso adjuvante do laser Er,Cr:YSGG com SRP apresentou melhores resultados clínicos do que aPDT com SRP. No estudo clínico referenciado como 36, com PDT e PBM, tendo como adjuvante SRP, houve reduções significativas no índice gengival com a profundidade de sondagem e nível de parâmetros clínicos, bem como reduções nas contagens de *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*, entre 1 a 9 meses de acompanhamento, em comparação com o grupo de controlo. No estudo referenciado como 58, a utilização de PDT e PBM parecem ser adjuvantes úteis para a técnica de MD para o tratamento da inflamação dos tecidos moles peri-implantares em pacientes com peri-implantite. Por fim, e no que se refere ao estudo clínico referenciado como 50, em presença da utilização de PDT com PBM e SRP com a substância de HELBO Blue PS, concluiu-se que a aplicação de uma única consulta de aPDT em SRP mostrou uma melhoria significativa nos parâmetros clínicos, na redução no PD, aumento no CAL e maior redução de BOP.

As evidências encontradas indicam que se obtêm melhores resultados utilizando a terapia à base de luz depois da convencional, ou seja, primeiro deve ser realizada a SRP, depois a RAS, em caso cirúrgico ou não cirúrgico, com a aplicação de uma substância, como, por exemplo, ICG, MB e TB, e aplicar aPDT e PBM, em coadjuvação ou isoladamente. Com base nestes resultados, pode sugerir-se um protocolo destas terapias para as Clínicas Dentárias.

5. Conclusão

Este estudo mostra a elevada potencialidade da aPDT e da PBM para a inativação de microrganismos periodontopatogénicos responsáveis pela periodontite e peri-implantite. Os estudos analisados mostram claramente que há uma melhoria em relação ao tratamento da periodontite e peri-implantite após uma destartarização, raspagem ou cirurgia periodontal, em conjunto com as terapias adjuvantes aPDT e PBM. Estes resultados variam de acordo com estágio e o grau da doença periodontal e peri-implantar. No entanto, mais estudos devem ser feitos a fim de otimizar o protocolo em ambiente clínico.

6. Bibliografia

1. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1: S1-S8. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
2. Cortelli JR, Cortelli SC Chronic and Aggressive Periodontitis: Subgingival Prevalence And Frequency Of Periodontal Pathogens. *Rev. biociênc.*, 2003 Abr-Jun, 9, 2, 91-96.
3. Cortelli JR, Cortelli SC, Débora P. Antonio O, Cardoso J. Prevalência de periodontite agressiva em adolescentes e adultos jovens do Vale do Paraíba. *Pesqui. Odontol. Brás.*, 2002 Jun, v. 16, p. 162-168.
4. Niklaus PL, Jan L. *Periodontologia Clínica e Medicina Dentária de Implante.* O Wiley 2017, v 1 y 2 6ª edition, p. 584.
5. Newman MG, Takei, HH., Klokkevold, PR., Carranza, FA. Newman and Carranza's. *Clinical Periodontology.* 13th ed. Editor Emeritus v. 1 2019. 1991 p.
6. Schwarz F, Derks J, Monje A, Hom-Lay W. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol.* 2018;45 Suppl 20:S246-S266. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol.* 2018 Jun 1;89:S159–72.
8. Avila-Ortiz G, Ambruster J, Barootchi S, Chambrone L, Chen CY, Dixon DR, Geisinger ML, Giannobile WV, Goss K, Gunsolley JC, Heard RH, Kim DM, Mandelaris GA, Monje A, Nevins ML, Palaiologou-Gallis A, Rosen PS, Scheyer ET, Suarez-Lopez Del Amo F, Tavelli L, Velasquez D, Wang HL, Mealey BL. American Academy of Periodontology best evidence consensus statement on the

use of biologics in clinical practice. *J Periodontol.* 2022 Dec; 93(12):1763-1770. doi: 10.1002/JPER.22-0361.

9. Rao SK, Setty S, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of locally delivered doxycycline microspheres in chronic localized periodontitis and on *Porphyromonas gingivalis*. *J Investig Clin Dent* 2012 May; 3: 128–134. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00110.x>

10. Eloide C, Wafa B, Jean-Baptiste G, Safa L, René-Jean B, Claire RL, Nicolas M. Mechanisms of PhotoBioModulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. *BMC Oral Health* 2021 Apr 29; 21:220 Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01574-4>.

11. Michael RH, Heidi A. Can light-based approaches overcome antimicrobial resistance? *Drug Dev Res.* 2019 Feb; 80(1): 48–67. Available from: <https://doi.org/10.1002/ddr.21453>.

12. Leon G. Leanse, Carolina dos Anjos, Sana Mushtaq, Tianhong Dai. Antimicrobial blue light: A Magic Bullet for the 21st century and beyond? 2022 Jan, v. 180. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114057>

13. Grace Gomez Felix Gomez, Frank Lippert, Masatoshi Ando, Andrea F. Zandona, George J. Eckert and Richard L. Gregory. Photoinhibition of *Streptococcus mutans* Biofilm-Induced Lesions in Human Dentin by Violet-Blue Light. *Dent. J.* 2019 Dec 11; 7(4), 113; Available from: <https://doi.org/10.3390/dj7040113>

14. Yucheng Wang, Ying Wang, Yuguang Wang, Clinton k Murray, Michael R Hamblin, David C Hooper, Tianhong Dai. Antimicrobial blue light inactivation of pathogenic microbes: State of the art. 2017 Nov;33-35:1-22. doi: 10.1016/j.drup.2017.10.002.

15. Katsikanis F, Strakas D, Vouros I. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT, 670 nm) and diode laser (940 nm) as adjunctive

approach in the conventional cause-related treatment of chronic periodontal disease: a randomized controlled split-mouth clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2020;24(5):1821-1827. doi:10.1007/s00784-019-03045

16. Silva et. al Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy with chloro-aluminum phthalocyanine on periodontal clinical parameters and salivary GSH and MDA levels in patients with periodontitis, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 31 (2020) 1018432

17. Al-Hamoudi N, Mokeem S, Shafqat SS, Vohra F, Abduljabbar T. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to open flap debridement in patients with aggressive periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Mar;33:102075. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102075. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33157325.

18. Niazi FH, Noushad M, Tanvir SB, Ali S, Al-Khalifa KS, Qamar Z, Al-Sheikh R. Antimicrobial efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy compared with *Salvadora persica* gel application in the treatment of moderate and deep pockets in periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Mar;29:101665. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101665. Epub 2020 Jan 21. PMID: 31978565.

19. Sethi KS, Raut CP. Antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green as a photosensitizer in treatment of chronic periodontitis: A clinico-microbial study. *Indian J Dent Res.* 2019 Nov-Dec;30(6):870-876. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_14_17. PMID: 31939363.

20. Hill G, Dehn C, Hinze AV, Frentzen M, Meister J. Indocyanine green-based adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for treating chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Jun;26:29-35. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.02.019. Epub 2019 Feb 23. PMID: 30807835.

21. Derikvand N, GhasemMethylenei SS, Safiaghdam H, Piriaei H, Chiniforush N. Antimicrobial Photodynamic Therapy with Diode laser and Methylene blue as

an adjunct to scaling and root planning: A clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Sep;31:101818. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101818. Epub 2020 May 13. PMID: 32413508.

22. Soundarajan S, Rajasekar A. Comparative evaluation of combined efficacy of methylene blue mediated antimicrobial photodynamic therapy (a-PDT) using 660 nm diode laser versus Erbium-chromium-yttrium-scandium-gallium-garnet (Er, Cr: YSGG) laser as an adjunct to scaling and root planing on clinical parameters in supportive periodontal therapy: A randomized split-mouth trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Sep;39:102971. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102971. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738551.

23. Sena IAA, Silva DNA, Azevedo MLDS, da Silva NT, Longo JPF, de Moraes M, de Aquino Martins ARL. Antimicrobial Photodynamic Therapy Using a Chloro-Aluminum Phthalocyanine Adjuvant to Nonsurgical Periodontal Treatment Does Not Improve Clinical Parameters in Patients with Chronic Periodontitis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Nov;37(11):729-735. doi: 10.1089/photob.2019.4651. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31589587.

24. Dalvi SA, Hanna R, Gattani DR. Utilisation of antimicrobial photodynamic therapy as an adjunctive tool for open flap debridement in the management of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Mar;25:440-447. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.01.023. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30684674.

25. Albaker AM, ArRejaie AS, Alrabiah M, Al-Aali KA, Mokeem S, Alasqah MN, Vohra F, Abduljabbar T. Effect of antimicrobial photodynamic therapy in open flap debridement in the treatment of peri-implantitis: A randomized controlled trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018 Sep;23:71-74. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.05.003. Epub 2018 May 5. PMID: 29738817.

26. Cadore UB, Reis MBL, Martins SHL, Invernici MM, Novaes AB Jr, Taba M Jr, Palioto DB, Messoria MR, Souza SLS. Multiple sessions of antimicrobial photodynamic therapy associated with surgical periodontal treatment in patients

with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2019 Apr;90(4):339-349. doi: 10.1002/JPER.18-0373. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30383298.

27. Joshi K, Baiju CS, Khashu H, Bansal S. Clinical effectiveness of indocyanine green mediated antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to scaling root planing in treatment of chronic periodontitis- A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Mar;29:101591. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101591. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31783161.

28. Sukumar K, Tadepalli A, Parthasarathy H, Ponnaiyan D. Evaluation of combined efficacy of photodynamic therapy using indocyanine green photosensitizer and non-surgical periodontal therapy on clinical and microbial parameters in the management of chronic periodontitis subjects: A randomized split-mouth design. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Sep;31:101949. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101949. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32768588.

29. Rahman S, Gv G, Mehta DS. A clinico-microbiological and biochemical study evaluating the adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy and local drug delivery of 1.2 % simvastatin gel compared to scaling and root planing alone. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec;32:102017. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102017. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32949787.

30. Schär D, Ramseier CA, Eick S, Mettraux G, Salvi GE, Sculean A. Transgingival photodynamic therapy (tg-aPDT) adjunctive to subgingival mechanical instrumentation in supportive periodontal therapy. A randomized controlled clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec;32:101971. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101971. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32835882.

31. Siva NTD, Silva DNA, Azevedo MLDS, Silva Júnior FLD, Almeida ML, Longo JPF, Moraes M, Gurgel BCV, de Aquino Martins ARL. The effectiveness of photodynamic therapy as a complementary therapy to mechanical instrumentation on residual periodontal pocket clinical parameters: A clinical split-mouth test. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Mar;29:101565. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.09.010. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31586644.

32. Harmouche L, Courval A, Mathieu A, Petit C, Huck O, Severac F, Davideau JL. Impact of tooth-related factors on photodynamic therapy effectiveness during active periodontal therapy: A 6-months split-mouth randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Sep;27:167-172. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.022. Epub 2019 May 19. PMID: 31116996.
33. Anselmo GG, Tortamano ACAC, Gonçalves MLL, Leal-Rossi A, Godoy-Miranda BA, Oliveira MRC, Oliveira PHC, Alves CB, Bussadori SK, Prates RA. Antimicrobial photodynamic chemotherapy mediated by PapaMBlue on chronic periodontal disease: Study protocol for a randomized, blind, controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(6):e18854. doi: 10.1097/MD.00000000000018854. PMID: 32028395; PMCID: PMC7015550.
34. Muzahed, Acharya S, Hakami AR, Allemailem KS, Alqahtani K, Al Saffan A, Aldakheel FM, Divakar DD. Effectiveness of single versus multiple sessions of photodynamic therapy as adjunct to scaling and root planing on periodontopathogenic bacteria in patients with periodontitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec;32:102035. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.102035. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33011399.
35. Heidari M, Fekrazad R, Sobouti F, Moharrami M, Azizi S, Nokhbatolfoghahaei H, Khatami M. Evaluating the effect of photobiomodulation with a 940-nm diode laser on post-operative pain in periodontal flap surgery. *Lasers Med Sci.* 2018 Nov;33(8):1639-1645. doi: 10.1007/s10103-018-2492-y. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29978268.
36. Gandhi KK, Pavaskar R, Cappetta EG, Drew HJ. Effectiveness of Adjunctive Use of Low-Level Laser Therapy and Photodynamic Therapy After Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2019 Nov/Dec;39(6):837-843. doi: 10.11607/prd.4252. PMID: 31613945.
37. Wang CW, Ashnagar S, Gianfilippo RD, Arnett M, Kinney J, Wang HL. Laser-assisted regenerative surgical therapy for peri-implantitis: A randomized

controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2021 Mar;92(3):378-388. doi: 10.1002/JPER.20-0040. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32761810.

38. Patyna M, Ehlers V, Bahlmann B, Kasaj A. Effects of adjunctive light-activated disinfection and probiotics on clinical and microbiological parameters in periodontal treatment: a randomized, controlled, clinical pilot study. *Clin Oral Investig.* 2021 Jun;25(6):3967-3975. doi: 10.1007/s00784-020-03727-1. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33543381; PMCID: PMC8137479.

39. Petrović MS, Kannosh IY, Milašin JM, Mihailović DS, Obradović RR, Bujanj SR, Kesić LG. Clinical, microbiological and cytomorphometric evaluation of low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with chronic periodontitis. *Int J Dent Hyg.* 2018 May;16(2):e120-e127. doi: 10.1111/idh.12328. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29327449.

40. Elsadek MF, Farahat MF. Effectiveness of photodynamic therapy as an adjunct to periodontal scaling for treating periodontitis in geriatric patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Mar;26(6):1832-1838. doi: 10.26355/eurrev_202203_28327. PMID: 35363330.

41. de Miranda RG, Colombo APV. Clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy on primary endodontic infections: a 6-month randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2018 May;22(4):1751-1761. doi: 10.1007/s00784-017-2270-4. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29116494.

42. Grzech-Leśniak K, Gaspirc B, Sculean A. Clinical and microbiological effects of multiple applications of antibacterial photodynamic therapy in periodontal maintenance patients. A randomized controlled clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Sep;27:44-50. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.05.028. Epub 2019 May 21. PMID: 31125767.

43. Zengin Celik T, Saglam E, Ercan C, Akbas F, Nazaroglu K, Tunalı M. Clinical and Microbiological Effects of the Use of Erbium: Yttrium-Aluminum-Garnet Laser on Chronic Periodontitis in Addition to Nonsurgical Periodontal Treatment: A

Randomized Clinical Trial-6 Months Follow-Up. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Mar;37(3):182-190. doi: 10.1089/photob.2018.4510. Epub 2019 Feb 21. PMID: 31050949.

44. Borekci T, Meseli SE, Noyan U, Kuru BE, Kuru L. Efficacy of adjunctive photodynamic therapy in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Lasers Surg Med.* 2019 Feb;51(2):167-175. doi: 10.1002/lsm.23010. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30095173.

45. Doğanay Yıldız E, Arslan H. Effect of Low-level Laser Therapy on Postoperative Pain in Molars with Symptomatic Apical Periodontitis: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Endod.* 2018 Nov;44(11):1610-1615. doi: 10.1016/j.joen.2018.07.002. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144985.

46. Alqahtani F, Alqhtani N, Celur SL, Divakar DD, Al-Kheraif AA, Alkhtani F. Efficacy of Nonsurgical Mechanical Debridement With and Without Adjunct Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Peri-Implantitis: A Randomized Controlled Trial. *J Oral Implantol.* 2020 Oct 1;46(5):526-531. doi: 10.1563/aaid-joi-D-19-00367. PMID: 32369570.

47. Erbil D, Nazaroglu K, Baser U, İssever H, Mese S, İsik AG. Clinical and Immunological Effects of Er,Cr:YSGG Laser in Nonsurgical Periodontal Treatment: A Randomized Clinical Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020 May;38(5):316-322. doi: 10.1089/photob.2019.4748. PMID: 32427555.

48. Courval A, Harmouche L, Mathieu A, Petit C, Huck O, Séverac F, Davideau JL. Impact of Molar Furcations on Photodynamic Therapy Outcomes: A 6-Month Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 11;17(11):4162. doi: 10.3390/ijerph17114162. PMID: 32545223; PMCID: PMC7312923.

49. Wang H, Li W, Zhang D, Li W, Wang Z. Adjunctive photodynamic therapy improves the outcomes of peri-implantitis: a randomized controlled trial. *Aust*

Dent J. 2019 Sep;64(3):256-262. doi: 10.1111/adj.12705. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31152567.

50. Shetty B, Ali D, Ahmed S, Ibraheem WI, Preethanath RS, Vellappally S, Divakar DD. Role of antimicrobial photodynamic therapy in reducing subgingival oral yeasts colonization in patients with peri-implant mucositis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Jun;38:102803. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102803. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35288320.

51. ALHarthi SS, Alamry NZ, BinShabaib MS. Effect of multiple sessions of photodynamic therapy on bone regeneration around dental implants among patients with peri-implantitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Mar;37:102612. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102612. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34740836.

52. Rocuzzo A, Klossner S, Stähli A, Imber JC, Eick S, Sculean A, Salvi GE. Non-surgical mechanical therapy of peri-implantitis with or without repeated adjunctive diode laser application. A 6-month double-blinded randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2022 Sep;33(9):900-912. doi: 10.1111/clr.13969. Epub 2022 Jul 10. PMID: 35775311; PMCID: PMC9546299.

53. Yang B, Li H, Zhang P, Wang B. Effectiveness of Er:YAG Laser Combined with Photobiomodulation on Periodontitis Based on 3-month Observation. *Oral Health Prev Dent.* 2022 Apr 27;20(1):193-198. doi: 10.3290/j.ohpd.b2960543. PMID: 35481343.

54. Guimarães LDS, da Silva EAB, Hespanhol FG, Fontes KBFDC, Antunes LAA, Antunes LS. Effect of photobiomodulation on post-operative symptoms in teeth with asymptomatic apical periodontitis treated with foraminal enlargement: A randomized clinical trial. *Int Endod J.* 2021 Oct;54(10):1708-1719. doi: 10.1111/iej.13593. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34173988.

55. Nardi GM, Grassi R, Grassi FR, Aragona SE, Rapone B, Della Vella F, Sabatini S. Use of photobiomodulation induced by polarized polychromatic non-

coherent light in the management of adult chronic periodontitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Jan-Feb;33(1):293-297. PMID: 30666859.

56. Scribante, A.; Gallo, S.; Pascadopoli, M.; Soleo, R.; Di Fonso, F.; Politi, L.; Venugopal, A.; Marya, A.; Butera, A. Management of Periodontal Disease with Adjunctive Therapy with Ozone and Photobiomodulation (PBM): A Randomized Clinical Trial. *Photonics* 2022, 9, 138. <https://doi.org/10.3390/photonics903013>.

57. Gong H, Li M. Short-Term Efficacy of Er:YAG Laser and Nd:YAG Laser Combined Therapy on Periodontitis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2022 Aug;40(8):580-588. doi: 10.1089/photob.2022.0045. PMID: 35960814.

58. Al-Askar MH, Abdullatif FA, Alshihri AA, Ahmed A, Divakar DD, Almoharib H, Alzoman H. Comparison of photobiomodulation and photodynamic therapy as adjuncts to mechanical debridement for the treatment of peri-implantitis. *Technol Health Care*. 2022;30(2):389-398. doi: 10.3233/THC-213062. PMID: 34250918.

59. Karthikeyan J, Vijayalakshmi R, Mahendra J, Kanakamedala AK, Chellathurai BNK, Selvarajan S, Namachivayam A. Diode Laser as an Adjunct to Kirkland Flap Surgery-A Randomized Split-Mouth Clinical and Microbiological Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019 Feb;37(2):99-109. doi: 10.1089/photob.2018.4519. Epub 2019 Jan 24. PMID: 31050933.

60. Nammour S, El Mobadder M, Maalouf E, Namour M, Namour A, Rey G, Matamba P, Matys J, Zeinoun T, Grzech-Leśniak K. Clinical Evaluation of Diode (980nm) Laser-Assisted Nonsurgical Periodontal Pocket Therapy: A Randomized Comparative Clinical Trial and Bacteriological Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021 Jan;39(1):10-22. doi: 10.1089/photob.2020.4818. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865464.

61. Doğan ŞB, Akça G. Clinical Evaluation of Diode Laser-Assisted Surgical Periodontal Therapy: A Randomized Split-Mouth Clinical Trial and Bacteriological Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2022 Sep;40(9):646-655. doi: 10.1089/photob.2022.0035. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36070584.

62. Karakov KG, Gandylyan KS, Khachatryan EE, Vlasova TN, Oganyan AV, Eremenko AV. Comparative Characteristics of the Methods of Treatment of Chronic Periodontitis Using Antibacterial Photodynamic Therapy (Per One Visit) and Calasept Preparation. *J Natl Med Assoc.* 2018 Feb;110(1):73-77. doi: 10.1016/j.jnma.2017.01.013. Epub 2017 May 12. PMID: 29510847.
63. AlSarhan MA, Altammami MA, Alaqeely RS, AlEbdi A, Jasser RA, Otaibi DA, Oraini SA, Habib SR, Alqahtani L, Alduhaymi IS, Alrabiah DK, Alaradi M, Alyamani EJ. Short-term improvement of clinical parameters and microbial diversity in periodontitis patients following Indocyanine green-based antimicrobial photodynamic therapy: A randomized single-blind split-mouth cohort. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021 Sep;35:102349. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102349. Epub 2021 May 24. PMID: 34033939.
64. Prasanth T, Gopalakrishnan D, Kumar P. Photodynamic Therapy in Treatment of Chronic Periodontitis in Comparison with SRP: A Split-Mouth Study. *Ann Dent Spec.* 2022;10(3):53-8. <https://doi.org/10.51847/NGXN0aVvVM>
65. Tavares WLF, Ferreira MVL, de Carvalho Machado V, Braga T, Amaral RR, Cohen S. Antimicrobial photodynamic therapy and guided endodontics: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Sep;31:101935. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101935. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781260.
66. Derikvand N, Hatami M, Chiniforush N, Ghasemi SS. The Use of Antimicrobial Photodynamic Therapy to Maintain a Hopeless Tooth With a PeriodonticEndodontic Lesion: A Case Report. *J Lasers Med Sci.* 2020 Summer;11(3):355-360. doi: 10.34172/jlms.2020.57. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32802298; PMCID: PMC7369556.
67. Yamashita Y, Mae M, Oohira M, Ozaki Y, Ohba S, Asahina I, Yoshimura A. Clinical Efficacy and Safety of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Residual Periodontal Pockets during the Maintenance Phase. *Pharmaceuticals (Basel).*

2022 Jul 25;15(8):924. doi: 10.3390/ph15080924. PMID: 35893748; PMCID: PMC9332381.

68. Husejnagic S, Lettner S, Laky M, Georgopoulos A, Moritz A, Rausch-Fan X. Photoactivated disinfection in periodontal treatment: A randomized controlled clinical split-mouth trial. *J Periodontol*. 2019 Nov;90(11):1260-1269. doi: 10.1002/JPER.18-0576. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31301146.

69. Pal A, Paul S, Perry R, Puryer J. Is the Use of Antimicrobial Photodynamic Therapy or Systemic Antibiotics More Effective in Improving Periodontal Health When Used in Conjunction with Localised Non-Surgical Periodontal Therapy? A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2019 Nov 18;7(4):108. doi: 10.3390/dj7040108.

70. Konopka K., Goslinski T. Photodynamic Therapy in Dentistry. *J. Dent. Res*. 2007;86:694–707. doi: 10.1177/154405910708600803.

71. Ateş GB, Ak A, Garipcan B, Gülsoy M. Methylene blue mediated photobiomodulation on human osteoblast cells. *Lasers Med Sci*. 2017 Nov;32(8):1847-1855. doi: 10.1007/s10103-017-2286-7.