

## **Terapia fotodinâmica como adjuvante ao tratamento periodontal: revisão de literatura**

Photodynamic therapy as an adjunct to periodontal treatment: literature review

Terapia fotodinâmica como adjuvante del tratamiento periodontal: revisión de literatura

Recebido: 07/10/2021 | Revisado: 16/10/2021 | Aceito: 20/10/2021 | Publicado: 22/10/2021

**Isadora de Lima Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-2428>

Universidade Estadual de Londrina, Brasil

E-mail: [isadora.lima.pereira@uel.br](mailto:isadora.lima.pereira@uel.br)

**Luciana Prado Maia Andraus**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5697-2587>

Universidade Estadual de Londrina, Brasil

E-mail: [luciana.maia@uel.br](mailto:luciana.maia@uel.br)

**Maria Beatriz Bergonse Pereira Pedriali**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8595-7108>

Universidade Estadual de Londrina, Brasil

E-mail: [mbeatrizpedriali@uel.br](mailto:mbeatrizpedriali@uel.br)

**Priscila Paganini Costa Tiozzi**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-5905>

Universidade Estadual de Londrina, Brasil

E-mail: [pripaganini@uel.br](mailto:pripaganini@uel.br)

**Fernanda Akemi Nakanishi Ito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7849-5846>

Universidade Estadual de Londrina, Brasil

E-mail: [fenakanishi@uel.br](mailto:fenakanishi@uel.br)

### **Resumo**

A doença periodontal é um processo inflamatório crônico de caráter infeccioso que acomete os tecidos de suporte do dente, podendo levar à perda dentária. Atuando como adjuvante no tratamento de doenças periodontais, a terapia fotodinâmica tem ganhado visibilidade. Esse trabalho objetiva abordar a aplicação desse procedimento no tratamento periodontal, suas vantagens e desvantagens, indicações e contraindicações, conceito da técnica, materiais utilizados e resultados clínicos. A metodologia utilizada foi através de uma revisão de literatura, que foi conduzida por meio do acesso à base de dados PubMed e Portal Regional da BVS, com publicações selecionadas entre os anos 1993 e 2021, utilizando palavras chaves sobre o tema em questão. A técnica consiste na associação de uma fonte de luz e um fotossensibilizador, com a finalidade de promover morte microbiana, desinfecção e auxiliar no processo de cicatrização. Pesquisas confirmam diversas vantagens de sua aplicação na prática odontológica, como por exemplo a incapacidade de gerar resistência bacteriana e efeitos colaterais prejudiciais, promover ação localizada, custo acessível e facilidade de execução. Estudos demonstram a efetividade da terapia contra bactérias periodontopatogênicas e seus resultados positivos quando aplicada como auxiliar no tratamento periodontal, visto que permite a eliminação de patógenos retidos em áreas de furca, sulcos, concavidades, áreas distais dos molares e bolsas profundas, que por conta da limitação do tratamento mecânico, acabam permanecendo e recolonizando esses sítios. A perspectiva futura é de que a terapia fotodinâmica ganhe mais espaço na atuação clínica, sendo um adjuvante promissor na obtenção de resultados satisfatórios na periodontia.

**Palavras-chave:** Doenças periodontais; Lasers; Fotoquimioterapia.

### **Abstract**

Periodontal disease is a chronic inflammatory process of infectious character which affects the tooth support tissues and can lead to tooth loss. Acting as an adjuvant in the treatment of periodontal diseases, the Phodynamic Therapy has gained visibility. This work aims to address the application of this procedure in periodontal treatment, its advantages and disadvantages, indications and contraindications, concept of the technique, materials used and clinical results. The methodology used consisted of a literature review, which was conducted by accessing the PubMed database and the VHL Regional Portal, with publications selected between 1993 and 2021, using keywords on the subject. The technique consists in the association of a light source and a photosensitizer, for the purpose of promoting microbial death, disinfection and assist in the healing process. Research confirms several advantages of its application in dental practice such as for example the inability to generate bacterial resistance and harmful side effects as well as, promotes localized action, affordability and ease of management. Studies demonstrate the effectiveness of this therapy against

periodontopathogenic bacteria and their positive results when applied as an aid in periodontal treatment, as it allows the elimination of retained pathogens in areas of furcation grooves, concavities, distal areas of the molars and deep periodontal pockets, which because of the limitation of the mechanical treatment, they end up remaining and recolonizing those places. The future perspective is that photodynamic therapy will gain more space in the clinical performance, being a promising adjuvant in obtaining satisfactory results in periodontics.

**Keywords:** Periodontal diseases; Lasers; Photochemotherapy.

### Resumen

La enfermedad periodontal es un proceso inflamatorio crónico de carácter infeccioso que afecta a los tejidos de soporte del diente, lo que puede provocar la pérdida del diente. Actuando como adyuvante en el tratamiento de las enfermedades periodontales, la terapia fotodinámica ha ganado visibilidad. Este trabajo tiene como objetivo abordar la aplicación de este procedimiento en el tratamiento periodontal, sus ventajas y desventajas, indicaciones y contraindicaciones, concepto de la técnica, materiales utilizados y resultados clínicos. La metodología utilizada fue a través de una revisión de la literatura, la cual se realizó a través del acceso a la base de datos PubMed y al Portal Regional de la BVS, con publicaciones seleccionadas entre los años 1993 y 2021, utilizando palabras clave sobre el tema en cuestión. La técnica consiste en la asociación de una fuente de luz y un fotosensibilizador, con el fin de promover la muerte microbiana, la desinfección y ayudar en el proceso de curación. Las investigaciones confirman varias ventajas de su aplicación en la práctica odontológica, como la incapacidad de generar resistencia bacteriana y efectos secundarios dañinos, promoviendo una acción localizada, costo asequible y facilidad de ejecución. Estudios demuestran la efectividad de la terapia frente a bacterias periodontopatógenas y sus resultados positivos cuando se aplica como adyuvante en el tratamiento periodontal, ya que permite la eliminación de patógenos retenidos en áreas de furca, surcos, concavidades, áreas distales de los molares y bolsas profundas, que por la limitación del tratamiento mecánico acaban quedando y recolonizando estos sitios. La perspectiva de futuro es que la terapia fotodinámica ganará más espacio en la práctica clínica, siendo un adyuvante prometedor en la obtención de resultados satisfactorios en periodoncia.

**Palabras clave:** Enfermedades periodontales; Rayos Láser; Fotoquimioterapia.

## 1. Introdução

A periodontite é uma doença comum que pode ocasionar perda dentária, e a principal causa da destruição do periodonto é a inflamação crônica através da ação bacteriana (Azarpazhooh et al., 2010). O controle e tratamento da infecção é feito por meio de raspagem e alisamento da superfície dental e radicular, utilizando instrumentos manuais, sendo algumas vezes necessário adicionar procedimentos cirúrgicos (Watanabe et al., 2013).

Porém, a instrumentação mecânica é limitada em alguns aspectos, e mesmo com a realização da terapia, alguns pacientes continuam a apresentar perda de inserção, possivelmente devido à persistência de patógenos periodontais e sua recolonização (Christodoulides et al., 2008), somando-se ao acesso limitado da instrumentação manual às áreas de furca, sulcos, concavidades, áreas distais dos molares e bolsas profundas encontradas frequentemente na terapia periodontal convencional. Além disso, o debridamento mecânico promove a abertura dos tubos dentinários e como consequência, as demais bactérias periodontopatógenas podem penetrar nos tubos dentinários e formar um biofilme após o tratamento (Aoki et al., 2004; Takasaki et al., 2009).

Além dos métodos convencionais de tratamento não cirúrgico e cirúrgico, existem várias possibilidades terapêuticas anti-infecciosas adjuvantes. Isso inclui o uso de desinfetantes e vários antibióticos, pois bactérias específicas estão relacionadas à periodontite crônica e agressiva, levando ao desenvolvimento de tratamentos antimicrobianos que visam a diminuição dessas bactérias. A terapia antimicrobiana sistêmica é ocasionalmente usada, porém é preciso levar em consideração seus efeitos colaterais, como por exemplo a resistência a antibióticos (Watanabe et al., 2013).

Assim, torna-se necessário outras opções de tratamento para melhorar a efetividade da terapia periodontal (Aoki et al., 2004; Takasaki et al., 2009). Nesse contexto, a terapia fotodinâmica (TFD) surge com o objetivo de promover redução microbiana, com efeitos colaterais mínimos, e é possível utilizar dos efeitos favoráveis dessa terapia como método adjuvante aos tratamentos periodontais convencionais. O procedimento pode ser benéfico em áreas de difícil acesso, reduzindo a necessidade de retalhos, o tempo de tratamento e o risco de bacteremia (Zanin & Brugnera, 2007).

Abordar a respeito da terapia fotodinâmica torna-se necessário e relevante no cenário atual da Odontologia, pois os lasers vêm sendo cada vez mais utilizados pelo cirurgião dentista na prática clínica, por isso o objetivo desse estudo é abordar a aplicação da terapia fotodinâmica no tratamento periodontal, bem como suas vantagens e desvantagens, indicações e contraindicações, conceito da técnica, materiais utilizados e resultados clínicos.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa do tipo qualitativa (Cordeiro et al., 2007; Pereira et al., 2018). Foi realizada uma busca pelas fontes de pesquisa PubMed e Portal Regional da BVS, com publicações selecionadas entre os anos 1989 e 2021. Foram excluídas da pesquisa, publicações cujos títulos e/ou objetivos não possuíam ligação direta com a temática ou que fugiam do objetivo do estudo. Os seguintes descritores foram utilizados: “Laser”, “terapia fotodinâmica”, “periodontite”, “doença periodontal”, “led”, “bactérias periodontais”, “fotossensibilizadores”, “photodynamic therapy”, “periodontal disease”, “periodontitis”, “periodontal bactéria” e “photosensitizers”.

## 3. Revisão de literatura

### Doença Periodontal

A infecção bacteriana é o agente etiológico primordial das doenças periodontais (Flemming, 1999). A resposta do hospedeiro por meio da destruição microbiana induzida no tecido irá resultar nas características que geram o processo patogênico da doença periodontal, que é iniciado pelo patógeno, mas se estende até as células do hospedeiro, de modo a culminar na degradação do tecido de inserção conjuntiva periodontal e reabsorção do osso alveolar (Komerik et al., 2003).

As bactérias periodontopagênicas necessitam colonizar as bolsas subgingivais produzindo fatores de virulência que sejam potencialmente deletérios aos tecidos do hospedeiro, de modo a iniciar a doença periodontal (Nishihara & Koseki, 2004).

Como padrão, o tratamento não cirúrgico da periodontite é feito por meio de instrumentos manuais ou dispositivos ultrassônicos afim de remover cálculos supra e subgingivais, tecido de granulação infectado e epitélio de bolsa, para que desse modo, ocorra a eliminação de patógenos, barrando a progressão da inflamação com perda contínua de estruturas periodontais de suporte (Rhemrev et al., 2006). Há pouco tempo, a terapia fotodinâmica foi adicionada na terapia periodontal no intuito de aprimorar a eficácia e a eficiência do debridamento da superfície radicular e consequente eliminação bacteriana (Polansky et al., 2009).

Antibióticos também podem ser utilizados no tratamento de doenças infecciosas orais. Entretanto, foi demonstrada dificuldade de alcançar *in vivo* a concentração mínima de antimicrobiano para a eliminação completa do biofilme bacteriano. Além disso, existe uma preocupação com o seu uso indiscriminado devido à possibilidade de resistência bacteriana a esses medicamentos (Hengzhuang et al., 2011).

Nessa revisão, não será utilizada a classificação atual de 2018 das doenças e condições periodontais e peri-implantares, pois, por ser bastante recente, não foram encontrados artigos e pesquisas sobre o tema que se baseassem na atual classificação (Caton et al., 2018). Sendo assim, no sistema de classificação de 1999 para doenças e condições periodontais, a periodontite crônica refere-se à progressão lenta da doença ao longo do tempo, enquanto a periodontite agressiva está relacionada a rápida perda de inserção e destruição óssea. Nessa classificação, ambas são subcategorizadas como locais ou generalizadas, dependendo da porcentagem de locais afetados por dentes (acima ou abaixo de 30%) e da gravidade da perda de inserção, sendo classificadas como leve, aquelas com perda de inserção de 1 ou 2 mm, moderada de 3 ou 4 mm e grave de 5 mm ou mais (Armitage, 1999; Wiebe & Putnins, 2000). Além desses fatores, várias características clínicas, como idade, taxas de progressão,

padrões de destruição, sinais de inflamação e quantidades de placa e cálculo, irão diferenciar a periodontite crônica e agressiva (Armitage, Cullinan & Seymour, 2010).

A periodontite agressiva, em especial, é descrita como uma forma grave de doenças periodontais com rápida destruição do osso de suporte ao redor dos dentes. A perda óssea e a destruição da inserção periodontal levam à perda dentária. O seu fundo microbiológico foi definido por diversos estudos, incluindo espécies como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, espécies de *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia* e *Campylobacter recuos* (Feng & Weinberg, 2006).

Vale ressaltar que a doença periodontal pode resultar na manifestação ou agravamento de doenças sistêmicas, devido à entrada de bactérias e seus produtos na corrente circulatória, assim como a formação de mediadores da inflamação (Roberts et al., 2000). Armitage (2000) aponta que os abscessos cerebrais podem ser causados por bactérias orais envolvidas em periodontopatias. Evidências comprovam que a doença periodontal agrava a diabetes e essa também pode agravar a doença periodontal, como foi exemplificado em um estudo realizado nos Estados Unidos com índios do Arizona, que possuíam prevalência de diabetes tipo II de 50%, e cujo tratamento periodontal promoveu uma queda no nível de hemoglobina glicosilada (Grossi et al., 1996).

## **Terapia Fotodinâmica**

### Origem

Os primeiros registros históricos da terapia fotodinâmica começaram na Grécia antiga, Egito e Índia e logo desapareceram. Outros relatos foram feitos no início do século XX, na civilização ocidental. O médico dinamarquês, Niels Finsen, foi o primeiro a relatar o uso bem-sucedido da técnica utilizando uma lâmpada de arco para o tratamento do *Lupus vulgaris* (Tabenski, Buchalla & Maisch, 2014). Assim, em 1903, foi observada a reação entre uma fonte de luz visível e corantes, associada com o oxigênio, e a denominaram “ação fotodinâmica” (Tabenski, Buchalla & Maisch, 2014; Dai, Huang & Hamblin, 2009).

De início, a terapia fotodinâmica foi usada para o tratamento de tumores humanos, com aplicação tópica de um corante iluminado com uma lâmpada. Tempos depois, o fotossensibilizador foi injetado via sistêmica e um laser foi utilizado como uma fonte de luz mais focada em um comprimento de onda adequado para excitar o corante (Tabenski, Buchalla & Maisch, 2014).

### Definição

Os lasers de baixa potência atuam com efeito terapêutico, ou seja, irão promover reparação tecidual, modulação da inflamação e analgesia (Marques et al., 2019). Não são capazes de elevar a temperatura no tecido e por isso não possuem efeito antimicrobiano associado, mas quando associados com agentes fotossensibilizadores, estes lasers podem apresentar índice de redução microbiana na faixa dos 99-100%. A associação de uma fonte de luz com fotossensibilizador com a finalidade de promover morte microbiana é denominada terapia fotodinâmica (TFD ou PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*) (Eduardo et al., 2015; Cieplik et al., 2018).

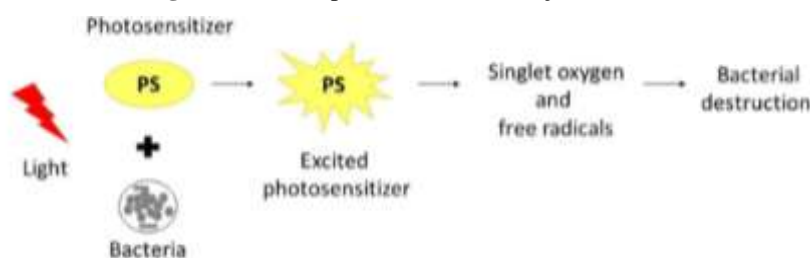
### Mecanismo de Ação

A terapia fotodinâmica destrói as células por necrose ou morte celular programada (apoptose) e pode ser utilizada com a finalidade de destruição localizada de tecido vivo com crescimento anormal (Cieplik et al., 2014). Portanto, é útil para o tratamento de infecções bacterianas, fúngicas e virais, que apresentam como característica comum a proliferação descontrolada de células e a presença de células microbianas indesejáveis, quando aplicada nestes casos, é chamada de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) ou inativação fotodinâmica (PDI) (Dai, Huang & Hamblin 2009; Huang, Dai & Hamblin 2010).

A TFD envolve a combinação de um fotossensibilizador (FS ou PS, do inglês *Photosensitizer*) ou determinados corantes catiônicos (Yin et al., 2013), oxigênio molecular e luz visível de comprimento de onda apropriado (Melo et al., 2013). Cada um desses fatores (FS, luz, oxigênio) é inofensivo por si só, mas quando combinados podem produzir espécies de oxigênio reativas (EROs) citotóxicas letais que podem destruir seletivamente as células (Cieplik et al., 2018). Portanto a utilização sinérgica desses elementos, possui a finalidade de produzir EROs, pois essas espécies possuem potencial de oxidar componentes celulares variados, promover rápida inativação celular (Melo et al., 2013) e possibilitam a modificação das estruturas da membrana plasmática ou DNA (Jori et al., 2006), podendo danificar biomoléculas (Tortora, 2010) e levar à morte celular por muitos mecanismos, como a inibição de sistemas enzimáticos, peroxidação lipídica e também a aglutinação de proteínas críticas para outros sistemas biológicos (Andersen et al., 2007).

O mecanismo de ação dominante da TFD fotossensibilizador no estado excitado é a transferência de energia ao oxigênio molecular no estado fundamental, resultando na produção de oxigênio singleto ( $^1O_2$ ) (Bagnato, 2008). O oxigênio singleto é considerado o principal mediador do dano fotoquímico causado aos microrganismos por fotossensibilizadores, pois se trata de uma forma altamente reativa de oxigênio (Figura 1). Uma característica importante é o seu efeito fotodinâmico localizado, ou seja, seu raio de ação é extremamente reduzido ( $<0,02 \mu\text{m}$ ), atuando apenas onde é produzido (Eduardo et al., 2015).

**Figura 1** – Principal mecanismo de ação da TFD.



Fonte: The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. Laser Physics. Carrera et al, 2016, p 17.

Outro ponto importante a ser destacado é a boa especificidade de alguns fotossensibilizadores para ligação a células microbianas, poupando células hospedeiras de mamíferos e conseqüentemente sua utilização é válida para tratar muitas infecções localizadas, superficiais e até profundas, usando luz fornecida por fibra óptica (Yin et al., 2013). Além disso, a TFD pode apresentar alta seletividade aos microrganismos ou tecidos doentes, como células cancerígenas (Paschoal et al., 2015). Durante a TFD, somente células com acúmulo seletivo de fotossensibilizadores que também recebem exposição à luz são destruídas (Pfitzner et al., 2004). Assim, é permitida realização da TFD com frequência, pois trata-se de um procedimento não invasivo, que não causa toxicidade cumulativa (Paschoal et al., 2015), e, portanto, não apresenta efeitos colaterais graves (Cieplik et al., 2014). Além disso, devido ao seu baixo risco, pode ser utilizado em idosos ou em pessoas gravemente enfraquecidas (Paschoal et al., 2015), somando-se ao fato de ser uma técnica que permite modificações e combinações de terapia que podem levar a uma eficácia terapêutica melhorada (Szeimies & Karrer, 2021).

### Fotossensibilizadores (corantes)

O princípio da TFD é caracterizado pela ativação de um fotossensibilizador, que pode se localizar em um tipo específico de célula ou tecido, através da irradiação com luz penetrante no tecido de baixa energia e comprimento de onda apropriado (O'Connor, Gallagher & Byrne, 2009). FSs são definidos como moléculas orgânicas planas insaturadas com ampla deslocalização de elétrons (Wainwright, Byrne & Gattrell, 2006).

Como características ideais de um FS destacam-se: a seletividade para células ou tecidos específicos, não ser mutagênico ou carcinogênico, ser uma substância única e pura, (O'connor, Gallagher & Byrne, 2009) apresentar alta afinidade para se ligar com microrganismos e baixa afinidade para células de mamíferos, um amplo espectro de ação antimicrobiana, (Soukos & Goodson, 2011; Karmakova et al., 2006), possuir estabilidade em temperatura ambiente, apresentar mínima toxicidade e ser citotóxico apenas na presença de luz, de modo a exibir excelente absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Outra característica ideal é a absorção de comprimentos de onda de luz entre aproximadamente 600 e 800 nm, penetrando de forma profunda nos tecidos, tendo como finalidade a produção de oxigênio singleto, além de custo acessível e disponibilidade comercial, possibilitando tratamento de forma extensiva (O'connor, Gallagher & Byrne, 2009).

Existem diversos fotossensibilizadores disponíveis e testados para uso médico e odontológico (Carrera et al., 2016). Os principais FSs utilizados na Odontologia são o azul de metileno (MB) (De Oliveira et al., 2009), azul de toluidina O (TBO) (Qin et al., 2008), curcumina (Dovigo et al., 2011), rosa bengala (Shrestha, Hamblin & Kishen, 2014) e eritrosina (Pfitzner et al., 2004).

Azul de metileno (MB) e o azul de toluidina O (TBO) constituem uma parte do grupo de sais de fenotiazínico, são 100% sintéticos (Paschoal et al., 2015; Araújo et al., 2012) e alguns estudos comprovaram sua eficiência (Zanin et al., 2005). Esses dois corantes foram eficazes na ação contra *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Actinomyces viscosus* (Allaker & Douglas, 2009) e também *Candida albicans* (Souza et al., 2010).

O TBO é capaz de absorver a luz a 596 nm e 630 nm e corar de forma seletiva sulfatos, carboxilatos e radicais fosfato, que são componentes de tecido ácido (Sridharan & Shankar, 2012). Na prática clínica, é aplicado na cavidade bucal a fim de expor anormalidades da mucosa e delimitar sua extensão antes da excisão que será realizada em casos de biópsia de tecido mole. Quando fotoativado, o TBO também se mostrou extremamente eficaz na morte de bactérias na cavidade oral (Soukos & Goodson, 2011).

O azul de metileno é utilizado para detectar células pré-malignas e marcar tecidos em cirurgia. Por ser hidrofílico, possuir baixo peso molecular e carga positiva, ele age efetivamente contra bactérias Gram-negativas (Soukos & Goodson, 2011). Devido sua forte banda de absorção na região de 550 a 700 nm, esse corante apresenta uma cor característica. Sua utilização na TFD é justificada pois o MB pode induzir a formação de radicais hidroxila (tipo I) ou espécies de oxigênio singleto (tipo II). Ele é de fácil disponibilidade e é possível usá-lo com fontes de luz policromáticas não laser, atribuindo ao corante um potencial sensibilizador de TFD, pois pode ser utilizado no tratamento de diferentes doenças para um público amplo, incluindo populações carentes (Tardivo et al., 2005). Seu caráter catiônico, o torna hábil para interação com grupos aniônicos encontrado superficialmente nas células microbianas, mas a efetividade dessa etapa depende do “Tempo Pré-Irradiação”, que é determinado por alguns minutos em que o clínico deve aguardar para realizar a irradiação, após ter inserido o FS. Esse período de tempo assegura que o FS atingiu seu alvo e que as EROs serão liberadas na área desejada (Bagnato, 2008). O tempo pré-irradiação varia de acordo com a situação clínica, por exemplo, em casos de ausência de fluidos ou exsudatos, a espera de três minutos é satisfatória (Garcez et al., 2008). Em quadros de infecções periodontais ou fúngicas, é necessário aguardar 5 e 30 minutos, na devida ordem (Mima et al., 2012). A importância da concentração desse FS também deve ser destacada. São comercializadas no mercado odontológico duas concentrações de azul de metileno. Em casos de ausência de exsudato, sangue, fluido gengival, saliva ou qualquer outro tipo de diluente ou composto de natureza proteica, como em canais radiculares e superfície dental após o preparo cavitário ou com finalidade protética, é indicada a concentração de 0,005%. Caso contrário, opta-se pelo MB mais concentrado, a 0,01% (Eduardo et al., 2015).

### Fontes de Luz

As lâmpadas policromáticas, não coerentes, foram as primeiras fontes de luz utilizadas na técnica de TFD. Essas lâmpadas foram desenvolvidas para emitir, na maioria dos casos, luz branca e calor. Durante a década de 1960, com o advento dos lasers (amplificação da luz por emissão estimulada de radiação), a luz laser utilizada na TFD era radiação monocromática e coerente, e o tratamento obtinha melhor definição quando se utilizava comprimento de onda ideal, alta densidade de energia e transmissão de luz por meio de fibras ópticas (Nuñez et al., 2015; Alvarenga et al., 2015).

Embora seja comum a confusão entre os termos, os lasers e de diodos emissores de luz (LEDs) são fontes de luz distintas (Eduardo et al., 2015). Os lasers possuem características específicas, como monocromaticidade (fótons com o mesmo comprimento de onda), colimação (fótons emitidos na mesma direção) e coerência (fótons emitidos em sincronismo no tempo e espaço) (Wilson & Patterson, 2008). Já os LEDs apresentam somente monocromaticidade (Nagata et al., 2012).

No âmbito odontológico, a radiação do tipo laser ganhou espaço com a finalidade de promover uma diminuição da quantidade de microrganismos patogênicos na cavidade oral (Paschoal et al., 2015), principalmente bactérias cariogênicas e periodontopatogênicas (Zanin et al., 2005). Na prática clínica, o laser tem sido utilizado na odontologia para esterilização de feridas, na preparação de cavidades, para reduzir a população bacteriana de canais endodônticos e bolsas periodontais. A interação entre a fonte de luz e o fotossensibilizador é indispensável para a efetividade da TFD, de modo que a seleção da fonte de luz é condicionada ao tipo de FS que será utilizado, e vice-versa. Dentre os fotossensibilizadores, o azul de metileno tem sido o mais abordado em estudos e a luz vermelha visível é mais utilizada para interação com esse tipo de FS, podendo ser emitida por meio LEDs vermelhos, além do laser de baixa potência vermelho (Puri & Puri, 2013).

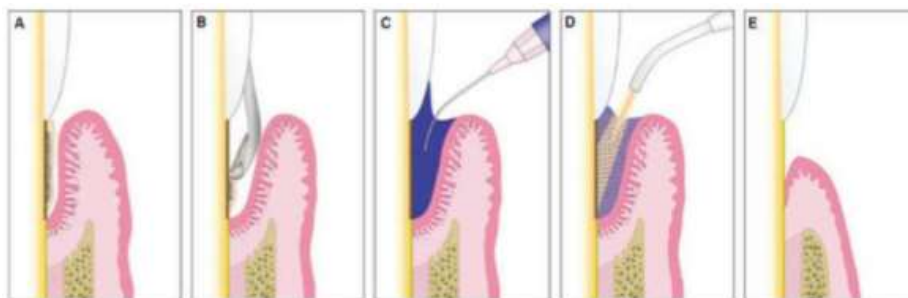
Os fótons na faixa do vermelho visível necessitam exercer interação com o fotossensibilizador, azul de metileno, para efetivar a TFD. Sendo assim, ambas as fontes de luz são válidas para utilização na técnica, e ao compará-las, percebe-se que a principal diferença entre elas é a ação mais localizada e com maior profundidade dos lasers em relação aos LEDs, que por sua vez, demonstram ação mais superficial e em maior área. Com os equipamentos disponíveis no mercado atual, a TFD superficial, exemplificada no tratamento de determinadas lesões em tecido mole, como herpes, é possível a utilização das duas fontes de luz. Porém, quando a irradiação necessita de uma profundidade maior, como por exemplo, quando é visada a redução de microrganismos em uma bolsa periodontal sem o uso de fibra ótica, é indicado o laser vermelho para no tratamento. O primordial é que haja um respaldo minucioso dos parâmetros de irradiação, como potência, energia, comprimento de onda da fonte de luz e tempo de irradiação (Eduardo et al., 2015).

## **Terapia Fotodinâmica na Periodontia**

### Técnica de Aplicação

Após realizar o tratamento mecânico com curetas manuais dos sítios periodontalmente comprometidos através da raspagem e alisamento radicular (A, B), o fotossensibilizador é introduzido no interior da bolsa periodontal ou peri-implantar com o auxílio de uma seringa (C), e o excesso de corante é removido por spray de água e na sequência a fonte de luz é colocada diretamente na bolsa periodontal (D). Haverá produção de oxigênio e diversos radicais reativos que são nocivos para as bactérias, que promoverão uma desinfecção fotoquímica da bolsa periodontal e favorecerão a cicatrização local (E) (Takasaki et al., 2009), (Figura 2).

**Figura 2** – Técnica de Aplicação da Terapia fotodinâmica em bolsas periodontais e bolsas peri-implantares.



Fonte: Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology* 2000. Takasaki et al, 2009, p 9.

### Terapia Fotodinâmica em Bactérias Periodontopatogênicas

#### Estudos clínicos

Com a finalidade de auxiliar o tratamento de infecções orais e dentárias, a TFD tem sido amplamente aplicada, e nesses casos, as bactérias Gram-negativas são comumente encontradas e acredita-se que sejam responsáveis pelas infecções mais severas e prejudiciais. O uso da técnica em distintos modelos de peri-implantite apontou uma queda da carga bacteriana com diferentes cepas. Em um estudo de Dörtbudak et al. (2001), foi demonstrado que as bactérias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* tiveram suas viabilidades reduzidas de forma significativa depois da realização da TFD utilizando TBO como agente fotossensibilizador.

O estudo de Andersen et al. (2007) foi conduzido em 33 pacientes portadores de periodontite crônica, com bolsas de 6 mm ou mais. Os 5 primeiros indivíduos receberam apenas a TFD, os outros 28 receberam raspagem e alisamento radicular, e na sequência foram alocados para o grupo de raspagem associada a TFD. Neste estudo clínico, foi utilizado o fotossensibilizador azul de metileno a 0,005% e laser diodo de 660 nm, com 150 mW por 60 segundos em cada sítio. Após 12 semanas de observação, os autores obtiveram resultado estatisticamente superior no grupo raspagem associada a TFD, para redução da profundidade clínica de sondagem e ganho clínico de inserção, quando comparado ao grupo raspagem.

Christodoulides et al. (2008) realizaram um estudo clínico aleatório e controlado, avaliando a TFD como auxiliar ao tratamento periodontal não cirúrgico em 24 pacientes com periodontite crônica. A TFD foi aplicada apenas uma vez nos dentes experimentais teste, logo após o procedimento de raspagem manual e ultrassônica. O laser diodo foi aplicado com comprimento de onda de 670 nm e potência de 75 mW, através de uma fibra óptica introduzida na bolsa periodontal por 60 segundos em cada dente. A avaliação clínica e microbiológica não mostrou benefícios extras no grupo que recebeu a TFD, aos 3 e 6 meses de observação. Mas foi notada uma expressiva redução dos índices de sangramento no grupo teste comparado ao controle.

Braun et al. (2008) acompanharam a curto prazo 20 indivíduos sob aplicação da TFD concomitante ao tratamento periodontal básico durante 3 meses, e observaram resultados mais favoráveis no grupo teste em relação ao sangramento à sondagem, profundidade clínica de sondagem e nível clínico de inserção.

Já em um estudo clínico a longo prazo, Lulic et al. (2009) avaliaram a terapia fotodinâmica em pacientes com periodontite crônica. Indivíduos que já tinham sido tratados e estavam em manutenção periodontal, foram incluídos no estudo caso apresentassem bolsas residuais ( $\geq 5$ mm). Utilizou-se laser de diodo (670nm, 75mW/cm<sup>2</sup>) e fotossensibilizador fenotiazínico, em 5 repetições. Os pacientes foram avaliados com 1, 3, 6 e 12 meses de acompanhamento. Perceberam melhoras no grupo teste na avaliação da profundidade clínica de sondagem, sangramento a sondagem e nível clínico de inserção principalmente a partir dos 6 meses de acompanhamento.



#### Estudos *in vivo* e *in vitro*

Na aplicação da técnica à periodontia, a TFD evidenciou ação benéfica contra bactérias periodontopatogênicas, como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* e *Streptococcus sanguis*. (Pfitzner et al., 2004).

Pfitzner et al. (2004), por meio de seu estudo, testou a eficácia da terapia fotodinâmica contra as seguintes espécies bacterianas: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum subsp. polimorfo*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Eikenella corrodens* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Essa investigação a respeito da eficácia da terapia fotodinâmica em microrganismos Gram-negativos, expôs que a TFD pode eliminar bactérias periodontopatogênicas ou atuar inibindo seu crescimento. Sob certas condições, a exterminação das espécies anaeróbicas *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Capnocytophaga gingivalis*, foi alcançada.

Em outras análises, a TFD foi capaz de reduzir a contagem de *Fusobacterium sp* e *Prevotella sp* (Shibli et al., 2003; Hayek et al., 2005). Resultados significativos também foram obtidos no tratamento não cirúrgico da periodontite *in vivo*, por meio da TFD com TBO resultando na redução de *Porphyromonas gingivalis* em um modelo de rato (Komerik et al., 2003).

Dörtbudak et al. (2001) relataram a TFD utilizando TBO como fotossensibilizador e lasers de diodo (690 nm) como fonte de luz nas superfícies dos implantes (IMZ® revestido com spray de plasma, Friedrichsfeld AG, Mannheim, Alemanha). Os resultados deste estudo *in vivo* evidenciaram que a TFD nas superfícies de implantes envolvidas na peri-implantite é extremamente vantajosa para redução de *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia*, ainda que não tenha sido obtida a eliminação total da bactéria.

Na análise feita por Kyungwon et al. (2015), uma espécie de bactéria anaeróbica associada à peri-implantite, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, foi investigada, sendo possível avaliar o efeito da TFD, usando um LED de luz verde como fonte de luz e eritrosina como fotossensibilizante. Os dados desse estudo demonstram que a TFD com eritrosina e uma fonte de luz LED verde (520 nm) aplicada por 30 e 60 segundos promoveu expressiva redução bacteriana.

Chan e Lai realizaram experimentos com o corante azul de metileno e três fontes de luz, sendo essas: Um laser He – Ne (632,8 nm) com uma potência de 30 mW, um laser de diodo de 100 mW a 665 nm e um laser de diodo, em potência distinta, sendo essa 100 mW a 830 nm. A incubação utilizando somente com MB sem expor à irradiação leve, diminuiu estatisticamente de forma significativa a *Porphyromonas gingivalis* (Chan & Lai, 2003).

Nesse mesmo estudo, Chan e Lai não comprovaram o efeito da técnica contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* usando MB de forma isolada em uma concentração de 0,01% com ausência de aplicação de luz. Já o uso do corante MB somado a aplicação de luz promoveu uma diminuição relevante de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, sendo que a combinação mais eficiente foi a de MB em uma concentração de 0,01% com um laser de diodo (665 nm). Em uma outra tentativa, dessa vez por meio da aplicação de luz sozinha, sem incubação prévia com o fotossensibilizador MB, resultou em uma diminuição estatisticamente considerável de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, independentemente da fonte de luz aplicada (laser He – Ne a 632,8 nm, dois diodos diferentes a 665 nm ou 830 nm) (Chan & Lai, 2003).

Eick et al. (2013) descobriram em seu experimento, que o corante azul de toluidina O e um laser de diodo (625-635 nm) promoviam uma eficaz redução da viabilidade de biofilmes de duas cepas distintas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Street, Pedigo & Loebel (2010) demonstraram que existe a possibilidade de eliminar quase 100% de *Fusobacterium nucleatum* usando o MB combinado a um período de luz com um comprimento de onda de 650 a 675 nm.

#### 4. Discussão

A TFD é uma técnica promissora para promover morte celular microbiana, que mesmo após a realização da terapia

periodontal básica, poderiam se ocultar em áreas retentivas e biofilmes, escapando dos agentes antimicrobianos convencionais. A TFD envolve espécies altamente reativas, como oxigênio singlete e radical hidroxila, e por conta disso, há alta probabilidade de que elementos estruturais e significativos do biofilme sejam danificados por oxidação, resultando em consequente enfraquecimento do biofilme, sendo necessárias modalidades de combinação da técnica para alcançar todo o potencial de destruição dos biofilmes (Melo et al., 2013).

A literatura descreve suas vantagens como: extensa aplicabilidade, fácil acessibilidade, baixo custo, boa tolerância, ausência de efeitos colaterais e impossibilidade de resistência microbiana adquirida frente aos fotossensibilizadores (Garcez et al., 2008).

Pode-se alegar que a TFD possui potencial positivo para ser aplicada no intuito de combater várias infecções orais, pois apresenta baixa toxicidade local, é capaz de acelerar o tratamento odontológico, tem baixo custo, existem diversos fotossensibilizadores disponíveis para cada tipo de fonte luminosa, e o tratamento não acarretará danos ao paciente. Assim, é visível as vantagens do uso da TFD no combate aos microrganismos causadores de doenças bucais, como a periodontite (Carrera et al., 2016).

Bottura et al. (2011) usaram um modelo de ratos imunossuprimidos demonstrando a eficácia da TFD na diminuição da perda óssea, que leva a periodontite. Vários outros estudos concordavam com a literatura anterior e apontavam ainda mais a eficiência da TFD no tratamento da doença periodontal (Fernandes et al., 2009; De Almeida et al., 2008; De Almeida et al., 2007).

Para medir a ação da TFD das células inflamatórias na periodontite, Segulier et al. (2010) testaram dois sistemas de administração de medicamentos. Os resultados evidenciaram que a TFD foi capaz de suprimir a reação inflamatória gengival durante a periodontite crônica e promoveu uma queda nas populações de células apresentadoras de antígenos por meio do sistema de administração de medicamentos.

Segundo Yin et al. (2013), apesar de inúmeras tentativas de induzir resistência em seu estudo por meio da realização de ciclos repetidos de TFD sub-letal e consequente recolonização microbiana, não existem relatos de casos de resistência a microrganismos induzidos pela técnica. Como explicação, acredita-se que a TFD atue em vários locais dentro das células dos microrganismos (Wainwright, 2010) e ofereça menos potencial para o desenvolvimento de resistência por microrganismos a TFD do que antibióticos, que geralmente agem em um único alvo (Yin et al., 2013).

Diversos estudos *in vitro* (Sarkar & Wilson, 1993; Soukos et al., 1998; Pfitzner et al., 2004) concluíram que os microrganismos periodontopatogênicos podem ser efetivamente eliminados pela TFD. Além disso, a análise histológica dos tecidos periodontais após a realização da TFD não apontou efeitos adversos, pois não houve formação de úlcera no epitélio ou inflamação no tecido conjuntivo detectados, mesmo com as doses mais altas de luz e as concentrações de azul de toluidina usadas (Komerik et al., 2003).

Chan e Lai (2003) e Alvarenga et al. (2015), apontam e confirmam a existência de uma infinidade de estudos *in vitro* que comprovam a efetividade da terapia fotodinâmica na redução de patógenos relacionados ao desenvolvimento da doença periodontal, como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* e *Streptococcus sanguinis*. Estes estudos foram conduzidos tanto em culturas de bactérias provenientes ou não de pacientes periodontais, quanto em biofilme e seus índices de redução microbiana como resultado da terapia fotodinâmica variaram entre 91,1% e 100%.

No estudo randomizado de Lulic et al. (2009) foram realizadas cinco rodadas de TFD atuando como adjuvante ao tratamento periodontal. Estas demonstraram melhores resultados clínicos do que quando foi realizado apenas o debridamento mecânico em bolsas residuais de pacientes em manutenção. O grupo teste apresentou reduções da profundidade de sondagem, sangramento a sondagem e ganho no nível de inserção clínica em comparação ao grupo controle.

Seguindo as evidências destacadas anteriormente, outros estudos clínicos sobre a utilização da TFD como auxiliar no tratamento periodontal foram realizados tanto em casos de periodontite crônica (Braun et al., 2008; Christodoulides et al., 2008; Betsy et al., 2014; Alwaeli, Al-Khateeb & Al-Sadi, 2015) e periodontite agressiva (De Oliveira et al., 2009), quanto na fase de manutenção e acompanhamento do tratamento periodontal (Kolbe et al., 2014), e resultaram na redução da profundidade de clínica de sondagem, do sangramento à sondagem, do fluxo do fluido gengival e dos níveis de citocinas no fluido crevicular gengival.

Com base no estudo experimental de Fernandes et al. (2010), foi possível concluir a eficácia da TFD como tratamento adjuvante para redução da perda óssea na periodontite experimental induzida quando comparada ao tratamento não-cirúrgico convencional.

De acordo com Kikuchi et al. (2015), ainda que muitos resultados preferíveis *in vitro* e *in vivo* demonstrem a efetividade do uso da TFD, há alguma variabilidade nos resultados dessa técnica na prática clínica, e, portanto, estudos adicionais a respeito da TFD são necessários para estabelecê-la como um tratamento auxiliar benéfico para periodontite. Em concordância, Chambrone, Wang e Romanos (2018) também apontam que TFD, quando usada como adjuvante ao tratamento periodontal, pode fornecer melhorias clínicas quando comparada com as técnicas convencionais da terapia periodontal em pacientes com periodontite moderada a grave, mas que são necessários mais estudos para fidelizar a técnica.

Um ponto importante a ser destacado quanto à viabilidade de aplicação da técnica no dia a dia da clínica odontológica é o custo demandado para realização da técnica. Esclarecendo essa questão, Eduardo et al. (2015) aborda como a TFD apresenta-se promissora na Odontologia com múltiplas aplicações e vantagens, destacando entre elas o custo, em vista que no mercado mundial e brasileiro já existem várias empresas que produzem equipamentos de laser em baixa potência, com custos acessíveis. O autor aponta que o laser de alta potência, utilizado como fonte de luz para a realização da técnica, enquadra-se como um auxiliar favorável no tratamento periodontal tradicional e já é consagrado em diversos países. No Brasil, seu uso vem ganhando espaço e maior relevância nos últimos anos devido a presença de equipamentos com custo mais acessível no mercado. Segundo o autor, essa tecnologia deve em um curto período de tempo ter suas vantagens estendidas à população.

Os questionamentos a respeito do custo da técnica devem-se ao fato de que antigamente, os aparelhos de laser eram sistemas complexos e de alto valor econômico. A vantagem é que posteriormente os sistemas de laser de diodo foram desenvolvidos, sendo esses de fácil manuseio, portáteis e de baixo custo. Machado (2000) confirma a afirmativa a respeito dos lasers de diodo, apontando-os como uma alternativa de custo intermediário e alegando que existem modelos que cobrem praticamente todo o espectro visível e infravermelho próximo, atendendo a boa parte dos agentes fotossensibilizadores do mercado. O autor diz que ao empregar FS de segunda geração, uso de diodos emissores de luz (LEDs) torna-se viável, possibilitando uma crescente redução no custo de procedimentos como a TFD. O custo final da técnica também foi confirmado, em outras pesquisas, como baixo, destacando-se como uma das vantagens da terapia fotodinâmica (Marotti et al., 2009; Selva et al., 2020).

Desse modo, a TFD está gradativamente sendo inserida na rotina clínica odontológica, exemplificando a inserção e sedimentação dos lasers na Odontologia moderna (Machado, 2000).

## 5. Conclusão

A Terapia Fotodinâmica visa promover morte celular microbiana através da combinação de um corante na concentração e dose adequadas, denominado fotossensibilizador, ativado por uma fonte de luz (LED ou laser).

Tem como vantagens a *ausência* de efeitos colaterais e impossibilidade de gerar resistência microbiana, além de não necessitar de anestesia, ter custo acessível, facilidade e rapidez da técnica, servindo como alternativa para potencializar os resultados de terapias antibacterianas na Odontologia.

No tratamento periodontal tem muito a somar quando aplicada como coadjuvante, pois pode atuar na eliminação de patógenos periodontais retidos em áreas de furca, sulcos, concavidades, áreas distais dos molares e bolsas profundas, que devido a limitação da instrumentação manual, acabam permanecendo e recolonizando esses sítios.

Mediante a inúmeras vantagens e oportunidades de melhoria no tratamento periodontal, a Terapia Fotodinâmica tende a ganhar espaço e se consolidar ao longo do tempo na prática odontológica potencializando a efetividade de tratamentos antimicrobianos e cicatrizantes. Dada a importância do tema, são necessários mais estudos para o estabelecimento de protocolos clínicos padronizados e avaliação dos resultados a longo prazo.

## Referências

- Allaker, R. P. & Douglas, C. W. (2009). Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases. *The International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(1), 8-13.
- Alvarenga, L. H., Prates, R. A., Yoshimurad, T. M., Katoe, I. T., Suzuki, L. C., Ribeiro, M. S., Ferreira, L. R., Pereira, S. A. S., Martinez, E. F. & Saba-Chujfia, E. (2015). Aggregatibacter actinomycetemcomitans biofilm can be inactivated by methylene blue-mediated photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(1), 131-135.
- Alwaeli, H. A., Al-Khateeb, S. N. & Al-Sadi, A. (2015). Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Lasers in Medical Science*, 30(2), 801-807.
- Andersen, R., Loebel, N., Hammond, D. & Wilson, M. (2007). Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *The Journal of Clinical Dentistry*, 18(2), 34-38.
- Aoki, A., Sasaki, K. M., Watanabe, H. & Ishikawa, I. (2004). Laser in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 36(1), 59-97.
- Araújo, N. C., Fontana, C. R., Gerbi, M. E. M. & Bagnato, V. S. (2012). Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30(2), 96-101.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*, 4(1), 1-6.
- Armitage, G. C., Cullinan, M. P. & Seymour, G. J. (2010). Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction. *Periodontology 2000*, 53(1), 7-11.
- Armitage, G. C. (2000). Periodontal infections and cardiovascular disease - how strong is the association? *Oral Diseases*, 6(6) 335-350.
- Azarapazhooh, A., Shah, P. S., Tenenbaum, H. C. & Goldberg, M. B. (2010). The effect of photodynamic therapy for periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 81(1), 4-14.
- Bagnato, V. S. (2008). *Novas técnicas óticas para as áreas da saúde*. São Paulo: Editora Livraria da Física.
- Betsy, J., Prasanth, C. S., Baiju, K. V., Prasanthila, J. & Subhash, N. (2014). Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(6), 573-581.
- Bottura, P. E., Milanezi, J., Fernandes, L. A., Caldas, H. C., Abbud-Filho, M., Garcia, V. G. & Baptista, M. A. S. F. (2011). Nonsurgical periodontal therapy combined with laser and photodynamic therapies for periodontal disease in immunosuppressed rats. *Transplantation Proceedings*, 43(5), 2009-2016.
- Braun, A., Dehn, C., Krause, F. & Jepsen, S. (2008) Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(10), 877-884.
- Carrera, E. T., Dias H. B., Corbi, S. C. T., Marcantonio, R. A. C., Bernardi A. C. A., Bagnato V. S., Hamblin M. R. & Rastelli, A. N. S. (2016). The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser Physics*, 26(12), 1-23.
- Chambrone, L., Wang, H-L. & Romanos, G. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *Journal of Periodontology*, 89(7), 783-803.
- Chan, Y. & Lai, C. H. (2003). Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy. *Lasers in Medical Science*, 18(1), 51-55.
- Christodoulides, N., Nikolidakis, D., Chondros, P., Becker, J., Schwarz, F., Rössler, R. & Sculean, A. (2008). Photodynamic therapy as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Periodontology*, 79(9), 1638-1644.
- Cieplik, F., Deng, D., Crielgaard, W., Buchalla, W., Hellwig, E., Al-Ahmad, A. & Maisch, T. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(5), 571-589.

- Cieplik, F., Tabenski, L., Buchalla W. & Maisch, T. (2014). Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 12(5), 405.
- Cordeiro, A. M., De Oliveira, G. M., Rentería, J. M., Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428-431.
- Dai, T., Huang, Y. Y. & Hamblin, M. R. (2009). Photodynamic therapy for localized infections--state of the art. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 6(3-4), 170-188.
- De Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J. H., Oshiiwa, M. & Garcia, V. G. (2007). Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *Journal of Periodontology*, 78(3), 566-575.
- De Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J. H., Bonfante, S., Garcia, V. G. (2008). Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. *Journal of Periodontology*, 79(11), 2156-2165.
- De Oliveira, R. R., Schwartz-Filho, H. O., Novaes-Jr, A. B. & Taba-Jr, M. (2009). Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *Journal of Periodontology*, 78(6), 965-973.
- Dörtbudak, O., Haas, R., Bernhart, T. & Mailath-Pokorny, G. (2001). Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*, 12(2), 104-108.
- Dovigo, L. N., Pavarina, A. C., Carmello, J. C., Machado, A. L., Brunetti, I. L. & Bagnato, V. S. (2011). Susceptibility of clinical isolates of Candida to photodynamic effects of curcumin. *Laser Medicine & Surgery*, 43(9), p.927-934.
- Eduardo, C. P., Bello-Silva, M. S., Ramalho, K. M., Lee, E. M. R. & Aranha, A. C. C. (2015). A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, 69(3), 226-235.
- Eick, S., Markauskaite, G., Nietzsche, S., Laugisch, O., Salvi, G. E. & Sculean, A. (2013). Effect of photoactivated disinfection with a light-emitting diode on bacterial species and biofilms associated with periodontitis and peri-implantitis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 10(2), 156-167.
- Feng, Z. & Weinberg, A. (2006). Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontology 2000*, 40(1), 50-76.
- Fernandes, L. A., Almeida, J. M., Theodoro, L. H., Bosco, A. F., Nagata, M. J. H., Martins, T. M., Okamoto, T. & Garcia, V. G. (2009). Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *Journal Clinic of Periodontology*, 36(3), 219-228.
- Fernandes, L. A., Martins, T. M., Almeida, J. M., Theodoro, L. H. & Garcia, V. G. (2010). Radiographic assessment of photodynamic therapy as an adjunctive treatment on induced periodontitis in immunosuppressed rats. *Journal of Applied Oral Science*, 18(3), 237-43.
- Flemming, T. F. (1999). Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1), 32-37.
- Garcez, A. S., Nuñez, S. C., Hamblin, M. R. & Ribeiro, M. S. (2008). Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. *Journal of Endodontics*, 34(2), 138-142.
- Grossi, S. G., Skrepinski, F. N., DeCaro, T., Zambon, J. J., Cummins, D. & Genco, R. J. (1996). Response to periodontal therapy in diabetics and smokers. *Journal of Periodontology*, 67(10), 1094-1102.
- Hengzhuang, W., Wu, H., Ciofu, O., Song, Z. & Høiby, N. (2011). Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Colistin and Imipenem on Mucoicid and Nonmucoicid Pseudomonas aeruginosa Biofilms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(9), 4469-4474.
- Huang, L., Dai, T. & Hamblin, M. R. (2010). Antimicrobial photodynamic inactivation and photodynamic therapy for infections. *Methods in Molecular Biology*, 3(5), 155-173.
- Jori, G., Fabris, C., Soncin, M., Ferro, S., Coppellotti, O., Dei, D., Fantetti, L., Chiti, G. & Roncucci, G. (2006). Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 38(5), 468-481.
- Karmakova, T., Feofanov, A., Pankratov, A., Kazachkina, N., Nazarova, N., Yakubovskaya, R., Lebedeva, R., Ruziyev, R., Mironov, A., Maurizot, J. C. & Vigny, P. (2006). Tissue distribution and in vivo photosensitizing activity of 13,15-[N-(3-hydroxypropyl)]cycloimide chlorin p6 and 13,15-(N-methoxy)cycloimide chlorin p6 methyl ester. *The Journal of Photochemistry and Photobiology*, 82(1), 28-36.
- Kikuchi, T., Mogi, M., Okabe, I., Okada, K., Goto, H., Sasaki, Y., Fujimura, T., Fukuda, M. & Mitani, A. (2015). Adjunctive Application of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Nonsurgical Periodontal Treatment: A Review of Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 24111-24126.
- Kolbe, M. F., Ribeiro, F. V., Luchesi, V. H., Casarin, R. C., Sallum, E. A., Nociti Jr, F. H., Ambrosano, G. M. B., Cirano, F. R., Pimentel, S. P. & Casati, M. Z. (2014). Photodynamic Therapy During Supportive Periodontal Care: Clinical, Microbiologic, Immunoinflammatory, and Patient-Centered Performance in a Split-Mouth Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 85(8), 277-286.
- Komerik, N., Nakanishi, H., MacRobert, A. J., Henderson, B., Speight, P. & Wilson, M. (2003). In vivo killing of Phorophomonas gingivalis by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), 932- 940.
- Kyungwon, C., Lee, S. Y., Chang, B. S., Um, H. S. & Lee, J. K. (2015). The effect of photodynamic therapy on Aggregatibacter actinomycetemcomitans attached to surface-modified titanium. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 45(2), 38-45.
- Lulic, M., Görög, I. L., Salvi, G. E., Ramseier, C. A., Mattheos, N. & Lang, N. P. (2009). One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof of principle randomized controlled clinical trial. *Journal Clinic of Periodontology*, 36(8), 661-666.

- Machado, A. E. H. (2000). Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Revista Química Nova*, 23(2), 237-243.
- Marques, E. C. P., Lopes, F. P., Nascimento, I. C., Morelli, J., Pereira, M. V., Meiken, V. M. M. & Pinheiro, S. L. (2019). Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with câncer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 29(1), 10-16.
- Marotti, J., Aranha, A. C., Eduardo, C. P. & Ribeiro, M. S. (2009). Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. *Photomedicine and Laser Surgery*, 27(2), 357-63.
- Melo, W., Avci, P., Oliveira, M. N., Gupta, A., Vecchio, D., Sadasivam, M., Chandran, R., Huang, Y. Y., Yin, R., Perussi, L. R., Tegos, G. P., Perussi, J. R., Dai, T. & Hamblin, M. R. (2013). Photodynamic inactivation of biofilm: taking a lightly colored approach to stubborn infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 11(7), 669-693.
- Mima, E. G., Vergani, C. E., Machado, A. L., Massucato, E. M. S., Colombo, A. L., Bagnato, V. S. & Pavarina, A. C. (2012). Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(10), 380-388.
- Nagata, J. Y., Hioka, N., Kimura, E., Batistela, V. R., Terada, R. S. S., Graciano, A. X., Baesso, M. L. & Hayacibara, M. R. (2012). Antibacterial photodynamic therapy for dental caries: evaluation of the photosensitizers used and light source properties. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 9(2), 122-131.
- Nishihara, T. & Koseki, T. (2004). Microbial etiology of periodontitis. *Periodontology 2000*, 36(1), 14-26.
- Nuñez, S. C., Yoshimura, T. M., Ribeiro, M. S., Junqueira, H. C., Maciel, C., Coutinho-Neto, M. D. & Baptista, M. S. (2015). Urea enhances the photodynamic efficiency of methylene blue. *The Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 150(1), 31-37.
- O'connor, A. E., Gallagher, W. M. & Byrne, A. T. (2009). Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology*, 85(5), 1053-74.
- Paschoal, M. A., Lin, M., Santos-Pinto, L. & Duarte, S. (2015). Photodynamic antimicrobial chemotherapy on *Streptococcus mutans* using curcumin and toluidine blue activated by a novel LED device. *Lasers in Medical Science*, 30(2), 885-890.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. E-book.
- Pfitzner, A., Sigusch, B. W., Albrecht, V. & Glockmann, E. (2004). Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *Journal of Periodontology*, 75(10), 1343-1349.
- Polansky, R., Haas, M., Heschl, A. & Wimmer, G. (2009). Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(7), 575-580.
- Puri, K. & Puri, N. (2013). Local drug delivery agents as adjuncts to endodontic and periodontal therapy. *Journal of Medicine and Life*, 6(4), 414-419.
- Qin, Y. L., Luan, X. L., Bi, L. J., Sheng, Y. Q., Zhou, C. N. & Zhang, Z. G. (2008). Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats. *Journal of Periodontal Research*, 43(2), 162-7.
- Rhemrev, G. E., Timmerman, M. F., Veldkamp, I., Winkelhoff, A. J. V. & Velden, U. V. (2006). Immediate effect of instrumentation on the subgingival microflora in deep inflamed pockets under strict plaque control. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(1), 42-48.
- Roberts, G. J., Longhurst, P. P., Black, A. E., Lucas, V. S. (2000). Is there need for antibiotic prophylaxis for soem aspects of paediatric conservative dentistry? *British Dental Journal*, 188(2), 95-98.
- Sarkar, S. & Wilson, M. (1993). Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 28(3), 204-210.
- Seguier, S., Souza, S. L. S., Sverzut, A. C. V., Simioni, A. R. S., Primo, F. L. P., Bodineau, A., Corrêa, V. M. A., Coulomb, B. & Tedesco, A. C. (2010). Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis. *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 101(3), 348-354.
- Selva, A. L., Negreiros, R. M., Bezerra, D. T., Rosa, E. P., Pavesi, V. C. S., Navarro, R. S., Bello-Silva, M. S., Ramalho, K. M., Aranha, A. C. C., Braz-Silva, P. H., Fernandes, K. P. S., Bussadori, S. K. & Horliana, A. C. R. T. (2020). Treatment of herpes labialis by photodynamic therapy: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine*, 99(12), 1-9.
- Shibli, J. A., Martins, M. C., Theodoro, L. H., Lotufo, R. F. M., Garcia, V. G. & Marcantonio, E. J. (2003). Lethal photosensitization in microbiological treatment of ligature-induced peri-implantitis: a preliminary study in dogs. *Journal of Oral Science*, 45(1), 17-23.
- Shrestha, A., Hamblin, M. R. & Kishen, A. (2014). Photoactivated rose bengal functionalized chitosan nanoparticles produce antibacterial/biofilm activity and stabilize dentin-collagen. *Nanomedicine*, 10(3), 491-501.
- Soukos, N. S. & Goodson, J. M. (2011). Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontology 2000*, 55(1), 143-166.
- Soukos, N. S., Ximenez-Fyvie, L. A., Hamblin, M. R., Socransky, S. S. & Hasan, T. (1998). Targeted antimicrobial photochemotherapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(10), 2595-2601.
- Souza, R. C., Junqueira, J. C., Rossoni, R. D., Pereira, C. A., Munin, E. & Jorge, A. O. C. (2010). Comparison of the photodynamic fungicidal efficacy of methylene blue, toluidine blue, malachite green and low-power laser irradiation alone against *Candida albicans*. *Lasers in Medical Science*, 25(3), 385-389.
- Sridharan, G. & Shankar, A. A. (2012). Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 16(2), 251-255.

- Street, C. N., Pedigo, L. A. & Loebel, N. G. (2010). Energy dose parameters affect antimicrobial photodynamic therapy-mediated eradication of periopathogenic biofilm and planktonic cultures. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(1), 61-66.
- Szeimies, R. M. & Karrer, S. (2021). Photodynamic therapy-trends and new developments. *Der Hautarzt*, 72(1), 27-33.
- Tabenski, L., Buchalla, W. & Maisch, T. (2014). Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 5(1), 1-17.
- Takasaki, A. A., Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Wang, C-Y., Koshy, G., Romanos, G., Ishikawa, I. & Izumi, Y. (2009). Application antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology 2000*, 51(1), 109-140.
- Tardivo, J. P., Giglio, A. D., Oliveira, C. S., Gabrielli, D. S., Junqueira, H. C., Tada, D. B., Severino, D., Turchiello, R. F. & Baptista, M. S. (2005). Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2(3), 175-191.
- Tortora, G. J. (2010). *Microbiologia: uma introdução*. São Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
- Wainwright, M., Byrne, M. N. & Gattrell, M. A. (2006). Phenothiazinium-based photobactericidal materials. *The Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 84(3), 227-230.
- Wainwright, M. (2010). 'Safe' photoantimicrobials for skin and soft-tissue infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 36(1), 14-18.
- Watanabe, T., Fukuda, M., Mitani, A., Ting, C-C., Osawa, K., Nagahara, A., Satoh, S., Fujimura, T., Takahashi, S., Iwamura, Y., Murakami, T. & Noguchi, T. (2013). Nd:Yag laser irradiation of the tooth root surface inhibits demineralization and root surface softening caused by minocycline application. *Photomedicine and Laser Surgery*, 31(12), 571-557.
- Wiebe, C. B. & Putnins, E. E. (2000). The periodontal disease classification system of the American academy of periodontology—an update. *Journal of the Canadian Dental Association*, 66(11), 594-597, 2000.
- Wilson, B. C. & Patterson, M. S. (2008). The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 53(9), 61–109.
- Yin, R., Dai, T., Avci, P., Jorge, A. E. S., Melo, W. C. M. A., Vecchio, D., Huang, Y-Y., Gupta, A. & Hamblin, M. R. (2013). Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(5), 731-762.
- Zanin, I. C. & Brugnera, A. (2007). Terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal. *Perionews*, 1(1), 79-85.
- Zanin, I. C., Gonçalves, R. B., Junior, A. B., Hope, C. K. & Pratten, J. (2005). Susceptibility of *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(2), 324-230.