

A utilização de lasers de baixa intensidade no tratamento não cirúrgico da periodontite

Uma revisão integrativa

Abdallah NACIME

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 27 de maio de 2022



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



Abdallah NACIME

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

A utilização de lasers de baixa intensidade no tratamento não cirúrgico da periodontite

Uma revisão integrativa

Trabalho realizado sob a Orientação da Professora Doutora Filomena da Glória Alves Barros Salazar



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Agradecimentos

À Professora Doutora Filomena Salazar, orientadora da tese, agradeço a confiança, a dedicação contínua para a qualidade da nossa formação em periodontologia e para a disponibilidade demonstrada nos momentos cruciais.

Um agradecimento especial à Professora Ana Sofia de Abreu Fernandes Vinhas, pela riqueza dos seus ensinamentos, paciência e pela sua disponibilidade e dedicação durante a elaboração deste trabalho.

A todos os professores que participaram na minha vida académica, pela transmissão da experiência e pela partilha de conhecimentos.

À Direção do Instituto Superior de Ciências da Saúde - Norte e ao diretor do curso de Medicina Dentária, Professor Joaquim Moreira, pelo apoio institucional.

Aos meus colegas de mestrado integrado, pelo acompanhamento ao longo deste percurso académico e pelas experiências partilhadas.

A todos que irão ler estas palavras, meu sincero e profundo agradecimento!

Dedicatória :

Je dédie ce travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :

A mes parents, qui m'ont aidé de près et de loin, encouragé tout au long de mon cursus, merci de tout ce que vous faites et avez fait pour moi.

A mes sœurs, pour leur soutien durant toutes ces années.

A Elias, mon binôme, pour ces cinq studieuses et divertissantes années.

À mes amis, Giv, Gwendoline, Matthieu, Mohammed, Marie, Marine, Sophian, Ryan, Tony, Jade, Oussama, Mactar, Muratcan, Diafara, Zakaria.

Un profond et sincère remerciement à tous ceux que j'aurais oublié.

RESUMO

Introdução : A periodontite é uma infeção multifatorial que afeta os tecidos de suporte dos dentes, causada por um biofilme bacteriano em hospedeiros suscetíveis. A Instrumentação Subgengival tem sido considerada uma terapêutica clássica eficaz na estabilização da doença periodontal. Atualmente, a terapia laser de baixa intensidade tem sido proposta como alternativa ao tratamento periodontal não cirúrgico, devido aos efeitos bactericida, analgésico, hemostático e de estimulação de processos de cicatrização.

Objetivo : O objetivo desta dissertação foi efetuar uma revisão integrativa da literatura no sentido de averiguar se a utilização do laser de baixa intensidade, no tratamento da periodontite, apresenta vantagens comparativamente ao tratamento clássico.

Matérias e métodos : Foram pesquisados artigos na Pubmed, utilizando as palavras-chaves: «Low Level Laser Therapy», «Periodontitis», «Periodontal Debridement», «Photobiostimulation» e «Lasers».

Resultados: A instrumentação subgengival manual proporciona resultados consistentes no tratamento da periodontite, mas vários fatores podem limitar o seu sucesso tais como concavidades radiculares, apinhamento dentário e áreas de bifurcação, que dificultam o acesso aos instrumentos manuais. Nesse contexto, terapias periodontais adjuvantes têm sido propostas para compensar essas limitações.

Conclusão: A LLLT não pode ser usada como terapia única, por falta de ação mecânica sobre o biofilme, mas complementando o tratamento convencional revelou eficácia e melhoria em parâmetros clínicos, microbiológicos e celulares, comparativamente ao tratamento clássico da periodontite. No entanto, são ainda necessários mais estudos clínicos controlados, realizados em maior escala e com protocolos bem definidos, a fim de clarificar os efeitos e estabelecer um protocolo otimizado para a utilização de LLLT.

Palavras-chave: «Low Level Laser Therapy», «Periodontitis», «Periodontal Debridement», «Photobiostimulation» e «Lasers».

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is a multifactorial infection affecting the supporting tissues of the teeth caused by a bacterial biofilm in susceptible hosts. Subgingival instrumentation has been considered an effective classical therapy in stabilising periodontal disease. Currently, low intensity laser therapy has been proposed as an alternative to non-surgical periodontal treatment, due to its bactericidal, analgesic, haemostatic effects and stimulation of healing processes.

Objective: The purpose of this study was to perform an integrative review of the literature to investigate whether the use of low intensity laser in the treatment of periodontitis has advantages compared to the classical treatment.

Materials and methods: Articles were searched in Pubmed using the keywords: "Low Level Laser Therapy", "Periodontitis", "Periodontal Debridement", "Photobiostimulation" and "Lasers".

Results: Manual subgingival instrumentation provides consistent results in the treatment of periodontitis, but several factors may limit the success of SRP such as root concavities, tooth crowding, and bifurcation areas that hinder access of manual instruments. In this context, adjunctive periodontal therapies have been proposed to compensate for these limitations.

Conclusion LLLT cannot be used as the sole therapy, due to lack of mechanical action on the biofilm, but complementing conventional treatment has shown efficacy and improvement in clinical, microbiological, and cellular parameters, compared to the classical treatment of periodontitis. Notwithstanding, further controlled clinical studies conducted on a larger scale and with well-defined protocols are still needed to clarify the effects and establish an optimal protocol for the use of LLLT.

Keywords: "Low Level Laser Therapy", "Periodontitis", "Periodontal Debridement", "Photobiostimulation" and "Lasers".

ÍNDICE GERAL

I.	Introdução	17
II.	Objetivo	19
III.	Materiais e Métodos	21
1)	Critérios de Elegibilidade.....	21
a)	Estratégia PICOS	21
b)	Critérios de inclusão.....	22
c)	Critérios de exclusão	22
2)	Estratégia de pesquisa e palavras-chave	22
a)	MeSH terms ou palavras-chaves	23
b)	Expressão de pesquisa avançada	23
3)	Protocolo metodológico PRISMA	25
4)	Processo de seleção dos artigos	25
5)	Processo de recolha de dados.....	25
IV.	Resultados	27
1)	Fluxograma de pesquisa de bibliográfica (PRISMA).....	27
2)	Tabela de resultados / análise dos artigos	28
V.	Discussão	35
1)	Parâmetros Clínicos	36
a)	Plaque Index (PI).....	36
b)	Probing depth (PD)	37
c)	Bleeding on probing (BOP)	38
d)	Clinical Attachment Loss (CAL).....	38
e)	Gingival index (GI).....	38
2)	Parâmetros Microbiológicos (Carga Bacteriana)	39
3)	Parâmetros Bioquímicos do Flúido gengival Crevicular (GCF).....	40
4)	Marcadores Ósseos Metabólicos (RANK-L e OPG).....	43
5)	Citologia Gengival.....	44
6)	Limitações da LLLT.....	45
VI.	Conclusão	47
VII.	Referências Bibliográficas	49

Índice de figuras

FIGURA 1: FLUXOGRAMA DE ESTRATÉGIA DE PESQUISA UTILIZADA NESTE ESTUDO.....	27
--	----

Índice de tabelas

TABELA 1: PICOS.....	21
TABELA 2: EXPRESSÃO DE PESQUISA AVANÇADA	24
TABELA 3: DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS DOS 9 ESTUDOS INCLUÍDOS.....	34

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

- Aa: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- BOP: Bleeding On Probing
- CAL: Clinical Attachment Loss
- EGF: Fator de Crescimento Epidérmico
- GCF : Flúido Crevicular Gengival
- GCF: Gengival Crevicular Fluide
- GI: Gingival index
- IL: Interleucina
- LASER: light amplification by stimulated emission of radiation
- LED: Light-Emitting Diode
- LLLT: Low-Level Light Therapy
- MMPs : Metaloproteinases da Matriz
- OPG: OsteoProteGerina
- PBM: PhotoBioModulation
- PBMT: Fotobiomodulação
- PD: Probing Depth
- PDL: PerioDontal Ligament
- PDT: PhotoDynamic Therapy
- PDT: Photodynamic Therapy
- PGE2 : Prostaglandina E2
- PI : Plaque Index
- Pg: *Porphyromonas gingivalis*
- Pi: *Prevotella intermedia*
- RANK- L: Ativador Recetor do fator Nuclear Kappa B Ligand
- RAR: Raspagem e Alisamento Radicular
- SRP: Scaling and Root Planning
- TFD: Terapia FotoDinâmica
- Td: *Treponema denticola*
- Tf: *Tannerella forsythia*
- VEGF: Fator de Crescimento Vascular Endotelial

I. Introdução

A periodontite é definida pela perda patológica do ligamento periodontal e do osso alveolar¹ com etiologia bacteriana. A doença é influenciada por fatores locais, sistêmicos e ambientais, sendo uma das doenças mais comuns associadas à cavidade oral.² O diagnóstico periodontal é atualmente baseado em critérios clínicos e não etiológicos e fornece uma orientação terapêutica limitada.¹ O objetivo do tratamento periodontal é controlar a infecção e restabelecer a estrutura e função dos tecidos periodontais.³

O primeiro passo da terapia periodontal pretende motivar e instruir o paciente para eliminação do biofilme supragengival e controlar fatores de risco locais. A remoção de placa supragengival e a supressão de fatores locais favorecedores da acumulação de biofilme deve ser também executada nesta fase.

O segundo passo tem o objetivo de reduzir/eliminar o biofilme subgengival e tártaro através da Instrumentação Subgengival, (anteriormente designada por Raspagem e Alisamento Radicular). É também nesta fase que se incluem as terapias adjuvantes à terapêutica não cirúrgica. Estas duas fases devem ser implementadas em todos os pacientes com periodontite, independentemente do estadió da doença.⁴

No entanto, a remoção mecânica do biofilme pode apresentar eficácia limitada pois certas bactérias tais como *T. forsythia* e *T. denticola* têm a capacidade de invadir células epiteliais gengivais o que lhes permite perpetuar a inflamação e resistir à eliminação.⁵

Devido a mais algumas limitações da instrumentação subgengival manual e ultrassónica, como o acesso limitado a áreas como bifurcações, concavidades, sulcos, e faces distais de molares, a utilização do laser foi proposta como alternativa ou adjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite.⁵ Várias propriedades vantajosas da luz laser, tais como efeitos hemostáticos, remoção seletiva de tártaro ou efeitos bactericidas contra agentes patogénicos, poderiam beneficiar os resultados do tratamento não cirúrgico da periodontite.⁶

A palavra "LASER" é um acrónimo para "light amplification by stimulated emission of radiation", em português, "amplificação de luz por emissão estimulada de radiação".⁷

Maiman desenvolveu o primeiro protótipo de laser em 1960.⁸ O Dr. Endre Mester, observou, em 1967, os efeitos bioestimuladores ou foto moduladores da luz laser de baixa intensidade nos tecidos.⁹

Na Terapia Laser De baixa Intensidade (LLLT) os lasers utilizados são de baixa potência. Possuem um débito energético mais reduzido e atuam ao nível celular proporcionando ações anti-inflamatórias, analgésicas, biomodeladoras e antimicrobianas.

A terapia laser de baixa intensidade de irradiação engloba três modalidades: fototerapia, terapia fotodinâmica (TFD) e fotobiomodulação (PBMT). Estas terapêuticas são consideradas, de uma forma geral, como adjuvantes a um tratamento primário e visam aumentar a eficácia deste.

A fototerapia tem ação biológica direta antimicrobiana, de acordo com comprimentos de onda específicos (604 a 940 nm), efeito anti-inflamatório e imunossupressor. Na área da periodontologia estas propriedades são exploradas para atuar sobre pigmentos específicos nalgumas espécies bacterianas periodontopáticas (*T. denticola*, *Bacteroides* e *P. gingivalis*).

A terapia de fotobiomodulação consiste na aplicação de luz, no espectro visível ou infravermelho, emitida por um laser ou LED (díodo emissor de luz) com efeito terapêutico dose-dependente, a fim de reduzir a inflamação, controlar a dor e acelerar a reparação tecidual.¹⁰ A dose-dependência depende do objetivo do tratamento tendo relação com o comprimento de onda, potência, energia e tempo de exposição. O objetivo é a bioestimulação de tecidos que resulta no aumento da proliferação celular e microvascular, promovendo a cicatrização, regeneração óssea, redução da inflamação local e, conseqüentemente da dor.¹¹

A terapia fotodinâmica caracteriza-se por ser um tratamento que permite eliminar diferentes células envolvendo a combinação de substâncias denominadas fotossensibilizadoras que adquirem propriedades antimicrobianas e que podem ser associadas ao tratamento periodontal convencional.

Com este trabalho pretende-se esclarecer se a LLLT, no tratamento da periodontite, apresenta benefícios comparativamente ao tratamento clássico.

II. Objetivo

O objetivo desta revisão integrativa da literatura é de reunir a mais recente evidência científica, no tema da utilização dos lasers de baixa intensidade, no tratamento não cirúrgico da periodontite. Perceber se a utilização desta tecnologia isoladamente ou como adjuvante, apresenta vantagens comparativamente ao tratamento clássico da periodontite

III. Materiais e Métodos

1) Critérios de Elegibilidade

a) Estratégia PICOS

As pesquisas efetuadas em formato PICO permitem citações mais relevantes do que as pesquisas efetuadas na interface de pesquisa padrão do PubMed.¹²

O acrónimo PICO significa Patient (participante, problema ou população), Intervention or exposure, Control (comparator) intervention or exposure, and Outcome.¹³

Segundo esta estratégia, formulou-se uma questão norteadora: O uso do laser de baixa intensidade, como coadjuvante ao tratamento convencional, pode melhorar o tratamento não cirúrgico da periodontite?

Tabela 1: PICOS

Patient, Population or Problem	Paciente com doença periodontal
Intervention or exposure	Uso de técnica de laser de baixa intensidade
Comparison	Tratamento convencional (destartarização, raspagem) com o tratamento convencional + LLLT na periodontite
Outcome	Analisar a eficácia da técnica do LLLT no contexto da periodontologia
Study design	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos randomizados controlados • Estudos pré-clínicos in vitro e in vivo • Estudos prospetivos e retrospectivos • Estudos de coorte • Estudos caso-controle

b) Critérios de inclusão

- Artigos publicados desde janeiro 2012 até janeiro de 2022 ;
- Idioma: inglês;
- Artigos disponíveis em formato digital ;
- Estudos randomizados controlados, estudos pré-clínicos in vitro e in vivo, estudos observacionais, estudos transversais, estudos de coorte, estudos caso-controle e estudos prospetivos e retrospectivos.

c) Critérios de exclusão

- Meta-análises, revisões e revisões sistemáticas ;
- Teses e dissertações ;
- Artigos anteriores a 2010 ;
- Artigos cujo título e/ou resumo não se enquadram na temática ;
- estudos em pacientes com:
 - Necessidade de profilaxia antibiótica ;
 - Terapia antibiótica local ou sistémica nos últimos 3 meses ;
 - Doença periodontal agressiva ou necrótica ;
 - Doenças sistémicas não controladas que podem interferir com o tratamento: diabetes tipo I e tipo II não controladas (hb1ac superior a 8%), insuficiência renal, e imunossupressão.

2) Estratégia de pesquisa e palavras-chave

Uma pesquisa bibliográfica para identificar estudos foi realizada na base de dados no PubMed (via National Library of Medicine) : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

A pesquisa foi conduzida através de palavras-chave e termos MeSH relacionados com o tema em questão.

a) MeSH terms ou palavras-chaves

MeSH (Medical Subject Headings) é o dicionário de vocabulário controlado que é usado para classificar os artigos no MEDLINE (a base de dados que constitui a maior parte do PubMed). Os termos são aplicados aos artigos por indexadores treinados.¹⁴ Alguns artigos nunca irão obter termos MeSH, porque estão no PubMed, mas não no MEDLINE.¹⁵

É por isso que é importante pesquisar tanto com MeSH como com palavras de texto, de forma a ter uma procura de artigos exaustiva.¹⁶

Para a pesquisa, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados da PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave:

“Lasers” (Unique ID: D007834),

- “Low-Level Light Therapy” (Unique ID: D028022),
- “Periodontal Disease” (Unique ID: D010510),
- “Periodontics” (Unique ID: D010517).

b) Expressão de pesquisa avançada

As características de pesquisa avançada da PubMed podem ajudar-nos a realizar pesquisas mais focadas, complexas, abrangentes ou mais refinadas da literatura científica.¹⁷

A forma da expressão de pesquisa avançada pode se encontrar na tabela seguinte.

(Tabela 2)

Os filtros automáticos selecionados na PubMed para a busca foram os seguintes : “Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, in the last 10 years”.

Estratégia de busca na base de dados do PubMed	Artigos identificados através de filtros automáticos	Artigos selecionados
(((periodontitis) OR (periodontal)) OR (SRP)) AND (LLLT[Title/Abstract])	24 resultados	6
((((("periodontitis"[All Fields] OR ("periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields] OR "periodontitis"[All Fields]) OR "SRP"[All Fields]) AND "LLLT"[Title/Abstract])) NOT (periimplantitis)) NOT (orthodontics)	19 resultados	4
(("Periodontal Pocket"[Mesh] AND "Laser Therapy"[Mesh]) OR ("Periodontal Pocket"[Mesh] AND "Low-Level Light Therapy"[Mesh]) OR ("Periodontal Debridement"[Mesh] OR ("Dental Scaling"[Mesh]) OR "Root Planing"[Mesh]) AND "Laser Therapy"[Mesh]) OR ("Periodontitis"[Mesh] AND "Lasers"[Mesh]) OR ("Periodontitis"[Mesh] AND "Low-Level Light Therapy"[Mesh])) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))	117 resultados	7
(("Periodontal Pocket"[Mesh] AND "Low-Level Light Therapy"[Mesh]) OR "Root Planing"[Mesh] AND "Laser Therapy"[Mesh]) OR ("Periodontitis"[Mesh] AND "Lasers"[Mesh] OR ("Periodontitis"[Mesh] AND "Low-Level Light Therapy"[Mesh])) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]))	115 resultados	4
("periodontal diseases" [MeSH Terms] OR "periodontitis" [MeSH Terms]) AND ("laser" [All Fields] OR "Low-Level Light Therapy" [MeSH Terms]) AND ("non-surgical" [All Fields] OR "non surgical" [All Fields] OR "scaling" [All Fields] OR "root planing" [All Fields] OR "debridement" [All Fields] OR "conventional periodontal therapy" [All Fields])	127 resultados	17

Tabela 2: Expressão de pesquisa avançada

3) Protocolo metodológico PRISMA

Segundo prisma-statement.org, PRISMA é um conjunto mínimo de itens baseados em provas para relatórios em revisões sistemáticas e meta-análises. PRISMA concentra-se principalmente na notificação de revisões que avaliam os efeitos de intervenções, mas também pode ser utilizado como base para a notificação de revisões sistemáticas com objetivos que não a avaliação de intervenções (por exemplo, avaliação da etiologia, prevalência, diagnóstico ou prognóstico). Podemos encontrar o resultado deste protocolo na secção de resultados (figura 1).

4) Processo de seleção dos artigos

Após realização das pesquisas avançadas utilizando diferentes combinações de palavras-chave e termos MeSH, (tabela 2) utilizam-se os filtros automáticos para restringir a nossa pesquisa. Depois, os duplicados foram removidos.

Para determinar se o estudo cumpriu os nossos critérios de inclusão, leu-se o título e as palavras-chave dos artigos propostos pelos vários motores de busca. Dos artigos selecionados, avaliou-se cuidadosamente o resumo.

Depois desta seleção, foi efetuada uma leitura completa dos artigos, em que as secções "materiais e métodos" e "resultados" foram determinantes para a seleção, e nos permitem uma nova seleção para a elegibilidade do nosso estudo.

Dessa seleção, os dados foram extraídos e organizados numa tabela.

5) Processo de recolha de dados

Os artigos incluídos foram lidos na íntegra para recolher as seguintes informações: Título e autores, Objetivos e Intervenção, Tipo de estudo, População/ Grupos estudados, Resultados e Conclusões. De seguida registamos esses dados na tabela 3 que se encontra no capítulo dos resultados.

IV. Resultados

1) Fluxograma de pesquisa de bibliográfica (PRISMA)

Depois da seleção efetuada, 9 artigos foram incluídos na presente na revisão. O processo de seleção dos artigos é ilustrado no diagrama de fluxo PRISMA. (Figura 1)

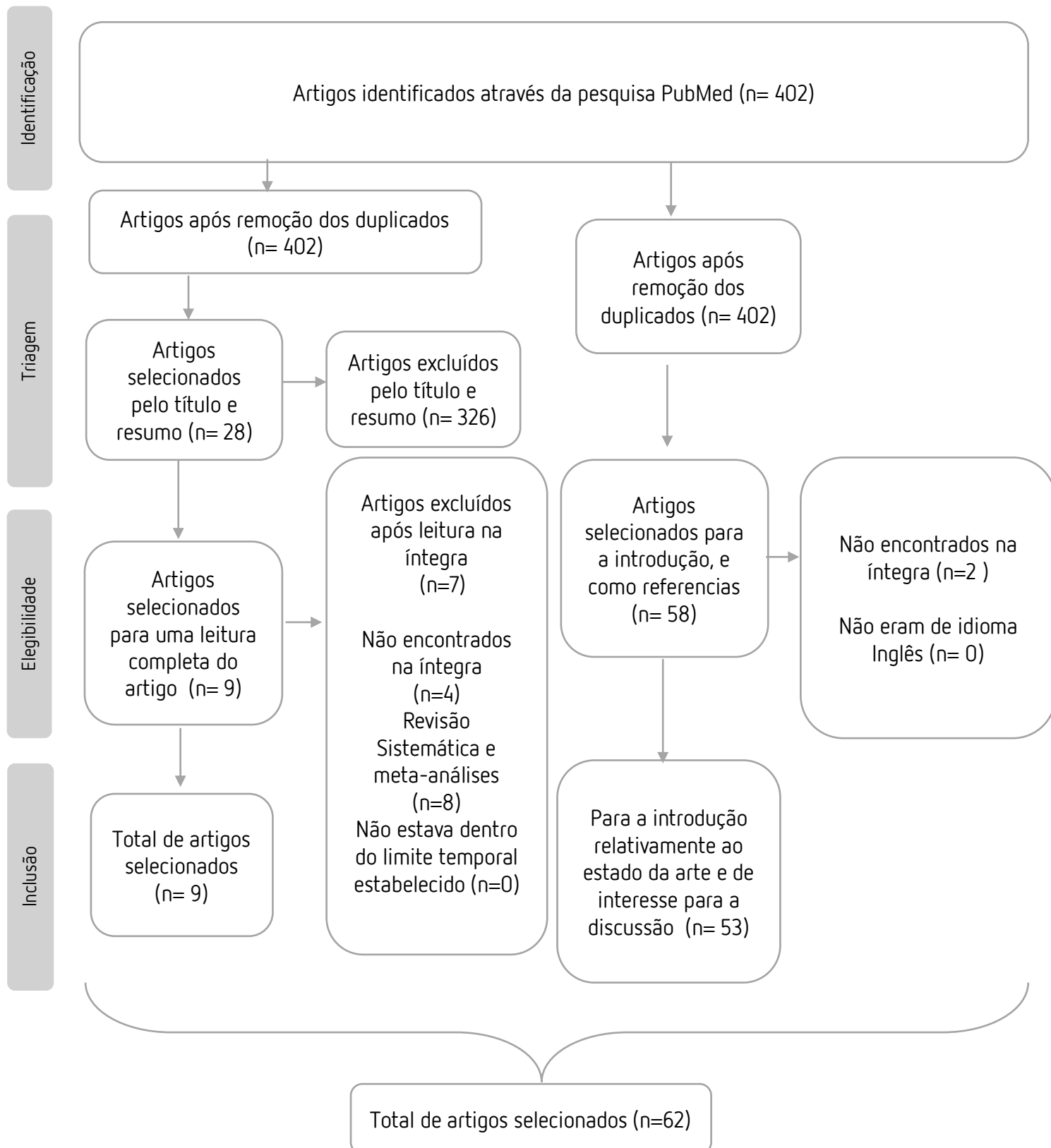


Figura 1: Fluxograma de estratégia de pesquisa utilizada neste estudo

2) Tabela de resultados / análise dos artigos

Os principais resultados, dos 9 estudos incluídos nesta revisão integrativa podem ser assim resumidos:

O desenho dos estudos foi o seguinte: 8 Ensaio Clínicos Randomizados (RCT), e 1 Estudo Clínico Controlado Prospetivo, sendo, portanto, todos realizado in vivo. A maioria dos estudos escolhidos (5 em 9) apresenta um desenho de “split- mouth”, que tem a vantagem de facilitar a comparação de todos os métodos de tratamento, eliminando as condições específicas do paciente¹⁸.

Relativamente ao período de publicação, tivemos a distribuição seguinte: 1 estudo relativo aos anos de 2020, 2019, 2018, 2014 e 2012, e 2 artigos dos anos 2017 e 2016.

A amostra mínima verificou-se no estudo do Makhlof *et al.*¹⁹ com 16 pacientes e a máxima foi de 80 pacientes no estudo de Pesevska *et al.*²⁰

Nos estudos selecionados a terapia laser foi sempre um complemento ao SRP e os estudos são compostos da seguinte maneira:

- 4 contemplam a LLLT(Makhlof *et al.*¹⁹, Saglam *et al.*²¹,Gündoğar *et al.*²² e Petrović *et al.*²³)
- 1 centra-se na Terapia Fotodinâmica (Segarra-Vida *et al.*²⁴)
- 1 foca a Fotobiomodulação (Angiero *et al.*²⁵)
- 2 estudam a combinação da LLLT + Terapia Fotodinâmica: (Gandhi *et al.*¹⁸ e Malgikar *et al.*²⁶)
- 1 diz respeito à associação da LLLT + Fotobiomodulação (Pesevska *et al.*²⁰)

Os estudos avaliam o impacto da LLLT como adjuvante, em vários aspetos :

- parâmetros clínicos periodontais: índice de placa ; profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, perda de inserção clínica e índice gengival. Estes parâmetros são considerados nos 9 estudos.
- composição qualitativa e quantitativa do Fluido Gengival Crevicular no que respeita a marcadores celulares inflamatórios, imunológicos e marcadores ósseos metabólicos. (Angiero *et al.*²⁵, Pesevska *et al.*²⁰, Segarra-Vida *et al.*²⁴, Gündoğar *et al.*²², Saglam *et al.*²¹ e Makhlof *et al.*¹⁹).
- parâmetros microbiológicos: a carga bacteriana foi analisada em 2 estudos: Gandhi *et al.*¹⁸ e Petrovic *et al.*²³;
- critérios radiográficos, apenas o estudo de Makhlof *et al.*¹⁹ efetuou uma avaliação radiográfica para determinar alterações na densidade óssea;

- análise cito-morfométrica foi levada a cabo por Petrović *et al.*²³, consistindo na análise citológica gengival (mais precisamente do núcleo das células epiteliais) através de microscópio ótico e software de imagem ;
- nível de Expressão do gene COX-2 foi aferido no estudo de Pesevska *et al.*²⁰, através de reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR), após biópsia gengival ;

Sobre as características da irradiação, poderemos constatar a diversidade dos estudos:

- Quanto ao número de sessões de laser efetuadas, o mínimo foi de uma consulta, para grande parte dos estudos (Angiero *et al.*²⁵, Pesevska *et al.*²⁰, Gandhi *et al.*¹⁸, Malgikar *et al.*²⁶ e Saglam *et al.*²¹), e o máximo foi de 10 sessões de irradiação para 2 estudos (Pesevska *et al.*²⁰ e Makhlof *et al.*¹⁹). Os 2 restantes estudos fizeram 3 consultas de LLLT ;
- Relativamente ao comprimento de onda, todos os estudos mencionaram este parâmetro, que varia de 980 nm (Angiero *et al.*²⁵ , Petrović *et al.*²³ ,Malgikar *et al.*²⁶ e Gündoğar *et al.*²²) a 630 nm (Pesevska *et al.*²⁰);
- A potência utilizada foi também variável entre 100mWats (Makhlof *et al.*¹⁹) a 1,5 Wats (Malgikar *et al.*²⁶), havendo 7 autores que forneceram este dado;
- A energia transmitida aos tecidos, foi disponibilizada em 4 estudos e oscilou entre 3J/cm² (Makhlof *et al.*¹⁹) e 15 J/cm² (Saglam *et al.*²¹).

O tempo de follow-up não é uniforme nos diferentes estudos com visitas de acompanhamento de 10 dias (Pesevska *et al.*²⁰), a períodos de 1 ano (Makhlof *et al.*¹⁹). 4 autores (Segarra-Vida *et al.*²⁴, Malgikar *et al.*²⁶ Gündoğar *et al.*²² e Saglam *et al.*²¹) concordaram no período de 6 meses para consultas de follow-up.

Relativamente a complicações após tratamento e queixas dos doentes no decorrer dos estudos, nenhum artigo faz alusão a este tema pelo que se deduz que não ocorreram.

A seguinte tabela resume os pontos mais relevantes de cada estudo para a elaboração deste trabalho :

ARTIGO, AUTORES, ANO	TIPO DE ESTUDO	INTERVENÇÃO E OBJETIVOS	POPULAÇÃO/ GRUPOS ESTUDADOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
Evaluation of bradykinin, VEGF, and EGF biomarkers in gingival crevicular fluid and comparison of PhotoBioModulation with conventional techniques in periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial Angiero <i>et al.</i> ¹⁹ (2020)	A split-mouth randomized clinical trial	Avaliar o efeito da FotoBioModulação (PBM) versus a terapia convencional, e investigar biomarcadores envolvidos no processo curativo.	N=40 20 sujeitos não fumadores sistemicamente saudáveis com periodontite crónica com a presença de dois pré-molares contralaterais com profundidade de sondagem > 5 mm; 20 sujeitos sem periodontite crónica serviu como grupo de controlo. -Uma sessão laser -Raffaello BIO 980 DMT S.r.l. -Laser de diodo -Um comprimento de onda duplo ($\lambda=980$ nm-645 nm) -250 mW -10 J/cm ² - 4 pontos de controlo (base de referência (o dia do SRP), e após 1, 3, e 7 dias)	PI : redução durante o tempo do estudo (3 meses) mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Foram observadas reduções significativas nos valores pré e pós-tratamento para os parâmetros clínicos (PI, PD e BOP) Níveis de GCF: Diferenças significativas entre bradicinina, VEGF e EGF durante o seguimento, em particular bradicinina e VEGF foram quase 23% e 10% mais baixos em sujeitos com tratamento PBM do que em sujeitos com tratamento SRT, A concentração de EGF foi quase 3% mais elevada em sujeitos com um tratamento PBM	Os resultados globais do estudo sugerem um benefício potencial da PBM em conjunto com o SRP no tratamento da periodontite crónica.
Effectiveness of Adjunctive Use of Low-Level Laser Therapy and Photodynamic Therapy After Scaling and Root Planing in	split-mouth, randomized controlled clinical trial	Avaliar a eficácia da terapia laser de baixo nível (LLLT) e da terapia fotodinâmica (PDT) como coadjuvante do SRP no tratamento da	N=30 pacientes entre 30 e 60 anos de idade a quem foi diagnosticada uma periodontite crónica moderada a grave generalizada - 0,1 W (100 MW) - $\lambda=810$ nm. - Um laser de diodo GaAlAs (Picasso, AMD Lasers) -1 sessão : No início e após 1, 3, 6, e 9 meses	PI : não mostrou qualquer melhoria no PI quando comparado com os do grupo de controlo No entanto, não se observaram diferenças significativas entre os grupos de teste no seguimento de 6 e 9 meses. Carga bacteriana 1-, 3-, 6-, e 9-meses de follow-up :	O tratamento não-cirúrgico da periodontite crónica usando PDT e LLLT como adjuvante ao SRP foi significativamente mais eficaz do que o SRP isolado na redução da PD, CAL, IG, <i>Pg</i> e <i>Aa</i> em todas as consultas de acompanhamento.

<p>Patients with Chronic Periodontitis</p> <p>Gandhi <i>et al.</i>¹⁸ (2019)</p>		<p>periodontite crónica.</p>	<p>-2 quadrantes constituíram o grupo de controlo -1 quadrante constituído pelo grupo de ensaio 1 (SRP seguido de PDT)</p> <p>-1 quadrante constituído grupo de teste 2 (SRP seguido por LLLT)</p>	<p>os grupos de teste mostraram reduções significativamente maiores na quantificação de Pg e Aa.</p>	
<p>Clinical, microbiological and cytomorphometric evaluation of low-level laser therapy as an adjunct to periodontal therapy in patients with chronic periodontitis</p> <p>Petrović <i>et al.</i>²³ (2018)</p>	<p>Controlled Prospective Clinical Study.</p>	<p>Avaliar a eficácia microbiológica, citomorfométrica e clínica da terapia laser de baixa intensidade (LLLT) como coadjuvante da terapia periodontal no tratamento da periodontite crónica.</p>	<p>N=60 sujeitos foram incluídos e distribuídos aleatoriamente em 2 grupos: Grupo SRP) e grupo LLLT + SRP. Os parâmetros clínicos foram medidos antes da intervenção, após o quinto tratamento, e após um mês.</p> <p>-5 sessões de dias consecutivos -KaVo MASTER laser</p> <p>- $\lambda=980$ nm</p> <p>-0.2 W</p> <p>-6 J/cm² -12min (30 segundos por dente)</p>	<p>A avaliação dos parâmetros clínicos mostrou melhores resultados no grupo LLLT.</p> <p>PI : inferior no grupo LLLT + SRP após um mês</p> <p>BOP :mais baixo no grupo LLLT + SRP após o quinto tratamento e um mês após o início da terapia</p> <p>CAL: menor no grupo LLLT + SRP</p> <p>carga bacteriana: diminuição da percentagem de todas as espécies bacterianas.</p> <p>Citomorfométrica : os núcleos das células epiteliais escamosas estratificadas da gengiva após tratamento LLLT + SRP foram reduzidos em tamanho e eram mais pequenos do que no grupo SRP</p>	<p>A terapia laser de baixa intensidade, como complemento da terapia periodontal, demonstra benefícios bacteriológicos, citológicos e clínicos adicionais, a curto prazo</p>
<p>The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients</p> <p>Pesevska <i>et al.</i>²⁰ (2017)</p>	<p>split-mouth Randomized Controlled Trial</p>	<p>Avaliar o efeito de fotobiomodulação com LLLT como coadjuvante à RAR ao nível da expressão genética da COX-2 em tecido gengival em doentes com</p>	<p>N=80 doentes diagnosticados com periodontite crónica avançada distribuídos aleatoriamente por três grupos de tratamento:</p> <p>-Grupo B recebeu SRP num único quadrante/dia durante quatro dias consecutivos. No dia 5, todos os quatro quadrantes foram tratados por SRP.</p> <p>-Grupo C recebeu SRP +LLLT num único quadrante/dia, durante quatro dias</p>	<p>Para os parâmetros clínicos, os três grupos relataram diferenças estatisticamente significativas em comparação com os dados de base.</p> <p>Os grupos B e C foram significativamente melhorados em comparação com o grupo A para todos os parâmetros clínicos</p> <p>A expressão do gene COX-2 foi encontrada com o valor mais baixo no grupo com terapia convencional complementada com 10 terapias laser</p>	<p>Os resultados deste estudo mostram a supressão da COX-2 no tecido gengival após tratamento laser de baixo nível como coadjuvante da RAR.</p>

		periodontite crónica.	consecutivos. No dia 5, todos os quatro quadrantes foram tratados por SRP +LLLT. -Grupo D recebeu a SRP +LLLT num único quadrante/dia, durante quatro dias consecutivos. No dia 5, todos os quatro quadrantes foram tratados por SRP +LLLT, mas o tratamento a laser foi administrado durante dez dias consecutivos. - Laser Optika -díodo laser de baixa intensidade - $\lambda = 630-670$ nm		
Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized, controlled clinical trial Segarra-Vida <i>et al.</i> ²⁴ (2017)	Randomized, controlled clinical trial	Avaliar os efeitos da terapia fotodinâmica (PDT) no tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.	N=60 pacientes foram inscritos: 20 controlos saudáveis e 40 pacientes com periodontite. Os 40 pacientes foram atribuídos aleatoriamente ao RAR ou RAR+PDT. -3 sessões de PDT - 8 sessões de visita -PDT utilizando o sistema Periowave®. - Azul de metileno a 0,005% -Irradiação por laser de díodo - $\lambda=670$ nm -150 mW	Os parâmetros clínicos melhoraram em ambos os grupos, com exceção da recessão clínica, não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos. Os níveis de GCF : as concentrações de TNF- α e IL- 1β diminuíram e não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos. não se verificaram alterações na IL- 6 carga bacteriana: a adição de PDT reduziu significativamente a abundância desta espécie nenhuma diferença significativa entre SRP e SRP + PDT marcadores metabólicos ósseos : A relação RANK- L/OPG aumentou em comparação com a do grupo de controlo Na semana 13, a variação neste rácio era maior no grupo SRP + PDT do que no grupo SRP	A PDT coadjuvante não resultou em nenhuma melhoria adicional em comparação com RAR, em doentes diagnosticados com periodontite crónica moderada a avançada.
Clinical effects of photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to scaling and root planning of chronic periodontitis:	A split-mouth randomized controlled clinical trial	Avaliar os efeitos clínicos do uso adjuvante de PDT, combinação de PDT com LLLT como adjuvante apenas da SRP convencional no tratamento da	N=24 pacientes (15 homens e 9 mulheres) com periodontite crónica não tratada foram atribuídos aleatoriamente a três grupos: Grupo I: SRP, Grupo II: SRP e PDT (solução de azul de metileno [MB] a 1%), e Grupo III: SRP, PDT e LLLT. Dia 1 : SRP (para 3 grupos) + LLLT para gp 2 Dia 2: PDT para Gp 2 e 3	PI : Reduções significativas nos 3 grupos com a maior redução no grupo SRP+ PDT+LLLT PD: A redução foi maior 1 mês, 3 meses, e aos 6 meses no Grupo SRP+ PDT+LLLT BOP: A redução foi maior aos 3 meses e aos 6 meses no Grupo SRP+ PDT+LLLT	Em pacientes com periodontite crónica, uma combinação de uma única aplicação de PDT (utilizando um laser de 980 nm e MB) e LLLT proporciona um benefício adicional à SRP em termos

<p>A split-mouth randomized controlled clinical trial Malgikar <i>et al.</i> ²⁶ (2016)</p>		<p>periodontite crónica.</p>	<p>-DenLase -1.5W - $\lambda=980$ nm</p>	<p>CAL: A redução da CAL foi maior no Grupo SRP+ PDT+LLLT após 1, 3, e aos 6 meses GI: mais reduzido no Grupo SRP+ PDT+LLLT 1, 3, e após 6 meses</p>	<p>de parâmetros clínicos, 6 meses após a intervenção.</p>
<p>The effect of low-level laser therapy on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled, single-blind, split-mouth clinical trial Gündoğar <i>et al.</i> ²² (2016)</p>	<p>Randomized controlled, single-blind, split-mouth clinical trial</p>	<p>Avaliar o impacto do laser de baixa intensidade (LLLT) como coadjuvante do tratamento não cirúrgico da periodontite crónica</p>	<p>N=25 adultos sistemicamente saudáveis e não fumadores com periodontite crónica com pelo menos dois dentes pré-molares bilaterais -3 sessões LLLT - 8 visitas sessões - GaAIs laser de diodo -CHEESE™, GIGAA Laser - $\lambda= 980$-nm -0.4 W</p>	<p>PI : nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e controlo PD : foram significativamente inferiores no grupo SRP + LLLT do que no grupo SRP a 1, 3 e 6 meses CAL : significativamente inferior no grupo SRP + LLLT do que no grupo SRP aos 3 e 6 meses IG : significativamente inferior no grupo SRP + LLLT do que no grupo SRP aos 3 e 6 meses Níveis de GCF: nenhuma alteração estatisticamente significativa entre grupos</p>	<p>Dentro das limitações deste estudo, é sugerido que o LLLT como coadjuvante, do tratamento periodontal não cirúrgico, tem um impacto positivo nos parâmetros clínicos.</p>
<p>Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial Saglam <i>et al.</i> ²¹</p>	<p>Randomized, parallel, controlled clinical trial</p>	<p>Avaliar a eficácia clínica e bioquímica do laser de diodo como coadjuvante da RAR</p>	<p>N=30 doentes com periodontite crónica foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos para receberem apenas SRP (controlo) ou SRP seguido de laser de diodo (teste). 1 sessão -Ezlase -indium – gallium – aluminum – phosphate diode laser - $\lambda=940$ nm -1.5 W -15 J/cm²</p>	<p>PI : significativamente inferior para o grupo de teste após 1 e 6 meses PD : resultados para grupo laser foram melhores que no grupo controlo BOP : resultados para grupo laser foram melhores que no grupo controlo aos 1 e 3 meses CAL : a redução foi significativamente maior no grupo de teste</p>	<p>Registaram-se melhorias significativas nos parâmetros clínicos e a MMP-8 foi significativamente afetada pelo tratamento adjuvante com laser no primeiro mês, sugerindo que os lasers podem beneficiar os resultados da terapia periodontal não cirúrgica.</p>

(2014)				<p>GI : significativamente mais elevado no grupo teste após 1 e 6 meses</p> <p>Nível GCF : Após tratamento, os níveis de IL-1β e IL-6 significativamente reduzidos a 1 mês , permaneceram baixos aos 3 e 6 meses. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.</p> <p>Os níveis de IL-8 aumentaram significativamente nos dois grupos após tratamento e permaneceram altos durante 6 meses A diferença entre os grupos não foi significativa para os níveis de IL-8 no GCF.</p> <p>Os níveis de MMP-1 diminuíram significativamente em ambos os grupos após o tratamento e permaneceram baixos durante 3 meses, aumentando aos 6 meses</p> <p>O nível de GCF da MMP-8 foi inferior no grupo teste a 1 mês, em comparação com o grupo de controlo</p>	
<p>Effect of adjunctive low level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis</p> <p>Makhlouf <i>et al.</i>¹⁹ (2012)</p>	split-mouth, double blinded, short-term, controlled clinical trial	Estudar o efeito da terapia laser de baixo nível (LLLT) como coadjuvante da Raspagem e Alisamento Radicular (RAR) para tratamento da periodontite.	<p>N= 16 pacientes com profundidade de bolsa (PPD) de 4-6 mm envolvendo pelo menos três dentes em cada quadrante. Posteriormente, os quadrantes RAR foram recrutados aleatoriamente para 10 sessões de LLLT</p> <p>-Petrolaser apparatus model SL202</p> <p>- $\lambda= 830$ nm</p> <p>- 100 mW</p> <p>-10 sessões</p> <p>-3 J por ponto</p> <p>-3 J/cm²</p>	<p>PI : PI não mudou significativamente entre os grupos</p> <p>PD: o efeito do laser foi estatisticamente significativo na redução dos valores de PD após 5 semanas e 3 meses</p> <p>IG : não melhorou significativamente sobre o grupo de controlo</p> <p>Densidade óssea: maior no grupo laser aos 6 meses e confirmada aos 12 meses</p> <p>Níveis de GCF :</p> <p>IL - 1B : Não houve diferença estatística entre o grupo de controlo e o grupo laser</p> <p>MMP-8 : aumentou no grupo placebo, mas foi ligeiramente inferior no grupo laser, embora não tenha atingido valores significativos.</p>	A LLLT adjuvante à RAR beneficiou a densidade óssea radiográfica e reduziu a curto prazo a PPD em doentes com periodontite crónica, mas não afetou significativamente a concentração de IL-1b do fluido gengival crevicular nem os índices gengival e de placa.

Tabela 3: Descrição dos resultados dos 9 estudos incluídos

V. Discussão

O biofilme bacteriano é um dos principais fatores na etiologia da periodontite.²⁷ A carga bacteriana aumentada, observada na periodontite, induz um aumento de lipopolissacarídeos, resultando num aumento de mediadores pró-inflamatórios como a interleucina (IL)-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α .²⁸ Esta inflamação por sua vez estimula os osteoclastos, modificando os níveis de ativação do recetor do fator nuclear kappa B ligand (RANK- L) e/ou osteoprotegerina (OPG), responsável pela ativação dos osteoclastos.²⁹

A remoção do biofilme desempenha, portanto, um papel fundamental na terapia periodontal.³⁰ A Instrumentação Subgengival (anteriormente designada por Raspagem e Alisamento Radicular-RAR ou Scaling and Root Planing -SRP em inglês) é o gold standard para a redução do biofilme na gestão não cirúrgica da doença periodontal.²⁷

No entanto, as limitações da instrumentação infra gengival também têm sido demonstradas em algumas situações desafiantes, tais como concavidades na superfície radicular, lesões de furca, bolsas periodontais profundas e reinfeção do ambiente da bolsa por microrganismos invasores de tecidos.³¹

A investigação está em curso para melhorar a eficácia da terapia periodontal não cirúrgica após o tratamento com modalidades adicionais, tais como o emprego de agentes quimioterápicos ou lasers.²²

Nos últimos anos, foram conduzidos vários estudos para potenciar a eficácia do tratamento periodontal não cirúrgico através de terapêuticas adjuvantes; sendo uma das modalidades promissoras a utilização de lasers.²²

Atualmente, a terapia laser de baixa intensidade ou Low Level Laser Therapy (LLLT) tornou-se uma técnica de interesse por muitos investigadores devido às suas muitas características vantajosas.³²

A Associação Norte-Americana de Terapia Laser define LLLT como "aplicação de luz laser não térmica utilizando fotões (energia da luz) do espectro visível e infravermelho para a cura dos tecidos e redução da dor".³³ A terapia laser de baixo intensidade (LLLT) é a aplicação de luz (geralmente um laser de baixa intensidade ou LED na gama de 1mW -

500mW) para promover a regeneração dos tecidos, reduzir a inflamação e aliviar a dor. A luz é tipicamente de largura espectral estreita no espectro vermelho ou quase infravermelho (600nm - 1000nm), com uma densidade de potência (irradiação) entre 1mw-5W/cm².³⁴

“Low level laser therapy” pode ser encontrado na literatura com sinónimos tais como : “biostimulation”, “low power laser therapy,” “low intensity laser irradiation,” “photobiomodulation.” “non-thermal laser,” “cold laser,” “soft laser,” “low energy laser irradiation,” and “laser therapy”.³⁵

O princípio de ação do LLLT consiste na absorção de fotões pelos cromóforos contidos nos tecidos, e todos os processos fotoquímicos resultantes a nível celular³⁶ e consiste, portanto, na absorção da energia laser, principalmente por proteínas.³⁷

A discussão foi feita segundo os vários parâmetros sujeitos a avaliação, nos 9 estudos incluídos, e o respetivo impacto, do tratamento adjuvante com LLLT.

1) Parâmetros Clínicos

Nos estudos foram avaliados os seguintes parâmetros clínicos:

- Plaque Index (PI) ou índice de placa
- Probing depth (PD) ou profundidade de sondagem
- Bleeding on probing (BOP) ou sangramento ao sondagem
- Clinical attachment Loss (CAL) ou perda de inserção clínica
- Gingival index (GI) ou índice gengival

a) Plaque Index (PI)

Segundo Loë e Silness,³⁸ este índice valoriza a quantidade de placa em contacto com a fibromucosa gengival, nas superfícies vestibular, lingual e proximal.

Alguns dos estudos incluídos (Gandhi *et al.*¹⁸, Angiero *et al.*²⁵, Gündoğar *et al.*²² e Makhlof *et al.*¹⁹) não demonstraram que a adição de LLLT, ao tratamento convencional, reduza significativamente o PI. Gandhi *et al.*¹⁸ explicam este resultado pelo facto de que a PDT e a LLLT não terem qualquer ação mecânica sobre acumulação de placa bacteriana, pelo que concluem que o LLLT não parece, portanto, ser uma alternativa ao tratamento convencional.

Já o estudo de Segarra-Vida *et al.*²⁴ conclui que a PDT não fornece uma diferença significativa, ainda que haja uma melhoria do índice da placa na semana 5, no grupo SRP +

PDT, relacionando esta evolução, neste grupo, como resultado da melhoria da higiene oral devido ao efeito Hawthorn, que atribui os resultados de uma determinada intervenção, ao facto de os sujeitos estarem conscientes de participar numa experiência em que estão a ser testados, o que normalmente resulta numa maior motivação.

No entanto, Malgikar *et al.*²⁶ encontraram reduções significativas nos 3 grupos, com a maior diminuição observada no grupo SRP+ PDT+LLLT. Saglam *et al.*²¹, corroboram estes mesmos resultados, nomeadamente que o PI foi significativamente inferior para o grupo de teste, após 1 e 6 meses. Petrović *et al.*²³ chegaram à conclusão que o IP era inferior no grupo LLLT + SRP após 1 mês. Outros estudos como Qadri *et al.*³⁹ também concluíram que a adição de LLLT permite uma maior redução no índice de placa.

Portanto, não se pode inferir que a adição de LLLT ao SRP não acrescente qualquer benefício em termos de PI. Contudo, parece que isto não é sistemático, provavelmente devido à falta de um único protocolo e às diferentes variáveis utilizadas.

b) Probing depth (PD)

A profundidade de sondagem é a ferramenta mais utilizada para determinar o nível de terapia periodontal necessária para fornecer saúde oral.⁴⁰

Clinicamente, a avaliação do número, tipo, profundidade e desenvolvimento das bolsas periodontais é a base para o diagnóstico de periodontite. Para Angiero *et al.*²⁵, a PD pode também ser encontrado nos artigos como probing pocket depth (PPD)

Os trabalhos de Gündoğar *et al.*²², Angiero *et al.*²⁵, Saglam *et al.*²¹ concluíram que o efeito do LLLT proporcionou uma redução significativa dos valores de PD.

Makhlouf *et al.*¹⁹ verificam este facto, logo 5 semanas após o tratamento e aos 3 meses. Em concordância com estes resultados encontramos o trabalho de Gandhi *et al.*¹⁸ no qual a PDT e LLLT, como adjuvante ao SRP foi significativamente mais eficaz do que o SRP isolado na redução da PD. Malgikar *et al.*²⁶ referem uma redução maior no Grupo SRP+ PDT+ 6 meses após a intervenção. Contrariamente, Segarra-Vida *et al.*²⁴, verificaram que no grupo SRP + PDT houve alteração significativa nos valores de sondagem.

c) Bleeding on probing (BOP)

Bleeding on probing (BOP) ou a hemorragia à sondagem é um critério amplamente utilizado para diagnosticar inflamações gengivais.⁴¹

Os estudos de Makhlouf *et al.*¹⁹, Segarra-Vida *et al.*²⁴, Petrović *et al.*²³, Angiero *et al.*⁵, Malgikar *et al.*²⁶ e Saglam *et al.*²¹ concordam com o facto que a LLLT tem um efeito benéfico significativo sobre o BOP.

d) Clinical Attachment Loss (CAL)

CAL é definida como a distância entre a base da bolsa periodontal e a junção esmalte-cimento.²²

Saglam *et al.*²¹, Petrović *et al.*²³ Gündoğar *et al.*²² constataram que há uma melhoria significativa na CAL no grupo LLLT + SRP. Malgikar *et al.*²⁶ também verificaram este facto após 1, 3, e aos 6 meses no Grupo SRP+ PDT+LLLT.

e) Gingival index (GI)

Os índices gengivais são utilizados para descrever o estado relativo do grau de saúde e/ou doença dos tecidos gengivais.⁴²

A suplementação de LLLT ao SRP parece permitir uma melhoria do GI como se pode comprovar nos estudos de: Gündoğar *et al.*²², Malgikar *et al.*²⁶ ou Saglam *et al.*¹. Isto parece consistente com os resultados de outros estudos de Romeo *et al.*⁴³ ou Kiernicka *et al.*⁴⁴

Relativamente aos parâmetros clínicos, os resultados parecem validar que a ação do LLLT em conjunto com o SRP beneficia estes parâmetros, principalmente a curto prazo. De facto, foram observadas melhorias no PI, PD, BOP, CAL e GI. Note-se também que os artigos não são unânimes, uma vez que as melhorias não parecem ser consistentes no tempo. Makhlouf *et al.*¹⁹ justificam esta controvérsia nas diferenças no protocolo. Este ponto será revisto mais tarde na secção sobre limitações do LLLT.

2) Parâmetros Microbiológicos (Carga Bacteriana)

A periodontite tem uma etiologia bacteriana.²⁷ Apesar desta etiologia depender de um biofilme bacteriano, ou seja, várias bactérias, algumas têm mais impacto do que outras, como o complexo vermelho de Socransky⁴⁵, que inclui a *Porphyromonas gingivalis* (Pg), o *Treponema denticola* (Td) e a *Tannerella forsythia* (Tf).

Segundo a Hajishengallis *et al.*⁴⁶, a *Porphyromonas gingivalis* (Pg) representa um agente patogénico chave que causa disbiose microbiana e imunológica, afetando o sistema imunitário inato e adaptativo.⁴⁷

Para além disso, evidências anteriores⁴⁸ indicam que a persistência de agentes patogénicos importantes, tais como *A. Actinomycetemcomitans* (Aa) e *P. gingivalis* (Pg), isolados ou agregados, pode estar relacionada com a recorrência, gravidade e progressão da periodontite bem como a uma resposta deficiente ao tratamento periodontal.

Gandhi *et al.*¹⁸ demonstraram uma maior efetividade na redução de *Pg*, e *Aa*, com a associação PDT /LLLT, como coadjuvantes ao SRP, em todas as visitas de follow-up.O estudo de Petrović *et al.*²³ encontrou uma diminuição significativa na prevalência de , *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa); *Prevotella intermedia* (Pi); *Porphyromonas gingivalis* (Pg); *Tannerella forsythia* (Tf); *Treponema denticola* (Td) após a aplicação da terapia LLLT + SRP, mas não quando apenas a SRP foi executada.

Segarra-Vida *et al.*²⁴ também relataram que o tratamento de SRP isolado não confere uma diminuição de Aa.

A adição de LLLT ao SRP reduz a carga bacteriana. É esta mesma carga bacteriana que, de acordo com Saglam *et al.*²¹, perturba os mecanismos homeostáticos e resulta na libertação de mediadores biológicos tais como citocinas (por exemplo, interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6)), proteases (por exemplo, metaloproteinases da matriz-MMPs) e prostanóides (por exemplo, prostaglandina E2 -PGE2).

3) Parâmetros Bioquímicos do Fluido gengival Crevicular (GCF)

O fluido crevicular gengival (GCF) é um exsudado inflamatório que pode ser recolhido na margem gengival ou dentro do sulco gengival. A análise bioquímica do fluido oferece um meio não invasivo de avaliar a resposta do hospedeiro na doença periodontal. Enzimas bacterianas, produtos de degradação bacteriana, produtos de degradação do tecido conjuntivo, enzimas mediadoras do hospedeiro, mediadores inflamatórios, proteínas de matriz extracelular, em conjunto ou individualmente, podem ser detetados em níveis mais elevados no fluido crevicular gengival durante a fase ativa da periodontite.⁴⁹

Segundo Saglam *et al.*²¹, IL-1 β , IL-6, e IL-8 foram avaliadas no GCF como marcadores de resposta inflamatória mediada por citocinas

IL-1 β :

Relativamente à IL-1 β , a maioria artigos incluídos (Angiero *et al.*²⁵, Segarra-Vida *et al.*²⁴, Gündoğar *et al.*²², Saglam *et al.*²¹ ou Makhlof *et al.*¹⁹) são unânimes em concordar que existe diminuição na concentração desta interleucina, mas sem diferenças significativas entre o tratamento convencional e o tratamento adjuvante de LLLT.

No entanto, Calderin *et al.*⁵⁰ confirmam que há melhorias significativas neste parâmetro, em ensaios in vitro. Os níveis de IL- 1 β parecem ser reduzidos após tratamento com LLLT, comparativamente com o tratamento isolado de SRP. De facto, Gandhi *et al.*¹⁸ confirmam isto citando os trabalhos de Nomura *et al.*⁵¹ que demonstraram que a LLLT inibiu significativamente a IL- 1 β nos fibroblastos gengivais. Estes resultados estão de acordo com os resultados de Safavi *et al.*⁵²

IL 6 :

O aumento da IL- 1 β está relacionado com o aumento da produção de IL- 6. Como IL 1 β e IL6 são diretamente proporcionais, encontramos os mesmos resultados que para a IL 1 β , nomeadamente que existe uma diminuição de IL 6 com o tratamento, mas sem diferenças entre os grupos SRP e SRP + LLLT.^{24,21 e 22}

No entanto, Segarra-Vidal *et al.*²⁴ não observaram alterações nas concentrações de IL- 6, sugerindo assim que a regulação da secreção de IL- 6 não está sob o controlo exclusivo de IL- 1 β .

Na literatura, há artigos in vivo que relatam uma diminuição na IL- 1 β e IL 6, nomeadamente o estudo de Albertini *et al.*⁵³ que foi realizado sobre o músculo do rato.

Qadri *et al.*³⁹ tentam elucidar esta situação com a eventualidade que os estudos anteriormente citados serem feitos in vitro, e a densidade de energia real no alvo foi, portanto, consideravelmente mais elevada.

IL 8 :

Saglam *et al.*²¹ verificaram que os níveis de IL-8 aumentaram significativamente, nos dois grupos após tratamento, e permaneceram elevados durante 6 meses, mas sem diferença significativa entre os grupos para os níveis de IL-8 no GCF. Sugeriram também que o aumento dos níveis de IL-8 poderia estar associado à cicatrização de feridas, incluindo fontes celulares, tais como células epiteliais.

COX-2 :

A COX-2 é uma enzima responsável por fenómenos inflamatórios e produção de prostaglandinas. De acordo com Pesevska *et al.*²⁰, os lipopolissacarídeos das bactérias *Aa* e *Pg* estimulam os monócitos através de moléculas pró-inflamatórias tais como IL-1 ou TNF- α , que podem induzir a produção de COX-2.

Pesevska *et al.*²⁰ citam o trabalho de Mesa *et al.*⁵⁴ e Morton *et al.*⁵⁵ para afirmar a ligação entre a expressão COX-2 no tecido periodontal e a patologia periodontal.

Noguchi *et al.*⁵⁶ citados neste estudo, indicam que a COX-2 estimula os fibroblastos gengivais e células da mucosa oral para produzir PGE2.

Tsuge *et al.*⁵⁷ confirmaram que a PGE2 induz inflamação aguda e crônica e várias doenças autoimunes, que podem ser uma resposta à componente inflamatória da doença periodontal.

No estudo de Pesevska *et al.*²⁰, a expressão do gene COX-2 foi encontrada com o valor mais baixo no grupo terapia convencional complementada com 10 sessões de laser. Explicam que o tratamento laser inibe significativamente a síntese de PGE2, que é estimulada por lipopolissacarídeos em fibroblastos, através da redução da expressão do gene COX-2.

MMP:

As MMPs são enzimas proteolíticas que desempenham um papel essencial na degradação e remodelação de proteínas de matriz extracelular. São responsáveis pela degradação de várias moléculas extracelulares, incluindo colágeno, elastina e proteoglicanos.²¹

MMP-1 e MMP-8 são duas colagenases envolvidas na quebra das fibras de colágeno na periodontite.²¹

No estudo split-mouth de Makhlof *et al.*¹⁹, embora não tenham sido atingidos valores significativos, os níveis de MMP-8 foram ligeiramente inferiores nos dentes irradiados com laser.

Saglam *et al.*²¹ relataram que os níveis de MMP-8 no GCF foram inferiores no grupo de LLLT + SRP, após 1 mês. Este resultado foi consistente com o estudo de Angiero *et al.*²⁵.

TIMP-1:

A redução dos níveis de Inibidor Tecidual de Metaloproteinases (TIMP-1), após o tratamento, pode indicar que o processo inflamatório diminuiu, e que os tecidos gengivais se repararam.⁵⁸

Angiero *et al.*²⁵ demonstraram que o nível do TIMP-1 no GCF foi mais baixo no grupo de teste (SRP+Fotobiomodulação) aos 3 e 6 meses.

Saglam *et al.*²¹ observaram diferenças significativas nos níveis de TIMP-1 entre os grupos, 3 e 6 meses após o tratamento. Estes autores concluem, após comparação deste parâmetro bioquímico entre grupos, que o grupo laser demonstrou ser mais eficaz do que

o tratamento mecânico, na redução dos níveis de MMP-8 no GCF, sugerindo o envolvimento epitelial na reparação, em resposta ao tratamento laser.

Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF), Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) e Bradicinina:

Angiero *et al.*²⁵ avaliaram outros parâmetros, tais como VEGF, EGF e Bradicinina.

A Bradicinina está envolvida em processos inflamatórios e afecta a dilatação dos vasos sanguíneos e a permeabilidade vascular, bem como o início da dor.⁵⁹

O EGF está na origem da epitelização, proliferação, e migração de queratinócitos. A cura epitelial de feridas é em parte mediada de forma autocrítica pelo EGF. Induz uma resposta mitogénica nas células do ligamento periodontal humano.⁶⁰

VEGF tem como função a proliferação, migração e diferenciação de células endoteliais e quimiotaxia.⁶¹

Angiero *et al.*²⁵ concluíram que a LLLT em conjunto com SRP pode melhorar significativamente os níveis de bradicinina, VEGF, e EGF nos tecidos gengivais de pacientes com doença periodontal, a curto prazo promovendo a cicatrização dos tecidos periodontais em pacientes com periodontite.

4) Marcadores Ósseos Metabólicos (RANK-L e OPG)

A inflamação induzida por mediadores pró-inflamatórios, estimula os osteoclastos, modificando os níveis de ativador recetor do fator nuclear kappa B ligand (RANK- L) e/ou osteoprotegerina.³¹

Segarra-Vida *et al.*²⁴ reportaram que nos marcadores ósseos metabólicos, a relação RANK- L/OPG aumentou em comparação com a do grupo de controlo e que após 13 semanas, a variação neste rácio era maior no grupo SRP + PDT do que no grupo SRP. Evocam também que o laser acelera uma redução no RANK- L, oferecendo uma maior proteção, em termos de uma diminuição anterior da destruição óssea e que é consistente com a desregulação da atividade osteoclástica.

Makhlouf *et al.*¹⁹ confirmaram melhorias na reparação óssea, uma vez que os resultados mostraram uma densidade óssea significativamente mais elevada no grupo laser aos 6 meses, e uma melhoria adicional aos 12 meses.

Pesevska *et al.*²⁰ citam resultados de Trelles *et al.*² que explicam que há um efeito estimulante da luz laser monocromática coerente no processo de regeneração óssea e regeneração dos tecidos conjuntivos e epiteliais.

Petrovic *et al.*²³ faz referência ao estudo de Stein *et al.* no qual a LLLT pode promover nova formação óssea mediante proliferação e diferenciação de osteoblastos, através do aumento da atividade da fosfatase alcalina e da expressão do mRNA da osteopontina, osteocalcina e sialoproteína óssea.

Podemos, portanto, concluir que os LLLT permitem uma melhoria significativa neste ponto.

5) Citologia Gengival

Segundo Petrović *et al.*²³, os núcleos das células epiteliais escamosas estratificadas da gengiva, após tratamento LLLT + SRP, foram reduzidos em tamanho, sendo mais pequenos do que no grupo SRP. Os núcleos do epitélio estratificado escamoso aumentam durante as reações inflamatórias, pelo que é sugerido que o LLLT, como coadjuvante da terapia periodontal, proporciona melhores resultados, em comparação o tratamento periodontal não cirúrgico isolado.

Numa escala menor, notamos que o tratamento LLLT + SRP diminui a carga bacteriana, atua sobre a inflamação através dos mediadores pró-inflamatórios, estimula os fibroblastos e, por conseguinte, as células que compõem o ligamento periodontal, bem como sobre a osteogénese, e, portanto, sobre a perda óssea.

No entanto, embora presentes, os resultados na clínica não estão à altura do potencial de investigação a nível celular e molecular.

6) Limitações da LLLT

Embora a generalidade dos resultados obtidos demonstrem uma melhoria significativa quando se adiciona LLLT ao tratamento convencional, esta terapêutica complementar não é sugerida por todos os autores, como uma mais valia, tais como Segarra-vidal *et al.*²⁴ De facto, alguns resultados não parecem ter sido replicados em todos os estudos. Isto deve-se, para Qadri *et al.*⁴², ao facto de que os parâmetros de irradiação parecem ter estado dentro da "janela terapêutica" da dosagem, mas não necessariamente da dose ótima.

Constatou-se que a falta de evidência e de consenso na utilização adjuvante desta tecnologia, se prende com falhas nos estudos como, a falta de uniformidade de protocolos de irradiação, amostras muito escassas, tempos de follow-up curtos, pelo que evidenciámos alguns pontos:

Makhlouf *et al.*¹⁹ recordam que a escolha otimizada dos parâmetros da aplicação da energia laser foi um objetivo no seu estudo, devido à escassez de estudos adequados relativamente a esta questão e o número mínimo de sessões, para obter um efeito positivo da LLLT, ainda não estar esclarecido.

Gündoğar *et al.*²² também acreditam que os diferentes resultados dos estudos realizados sobre este tópico se devem à natureza relacionada com os lasers (como a profundidade de penetração), desenho do estudo e duração da exposição.

Para Angiero *et al.*²⁵, as controvérsias entre os estudos, em termos de resultados clínicos pode ser devida à utilização de diferentes protocolos de irradiação laser e diferentes condições clínicas de base. Apenas o estudo de Segarra-Vidal *et al.*²⁴ menciona o estágio da periodontite na baseline, (moderada a severa).

Malgikar *et al.*²⁶ salienta também que as comparações dos diferentes resultados dos vários estudos devem ser feitas com cautela devido às diferenças significativas nos tipos de lasers, doses e duração dos estudos.

Efetivamente, nesta revisão, registaram-se diferenças significativas nos comprimentos de onda utilizados nos estudos incluídos: 3 estudos foram realizados com 980-nm, mas os restantes oscilaram nos comprimentos de onda (940 nm, 830 nm, 810 nm, 670 nm) e 2 utilizaram ainda comprimentos de onda duplos com 630-670 nm ou 980 nm-645 nm. De facto, a categoria LLLT reúne os lasers de baixa potência que podem ter um

comprimento de onda entre 600 e 1000 nm, com uma irradiação de 1mw-5W/cm², o que cria muitas possibilidades de protocolos de atuação.

Não há dúvida sobre a eficácia do princípio, mas há necessidade de mais investigação sobre protocolos otimizados a fim de obter os resultados desejados a longo prazo, em todos os parâmetros e em todos os doentes.

VI. Conclusão

Após realização desta revisão integrativa retiraram-se as seguintes considerações finais :

- Para o tratamento efetivo da periodontite, é essencial a ação mecânica sobre o biofilme e depósitos de tártaro supra e infra gengival, pelo que a LLLT não pode ser considerada como monoterapia.
- Os resultados sugerem que a LLLT, como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico, acarreta benefícios nos principais parâmetros clínicos (no PI, PD, BOP, CAL e GI.), microbiológicos (com redução da carga bacteriana) e imuno-celulares. Contudo, a evidência científica destes resultados é ainda insuficiente.
- No entanto, são ainda necessários mais estudos clínicos controlados realizados em maior escala e com protocolos bem definidos, a fim de clarificar os efeitos e estabelecer um protocolo otimizado para a utilização de LLLT.

VII. Referências Bibliográficas

1. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol* 2000. oct 2017;75(1):7-23.
2. Mehrotra N, Singh S. Periodontitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541126/>
3. Liu J, Ruan J, Weir MD, Ren K, Schneider A, Wang P, et al. Periodontal Bone-Ligament-Cementum Regeneration via Scaffolds and Stem Cells. *Cells*. 4 juin 2019;8(6):E537.
4. Sanz M, Herrera D, Kerschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. juill 2020;47 Suppl 22:4-60.
5. Ji S, Choi YS, Choi Y. Bacterial invasion and persistence: critical events in the pathogenesis of periodontitis? *J Periodontol Res*. oct 2015;50(5):570-85.
6. Schwarz F, Aoki A, Becker J, Sculean A. Laser application in non-surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol*. sept 2008;35(8 Suppl):29-44.
7. Gould, R. Gordon (1959). « The LASER, Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation ». In Franken, P.A.; Sands R.H. (eds.). *The Ann Arbor Conference on Optical Pumping*, the University of Michigan, 15 June through 18 June 1959. p. 128.
8. Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature* 1960; 187: 493–494.
9. Mester E, Szende B, Tota JG. Effect of laser on hair growth of mice. *Kiserl Orvostud* 1967;19:628-31.
10. Theodoro LH, Marcantonio RAC, Wainwright M, Garcia VG. LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? *Braz Oral Res*. 2021;35(Suppl 2):e099.
11. Kreisler MB, Haj HA, Noroozi N, Willershausen B d'Hoedt. Efficacy of low level laser therapy in reducing postoperative pain after endodontic surgery-- a randomized double blind clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. janv 2004;33(1):38-41.
12. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 15 juin 2007;7:16.
13. Luijendijk HJ. How to create PICO questions about diagnostic tests. *BMJ Evid-Based Med*. 31 mars 2021;bmjebm-2021-111676.
14. Coletti MH, Bleich HL. Medical subject headings used to search the biomedical literature. *J Am Med Inform Assoc JAMIA*. août 2001;8(4):317-23.
15. Website do University of brown library : <https://libguides.brown.edu/>.
16. Jenuwine ES, Floyd JA. Comparison of Medical Subject Headings and text-word searches in MEDLINE to retrieve studies on sleep in healthy individuals. *J Med Libr Assoc JMLA*. juill 2004;92(3):349-53.
17. Chapman D. Advanced search features of PubMed. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc*. févr 2009;18(1):58-9.
18. 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*. déc 2019;39(6):837-43.
19. Makhlof M, Dahaba MM, Tunér J, Eissa SA, Harhash TAH. Effect of adjunctive low

level laser therapy (LLLT) on nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg.* mars 2012;30(3):160-6.

20. Pesevska S, Gjorgoski I, Ivanovski K, Soldatos NK, Angelov N. The effect of low-level diode laser on COX-2 gene expression in chronic periodontitis patients. *Lasers Med Sci.* sept 2017;32(7):1463-8.

21. Sağlam M, Kantarci A, Dundar N, Hakki SS. Clinical and biochemical effects of diode laser as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* janv 2014;29(1):37-46.

22. Gündoğar H, Şenyurt SZ, Erciyas K, Yalım M, Üstün K. The effect of low-level laser therapy on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled, single-blind, split-mouth clinical trial. *Lasers Med Sci.* déc 2016;31(9):1767-73.

23. Petrović MS, Kannosh IY, Milašin JM, Mihailović DS, Obradović RR, Bubanj SR, et al. 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.* mai 2018;16(2):e120-7.

24. Segarra-Vidal M, Guerra-Ojeda S, Vallés LS, López-Roldán A, Mauricio MD, Aldasoro M, et al. Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* sept 2017;44(9):915-25.

25. Angiero F, Ugolini A, Cattoni F, Bova F, Blasi S, Gallo F, et al. Evaluation of bradykinin, VEGF, and EGF biomarkers in gingival crevicular fluid and comparison of PhotoBioModulation with conventional techniques in periodontitis: a split-mouth randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* juin 2020;35(4):965-70.

26. Malgikar S, Reddy SH, Sagar SV, Satyanarayana D, Reddy GV, Josephin JJ. Clinical effects of photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to scaling and root planing of chronic periodontitis: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* avr 2016;27(2):121-6.

27. Shrivastava D, Natoli V, Srivastava KC, Alzoubi IA, Nagy AI, Hamza MO, et al. Novel Approach to Dental Biofilm Management through Guided Biofilm Therapy (GBT): A Review. *Microorganisms.* 16 sept 2021;9(9):1966.

28. Reis C, DA Costa AV, Guimarães JT, Tuna D, Braga AC, Pacheco JJ, et al. Clinical improvement following therapy for periodontitis: Association with a decrease in IL-1 and IL-6. *Exp Ther Med.* juill 2014;8(1):323-7.

29. Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, Kawakami A, Eguchi K, Sasaki H, et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 7 sept 2000;275(3):768-75.

30. Teles R, Teles F, Frias-Lopez J, Paster B, Haffajee A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. *Periodontol 2000.* juin 2013;62(1):95-162.

31. Alkan İİ, Akkaya HÜ, Sağlam M. The effectiveness of scaling and root planing with combined application of air polishing and Nd:YAG laser in periodontal pockets of stage III grade C periodontitis patients: a single-blinded randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 3 mai 2022;

32. Nadhreen AA, Alamoudi NM, Elkhodary HM. Low-level laser therapy in dentistry: Extra-oral applications. *Niger J Clin Pract.* oct 2019;22(10):1313-8.

33. Kathuria V, Dhillon JK, Kalra G. Low Level Laser Therapy: A Panacea for oral maladies. *Laser Ther.* 2 oct 2015;24(3):215-23.

34. Huang YY, Chen ACH, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc.* 1 sept 2009;7(4):358-83.

35. Mester A. Laser biostimulation. *Photomed Laser Surg.* juin 2013;31(6):237-9.
36. Medio M, Pourrat F. *Laser et Orthodontie.* ID 2016 ; 36 (98) : 80-5.
37. Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aust Dent J.* août 1997;42(4):247-54.
38. Silness J, Loe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITION. *Acta Odontol Scand.* févr 1964;22:121-35.
39. Qadri T, Miranda L, Tunér J, Gustafsson A. The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* juill 2005;32(7):714-9.
40. Persson R, Svendsen J. The role of periodontal probing depth in clinical decision-making. *J Clin Periodontol.* févr 1990;17(2):96-101.
41. Lang NP, Joss A, Orsanic T, Gusberti FA, Siegrist BE. Bleeding on probing. A predictor for the progression of periodontal disease? *J Clin Periodontol.* juill 1986;13(6):590-6.
42. Ciancio SG. Current status of indices of gingivitis. *J Clin Periodontol.* mai 1986;13(5):375-8, 381-2.
43. Romeo U, Palaia G, Botti R, Leone V, Rocca JP, Polimeni A. Non-surgical periodontal therapy assisted by potassium-titanyl-phosphate laser: a pilot study. *Lasers Med Sci.* nov 2010;25(6):891-9.
44. Kiernicka M, Owczarek B, Gałkowska E, Wysokińska-Miszczuk J. Comparison of the effectiveness of the conservative treatment of the periodontal pockets with or without the use of laser biostimulation. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med].* 2004;59(1):488-94.
45. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* févr 1998;25(2):134-44.
46. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol.* oct 2012;10(10):717-25.
47. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* janv 2016;8(1):33029.
48. Mineoka T, Awano S, Rikimaru T, Kurata H, Yoshida A, Ansai T, et al. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *J Periodontol.* avr 2008;79(4):670-6.
49. Subrahmanyam MV, Sangeetha M. Gingival crevicular fluid a marker of the periodontal disease activity. *Indian J Clin Biochem.* janv 2003;18(1):5-7.
50. Calderín S, García-Núñez JA, Gómez C. Short-term clinical and osteoimmunological effects of scaling and root planing complemented by simple or repeated laser phototherapy in chronic periodontitis. *Lasers Med Sci.* janv 2013;28(1):157-66.
51. Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibition of interleukin-1beta production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers Med Sci.* 2001;16(3):218-23.
52. Safavi SM, Kazemi B, Esmaeili M, Fallah A, Modarresi A, Mir M. Effects of low-level He-Ne laser irradiation on the gene expression of IL-1beta, TNF-alpha, IFN-gamma, TGF-beta, bFGF, and PDGF in rat's gingiva. *Lasers Med Sci.* juill 2008;23(3):331-5.
53. Albertini R, Villaverde AB, Aimbire F, Bjordal J, Brugnera A, Mittmann J, et al. Cytokine mRNA expression is decreased in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg.* févr 2008;26(1):19-24.
54. Mesa F, Aguilar M, Galindo-Moreno P, Bravo M, O'Valle F. Cyclooxygenase-2

expression in gingival biopsies from periodontal patients is correlated with connective tissue loss. *J Periodontol.* déc 2012;83(12):1538-45.

55. Morton RS, Dongari-Bagtzoglou AI. Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *J Periodontol.* avr 2001;72(4):461-9.

56. Noguchi K, Yanai M, Shitashige M, Nishihara T, Ishikawa I. Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin production by peripheral blood monocytes stimulated with lipopolysaccharides isolated from periodontopathogenic bacteria. *J Periodontol.* oct 2000;71(10):1575-82.

57. Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, Sugimoto Y. Molecular mechanisms underlying prostaglandin E2-exacerbated inflammation and immune diseases. *Int Immunol.* 23 août 2019;31(9):597-606.

58. Haerian A, Adonogianaki E, Mooney J, Manos A, Kinane DF. Effects of treatment on gingival crevicular collagenase, stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinases and their ability to predict response to treatment. *J Clin Periodontol.* févr 1996;23(2):83-91.

59. Maurer M, Bader M, Bas M, Bossi F, Cicardi M, Cugno M, et al. New topics in bradykinin research. *Allergy.* nov 2011;66(11):1397-406.

60. Matsuda N, Yokoyama K, Takeshita S, Watanabe M. Role of epidermal growth factor and its receptor in mechanical stress-induced differentiation of human periodontal ligament cells in vitro. *Arch Oral Biol.* déc 1998;43(12):987-97.

61. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev.* déc 2004;56(4):549-80.

62. Trelles MA, Mayayo E. Bone fracture consolidates faster with low-power laser. *Lasers Surg Med.* 1987;7(1):36-45.