

Artigo de Revisão de Literatura
Literature Review Article

Terapia fotodinâmica no tratamento da periodontite: uma revisão integrativa

Photodynamic therapy in the treatment of periodontitis: an integrative review

Maria Eduarda Nunis Locks¹
Paôla Schicovski Rosa¹
Kesly Mary Ribeiro Andrades¹
Maria Dalva Schroeder¹
Constanza Marín de los Ríos Odebrecht¹
Jussara Maria Gonçalves¹

Autor para correspondência:

Jussara Maria Gonçalves
Universidade da Região de Joinville – *Campus Bom Retiro*
Rua Paulo Malschitzki – Zona Industrial Norte
CEP 89219-710 – Joinville – SC – Brasil
E-mail: jussaramariagoncalves@yahoo.com.br

¹ Curso de Odontologia, Universidade da Região de Joinville – Joinville – SC – Brasil.

Data de recebimento: 12 abr. 2021. Data de aceite: 14 jul. 2022.

Palavras-chave:

terapia fotodinâmica;
doença periodontal;
laser.

Resumo

Introdução: Com o constante avanço da Odontologia, novas alternativas estão sendo adotadas para o controle da doença periodontal (DP), incluindo a terapia fotodinâmica (PDT) como uma possível abordagem terapêutica. **Objetivo:** Investigar se o tratamento mecânico com raspagem e alisamento radicular (RAR) em pacientes com DP torna mais efetivo ou não quando associado com a PDT. **Revisão da literatura:** Realizou-se levantamento bibliográfico de 522 artigos na base de dados Pubmed; 19 foram selecionados, incluindo trabalhos em que os pacientes com periodontite crônica foram tratados com raspagem e alisamento radicular *versus* a PDT como adjuvante ao desbridamento mecânico da superfície radicular. Extraíram-se informações como: tipo de *laser*, comprimento de onda, potência de emissão, dosagem de energia, tempo de irradiação, concentração e tempo de aplicação do fotossensibilizador, além da observação dos parâmetros clínicos índice de sangramento gengival (ISG), profundidade de sondagem (PS) e nível de inserção clínica (NIC). **Resultados:** A raspagem associada a PDT foi mais efetiva e demonstrou

melhora nos marcadores clínicos quando comparada apenas ao seu uso individual. Destaca-se que o protocolo comprimento de onda de 660 nm, potência de irradiação de 150 mW, densidade de energia de 60 J, concentração do azul de metileno 0,005% (AM), tempo de aplicação do AM de 5 min, tempo de irradiação 1 min apresentou os melhores resultados. **Conclusão:** Recomenda-se a execução de mais estudos para definir o melhor método de aplicação. No entanto o uso dessa tecnologia é promissor para o tratamento periodontal, além de ser um procedimento não invasivo, sem efeitos colaterais e de muitos benefícios.

Keywords:

periodontal disease;
photodynamic therapy;
laser.

Abstract

Introduction: With the constant advancement of Dentistry, new alternatives are being adopted for the control of periodontal disease, including photodynamic therapy as a possible therapeutic approach.

Objective: To investigate whether mechanical treatment with scaling and root planning in patients with periodontal disease becomes more effective or not when associated with photodynamic therapy.

Literature review: A bibliographic research was carried out in the Pubmed database, of 522 articles, 19 were selected, including those that evaluated patients (≥ 18 years) with chronic periodontitis; treated with scaling and root planning versus PDT as an adjunct to mechanical debridement of the root surface. Information related to the type of laser, wavelength, emission power, energy dosage, irradiation time, concentration, and application time of the photosensitizer were extracted. In addition, observation of clinical parameters as the gingival bleeding index (ISG), probing depth (PS), and clinical insertion level (NIC) was performed. **Results:** root scaling associated with PDT was more effective and showed improvement in clinical markers (PS, ISG, and NIC) when compared only to its individual use. It is noteworthy that the protocol: wavelength of 660 nm, irradiation power of 150 mW, the energy density of 60 J, methylene blue concentration 0.005%, the application time of AM 5 min, irradiation time 1 min showed the best results. **Conclusion:** It is recommended to carry out further studies to define the best method of application and enhance, even more, the clinical results already observed. The use of this technology is promising for periodontal treatment, in addition to being a non-invasive procedure, with no side effects and many benefits.

Introdução

O termo “doença periodontal” (DP) em seu sentido mais estrito refere-se a gengivite e periodontite. Gengivite, uma condição inflamatória dos tecidos moles que circundam os dentes (a gengiva), é uma resposta imune direta à placa bacteriana que se acumula nos dentes. De modo semelhante, a periodontite, que sucede a gengivite, envolve a destruição das estruturas de suporte dos dentes, incluindo o ligamento periodontal, osso e tecidos moles, podendo causar a perda do dente [19].

O tratamento periodontal baseia-se na eliminação da inflamação gengival e dos fatores

que a determinam. Além disso, requer considerações dos aspectos sistêmicos, incluindo a interação da DP com outras doenças. O objetivo da terapia periodontal básica é a eliminação das espécies patogênicas subjacentes a DP, usando terapia não cirúrgica, como raspagem e alisamento radicular (RAR), com taxas de sucesso variáveis de melhora clínica. No entanto a terapia mecânica não elimina completamente os patógenos periodontais [7].

Com o intuito de reduzir a quantidade dos periodontopatógenos, a terapia fotodinâmica, do inglês *photodynamic therapy* (PDT), tem sido utilizada na Odontologia. A aplicação da

PDT é caracterizada pela associação de agentes fotossensibilizantes a diferentes fontes de luz, como *lasers* ou diodos emissores de luz (LED). O biofilme subgengival é impregnado pelo agente fotossensibilizante, sendo este absorvido por bactérias e fungos, e, quando irradiado por luz monocromática com comprimento de onda ressonante, se torna excitado. A reação gera energia, a qual é transferida às moléculas de oxigênio da célula bacteriana. O oxigênio singlete e radicais livres formados são altamente reativos e capazes de destruir sistemas biológicos, levando à morte celular [27].

Partindo desse pressuposto, o presente estudo realizou uma revisão de toda literatura vigente em uma das maiores bases de dados, Pubmed, sobre os resultados clínicos obtidos a partir do uso combinado de PDT e RAR em pacientes com DP.

Revisão da literatura

A revisão de literatura integrativa constitui uma metodologia que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade dos resultados de estudos significativos na prática clínica. Para constatar o efeito da PDT em pacientes com DP, realizou-se o levantamento bibliográfico de estudos de ensaios clínicos randomizados com base nos seguintes critérios de inclusão: 1) pacientes ($\geq$ 18 anos) com periodontite crônica; 2) recebimento de tratamento com RAR, instrumentação sônica/ultrassônica, *versus* PDT como adjuvante ao desbridamento mecânico da superfície radicular; 3) descrição das configurações do equipamento e do método de aplicação, tipo de corante e tempo de aplicação; 4) azul de metileno como fotossensibilizador.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: 1) estudos *in vitro* e *in vivo*; 2) capítulos de livro; 3) artigos de revisão; 4) cartas; 5) resumos de conferências; 6) artigos indisponíveis; 7) análises microbiológicas; 8) fotossensibilizador não relatado; 9) estudos em pacientes fumantes; 10) ausência de grupo controle; 11) terapia de manutenção de suporte; 12) pacientes diabéticos; 13) peri-implantite;

14) pacientes HIV+ ou com outra comorbidade; 15) outros fotossensibilizadores (FS) além do AM.

Para realizar a pesquisa dos artigos científicos, utilizaram-se os termos “photodynamic therapy AND periodontitis” como estratégia de busca para a base de dados Pubmed. Não foram determinadas restrições de idioma ou para o período de publicação. Após, todas as referências obtidas foram importadas para o *software* Rayyan QCRI (Hamad Bin Khalifa University, Catar).

Para cada estudo incluído, observaram-se as seguintes informações: características do estudo (autor e ano), comprimento de onda, potência de emissão, densidade de energia, concentração do FS, tempo de aplicação e de irradiação do FS e, por fim, o resultado do tratamento no grupo controle e no grupo teste. Avaliou-se o índice de melhora de marcadores clínicos da DP mediante aplicação da PDT associada a terapia padrão, RAR (grupo teste), comparado ao grupo controle, caracterizado pela aplicação exclusivamente da RAR. Os marcadores clínicos avaliados foram: 1) mudança no ISG na prática clínica; 2) mudança na PS; 3) ganho ou perda do NIC.

Resultados

Na fase 1 obteve-se um total de 522 artigos na base de dados eletrônica PubMed. Fez-se, então, seleção dos artigos por título; 395 artigos foram excluídos, resultando um número de 127 artigos. Em seguida, na fase 2, os artigos foram avaliados pelo resumo. Aprovaram 38 e excluíram-se 89. Iniciou-se a fase 3 da seleção, na qual os artigos foram escolhidos pela leitura do texto completo. Com a leitura dos 38 artigos, 19 foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão e 19 foram incluídos (figura 1). A fim de resumir e ponderar os resultados dos artigos selecionados por leitura completa, realizou-se uma tabela com alguns dados específicos extraídos de cada artigo (tabela I). Neles foi avaliado o uso adjuvante da terapia PDT no tratamento não cirúrgico da periodontite, utilizando RAR no grupo controle e RAR + PDT no grupo teste.

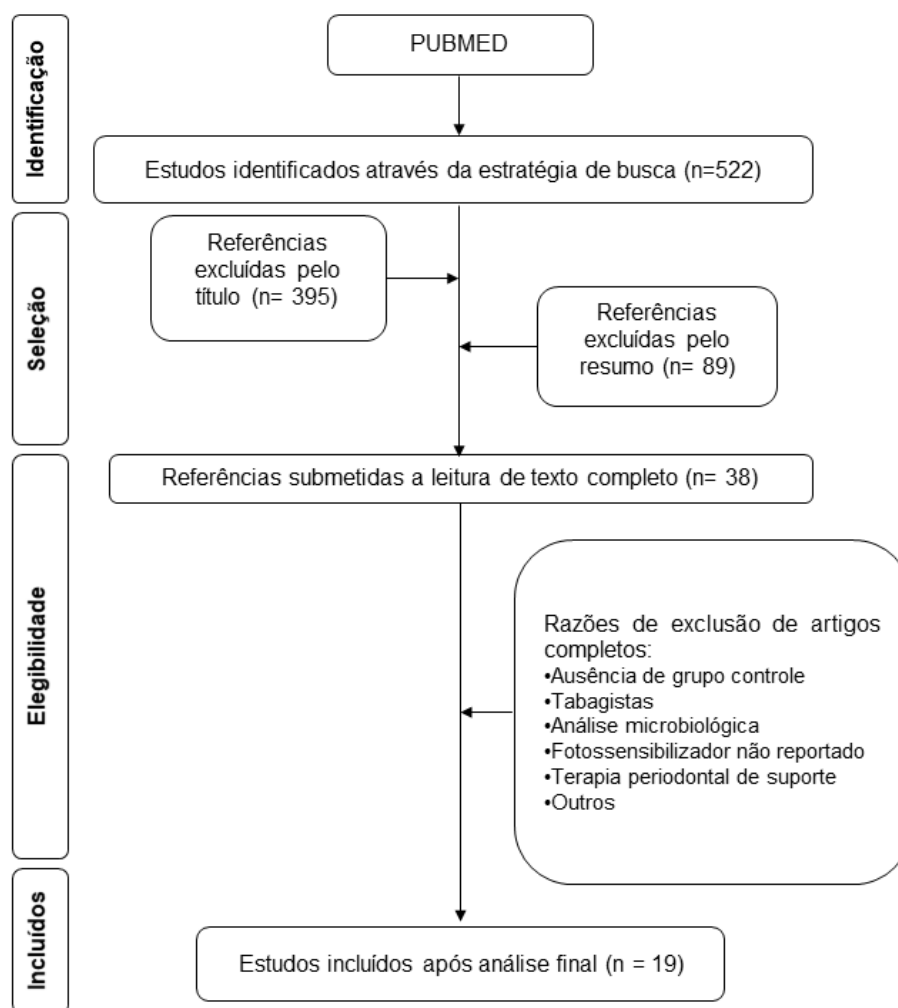


Figura 1 - Diagrama de fluxo da busca e seleção dos artigos

Tabela 1 - Parâmetros de dosimetria e resultados clínicos descritos nos artigos selecionados. Destaca-se que todas as informações descritas foram retiradas dos próprios trabalhos acadêmicos e não houve nenhum cálculo independente por parte dos atuais pesquisadores

Autor	ISG	PS	NIC	Tipo de laser	nm	mW	Joules	Concentração do azul (%)	Aplicação (min)	Irradiação (min)
Freire <i>et al.</i> [12]	B	A	B	Laser de diodo (terapia – Plus, DMC®)	660	100	60	0,005	3	1
Derikvand <i>et al.</i> [9]	NR	A	A	Laser de diodo (DX61, Konftec)	660	150	60	100 ug/ml	5	1
Alahmaria <i>et al.</i> [1]	B	A	A	Laser diodo: NR	660	75	60	0,005	0,16	1
Vohra <i>et al.</i> [28]	B	A	A	Laser de diodo (NR)	670	150	NR	0,005	0,16	1

Continua...

Continuação da tabela I

Autor	ISG	PS	NIC	Tipo de laser	nm	mW	Joules	Concentração do azul (%)	Aplicação (min)	Irradiação (min)
Bechara <i>et al.</i> [5]	B	C	B	Laser de diodo (Thera Lase, DMC®)	660	60	129	0,005	1	1
Segarra <i>et al.</i> [25]	A	A	B	Laser de diodo (Periowave® Ondine Biopharma)	670	150	NR	0,005	NR	1
Malgikar [23]	A	A	C	Laser de diodo (DenLase; Daheng)	980*	5	NR	1	3	0,75
Giannelli <i>et al.</i> [15]	A	A	A	Laser de diodo (General Project)	635	100	NR	0,3	5	2
Franco <i>et al.</i> [11]	A	A	A	Laser de diodo (MMoptics)	660	60	5,4	0,01	5	1:30
Joseph <i>et al.</i> [17]	NR	A	A	Laser de diodo (CNI Optoelectronics Tech)	655	60	NR	0,005	1	1
Balata <i>et al.</i> [4]	A	A	NR	Photon Lase III (DMC®)	660	100	320	0,005	NR	1:30
Luchesi <i>et al.</i> [20]	A	B	B	Laser de diodo (Thera Lase - DMC)	660	60	129	10mg/ml	1	1
Dilsiz <i>et al.</i> [10]	A	A	B	Laser de diodo (alumínio-gálio-arseneto)	808*	100	6	1	3	1
Berakdar <i>et al.</i> [6]	A	A	NR	Periowave (Ondinem Biopharma)	670	150	60	0,005	NR	1
Giannelli <i>et al.</i> [14]	A	A	A	Laser de diodo (Dental LaserTM; General Project)	635	1	66,7	0,3	5	2
Pulikkotil <i>et al.</i> [24]	A	A	A	Laser de diodo (Fotosan CMS Dental)	628	NR	NR	0,005	1	0,33
Lui <i>et al.</i> [21]	A	A	NR	Laser de diodo (Ezlase; BIOLASE)	940*	1,5	4	1	3	0:30
Ge <i>et al.</i> [13]	A	B	B	Laser de diodo (Ondine Biopharma)	670	140	6	0,01	NR	1
Andersen <i>et al.</i> [2]	A	A	NR	Laser de diodo (PeriowaveTM)	670	150	20	0,005	NR	1

A: grupo teste melhor que o controle; B: grupo teste pior que controle; C: valores iguais; NR: não reportado.

* Embora esses comprimentos de onda sejam classificados como infravermelhos, os três artigos em questão utilizaram tal parâmetro no protocolo da PDT.

Com relação aos índices clínicos contabilizados com base nos estudos selecionados, 68,4% (n=13) dos pacientes tiveram diminuição do ISG mediante aplicação da PDT, em contrapartida 21,0% (n=4) dos estudos apontaram melhora dos resultados no grupo controle. Quanto a PS, em 84,2% (n=16) dos casos o grupo teste, o qual usou a PDT, obteve redução significativa. Em relação a NIC, apenas 42,1% (n=8) dos trabalhos evidenciaram ganho, ou seja, uma melhora estimulada pela PDT, em comparação com o grupo controle (figura 2).

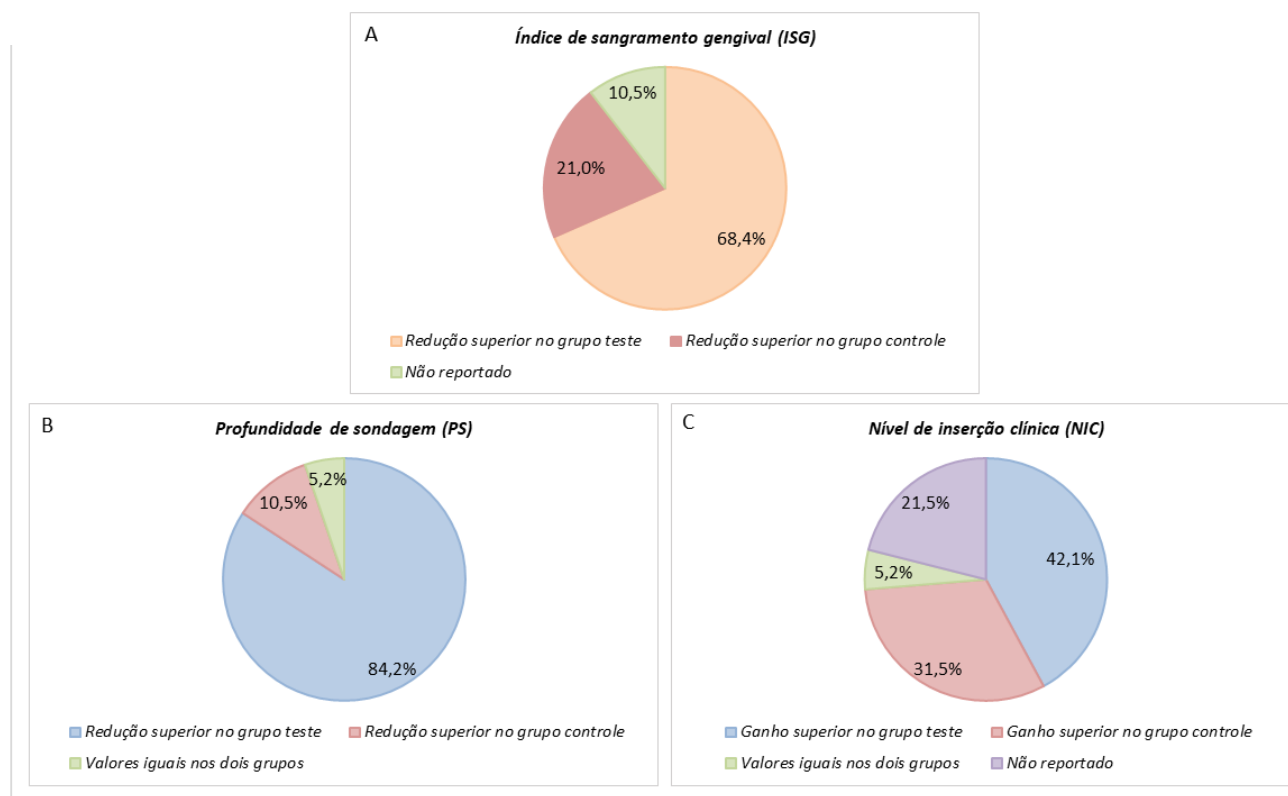


Figura 2 - Resultados clínicos descritos nos artigos selecionados: gráfico A - índice de sangramento gengival (ISG); gráfico B - profundidade de sondagem (PS); gráfico C - nível de inserção clínica (NIC)

O laser de diodo foi utilizado em todos os estudos, sendo as marcas mais mencionadas: Periowave-Ondine Biopharma (21%) e Thera Laser - DMC (10,5%). Com relação à configuração mais usada, destacou-se: comprimento de onda 660 nM (36,8%) e de 670 nM (26,3%); potência de emissão de energia 100 (26,3%) e 150 mW (26,3%) e densidade de energia térmica de 60 J (21,1%) (figura 3).

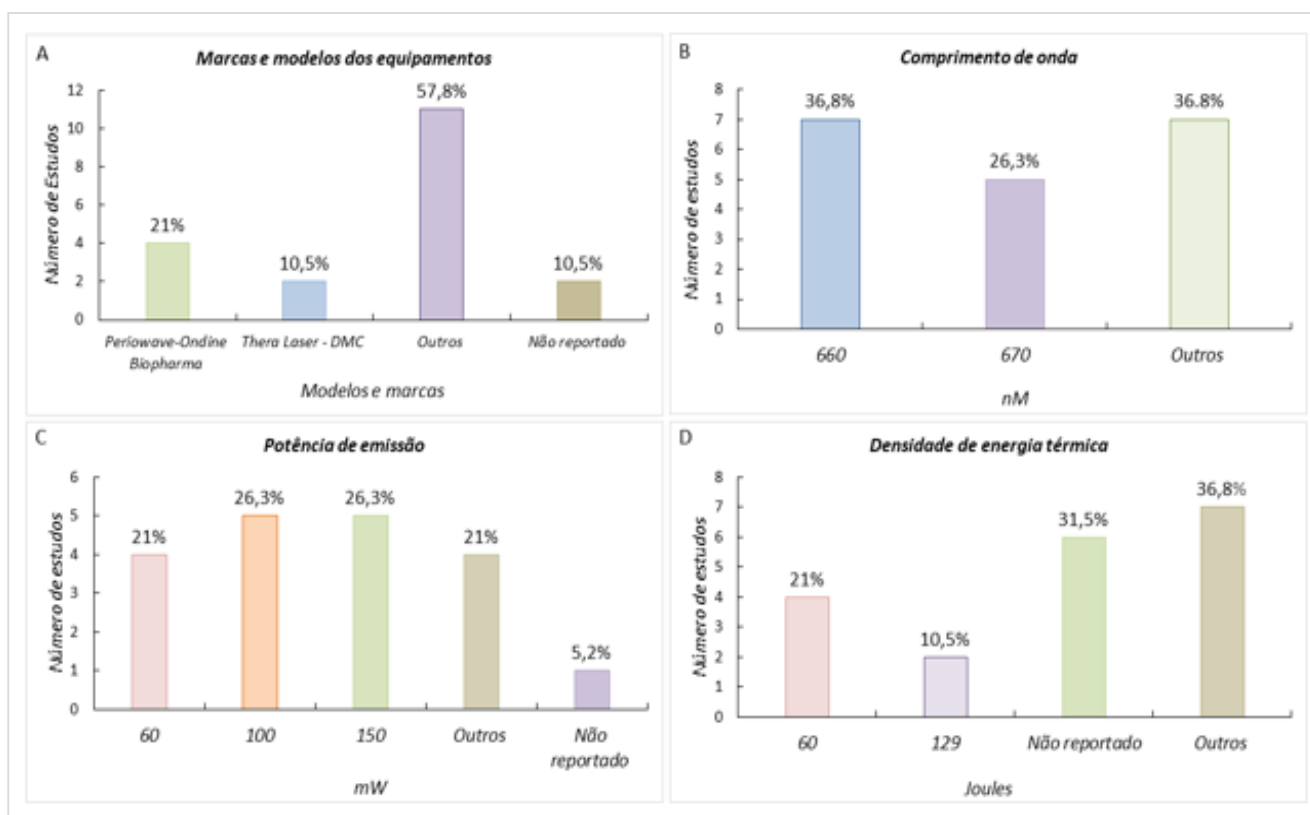


Figura 3 – Resultados inerentes às configurações dos equipamentos: gráfico A – marcas e modelos dos equipamentos; gráfico B – comprimento de onda; gráfico C – potência de emissão de energia; gráfico D – densidade de energia térmica

No que se refere às porcentagens ideais para uma efetiva ação do corante AM, 52,6% (dez artigos) dos autores utilizaram a concentração de 0,005%, com tempo de ação dentro da bolsa de 1 (21,1%), 3 (21,1%) ou 5 min (21,1%) e tempo de irradiação de 1 min (63,2%), com auxílio de ponta de fibra óptica acoplada ao *laser* (figura 4).

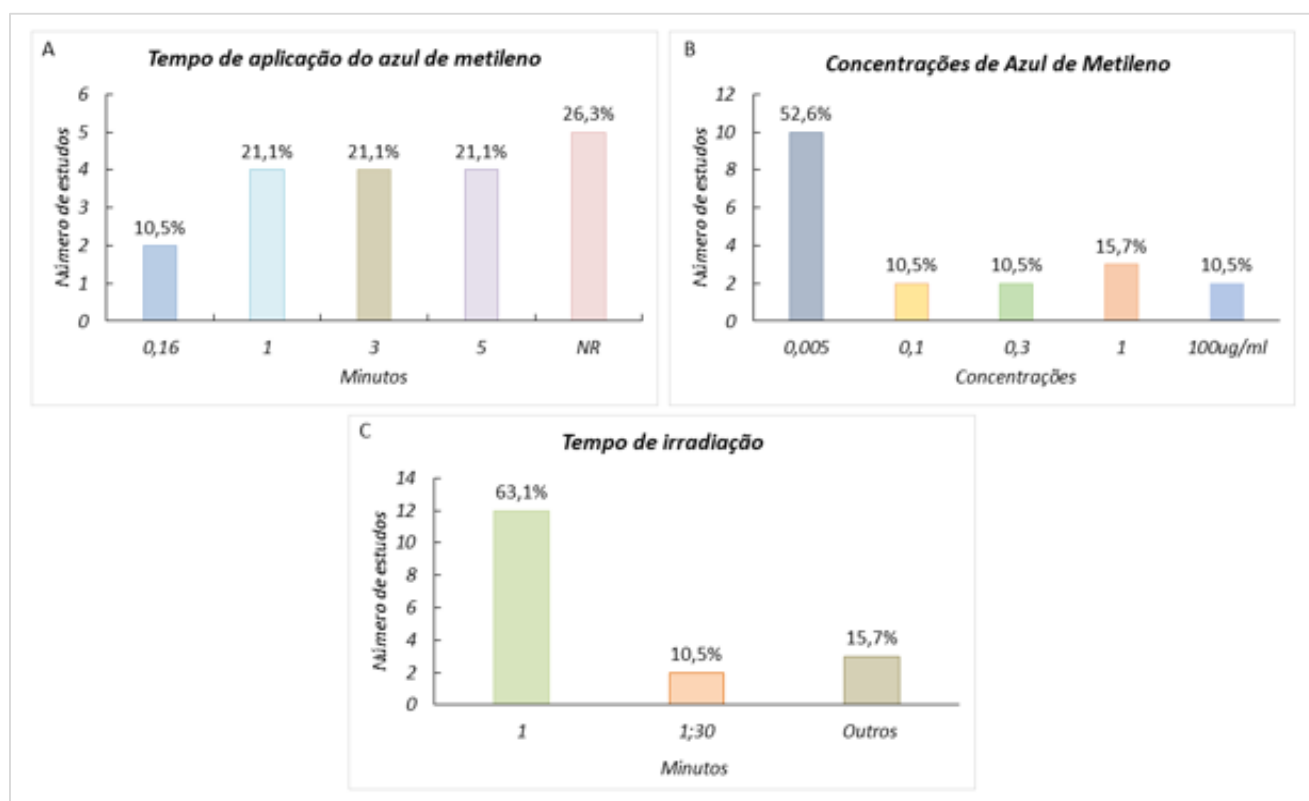


Figura 4 – Resultados inerentes ao fotossensibilizador azul de metileno: gráfico A – tempo de aplicação do azul de metileno; gráfico B – concentrações de azul de metileno; gráfico C – tempo de irradiação

Analisando os dados obtidos, quatro artigos [11, 14, 15, 24] tiveram melhora em todos os marcadores descritos (ISG, PS e NIC), seis [2, 4, 6, 9, 17, 21] também apresentaram melhora nos marcadores reportados, mas tal melhora não incluiu todos os três índices (ISG, PS e NIC). Dessa forma, somando os dez artigos com os melhores resultados no grupo teste, destaca-se a determinação do protocolo de mais sucesso: comprimento de onda de 660 nm (30%), potência de emissão de 150 mW (30%), densidade de energia de 60 J (20%), concentração do azul de metileno 0,005% (50%), tempo de aplicação do AM 5 min (40%), tempo de irradiação 1 min (40%).

É importante ressaltar que nenhum dos estudos relatou efeitos adversos relacionados aos tratamentos testados. Ademais, os protocolos variaram muito, impossibilitando definir um ideal para aplicação da PDT em bolsas periodontais.

Discussão

O objetivo do presente trabalho foi investigar se o tratamento mecânico com RAR em pacientes

com DP se torna mais efetivo ou não quando associado com a PDT. Para isso, buscaram-se na base de dados Pubmed, a plataforma mais importante mundialmente, estudos clínicos capazes de responder a essa lacuna no conhecimento científico. Ademais, objetivou-se padronizar o melhor protocolo de aplicação de PDT baseando-se nos resultados mais favoráveis encontrados nesta pesquisa.

Dentre os resultados mais relevantes observados, destaca-se a melhora significativa nos marcadores clínicos, como o ganho de NIC, redução da PS e do ISG em pelo menos 3 meses de terapia combinada (RAR+PDT), quando comparados apenas ao tratamento mecânico (RAR) isolado. Concorda-se com a revisão sistemática de Joseph [18], que apresentou maior redução da PS e ISG após desbridamento mecânico acompanhado da PDT, em comparação exclusivamente com a RAR. Ma *et al.* [22] também afirmaram que houve redução do índice de profundidade de sondagem e controle efetivo da DP após 3 meses de aplicações de *laser* em associação ao tratamento mecânico.

Todos os trabalhos avaliados neste estudo utilizaram o AM previamente à irradiação do

laser, uma vez que a PDT deve ser baseada em três componentes para ser eficaz: luz, oxigênio e, sobretudo, fotossensibilizador. Portanto, sabe-se que a aplicação do laser ou do AM por si só não possui efeito bactericida [16]. Joseph [18] realizou uma revisão sistemática a qual identificou que o azul de metileno foi o fotossensibilizador mais comumente utilizado nos ensaios clínicos e que possui uma carga catiônica que o ajuda a se ligar à membrana externa de bactérias gram-negativas e penetrar nas células bacterianas, demonstrando um alto grau de seletividade para eliminar os microrganismos e controlar infecções bacterianas como a DP.

Além do fotossensibilizador, as configurações do equipamento de *laser* propriamente dito e o tempo de irradiação também interferem no resultado. Conforme relatado por Chambrone *et al.* [8], em sua revisão sistemática efetuada em 2018, o grau de heterogeneidade identificado para algumas estimativas parece estar ligado ao tempo de irradiação, densidade e frequência de energia, acarretando diferentes efeitos sobre o tecido periodontal.

No estudo de Joseph [18], o maior tempo de aplicação do fotossensibilizador foi 1 a 3 minutos, comprimento de onda de 670 nm e tempo de irradiação geralmente de 1 minuto. Já no presente trabalho os melhores resultados clínicos foram obtidos quando a PDT foi usada em conjunto com RAR seguindo a seguinte configuração: concentração do AM de 0,005 com tempo de aplicação de 5 minutos, comprimento de onda de 660 nm, potência de irradiação de 15 0mW e tempo de irradiação 1 min. Portanto, o presente estudo recomenda aos clínicos um tempo de aplicação mais prolongado.

No entanto, embora tenha sido possível sugerir um protocolo com resultados mais favoráveis com base em artigos incluídos nesta revisão de literatura, observou-se uma alta variabilidade dos métodos de aplicação da PDT. As variações de parâmetros de configuração do *laser* tornam mais difícil comparar os resultados relatados por vários estudos e determinar com exatidão qual é o protocolo padrão-ouro. O comprimento de onda, a densidade de energia e a concentração ideal de um fotossensibilizador apropriado são fatores importantes na eficácia da PDT. Alterações nesses parâmetros representam variáveis práticas no processo bactericida da técnica. Portanto, reitera-se a informação previamente proposta por Chambrone *et al.* [8]: diferenças nesses fatores levam a resultados clínicos diferentes.

Os resultados apresentados neste estudo sugerem que a PDT pode ser um tratamento alternativo em pacientes com periodontite, apresentando benefícios

como melhora nos marcadores clínicos, menor tempo de tratamento, início mais rápido de ação, redução da resistência bacteriana, que, por muitas vezes, pode tornar dispensável o uso de antibiótico.

Ademais, vale destacar que em todos os trabalhos avaliados nenhum efeito adverso foi relatado, fornecendo segurança em relação ao procedimento, corroborando com o estudo clínico de Joseph *et al.* [17], em que os autores afirmam não haver nenhuma intercorrência e tampouco resultados adversos. Tal fato pode ser explicado em decorrência do efeito terapêutico do *laser*, visto que ele promove a reparação tecidual e, sobretudo, analgesia.

Conclusão

A raspagem associada a PDT torna-se mais efetiva e demonstra melhora nos marcadores clínicos (PS, ISG e NIC) quando comparada apenas ao seu uso individual, mesmo que ainda não haja um protocolo claramente delineado. Portanto, recomenda-se a execução de mais pesquisas para definir o melhor método de aplicação e potencializar, ainda mais, os resultados clínicos já encontrados. O uso dessa tecnologia é promissor para o tratamento periodontal, além de ser um procedimento não invasivo, sem efeitos colaterais e de muitos benefícios.

Referências

1. Alahmaria F, Ahmedb HB, Kheraifc AA, Javedd F, Akrame Z. Effectiveness of scaling and root planning with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis among cigarette-smokers and never-smokers: a randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;25:247-52.
2. Andersen R, Loebel N, Hammond D. Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent.* 2007;18(2): 34-8.
3. Azevedo MLD. Efeito da terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento periodontal básico. 2017.
4. Balata ML, Santos DBN, Tunes UR, Ribeiro EDP, Bittencourt S. Photodynamic therapy associated with full-mouth ultrasonic debridement in the treatment of severe chronic periodontitis: a randomized-controlled clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(2):208-14.

5. Bechara ANMR, Santos CCN, Araujo CF, Mathias IF, Rossato A, Marco AC. Evaluation of the local effect of nonsurgical periodontal treatment with and without systemic antibiotic and photodynamic therapy in generalized aggressive periodontitis. A randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;24:115-20.
6. Berakdar M, Callaway A, Eddin MF, Willershausen ARB. Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. *Head & Face Medicine.* 2012;8(12):2-7.
7. Carranza NT. Carranza's clinical periodontology. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.; 2004.
8. Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: an American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018;89(7):783-803.
9. Derikvand N, Ghasemi SS, Safiaghdam H, Piriaei H, Chiniforush N. Antimicrobial photodynamic therapy with diode laser and methylene blue as an adjunct to scaling and root planning: a clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;31.
10. Dilsiz A, Canakci V, Aydin T. Clinical effects of potassium-titanyl-phosphate laser and photodynamic therapy on outcomes of treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013;84(3):278-86.
11. Franco EJ, Pogue RE, Sakamoto LHT, Cavalcante LLM, Carvalho DR, Andrade RV. Increased expression of genes after periodontal treatment with photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014;11(1):41-7.
12. Freire AEN, Carrera TMI, Oliveira GJPL, Pigossi SC, Ribeiro Jr NV. Comparison between antimicrobial photodynamic therapy and Low-level laser therapy on non-surgical periodontal treatment: a clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;31.
13. Ge L, Shu R, Li Y, Li C, Luo L, Song Z. Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg.* 2011;29(1):33-7.
14. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Combined photoablative and photodynamic diode laser therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. A randomized split-mouth clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012;39(10):962-70.
15. Giannelli M, Formigli L, Lorenzini L, Bani D. Efficacy of combined photoablative-photodynamic diode laser therapy adjunctive to scaling and root planing in periodontitis: randomized split-mouth trial with 4-year follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(9):473-80.
16. Jiang C. Methylene blue-mediated photodynamic therapy induces macrophage apoptosis via ROS and reduces bone resorption in periodontitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019.
17. Joseph B, Prasanth CS, Vijayakumari BK, Janam P, Subhash N et al. Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41(6):573-81.
18. Joseph B. Is antimicrobial photodynamic therapy effective as an adjunct to scaling and root planing in patients with chronic periodontitis? A systematic review. *Biomolecules.* 2017;7(4):79.
19. Kinane DF. Causation and pathogenesis of the host responses of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;25(1):8-20.
20. Luchesi VH, Pimentel SP, Kolbe MF, Ribeiro FV, Casarin RC, Nociti Jr FH. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013;40(8):781-8.
21. Lui J, Corbet EF, JIN L. Combined photodynamic and low-level laser therapies as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2011;46(1):89-96.
22. Ma L, Zhang X, Ma Z, Shi H, Zhang Y, Wu M et al. Clinical effectiveness of Er:YAG lasers adjunct to scaling and root planing in non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit.* 2018;24:7090-9.
23. Malgikar S. 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.* 2016;27(2):121-6.
24. Pulikkotil SJ, Toh CG, Mohandas K, Leong KVG. Effect of photodynamic therapy adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients: a randomized clinical trial. *Australian Dent J.* 2016;61(4):440-5.
25. Segarra VM, Ojeda SG, Vallés LS, Roldán AL, Maurício MD, Aldasoro M. Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(9):915-25.

26. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Marzo G, Monaco A. Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci.* 2013;28(2):669-82.
27. Theodoro LH, Lopes AB, Nuernberg MAA, Cláudio MM, Miessi DJ, Alves MLF. Comparison of repeated applications of aPDT with amoxicillin and metronidazole in the treatment of chronic periodontitis: A short-term study. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2017;174:364-9.
28. Vohra F, Akram Z, Bukhari IA, Sheikh SA, Javed F. Short-term effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in obese patients with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:10-5.