

UNIVERSIDADE PAULISTA

**EFEITO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM BOLSAS
RESIDUAIS DE DENTES UNIRRADICULARES
EM PACIENTES COM PERIODONTITE AGRESSIVA
GENERALIZADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

VANESSA HAGUIHARA LUCHESI

SÃO PAULO

2019

UNIVERSIDADE PAULISTA

**EFEITO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM BOLSAS
RESIDUAIS DE DENTES UNIRRADICULARES
EM PACIENTES COM PERIODONTITE AGRESSIVA
GENERALIZADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Peres Pimentel

VANESSA HAGUIHARA LUCHESI

SÃO PAULO

2019

Luchesi, Vanessa Haguihara.

Efeito da terapia fotodinâmica em bolsas residuais de dentes unirradiculares em pacientes com periodontite agressiva generalizada : ensaio clínico randomizado controlado / Vanessa Haguihara Luchesi. - 2019.

15 f. : il.

Tese de Doutorado apresentada Programa de Pós-Graduação em Odontologia, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Periodontia.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Suzana Peres Pimentel.

1. Terapia fotodinâmica. 2. Bolsas periodontais residuais. 3. Periodontite agressiva. I. Pimentel, Suzana Peres (orientadora). II. Título.

VANESSA HAGUIHARA LUCHESI

**EFEITO DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM BOLSAS
RESIDUAIS DE DENTES UNIRRADICULARES
EM PACIENTES COM PERIODONTITE AGRESSIVA
GENERALIZADA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP, para obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

_____/_____
Profa. Dra. Fernanda Vieira Ribeiro
Universidade Paulista – UNIP

_____/_____
Profa. Dra. Magda Feres Figueiredo
Universidade de Guarulhos – UNG

_____/_____
Prof. Dr. Marcio Zaffalon Casati
Universidade Paulista – UNIP

_____/_____
Prof. Dr. Renato Vieira Casarin Correia
Universidade de Campinas – UNICAMP

_____/_____
Profa. Dra. Suzana Peres Pimentel
Universidade Paulista – UNIP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Emiko e Hélio, por terem me acompanhado nessa jornada, me incentivando e me apoiando, principalmente nos momentos de incertezas. Sempre pude contar com palavras de carinho e amor para seguir em frente, com o ombro amigo para chorar e abraços e risadas para comemorar. Se sou quem sou hoje, devo tudo a vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Universo, por ser tão maravilhoso comigo, por ter me presenteado com uma família que a princípio parecia ser bem convencional e conservadora, mas que ao longo dos anos foi mostrando que de convencional e conservadora não tem nada, e é isso o que a torna tão maravilhosa e única. Dentro das adversidades e das nossas diferenças, estamos evoluindo como indivíduos e como família, nos tornando cada vez mais fortes para enfrentar com muito amor e respeito os obstáculos que nos são apresentados.

Agradeço aos meus pais, Emiko e Hélio, por serem tão incríveis comigo e com a minha irmã. Vocês sempre buscaram com muito suor nos proporcionar o melhor, nos lembrando sempre de manter os pés no chão, respeitar a si mesmo e o próximo, buscar sempre o caminho da verdade, do bem e do bom, e sempre fazer as coisas com amor e dedicação. Eu amo vocês incondicionalmente. Obrigada por serem exatamente como são, sem tirar e nem por.

À minha irmã Alessandra, que divide comigo todos os momentos comigo, sem exceção. Escolheria você mil vezes para caminhar lado a lado na vida. A distância geográfica não muda em nada nossa parceria e nosso amor. Gostaria que todos pudessem ter isso que temos: cumplicidade (minha *partner in crime*). Te amo muito, minha Limanzinha.

Fê, obrigada por ser tão maravilhoso comigo. Você chegou em um momento de grandes mudanças na minha vida e eu soube no momento em que te conheci que você era meu presente do Universo. Obrigada por me trazer luz e carinho, por querer compartilhar a vida e sua família comigo, por ser sempre muito atencioso e preocupado com meu bem-estar. Um agradecimento especial por me ajudar nesse trabalho, fazendo as planilhas mais incríveis e me ajudando a tabular os dados da pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 1617479 a qual agradeço pela bolsa de estudos disponibilizada durante todo programa, tornando meu doutorado possível.

Agradeço a todos os professores da equipe de Periodontia, Marcio, Suzana, Fabiano, Fernanda, Mônica e Renato, por todos os ensinamentos durante todos esses anos. Vocês são exemplo de equipe, pois ninguém precisa brilhar mais que ninguém para ser notado, mostram

sempre que todos são peças importantes para fazer a máquina funcionar. Tenho vocês como amigos, minha família também. Guardo um amor enorme por cada um de vocês.

Su, minha orientadora e mentora, obrigada por sempre me escolher, por confiar no meu trabalho e trazer mais praticidade e menos “mimimi” para minha vida, tanto pessoal como profissional. Você traz leveza e muita paixão pela profissão, é muito humana e sensível aos problemas dos outros e tenta sempre ajudar de alguma forma. Que sorte a nossa por poder conviver com você.

Um agradecimento mais que especial à minha amiga, professora e coorientadora Mônica. Não tenho nem palavras para agradecer por toda ajuda, todo carinho, atenção e paciência que teve comigo durante esses anos. Você é incrível em tudo o que faz, tenho você como exemplo de dedicação e amor, não só na profissão como na vida pessoal. Obrigada pela amizade linda que construímos.

À minha amiga e parceira dessa pesquisa Denise, obrigada pela amizade, por me fazer rir tantas vezes, por dividir emoções e choros outras tantas vezes, por fazer meus dias mais leves e alegres. Você leva luz aonde vai e foi essencial para que este trabalho fosse realizado.

Agradeço às minhas amigas Ana Paula e Bruna, por toda alegria, almoços, jantares e conversas. Sem vocês minhas quintas e sextas não seriam as mesmas.

Agradeço à Paula e ao Edson, pela companhia de todas as quintas, por me ajudarem com o transporte dos materiais na clínica, pelo carinho e pela amizade.

Obrigada aos alunos do estágio, que nos ajudaram no preparo de boca dos nossos pacientes.

Aos nossos pacientes queridos, que nos acompanharam firmemente até o final da pesquisa. Sem vocês este trabalho não teria se concretizado.

Obrigada a todos os funcionários da clínica, que nos deram todo suporte para que os atendimentos fossem possíveis. E à Juliana, da secretaria de pós-graduação, pela paciência e assistência durante todos esses anos.

Epígrafe

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein)

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito da aplicação única de terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento de bolsas residuais em dentes unirradiculares de pacientes com Periodontite Agressiva Generalizada (PAG). Um ensaio clínico controlado duplo-cego, randomizado e boca dividida foi conduzido em indivíduos com PAG em terapia periodontal de suporte que apresentassem pelo menos quatro bolsas residuais, uma em cada arco [profundidade da bolsa de sondagem (PS) ≥ 5 mm com sangramento à sondagem (SS)] em dentes unirradiculares. Os sítios selecionados foram designados para receber: (1) PDT - terapia fotodinâmica, (2) RAR + PDT – raspagem e alisamento radicular + PDT, (3) RAR e (4) TC – terapia cirúrgica. Os parâmetros clínicos, microbiológicos e imunoinflamatórios foram avaliados no início do estudo (baseline) 3, 6 e 12 meses após as terapias. Os parâmetros clínicos melhoraram significativamente após todas as terapias ($p < 0,05$), exceto a TC, que não reduziu o NICR ($p < 0,05$) e apresentou maiores valores de PMG ao longo do tempo, comparado ao baseline ($p < 0,05$). A TC apresentou maior NICR que a RAR no tempo de 3 meses ($p > 0,05$). As análises microbiológicas não demonstraram diferenças entre os grupos ($p > 0,05$). PDT (como monoterapia ou associada a RAR) modulou positivamente os níveis de IL-10 aos 6 meses de acompanhamento em comparação com o grupo RAR ($p < 0,05$). A associação de PDT e RAR também aumentou os níveis de IL-4 no período de 12 meses em comparação com PDT isolada e RAR ($p < 0,05$). Além disso, a PDT reduziu os níveis de TNF- α e IL-6 aos 12 meses em comparação com a TC ($p < 0,05$). Pode-se concluir que a PDT, como monoterapia ou adjuvante ao debridamento mecânico, não demonstrou benefícios clínicos adicionais para bolsas residuais em dentes unirradiculares de pacientes com PAG. No entanto, a PDT como monoterapia pode ser empregada como uma abordagem terapêutica alternativa e não invasiva para o tratamento de bolsas residuais em pacientes com PAG, com efeito modulador em importantes níveis de citocinas.

Palavras-chave: Terapia fotodinâmica. Bolsas periodontais residuais. Periodontite agressiva.

ABSTRACT

This study aimed at evaluating the effect of a single photodynamic therapy (PDT) episode in the treatment of residual pockets in single-rooted teeth of generalized aggressive (GAP) patients. A double-blind, split-mouth, randomized controlled clinical trial was conducted in GAP subjects presenting at least four residual pockets, one in each arch [probing pocket depth (PPD) ≥ 5 mm with bleeding on probing (BoP)] in single rooted teeth in supportive periodontal therapy. The selected sites were assigned to receive: (1) PDT – photodynamic therapy, (2) SRP+PDT – scaling ad root planning + PDT, (3) SRP and (4) OFD – open-flap debridement. Clinical, microbiological and immune-inflammatory parameters were assessed at baseline, 3-, 6- and 12-months post-therapies. Clinical parameters improved significantly after all therapies ($p<0.05$), except OFD, which did not reduce RCAL ($p<0.05$) and had higher values of PMG throughout the time, compared to baseline ($p<0.05$). OFD presented higher RCAL than SRP, at 3-months time-point ($p>0.05$). Microbiological analyzes failed to demonstrate differences among the groups ($p>0.05$). PDT (as monotherapy or associated to SRP) positively modulated the levels of IL-10 at 6 months follow-up compared do SRP ($p<0.05$). The association of PDT and SRP also enhanced the levels of IL-4 at twelve-months period compared to PDT alone and SRP ($p<0.05$). Moreover, PDT reduced the levels of TNF- α and IL-6 at 12-months compared to OFD ($p<0.05$). It may be concluded that PDT, as monotherapy or adjunctive to mechanical debridement did not demonstrated additional clinical benefits for residual pockets in single-rooted teeth of GAP patients. However, PDT as monotherapy may be employed as an alternative and non-invasive therapeutic approach to treat residual pockets in GAP patients, with modulatory effect in important cytokine levels.

Keywords: Photodynamic Therapy. Periodontal residual pocket. Generalized aggressive periodontitis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	CONCLUSÃO.....	12
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	13

1 INTRODUÇÃO

O tratamento da periodontite agressiva é um desafio clínico devido à fraca resposta clínica, considerando a redução na profundidade de sondagem e o ganho no nível de inserção clínica (Hughes et al., 2006; Purucker et al., 2001; Sigusch et al., 2001). Alguns autores relatam a ocorrência de bolsas residuais mesmo quando a terapia antimicrobiana está associada ao tratamento não cirúrgico periodontal (10,7% e 6,4% relatados por Casarin et al., 2013 e Mestnik et al., 2012, respectivamente). A baixa resposta a essas terapias pode ocorrer em decorrência da elevada quantidade de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e *Porphyromonas gingivalis* (Pg) (Cortelli et al., 2005; Gajardo et al., 2005; Casarin et al., 2010), que levam à alteração na resposta imunoinflamatória do hospedeiro, com elevação de citocinas pró-inflamatórias, como CCL28, IL-8, IL-1IL-β, IL-17 e TNF-α (Ertugrul et al., 2013; e Bastos et al., 2008; Duarte et al., 2010) e redução dos níveis de IL-10 (citocina anti-inflamatória) (Casarin et al., 2010). Além disso, a periodontite agressiva é frequentemente associada ao elevado número de PMNs e à disfunção neutrofílica (adesão, quimiotaxia, geração de superóxido, fagocitose e atividade bactericida) (Liu et al., 2001; Meng et al., 2007).

Assim, alternativas terapêuticas têm sido estudadas com o objetivo de eliminar os patógenos remanescentes e reparar o equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios. Evidências mostram que a aplicação de lasers associados ao uso de fotossensibilizadores, processo conhecido como Terapia Fotodinâmica ou PDT (Terapia Fotodinâmica), pode ser indicada como uma importante abordagem terapêutica quando associada à terapia mecânica (de Oliveira et al., 2009; Moreira et al., 2015; Chatzopoulos & Doufexi, 2016) ou aplicada como monoterapia para o tratamento de periodontite agressiva (de Oliveira et al., 2007).

O mecanismo da PDT baseia-se na aplicação de um fotossensibilizador, que se ligará à parede bacteriana, atraindo para si a luz do laser no momento da irradiação e levando, dessa forma, à ação antimicrobiana dessa terapia (Wilson et al., 1992; Sharkey et al., 1993). Assim, quando as bactérias coradas com o fotossensibilizador são irradiadas por uma luz de comprimento de onda complementar, a absorção de fótons ocorre pelo corante, que é convertido em um estado excitado caracterizado pela passagem de elétrons para níveis mais altos de energia. Desta forma, a energia é transferida para as moléculas vizinhas, promovendo

a formação de moléculas reativas que podem causar a morte bacteriana (Wilson et al., 2009; Cobb et al., 2009).

A terapia fotodinâmica pode reduzir os níveis de importantes periodontopatógenos, como *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, e pode fornecer benefícios imunológicos para o tratamento da doença periodontal (Wilson et al., 1992; Hass et al., 1997; Pfitzner et al., 2004; Sigusch et al., 2005; Novaes Jr et al., 2012; Kolbe et al., 2014; Corrêa et al., 2015; Moreira et al., 2015). Além disso, a PDT apresenta resultados clínicos similares ao tratamento periodontal não cirúrgico da periodontite agressiva quando usada como monoterapia (de Oliveira et al., 2007). Neste contexto, a PDT pode ser uma alternativa na redução de *A.a* e *P.g* em bolsas residuais de pacientes com periodontite agressiva, bem como pode exercer um efeito modulador nos mediadores da inflamação tecidual e, consequentemente, ter um efeito protetor sobre os tecidos de suporte.

Para o conhecimento do autor, não há informações disponíveis na literatura sobre o papel da PDT no tratamento de bolsas periodontais residuais em pacientes com periodontite agressiva. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos clínicos, microbiológicos, imunoinflamatórios e centrados no paciente de uma única aplicação de terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento de bolsas residuais em dentes unirradiculares de pacientes com periodontite agressiva generalizada (PAG).

2 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que, mesmo com a falta de melhorias clínicas e microbiológicas adicionais, a PDT como monoterapia pode ser empregada como uma abordagem terapêutica alternativa e não invasiva no tratamento de bolsas residuais em pacientes com periodontite agressiva, com efeito modulador em importantes níveis de citocinas. Consequentemente, pode ser considerado um conceito terapêutico efetivo para pacientes que apresentam resposta imunológica alterada, como os pacientes com PAG.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

- Bastos MF, Lima JA, Vieira PM, Mestnik MJ, Faveri M, Duarte PM. TNF-alpha and IL-4 levels in generalized aggressive periodontitis subjects. *Oral Dis.* 2009; 15(1): 82-87.
- Casarín RC, Peloso Ribeiro ED, Sallum EA, Nociti FH Jr, Gonçalves RB, Casati MZ. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. *J Periodontol.* 2012; 83(8):988-998.
- Casarín RC, Ribeiro Edel P, Mariano FS, Nociti FH Jr., Casati MZ, Gonçalves RB. Levels of Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, inflammatory cytokines and species-specific immunoglobulin G in generalized aggressive and chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2010; 45(5):635-642.
- Chatzopoulos GS, Doufexi AE. Photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016; 21(2): e192-200.
- Cobb CM, Low SB, Coluzzi DJ. Lasers and the treatment of chronic periodontitis. *Dent Clin North Am.* 2010; 54(1):35-53.
- Corrêa MG, Oliveira DH, Saraceni CH, Ribeiro FV, Pimentel SP, Cirano FR et al. Short-term microbiological effects of photodynamic therapy in non-surgical periodontal treatment of residual pockets: A split-mouth RCT. *Lasers Surg Med.* 2015; 48(10):944-950.
- Cortelli JR, Cortelli SC, Jordan S, Haraszthy VI, Zambon JJ. Prevalence of periodontal pathogens in Brazilians with aggressive and chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(8): 860–866.
- de Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Garlet GP, de Souza RF, Taba M, et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol.* 2009; 80(1):98-105.
- Duarte PM, da Rocha M, Sampaio E, Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, et al. Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol.* 2010; 81(7): 1056-1063.
- Ertugrul AS, Sahin H, Dikilitas A, Alpaslan N, Bozoglan A. Comparison of CCL28, interleukin-8, interleukin-1 β and tumor necrosis factor-alpha in subjects with gingivitis, chronic periodontitis and generalized aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013; 48(1):44-51.

Gajardo M, Silva N, Gómez L, León R, Parra B, Contreras A, et al. Prevalence of periodontopathic bacteria in aggressive periodontitis patients in a Chilean population. *J Periodontol.* 2005; 76(2):289-94.

Haas R, Dörtnedal O, Mensdorff-Pouilly N, Mailath G. Elimination of bacteria on different implant surfaces through photosensitization and soft laser. *Clin Oral Implants Res.* 1997; 8(4):249-254.

Hughes FJ, Syed M, Koshy B, Bostanci N, McKay IJ, Curtis MA, et al. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *J Clin Periodontol.* 2006; 33(9): 671-676.

Kolbe MF, Ribeiro FV, Luchesi VH, Casarin RC, Sallum EA, Nociti FH Jr, Ambrosano GM, Cirano FR, Pimentel SP, Casati MZ. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014; 85(8):e277-286.

Liu RK, Cao CF, Meng HX, Gao Y. Polymorphonuclear neutrophils and their mediators in gingival tissues from generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72(11):1545-1553.

Meng H, Xu L, Li Q, Han J, Zhao Y. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontology 2000.* 2007; 43:133-159.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, et al. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(10):955-961.

Moreira AL, Novaes AB, Grisi MF, Taba M, Souza SL, Palioto DB, de Oliveira PG, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a split-mouth randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2015; 86(3):376-386.

Novaes Jr AB, Schwarts-Filho HO, de 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.

Pfitzner A, Sigusch BW, Albrecht V, Glockmann E. Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *J Periodontol.* 2004;75(10):1343-1349.

Purucker P, Mertes H, Goodson JM, Bernimoulin JP. Local versus systemic adjunctive antibiotic therapy in 28 patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72(9): 1241-1245.

Sharkey SM, Wilson BC, Moorehead R, Singh G. Mitochondrial alterations in photodynamic therapy-resistant cells. *Cancer Res.* 1993; 53(20):4994-4999.

Sigusch B, Beier M, Klinger G, Pfister W, Glockmann E. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol.* 2001; 72(3): 275-283.

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.

Wilson ME, Hamilton RG. Immunoglobulin G subclass response of localized juvenile periodontitis patients to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1992; 60(5):1806-1812.