

TERAPIA FOTODINÂMICA COMO COADJUVANTE AO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO-CIRÚRGICO

PHOTODYNAMIC THERAPY AS ADJUVANT TO NON-SURGICAL PERIODONTAL TREATMENT

Ana Caroline Coelho Bringel¹, Samantha Ariadne Alves de Freitas², Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira³

Resumo

Introdução: O padrão ouro do tratamento periodontal é a raspagem e alisamento radicular. Contudo, nas áreas de difícil instrumentação pode não se obter êxito e alternativas complementares são necessárias para eliminar patógenos desses locais como a *laser* terapia. **Objetivo:** A presente revisão da literatura teve o propósito de relatar informações sobre aplicabilidade, eficiência e uso da Terapia Fotodinâmica - TFD, (*Photodynamic Therapy - PDT*) como coadjuvante na terapia periodontal. **Métodos:** Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, utilizando-se as palavras-chave *Periodontitis, Photodynamic, Therapy e Dentistry*. Foram obtidos 46 artigos que melhor expressavam a relação do tratamento periodontal e TFD. **Resultados:** A Terapia Fotodinâmica é vista como opção benéfica porque promove a redução bacteriana sem efeitos colaterais, sendo menos traumática ao paciente por não haver necessidade de anestesia. A redução de patógenos periodontais e a busca por métodos que não promovam resistência bacteriana são os motivos primordiais para a inclusão da Terapia Fotodinâmica no tratamento periodontal não cirúrgico. **Conclusão:** O uso da Terapia Fotodinâmica deve estar associado à raspagem e alisamento radicular durante o tratamento periodontal.

Palavras-chave: Periodontite. Terapia fotodinâmica. Odontologia.

Abstract

Introduction: The gold standard in periodontal treatment is scaling and root planning. However, on the teeth regions of difficult instrumentation we require other alternatives such as laser therapy to eliminate pathogens. **Objective:** The aim of this literature review was to report information about the clinical effect, efficacy and the use of photodynamic therapy (PDT) as an adjunctive to periodontal therapy. **Methods:** Pubmed, Lilacs and Scielowere the databases used for this research. We used the following keywords: periodontitis, photodynamic therapy and dentistry. 46 papers were evaluated concerning the better approach between the relationship of periodontal treatment and PDT. **Results:** PDT is seen as a beneficial therapy since it can lead to bacterial reduction without side effects. Moreover, it is less traumatic to the patient because there is no need for anesthesia. The reduction of periodontal pathogens and the search for methods that do not promote bacterial resistance are the main reasons for the inclusion of PDT on non surgical periodontal therapy. **Conclusion:** The use of PDT must be associated to scaling and root planning on periodontal treatment.

Keywords: Periodontitis. Photodynamic Therapy. Dentistry.

Introdução

A terapia de raspagem e alisamento radicular (RAR) tem sido considerada padrão ouro para tratamento das doenças periodontais¹. O objetivo é a remoção dos micro-organismos localizados supra e subgingivalmente, cálculo, cemento e dentina contaminados. As melhoras clínicas normalmente relacionadas à RAR são: diminuição da profundidade de sondagem, estabilização dos níveis de inserção clínica e redução do sangramento à sondagem². Esses benefícios clínicos são consequências dos efeitos positivos desta terapia na quantidade e na composição da microbiota subgingival³.

O uso do *laser* (*light amplification by stimulated emission of radiation*), como coadjuvante à RAR dentro das bolsas periodontais, tornou-se um tema de muito interesse na terapia periodontal não cirúrgica⁴ com a finalidade de melhorar as condições clínicas do paciente⁵. Esse tipo de abordagem terapêutica é denominada terapia fotodinâmica - TFD, (*Photodynamic Therapy - PDT*) que, associada à raspagem subgingival, traz bene-

fícios devido aos efeitos analgésico, hemostático e antimicrobiano⁶. Consiste em um *laser* de baixa potência com um corante (fotosensibilizador) que, ao ser fotoativado, reage com as moléculas levando à produção de oxigênio *singlet*, causando a morte bacteriana⁷.

Entretanto, não há aplicação de rotina da TFD em doenças periodontais⁸, quer como monoterapia ou adjuvante à RAR⁹ devido às dúvidas inerentes à sua eficácia. Considerando a relevância da terapia fotodinâmica no contexto do tratamento periodontal, realizou-se uma revisão de literatura dando enfoque às indicações, efeitos colaterais e perspectivas da sua aplicabilidade na Periodontia.

Métodos

Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, utilizando-se as palavras-chave *Periodontitis, Photodynamic Therapy e Dentistry*.

O período de publicação dos artigos sobre o uso da TFD como coadjuvante ao tratamento periodontal

¹ Cirurgiã-dentista, São Luís - MA.

² Mestranda em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

³ Professora Adjunta, Departamento de Odontologia II, Universidade Federal do Maranhão - UFMA.
Contato: Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira. E-mail: adriana.ufma@hotmail.com

foi de 2001 a 2013. Foram utilizados também artigos sobre saúde/doença periodontal publicados em outro período de tempo sempre que necessário.

Resultados

Após a leitura dos resumos e análise das palavras-chave foram selecionados 03 artigos de língua portuguesa e 43 em língua inglesa, sendo estes estudos *in vivo* e revisões da literatura. Os achados foram divididos em: efeitos da Terapia Fotodinâmica – TFD, (*Photodynamic Therapy* - PDT) sobre os tecidos periodontais, microbiota periodontopatogênica e uso associado com raspagem e alisamento radicular.

Efeitos da Terapia Fotodinâmica (TFD) sobre os tecidos periodontais

A redução significativa da microbiota subgingival patogênica pode ser obtida pelo procedimento de raspagem e alisamento radicular (RAR). Embora, na maioria dos casos, os resultados da terapia periodontal não cirúrgica sejam de melhoras clínicas significativas, há limitações da RAR principalmente no interior dos tecidos moles e duros em locais inacessíveis aos instrumentos periodontais, como furcas e depressões radiculares¹⁰.

Com o propósito de facilitar a redução bacteriana, em particular nos casos que não responderam adequadamente ao tratamento mecânico convencional, métodos complementares, como o uso de antibióticos locais e sistêmicos ou vários sistemas de *laser* têm sido propostos¹¹. No que concerne à administração sistêmica de medicamentos, como os antibióticos, estes podem causar efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais, alergias, absorção de tetraciclina em ossos e dentes, artropatias, dores de cabeça, tonturas, gosto metálico ou intolerância ao álcool. As dificuldades em utilizá-los são devido à maior resistência aos antibióticos usados em periodontia e à diversidade de patógenos periodontais, exigindo antibióticos diferentes que levam a reações adversas distintas¹².

Em relação aos tipos de *laser*, a terapia fotodinâmica (TFD) se baseia em metodologia simples e que pode ser integrada como auxiliar para tratamentos convencionais. É uma ajuda importante à prática profissional, em associação com quase todas as especialidades odontológicas, podendo ter bons resultados⁶. Devido à natureza localizada e não invasiva, é improvável que ocorra com a TFD os efeitos colaterais associados a muitos antimicrobianos. Além disso, a atividade bactericida da TFD é pelo oxigênio *singlet* e outros radicais reativos como a hidroxila, que afetam uma variedade de células-alvo¹³.

A TFD utiliza fotossensibilizadores que são principalmente derivados de hematoporfirina, fenotiazínicos como azul de toluidina e azul de metileno, cianina e agentes fitoterápicos. Os corantes azul de metileno, azul de toluidina e laranja de acridina são fotossensibilizantes potentes¹⁴, destacando-se o azul de toluidina como o fotossensibilizador mais amplamente testado¹⁵.

A TFD não necessita de anestesia e pode destruir bactérias em um curto período de tempo (< 60 segun-

dos), além de evitar danos aos tecidos adjacentes do hospedeiro¹⁶. Em especial, na periodontia, pode-se conseguir forte efeito bactericida contra patógenos periodontais, desintoxicação e atingir locais de difícil instrumentação mecânica convencional¹⁷. Ainda há evidências da TFD na capacidade de reduzir as cargas microbianas subgingivais, além do alcançado somente pela RAR, com diminuição da profundidade de sondagem e ganho do nível de inserção clínica no tratamento da periodontite crônica^{4,18}, na redução da realização de retalhos periodontais para acesso às bolsas profundas, o que pode aumentar o conforto do paciente e diminuir o tempo de tratamento¹⁶, na melhoria nos processos de cicatrização, controle da dor pós-operatória e pós-tratamento de hipersensibilidade dentária¹⁹.

Em um estudo *in vitro*²⁰ foi demonstrado que o *laser* de baixa potência pode estimular a proliferação de fibroblastos. Outra pesquisa²¹ evidenciou que os pacientes que se submeteram ao tratamento periodontal convencional em associação com o uso da TFD obtiveram melhores resultados quanto à epitelização tecidual.

Sobre a manutenção de pacientes, observou-se que o retratamento em sítios com profundidade de sondagem residual (> 4 mm) a TFD garantiu apenas redução da profundidade de sondagem e discreto ganho de inserção²². Já um estudo avaliou os efeitos clínicos e microbiológicos da PDT como coadjuvante em tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes em manutenção periodontal, comparando no início, 3 meses e 6 meses²³. Ambos os tratamentos resultaram em significativa redução da profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica.

Em estudo *in vivo*¹⁴ foi demonstrado que os fotossensibilizadores letais de patógenos periodontais agem no biofilme sem promoção de danos tóxicos ao tecido normal. Assim, a PDT pode se tornar um procedimento anti-infeccioso de sucesso e estar associado com a terapia convencional no tratamento das doenças periodontais²⁵. Contudo, outras pesquisas^{23,26} não encontraram diferença significativa entre a aplicação da terapia fotodinâmica, quer como monoterapia ou adjuvante à RAR.

Efeitos da TFD sobre a microbiota periodontopatogênica

As bactérias gram-positivas são suscetíveis à inativação fotodinâmica, mas as gram-negativas são significativamente resistentes a muitos fotossensibilizadores usados na TFD, devido à complexidade da membrana externa, que contém lipoproteínas e lipopolissacarídeos²⁷.

Uma pesquisa²⁸ demonstrou a eficácia da TFD na redução de 99% de *Porphyromonas gingivalis*, o principal patógeno presente na doença periodontal.

Em paciente com periodontite crônica generalizada ocorreu eliminação de bactérias *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e redução de sinais clínicos inflamatórios e profundidade de sondagem após aplicação da TFD²⁹, além da diminuição da quantidade de *F. nucleatum* após a TFD associada à RAR³⁰.

A TFD reduziu a presença de *A. actinomycetem-*

comitans significativamente em relação à RAR. Por outro lado, a RAR foi mais eficiente do que TFD na redução da presença de patógenos periodontais do complexo vermelho (*P. gingivalis*, *T. denticola* e *T. forsythia*). Estes resultados indicam que TFD e RAR afetam bactérias de diferentes espécies. Observou-se também que a cicatrização pós-operatória não apresentou intercorrências durante todo o período do estudo, o que indica que o tratamento periodontal não cirúrgico associado à TFD é bem tolerado pelos pacientes. Complicações como abscessos ou infecções não foram observadas ao longo do estudo³¹.

Uma redução bacteriana de 95,9% foi notada com o uso da TFD, em comparação com os 81,2% de diminuição de micro-organismos da terapia periodontal convencional. Já a terapia fotodinâmica aplicada após a raspagem e alisamento radicular mostrou um aumento de 14,66% na redução microbiana em bolsas periodontais, contudo não mostrou benefício significativo em termos de desfecho clínico. Assim, o uso da terapia fotodinâmica é possível como coadjuvante à RAR, com o objetivo de controle microbiano periodontal e menor uso de antibióticos³².

Uso da TFD associada ou não com raspagem e alisamento radicular

A TFD como um tratamento independente ou como coadjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico não se mostrou superior ao controle somente com RAR. Portanto, o uso rotineiro de TFD para o manejo clínico de periodontite ainda não pode ser recomendado, pois outros estudos clínicos são necessários para uma avaliação adequada desta terapia^{32,34}.

Um estudo³⁵ avaliou a TFD isolada e associada com raspagem e alisamento radicular mostrando resultados clínicos semelhantes em relação à redução de sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, ganhos em nível de inserção clínica, o que sugere um potencial efeito clínico da TFD.

Entretanto, é sugerido que o tratamento deve ser realizado repetidamente durante as primeiras semanas de cura para aumentar o efeito antimicrobiano³¹. Essa afirmação pode ser comprovada em outros trabalhos^{32,36}.

Pacientes com periodontite crônica, com média de profundidade de sondagem >5mm) receberam uma única aplicação de TFD que levou à redução significativamente maior nos sítios de sangramento à sondagem em relação ao procedimento de RAR isolado, embora não tenha revelado qualquer mudança significativa quanto às espécies periodontopatogênicas³⁶.

Não houve diferenças significativas na profundidade de sondagem ou nível de inserção clínica entre o procedimento de RAR isolado ou associado à sessão única de TFD em pacientes com periodontite crônica. A TFD como uma terapia coadjuvante proporcionou reduções significativas em alguns dos principais patógenos periodontais examinados, mas não mostrou benefício significativo em termos de desfecho clínico³².

Diante das controvérsias, não há evidências suficientes para a indicação do uso rotineiro da TFD na prática geral. Muitas perguntas precisam ser respondidas para que este método seja provado como coadjuvante à RAR⁸.

Discussão

Os *lasers* de baixa potência podem promover um forte efeito bactericida contra patógenos periodontais e atingir locais de difícil instrumentação mecânica convencional. Dentre eles, a terapia fotodinâmica – TFD, (*Photodynamic Therapy* - PDT) pode ser considerada uma das modalidades coadjuvantes ao tratamento periodontal não cirúrgico¹⁷.

Observou-se que nenhum método substitui a raspagem e alisamento radicular (RAR), assim sugere-se o uso da TFD como coadjuvante para promover maior conforto ao paciente em locais de difícil acesso onde há limitações, tais como furcas, concavidades radiculares e bolsas muito profundas. Foi possível constatar em alguns trabalhos, a redução de sinais clínicos de inflamação como profundidade de sondagem, sangramento à sondagem e ganho no nível de inserção clínica, além de um efeito anti-inflamatório e cicatrizante dos *lasers* de baixa potência quando houve associação da TFD à RAR^{19,21,25,37}.

A TFD parece melhorar os sinais clínicos e reduzir o número de patógenos periodontais, sugerindo uma associação benéfica entre esta terapia e a RAR. A TFD sozinha não consegue obter resultados satisfatórios, assim quando usada como coadjuvante da RAR, obtém efeitos sinérgicos, pois atingem bactérias de diferentes espécies e melhores resultados clínicos^{23,30,31,33,37,38}.

A TFD isolada ou a associada à RAR pode apresentar resultados clínicos semelhantes como redução de sangramento e da profundidade de sondagem e ganhos no nível de inserção clínica, sugerindo um potencial efeito clínico da TFD^{9,29,35,39}. No entanto, a TFD utilizada como um tratamento independente ou como coadjuvante à RAR não se mostrou superior ao controle da RAR isolada³⁴.

Em relação aos resultados clínicos, não foi observada uma redução significativa de sinais de inflamação entre RAR isolada e grupos de RAR associada à TFD, pois as evidências disponíveis não mostraram qualquer aumento no teor e na síntese de colágeno após o uso da TFD⁴⁰. Contudo, há indicação de que a TFD pode influenciar positivamente na reparação de tecidos, tais como a aceleração da desinflamação, redução do tamanho da ferida, o tempo de cura e a síntese de colágeno⁴¹, concordando com outros autores^{21,25} que concluíram que a TFD pode ser ajustada para reduzir significativamente a dor inflamatória aguda no cenário clínico, a fim de ser reconhecido como um procedimento anti-infeccioso de sucesso quando associado com a RAR. Uma pesquisa observou a necessidade de mais ensaios clínicos com doses adequadas de *laser* de baixa potência para estimar a magnitude do seu efeito em dor aguda, uma vez que altas doses seriam eficazes para o alívio da dor, mas causaria uma *overdose*²⁵.

Parece plausível mencionar que a TFD não necessita de anestesia, destrói bactérias em um curto período de tempo (< 60 segundos) e evita danos aos tecidos adjacentes do hospedeiro¹⁶.

Geralmente, é sugerido que o tratamento seja realizado repetidamente durante as primeiras semanas de cura para aumentar o efeito antimicrobiano. No entanto, estudos^{31,42} utilizando uma única sessão de

TFD concluíram que a TFD como uma terapia coadjuvante reduziu alguns dos principais patógenos periodontais, mas não mostrou benefício significativo em termos de desfecho clínico. Uma única aplicação de TFD também promoveu uma diminuição nos sítios de sangramento, mas sem mudança significativa quanto aos patógenos periodontais³⁶. Assim, a aplicação repetida de TFD parece ser necessária para garantir o sucesso clínico e microbiológico⁴³.

Estudo *in vitro*⁴⁴ demonstrou que o uso de fotossensibilizadores foi capaz de promover reduções significativas nos níveis de bactérias orais. O mesmo foi observado quando um fotossensibilizador fenotiazina foi associado com *laser* de baixa intensidade²⁸. Porém, apesar das bactérias gram-positivas serem suscetíveis à inativação fotodinâmica, as gram-negativas são significativamente resistentes a muitos fotossensibilizadores usados em TFD²⁷.

Como um coadjuvante no tratamento não cirúrgico da periodontite, a TFD serve para reduzir os sinais de inflamação e infecção microbiana sem quaisquer

efeitos nocivos sobre os tecidos periodontais adjacentes. Porém, isoladamente, não existem evidências definitivas de sua eficácia⁴⁵. Por conseguinte, a terapia periodontal não cirúrgica convencional ainda é a modalidade efetiva para o tratamento da periodontite⁴².

A TFD serve de alternativa como coadjuvante à RAR, devido à sua natureza localizada e não invasiva, e por não ter os efeitos colaterais nem o desenvolvimento de resistência associados a muitos antimicrobianos¹³.

Desse modo, antes da aceitação mais ampla da TFD, a realização de novos estudos, controlados e randomizados, é necessária para concretizar sua eficácia na terapia periodontal não cirúrgica, além de obter uma melhor compreensão sobre o assunto e, consequentemente, introduzi-lo na realidade clínica^{38,46}.

Diante do exposto, pode-se concluir que o procedimento de raspagem e alisamento radicular é indispensável para o tratamento da doença periodontal e que a terapia fotodinâmica pode se tornar um potencial coadjuvante a esse tratamento.

Referências

- Rodrigues RM, Gonçalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *J Clin Periodontol*, 2004; 31(6): 420-427.
- Carvalho LH, D'Avila GB, Leão A, Haffajee AD, Socransky SS, Feres, M. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian population. I - Clinical Results. *J Clin Periodontol*, 2004; 31(12): 1070-1076.
- Colombo APV, Teles RP, Torres MC, Rosalém W, Mendes MC, Souto RM, *et al*. Effects of non-surgical mechanical therapy on the subgingival microbiota of Brazilians with untreated chronic periodontitis: 9-month results. *J Periodontol*, 2005; 76(5): 778-784.
- Kamma JJ, Vasdekis VGS, Romanos GE. The effect of diode laser (980 nm) treatment on aggressive periodontitis: evaluation of microbial and clinical parameters. *Photomed Laser Surg*, 2009; 27(1): 11-19.
- Merli LA, Santos MT, Genovese WJ, Faloppa F. Effect of low intensity laser irradiation on the process of bone repair. *Photomed Laser Surg*, 2005; 23(2): 212-215.
- Henriques ACG, Maia AMA, Cimões R, Castro JFL. A laserterapia na odontologia: propriedades, indicações e aspectos atuais. *Odontol Clín Cient*, 2008; 7(3): 197-200.
- Perussi JR. Inativação Fotodinâmica de Microrganismos. *Quim Nova*, 2007; 30(4): 988-994.
- Meisela T, Kocherb P. Photodynamic therapy for periodontal diseases: State of the art. *J Photochem Photobiol B*, 2005; 79(2): 159-170.
- Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol*, 2008; 35(8): 29-44.
- Almeida JM, Garcia VG, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJH, Macarini VC. Terapia fotodinâmica: uma opção na terapia periodontal. *Arq Odontol*, 2006; 42(3): 199-210.
- Slots J. Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy. *J Periodontol Res*, 2002; 37(5): 389-398.
- Ryder MI. An update on HIV and periodontal disease. *J Periodontol*, 2002; 73(9): 1071-1078.
- Street CN, Pedigo LA, Loebel NG. Energy dose parameters affect antimicrobial photodynamic therapy-mediated eradication of periopathogenic biofilm and planktonic cultures. *Photomed Laser Surg*, 2010; 28(1): 61-66.
- Sigusch BW, Pfitzner A, Albrecht V, Glockmann E. Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model. *J Periodontol*, 2005; 76(7): 1100-1105.
- De Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB Jr, Taba M Jr. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol*, 2007; 78(6): 965-973.
- Malik R, Manocha A, Suresh DK. Photodynamic therapy - A strategic review. *Indian J Dent Res*, 2010; 21(2): 285-291.
- Sennhenn-Kirchner S, Klaue S, Wolff N, Mergeryan H, Borg von Zepelin M, Jacobs HG. Decontamination of rough titanium surfaces with diode lasers: microbiological findings on in vivo grown biofilms. *Clin Oral Implants Res*, 2007; 18(1): 126-132.
- Crespi R, Cappare P, Toscanelli I, Gherlone E, Romanos GE. Effects of Er: YAG laser compared to ultrasonic scaler in periodontal treatment: a 2-year follow-up split-mouth clinical study. *J Periodontol*, 2007; 78(7): 1195-1200.
- Aranha AC, Pimenta LA, Marchi GM. Clinical evaluation of desensitizing treatments for cervical dentin hypersensitivity. *Braz Oral Res*, 2009; 23(3): 333-339.
- Azevedo LH, de Paula Eduardo F, Moreira MS, de Paula Eduardo C, Marques MM. Influence of different power densities of LILT on cultured human fibroblast growth: a pilot study. *Lasers Med Sci*, 2006; 21(2): 86-89.

21. Azevedo LH, de Paula Eduardo F, Moreira MS, de Paula Eduardo C, Marques MM. Influence of different power densities of LILT on cultured human fibroblast growth: a pilot study. *Lasers Med Sci*, 2006; 21(2): 86-89.
22. Tomasi C, Schander K, Dahlén G, Wennström JL. Short-term clinical and microbiologic effects of pocket debridement with an Er: YAG laser during periodontal maintenance. *J Periodontol*, 2006; 77(1): 111-118.
23. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rössler R, Gutknecht N, Sculean A. Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*, 2009; 24(5): 681-688.
24. Campos GN, Pimentel SP, Ribeiro FV, Casarin RC, Cirano FR, Saraceni CH, Casati MZ. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*, 2013; 28(1): 317-324.
25. Eduardo CP, Freitas PM, Oliveira ME, Aranha ACC, Ramalho KM, Simões A, *et al.* Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. *Lasers Med Sci*, 2010; 25(6): 781-792.
26. De Micheli G, de Andrade AKP, Alves VTE, Seto M, Pannuti CM, Cai S. Efficacy of high intensity diode laser as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*, 2011; 26(1): 43-48.
27. Usacheva MN, Teichert MC, Biel MA. Comparison of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms. *Lasers Surg Med*, 2001; 29(2): 165-173.
28. Wilson M. Lethal photosensitization of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochem Photobiol Sci*, 2004; 3(5): 412-418.
29. Sigusch BW, Völpel A, Pfister W. Efficacy of photodynamic therapy on clinical signs of inflammation of the periodontium and the detection of periodontopathogenic bacteria species. A case report. *Parodontologie*, 2007; 18(3): 229-238.
30. Demmer RT, Papapanou PN, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. *J Clin Periodontol*, 2008; 35(6): 479-486.
31. Novaes-Junior AB, Schwartz-Filho HO, Oliveira RR, Feres M, Sato S, Figueiredo LC. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: microbiological profile. *Lasers Med Sci*, 2012; 27(2): 389-395.
32. Theodoro LH, Silva SP, Pires JR, Soares GHG, Pontes AEF, Zuza EP, *et al.* Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6-month follow-up. *Lasers Med Sci*, 2012; 27(4): 687-693.
33. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol*, 2012; 39(10): 962-970.
34. Azarpazhooh A, Shah PS, Tennebaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: A systemic review and meta-analysis. *J Periodontol*, 2010; 81(1): 4-14.
35. Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes Jr AB, Taba Jr M. Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Study. *J Periodontol*, 2007; 78(6): 965-973.
36. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rössler R, *et al.* Photodynamic therapy as adjunct non-surgical periodontal treatment. A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, 2008; 79(9): 1638-1644.
37. Pinheiro AL, Gerbi MEM, Assis Junior LF, Ponzi EAC, Marques AM, Carvalho CM, *et al.* Bone repair following bone grafting hydroxyapatite guided bone regeneration and infra-red laser photobiomodulation: a histological study in a rodent model. *Lasers Med Sci*, 2009; 24(2): 234-240.
38. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2013; 40(5): 514-526.
39. Berakdar M, Callaway A, Eddin MF, Ross A, Willershausen B. Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. *Head Face Med*, 2012; 8(12): 1-6.
40. Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med*, 2004; 34(3): 260-265.
41. Woodruff LD, Bounkeo JM, Brannon WM, Dawes KD, Barham CD, Waddell DL, *et al.* The efficacy of laser therapy in wound repair: a meta-analysis of the literature. *Photomed Laser Surg*, 2004; 22(3): 241-247.
42. Thomas M, Shafer K. Insufficient evidence that pulsed Nd: YAG laser treatment is superior to conventional nonsurgical therapy in the treatment of periodontal disease. *J Am Dent Assoc*, 2011; 142(2): 194-195.
43. Sigusch BW, Engelbrecht M, Völpel A, Holletschke A, Pfister W, Schütze J. Full-mouth antimicrobial photodynamic therapy in *Fusobacterium nucleatum*-infected periodontitis patients. *J Periodontol*, 2010; 81(7): 975-981.
44. Chan Y, Lai CH. Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy. *Lasers Med Sci*, 2003; 18(1): 51-55.
45. Qin YL, Luan XL, Bi LJ, Sheng YQ, Zhou CN, Zhang ZG. Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats. *J Periodontol Res*, 2008; 43(2): 162-167.
46. Gursoy H, Ozcakil-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig*, 2013; 17(4): 1113-1125.