

**TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO USO DE
ANTIMICROBIANOS NA CLÍNICA ODONTOLÓGICA**
PHOTODYNAMIC THERAPY AS AN ALTERNATIVE TO THE USE OF
ANTIMICROBIALS IN THE DENTAL CLINIC

Título resumido:

TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA EM ODONTOLOGIA
ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN DENTISTRY

Marina Ferreira Moraes¹, Rebecca Andrade Leandro Bezerra¹, Cláudia Cristina
Brainer de Oliveira Mota¹

¹Curso de Odontologia, Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-
UNITA), Caruaru, PE, Brasil.

Artigo de revisão de literatura/Lasers em Odontologia

Os autores declaram que não há conflito de interesses relacionados a este
estudo.

Autor correspondente:

Cláudia Cristina Brainer de Oliveira Mota

E-mail: claudiamota@asc.es.edu.br

Artigo de revisão de literatura/Lasers em Odontologia

**TERAPIA FOTODINÂMICA COMO ALTERNATIVA AO USO DE
ANTIMICROBIANOS NA CLÍNICA ODONTOLÓGICA**

PHOTODYNAMIC THERAPY AS AN ALTERNATIVE TO THE USE OF
ANTIMICROBIALS IN THE DENTAL CLINIC

Título resumido:

TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA EM ODONTOLOGIA

ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN DENTISTRY

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve por objetivo discutir, através de uma revisão de literatura, o mecanismo de ação e a eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia. **Material e Métodos:** Foram selecionados artigos, monografias, dissertações, teses e um livro publicados entre os anos de 2007 a 2017, disponíveis nas bases de dados BVS, SciELO, PubMed e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal de Pernambuco em Português, Inglês e Espanhol. **Resultados e Conclusão:** A terapia fotodinâmica é eficaz na inativação de infecções localizadas de microrganismos em diversas áreas da Odontologia, a exemplo da periodontia, em procedimentos de raspagem e alisamento radicular; endodontia, em casos de periodontites apicais refratárias; dentística, na redução de microrganismos cariogênicos; estomatologia, em casos de infecções orais, como no tratamento da candidíase e herpes labial; na implantodontia, eliminando as principais bactérias causadoras da peri-implantite. Seu emprego constitui uma alternativa para redução do uso abusivo de antimicrobianos, livre de efeitos colaterais e de interações medicamentosas com outras drogas administradas concomitantemente, capaz de contribuir para o controle da resistência bacteriana.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia, Lasers, Resistência bacteriana a antibióticos.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to discuss, through a literature review, the mechanism of action and the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in dentistry. **Material and Methods:** Articles, monographs, dissertations, theses and one book published between 2007 and 2017 were selected, through the databases BVS, SciELO, PubMed and Digital Library of Theses and Dissertations of the Federal University of Pernambuco available in Portuguese, English and Spanish. **Results and Conclusion:** Photodynamic therapy is effective in inactivating localized infections of microorganisms in several areas of dentistry, such as periodontics, in scaling and root planning procedures; endodontics, in cases of refractory apical periodontitis; dentistry, in the reduction of cariogenic microorganisms; stomatology, in cases of oral infections, for the treatment of candidiasis or herpes simplex, for example; implantology, eliminating the major bacteria related to peri-implantitis; Its use constitutes an alternative to reduce the abusive use of antimicrobials, free of side effects and drug interactions with other drugs administered concomitantly, capable of contributing to the control of bacterial resistance and its use is an alternative to the abusive use of antimicrobials reduction, free of side effects and drug interaction with other drugs simultaneously administrated, able to contribute to the control of bacterial resistance.

Keywords: Photochemotherapy, Lasers, Bacterial drug resistance.

INTRODUÇÃO

O biofilme dental é formado por um vasto ecossistema composto por cerca de 1.000 a 100.000 microrganismos envolvendo diferentes espécies de bactérias, fungos, protozoários e vírus. Mesmo a grande maioria dos microrganismos vivendo em equilíbrio e harmonia com o sistema imunológico do ser humano, diante da situação de desequilíbrio da flora bacteriana ou da inclusão de um microrganismo externo, desenvolve-se um quadro de infecção.^{1,2}

Os antibióticos têm sido usados no tratamento de doenças infecciosas desde 1940 e sua prescrição na prática odontológica é bastante comum, pois para prevenir riscos de infecções é também fundamental a eliminação de microrganismos da cavidade bucal.^{3,4} Estima-se que 10% de todas as prescrições de antibióticos são relacionadas a infecções dentárias.²

Apesar da eficácia comprovada de muitas substâncias antimicrobianas, de acordo com Melo e Perussi,³ nas últimas décadas, a resistência dos microrganismos a esses medicamentos é considerada um problema de saúde pública, uma vez que as infecções microbianas são a causa de morte de cerca de 45% de toda população dos países menos desenvolvidos.⁵

Diante dessa situação, tornou-se necessária a busca por métodos e novas abordagens que impossibilitem o crescimento desses patógenos, com menor possibilidade de efeitos colaterais para o indivíduo. Nessa perspectiva encontra-se a terapia fotodinâmica (TFD), uma alternativa promissora na inativação de infecções localizadas de microrganismos.^{4,6}

A terapia fotodinâmica consiste na administração de um

fotossensibilizador ativado pela exposição à luz com comprimento de onda específico, na presença de oxigênio. A transferência de energia do fotossensibilizador ativado resulta na formação de espécies de oxigênio tóxico, como o oxigênio singleto e radicais livres, capazes de danificar diversos componentes das células de microrganismos.⁷ A proposta desse artigo é discutir a eficácia e o mecanismo de ação da terapia fotodinâmica antimicrobiana na odontologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão de literatura foi realizada através de busca nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) SciELO, PubMed e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade Federal de Pernambuco (BDTD/UFPE), utilizando como descritores: fotoquimioterapia/ photochemotherapy, lasers/ lasers, resistência bacteriana a antibióticos/ bacterial drug resistance. Foram incluídos neste estudo artigos científicos de pesquisa ou revisão de literatura, além de monografias, dissertações, teses e um livro abordando os temas “terapia fotodinâmica antimicrobiana” e “resistência microbiana”, juntos ou separados, publicados entre os anos de 2007 e 2017, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: publicações anteriores a 2007, com exceção de dois artigos de datas mais remotas (1900 e 1992) que serviram de base histórica importante para o conteúdo do trabalho, ou que não apresentassem relação com o tema deste trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA/DISCUSSÃO

Antimicrobianos

Os antimicrobianos são substâncias químicas produzidas por microrganismos vivos (bactérias ou fungos) ou por meio de processos semissintéticos; constituem importantes auxiliares na terapêutica das infecções, pois limitam o processo infeccioso, destruindo os microrganismos ou inibindo sua proliferação. Dessa forma, criam condições para que o hospedeiro possa eliminar o agente etiológico de forma rápida e eficaz, por meio do sistema imunológico.²

Embora seja fato que os antimicrobianos foram responsáveis pela salvação de milhões de vidas desde sua descoberta, a grande disponibilidade associada ao seu uso abusivo e inapropriado culminaram no problema da resistência bacteriana – realidade que se tornou preocupação mundial, uma vez que a redução da eficácia desses medicamentos prejudica não somente o paciente em tratamento, mas todo o meio em que ele está inserido.^{8,9}

A resistência microbiana implica em microrganismos que são capazes de se multiplicar na presença de antimicrobianos com concentrações mais altas do que as administradas em doses terapêuticas para seres humanos. O uso de um antimicrobiano para o tratamento de uma infecção promove a eliminação ou a adaptação de um microrganismo em um fenômeno conhecido como “pressão seletiva”, no qual atua a seleção natural, dando vantagens aos mais aptos.¹⁰

Os microrganismos que sobrevivem possuem genes de resistência, que podem ser transmitidos a outros microrganismos da mesma espécie ou até mesmo de outras espécies. Permitindo, dessa forma, o crescimento e

desenvolvimento desses patógenos em meio às substâncias nas quais normalmente seriam sensíveis.¹¹

Os primeiros relatos da ocorrência de resistência microbiana se deram logo após a difusão do uso da penicilina quando, em meados de 1950, encontraram-se os primeiros registros de surtos por *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina em ambiente hospitalar. Atualmente mais de 95% das colônias de *S. aureus* isolados de todo o mundo são resistentes a diversos antibióticos tais como a penicilina, ampicilina, meticilina e até mesmo a vancomicina.³

A despeito dessa situação, órgãos nacionais e internacionais de vigilância e controle epidemiológicos têm se mobilizado, propondo iniciativas que busquem diminuir a progressão do problema.¹² No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, através da Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC N 44, vigorou, em 26 de outubro de 2010, a lei que proibiu a comercialização sem prescrição por profissional habilitado, de todo medicamento contendo substâncias antimicrobianas, de uso humano ou veterinário – esta medida visa reduzir o uso excessivo dessas substâncias.¹³

Estudos apontam que a descoberta de novas drogas levará mais de uma década para alcançar a possibilidade de uso clínico. Dessa forma, aumenta-se a necessidade de novos meios eficazes para tratamento das infecções com menor possibilidade de resistência.³

Terapia fotodinâmica

A crescente busca por tratamentos minimamente invasivos, localizados

e que evitem o desenvolvimento de microrganismos resistentes tem despertado a atenção e o interesse de pesquisadores e clínicos para os procedimentos que envolvem a terapia fotodinâmica como nova alternativa terapêutica de infecções localizadas.¹⁴

A TFD é uma modalidade terapêutica que atua com três fatores indispensáveis em conjunto: o corante fotossensibilizador (FS), uma fonte de luz e o oxigênio molecular. Individualmente, esses fatores não são capazes de produzir efeito deletério aos organismos alvo.¹⁵ A TFD apresenta algumas vantagens, se comparada aos antimicrobianos: largo espectro de ação; eficácia, independente das cepas microbianas serem resistentes a antibióticos; possibilidade de extensa redução dos microrganismos com dano limitado ao tecido hospedeiro; baixa probabilidade de promover mutagenicidade; uso de uma fonte de luz de baixo custo para a ativação do agente fotossensibilizador. Dentre tantas vantagens, a principal delas é o improvável desenvolvimento de resistência ao tratamento, devido ao grande número de alvos possíveis por parte dos radicais de oxigênio. Podendo ser, dessa forma, uma saída para reduzir o uso abusivo de antimicrobianos e a resistência bacteriana.³

O primeiro artigo sobre os efeitos fotodinâmicos de compostos químicos contra microrganismos foi publicado há mais de 100 anos,¹⁶ evidenciando a morte desses patógenos quando expostos à luz solar e ao ar na presença de hidrocloreto de acridina, o pontapé inicial aos estudos da terapia fotodinâmica antimicrobiana. Wilson et al.¹⁷ por sua vez, realizaram os primeiros estudos utilizando a terapia fotodinâmica frente bactérias presentes na cavidade oral. A partir daí, os estudos e pesquisas em torno da TFD antimicrobiana em

odontologia se expandiram e novas aplicações foram, gradativamente, descobertas.^{4,10}

Sua aplicação baseia-se na administração tópica ou sistêmica (via oral ou intravenosa) de um corante não tóxico fotossensível, que é acumulado no tecido alvo por um período de tempo, em doses não prejudiciais, para em seguida receber uma irradiação com baixas doses de um feixe de luz visível, com comprimento de onda passível de absorção pelo fotossensibilizante selecionado, para causar morte celular através de espécies tóxicas e reativas de oxigênio,¹⁸ cujo o mecanismo de ação será explicado adiante.

Fotossensibilizantes para terapia fotodinâmica

Os fotossensibilizadores (FS) são substâncias químicas (corantes ou medicamentos) capazes de aumentar a sensibilidade de um tecido para absorver radiação de comprimentos de onda que, em geral, não alcançariam uma penetração eficiente.¹⁸

Entre suas características desejáveis estão: a pureza química; a estabilidade biológica; a capacidade de localização específica nos tecidos, ou seja, seletividade pelas células-alvo; o intervalo pequeno entre a administração da droga e o acúmulo máximo no tecido; eficiência fotoquímica; a meia-vida curta; a eliminação rápida do tecido normal; o mínimo efeito tóxico causado às células normais circunvizinhas; e a capacidade de produzir grande quantidade de produtos citotóxicos. Para que ocorra efeito, é necessário que o fotossensibilizador possua uma banda de absorção ressonante com o comprimento de onda da fonte de luz a ser utilizada.¹⁹

Um fotossensibilizante clinicamente adequado deve possuir um tempo de vida de longa duração no seu estado triplete excitado, de forma que o produto possa reagir eficientemente tanto com moléculas vizinhas quanto com o oxigênio, por tempo suficiente para inativar células cancerígenas ou microbianas. Deve também apresentar elevada absorvidade molar na região espectral compreendida entre 600 e 1000 nm, conhecida como “janela fototerapêutica”, onde a membrana celular apresenta considerável transparência à radiação eletromagnética. Dessa forma pode-se alcançar uma boa penetração da luz (2 a 3 cm) em tecidos levemente pigmentados, com risco mínimo de destruição generalizada dos componentes sadios que não contêm o FS.⁴

Diversos fotossensibilizadores têm sido aplicados no dia a dia clínico e podem ser divididos em grupos: fenotiazínicos, azino catiônicos, cianinas, macrocíclicos, ftalocianinas, psoralens, porfirinas, perilenequinonóides, e combinações de corantes. Desses, os fenotiazínicos são os mais frequentemente utilizados na odontologia, a exemplo do azul de metileno, azul de toluidina, tolueno, azuleno; dentre estes, o azul de metileno tem sido administrado como um agente fotossensibilizador desde 1920.²⁰ Esses corantes têm ação antimicrobiana comprovada por vários estudos. A eficácia da fotossensibilização vai depender do corante utilizado, da sua concentração, comprimento de onda, fluência e intensidade de potência do laser, e da espécie bacteriana envolvida. A efetividade do corante, por sua vez, está relacionada ao tempo de contato e sua concentração. O uso desses compostos como agentes fotodinâmicos é interessante devido ao custo reduzido e sua

aplicabilidade.⁴

A fotossensibilização de bactérias está relacionada com a carga do fotossensibilizador. Geralmente, os FSs que possuem carga neutra ou positiva interagem de forma eficiente inativando bactérias gram-positivas; por outro lado, também interagem em alguma extensão na membrana externa de bactérias gram-negativas, atuando também em sua destruição. Na membrana externa de bactérias gram-positivas, é a camada de peptidoglicano e ácido lipoteico que permite a difusão do fotossensibilizador. A membrana externa de bactérias gram-negativas age como uma barreira física e funcional entre as células e o meio biológico.²¹

Fotossensibilizantes como as porfirinas, ftalocianinas, e fenotiazinas, que carregam uma carga positiva, produzem maiores efeitos tanto sobre bactérias gram-negativas quanto sobre as gram-positivas, pois a carga positiva promove uma ligação entre o fotossensibilizador e a membrana externa da bactéria, induzindo danos localizados que favorecem a penetração.²⁰ Especificamente na odontologia os corantes mais utilizados – azul de metileno, azul de toluidina e verde de malaquita – são potencialmente capazes de promover a morte celular de periodontopatógenos, como as *A. actinomycetencomitans*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, que estão presentes no biofilme. Estes corantes fotossensibilizadores são formados por moléculas catiônicas de baixo peso molecular que penetram no biofilme rapidamente.²²

Fontes de luz

A luz é uma onda eletromagnética que pode se comportar como uma partícula, os fótons, responsáveis por efeitos fotoquímicos de propagação de energia, como os que ocorrem nos fenômenos de fotossíntese e também na TFD. Ela apresenta quatro importantes propriedades que a caracterizam e definem seus vários tipos: distribuição espacial (volume), espectro (característica que define a cor da luz), distribuição temporal (intensidade da luz, que é expressa em Hertz, Hz) e potência (intensidade da luz, expressa em Watts, W). Ainda, a luz tem a capacidade de interagir com os tecidos através dos fenômenos de reflexão, refração, transmissão, absorção, espalhamento e fluorescência – a TFD faz uso da luz que é absorvida.²³

Para ativar as substâncias fotossensibilizadoras responsáveis pelo processo fotodinâmico é necessário o uso de luz que possua características espectrais apropriadas. Inicialmente as fontes de luz aplicadas na TFD eram lâmpadas convencionais (de tungstênio ou halogênio), que emitiam uma luz policromática não coerente, com um forte componente térmico associado. O desenvolvimento dos lasers de diodo de baixa intensidade, de luz monocromática e coerente, proporcionou uma melhor associação aos fotossensibilizantes com banda de absorção ressonante com o comprimento de onda emitido pelo laser, possibilitando o manuseio controlado e focado. Hoje a tecnologia permite também a transmissão da luz por meio de fibras ópticas que podem ser adaptadas para melhorar o acesso aos alvos do tratamento com aparatos tecnológicos como microlentes e difusores.^{21,8,4}

Atualmente os lasers de baixa intensidade e os diodos emissores de luz (LED, sigla em inglês para Light Diode Emitting) e são as fontes de luz mais

utilizadas com os fotossensibilizadores em PDT, devido à alta colimação de seus feixes somados às elevadas densidades de potência. Em geral, quando se trabalha com os lasers de diodo, os mesmos operam emitindo luz na faixa do vermelho visível (comprimento de onda entre 620 nm e 750 nm), enquanto que os LED utilizados costumam emitir luz na faixa do azul ou do violeta (comprimentos de onda entre 450 nm a 495 nm, e 380 nm a 450 nm, respectivamente), ambos com baixa elevação de temperatura.²⁴

Mecanismo de ação da terapia fotodinâmica

A Terapia Fotodinâmica consiste na aplicação tópica ou sistêmica de um corante não tóxico que seja sensível à luz, seguida da irradiação em baixas doses com luz visível de comprimento de onda apropriado. A partir daí, o fotossensibilizador ativado pela fonte de luz, em conjunto com o oxigênio encontrado nas células, reagirá com moléculas ao seu redor através da transferência de elétrons ou hidrogênio, desencadeando a produção de radicais livres (reação do tipo I) ou por transferência de energia ao oxigênio (reação do tipo II), induzindo a produção de oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), conforme será explicado adiante; estes fenômenos são provocados visando a morte celular e a destruição do tecido doente. O oxigênio singlete reage com quase todos os componentes celulares, pois esses compostos orgânicos insaturados são, geralmente, sujeitos a sua ação. Como a primeira barreira para o oxigênio singlete é a membrana celular e esta contém lipídeos insaturados que podem sofrer injúrias, ocorre o dano celular.¹⁰

Para que as reações fotoquímicas e fotofísicas, que induzem a morte

celular, ocorram, a molécula do sensibilizador deve absorver um fóton de luz. Quando um fotossensibilizador é irradiado por luz com um comprimento de onda adequado, sofre uma alteração do seu estado fundamental de baixa energia (molécula com dois elétrons desemparelhados nos seus orbitais moleculares de mais alta energia) para um estado excitado singleto (molécula apresentando dois elétrons emparelhados num mesmo orbital ou em orbitais diferentes).²⁵

Posteriormente o FS pode voltar ao seu estado fundamental, com emissão de fluorescência, ou pode sofrer uma transição para um estado de alta energia – estado tripleto –, que poderá reagir com o oxigênio endógeno para produzir o oxigênio singleto e outros tipos de radicais, provocando uma destruição rápida e seletiva no tecido-alvo. Esta utilização de oxigênio é conhecida como consumo de oxigênio fotoquímico. O estado tripleto da fotorreação reage com as biomoléculas por dois mecanismos:¹⁵

- Reação tipo I, caracterizada pela transferência eletrônica de hidrogênio diretamente do fotossensibilizador, que produz íons ou remoção eletrônica de hidrogênio por meio de uma substância formando radicais livres. Esses radicais reagem rapidamente com o oxigênio, ocasionando a formação de espécies altamente reativas de oxigênio (superóxido, radicais hidroxila, peróxido de hidrogênio);
- Reação tipo II, na qual a molécula do fotossensibilizador se une a uma molécula de oxigênio, transferindo sua energia para a mesma, formando assim um estado excitado singleto

Essas duas reações compõem um mecanismo de injúria tecidual/celular,

que dependem tanto da tensão de oxigênio quanto da concentração do fotossensibilizador para gerar biomoléculas citotóxicas que causam um efeito de oxidação dos constituintes celulares tais como o DNA, mitocôndrias, lisossomos, membranas celulares e núcleos das células alvo. O fotossensibilizador induz apoptose em mitocôndrias e necrose dos lisossomos e membranas celulares, resultando em morte celular.²⁶

Os hidroperóxidos resultantes dessas reações promovem a formação de espécies reativas de oxigênio por meio de eventos catalíticos; sendo a reatividade dessas espécies de oxigênio com moléculas orgânicas não específica, qualquer macromolécula dentro da célula torna-se um potencial alvo para a TFD. Desta forma, essa grande quantidade de alvos potenciais torna a resistência celular um quadro mais difícil de ser alcançado, sendo essa uma das maiores vantagens da fotossensibilização, além da morte celular.²¹

Terapia fotodinâmica antimicrobiana em odontologia

Na Odontologia, muitas vezes, o insucesso do tratamento pode estar relacionado à dificuldade no controle microbiológico. Obtendo-se um diagnóstico correto e plano de tratamento adequado pode-se definir pelo uso da TFD como alternativa terapêutica, isoladamente ou como coadjuvante a outros métodos de tratamento convencionais.^{14,26,27} Resultados satisfatórios têm sido observados na periodontia, em procedimentos de raspagem e alisamento radicular; na endodontia, em casos de periodontites apicais refratárias; na estomatologia; em casos de infecções orais como no tratamento da candidíase e herpes labial e em dentística, na diminuição de

microrganismos cariogênicos.⁷

Periodontia

No tratamento periodontal, a terapia mecânica básica (raspagem e alisamento radicular), de forma isolada, é ineficiente para eliminar todos os patógenos envolvidos na doença, visto que alguns deles possuem a capacidade de adentrar no interior dos tecidos, na maioria das vezes, inacessíveis aos instrumentos.²²

Em estudo *in vivo* foi demonstrado que os fotossensibilizadores letais de patógenos periodontais agem no biofilme sem promoção de danos tóxicos ao tecido normal. Assim, a PDT tem sido apontada como um importante coadjuvante no tratamento periodontal, principalmente devido a sua eficiência contra microrganismos resistentes aos antimicrobianos tradicionais.⁷

No trabalho realizado por Moreira²⁸ a TFD foi aplicada como coadjuvante à raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite agressiva generalizada num estudo clínico, do tipo boca dividida, controlado, aleatorizado e duplo cego, no qual o autor observou benefícios adicionais relevantes em relação aos quadros clínicos periodontais, tais como a diminuição do índice de sangramento, redução da profundidade clínica de sondagem e o ganho de inserção clínica em bolsas periodontais profundas no grupo que teve a adição da TFD como auxiliar à terapia convencional, minimizando a necessidade de terapias periodontais adicionais. Dessa forma, constatou-se que a TFD é eficaz como adjunto no tratamento da periodontite crônica, pois melhora os parâmetros clínicos periodontais, reduz amplamente os periodontopatógenos

indutores da doença periodontal e suaviza as respostas imunoinflamatórias, diminuindo a concentração de citocinas próinflamatórias, aumentando, conseqüentemente, os níveis de citocinas antiinflamatórias.

Malgikar et al.,²⁹ por sua vez, observaram em estudo, realizado com pacientes portadores de periodontite crônica, melhora significativa dos parâmetros clínicos (redução da profundidade de sondagem e aumento de inserção clínica) no grupo em que houve a associação da TFD à terapia convencional (raspagem e alisamento radicular). Sugerindo que uma única aplicação adicional da TFD apresenta benefícios adjunto ao tratamento não cirúrgico da periodontite crônica, em termos de redução da profundidade de sondagem e aumento da inserção clínica, porém para uma redução mais efetiva no número de microrganismos causadores da doença são necessárias mais aplicações.

Endodontia

Na endodontia, os microrganismos presentes no sistema de canais radiculares podem colonizar os túbulos dentinários, canais acessórios, istmos, e deltas apicais, dificultando a eliminação desses patógenos pela instrumentação, pelo uso de substâncias irrigadoras e pela medicação intracanal. Dados epidemiológicos apontam que cerca de 30% a 50% das falhas decorrentes da terapia convencional ocorrem devido aos resíduos microbianos persistentes nos canais radiculares.³⁰

O número de estudos avaliando a TFD na eliminação de bactérias relacionadas a infecções endodônticas aumentou consideravelmente nos

últimos anos. Segundo Eduardo et al.,³¹ os índices de descontaminação alcançados com a TFD atingem os 97-100%. O efeito antimicrobiano da terapia fotodinâmica em patógenos endodônticos (*P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F.nucleatum*, *P. micros*, *P. endodontalis*) foi observado tanto *in vitro* quanto *in vivo*.

Um estudo *in vitro* investigou os efeitos fotodinâmicos do azul de metileno nos biofilmes de canais experimentalmente infectados de dentes humanos extraídos. Os quatro microorganismos testados – *Actinomyces israelii*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia* – foram detectados em canais radiculares usando sondas de extração de DNA. Os sistemas de canais radiculares foram inundados com azul de metileno (25 µg/mL) durante 10 minutos seguido de exposição à luz vermelha (665 nm) com uma fluência de 30 J/cm². A terapia fotodinâmica (PDT) conseguiu até 80% de redução das contagens de unidades formadoras de colônias. Os autores puderam concluir que a TFD pode ser um complemento efetivo ao tratamento antimicrobiano endodôntico padrão.³²

Outro estudo, *in vivo*, avaliou os efeitos da TFD em 20 pacientes que apresentavam dentes com necrose pulpar e lesão periapical, e confirmou que a TFD reduziu substancialmente a carga microbiana quando associada ao tratamento endodôntico.³³

De acordo com Eduardo et al.³¹ a TFD se mostrou efetiva também na redução de *E. faecalis* presentes em canais contaminados *in vitro*, um resultado de relevante importância, uma vez que essa bactéria está relacionada às infecções endodônticas persistentes e refratárias.

Estomatologia

A Estomatologia é a especialidade odontológica que previne, diagnostica e trata as enfermidades relacionadas com a cavidade oral e todo aparelho estomatognático. Entre as condutas terapêuticas mais comuns para patologias como o câncer bucal ou lesões infecciosas como o herpes e a candidíase, destacam-se as cirurgias, radioterapia, quimioterapia e drogas sistêmicas.³¹

Tendo em vista que as terapias convencionais apresentam variados efeitos colaterais apesar de serem eficazes, novas abordagens terapêuticas têm sido propostas; dentre elas encontra-se a TFD. Sua simples aplicabilidade e ausência de riscos são características que tornam a técnica uma alternativa viável para aplicação clínica na Estomatologia.⁴

Em infecções fúngicas na cavidade oral, destaca-se o fungo *Candida sp.*, principalmente a espécie *C. albicans*, que possui como tratamento convencional os derivados poliênicos como a nistatina. No estudo realizado por Mima et al.³⁴ a TFD se mostrou tão eficiente quanto a nistatina no tratamento de estomatite protética e Kato et al.³⁵ ainda indicam que a PDT atua tanto na redução microbiana, quanto na redução da patogenicidade das espécies de *Candida*.

Trabalhos na literatura relatam também o potencial da terapia fotodinâmica em inativação viral, a exemplo das lesões herpéticas agudas que, quando irradiadas na TFD, sofrem redução da carga viral e consequente alívio da dor e aceleração da cicatrização.^{36,7}

Tratamento simultâneo de lesões múltiplas e incipientes, tempo de cura

reduzido, resultados satisfatórios em pacientes imunocomprometidos, inibição da resistência adquirida de microrganismos, além da possibilidade de repetição do tratamento sem acúmulo de toxicidade são vantagens do uso da TFD na Estomatologia.³¹

Dentística

A redução de microrganismos patogênicos da superfície dental é um dos principais fatores envolvidos na preservação e no controle da cárie. A terapia convencional para lesões cariosas é a remoção mecânica da dentina desmineralizada utilizando instrumentos cortantes. O uso da TFD surge como alternativa à remoção dos microrganismos presentes na lesão cariosa.⁸

No trabalho realizado por Paschoal,³⁷ a combinação de 2,5 µg/ml do corante azul de toluidina com iluminação a 24 J/cm² dos LED's na faixa do vermelho visível foi efetiva no controle *in vitro* de três espécies de *S. mutans* oriundas da saliva de crianças. A pesquisa de Hakimiha et al.³⁸ também corrobora com os resultados de estudos anteriores, mostrando a eficácia da terapia fotodinâmica na diminuição da carga bacteriana de culturas de *S. mutans*.

Ainda de acordo com Ribeiro,³⁶ em pesquisa realizada *in vivo* sobre cáries profundas de molares permanentes, tratadas com azul de metileno a 0,01% e irradiadas com laser diodo em baixa intensidade (660 nm), por 90 segundos, verificou-se redução estatisticamente significativa tanto para *S. mutans* (78,07%) como para *Lactobacillus spp.* (78,00%) e para o total de bactérias viáveis (76,03%).

Dessa forma, a literatura aponta que a terapia fotodinâmica também tem se mostrado efetiva para a eliminação de bactérias cariogênicas, oferecendo como vantagem a preservação da estrutura dental durante o tratamento, uma vez que as bactérias da lesão cariosa podem ser eliminadas e o tecido desmineralizado mantém-se preservado; podendo ser, portanto, uma alternativa ao uso da terapia convencional.⁴

Implantodontia

As lesões da peri-implantite se não tratadas adequadamente podem levar à reabsorção óssea e consequente perda do implante. Diversas terapias têm sido estudadas, entretanto nem a remoção mecânica do biofilme depositado sobre o implante, nem o uso de soluções desinfetantes, permite a completa eliminação das bactérias da bolsa peri-implantar. Os antibióticos, por sua vez, geram resistência bacteriana a longo prazo, perdendo sua efetividade e provocando efeitos colaterais. Nesse contexto, a TFD tem sido apontada como uma opção viável também para o tratamento da peri-implantite.³⁹

No estudo realizado por Theodoro et al.,⁴⁰ foram avaliados os efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento alveolar prévio à colocação de implantes, em alvéolos de dentes de ratos portadores ou não de doença periodontal induzida. Os autores concluíram que a TFD foi efetiva no controle da perda óssea em áreas não contaminadas e aumentou a atividade metabólica e a atividade das células ósseas nos alvéolos irradiados previamente à instalação dos implantes.

Mais recentemente Karimi et al.,⁴¹ em pesquisa realizada com pacientes

portadores de implantes possuindo sinais clínicos de doença peri-implantar, puderam ratificar os resultados de estudos anteriores e concluir que o uso coadjuvante de TFD após raspagem da superfície próxima ao implante pode levar à melhora clínica das doenças peri-implantares.

CONCLUSÃO

A odontologia atual tem concentrado esforços na busca por tratamentos conservadores, confortáveis para o paciente e que viabilizem terapias minimizando o aparecimento de microrganismos resistentes. Vários estudos têm comprovado a eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento de infecções localizadas, sendo o seu emprego uma alternativa para reduzir o uso abusivo de antimicrobianos e contribuir para o controle da resistência bacteriana. Adicionalmente, a terapia fotodinâmica pode ser facilmente empregada, sem causar dor aos pacientes, além de apresentar um custo acessível para o trabalho clínico. Todavia mais estudos se fazem necessários para o desenvolvimento de protocolos melhor definidos para cada aplicação clínica, respeitando a individualidade do quadro clínico de cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Pedroso RO. Antibioticoterapia em odontologia [monografia]. Pindamonhangaba: Faculdade de Pindamonhangaba, Graduação em Odontologia, 2012.
2. Oliveira ILM, Ferreira ACA, Mangueira DFB, Mangueira LFB, Farias IAP. Antibiotics of odontological use: information to correct practice. *Odontol*

- Clín Cient. 2011; 10(3): 217-220.
3. Melo WCMA, Perussi JR. Comparando inativação fotodinâmica e antimicrobianos. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2012; 33(3): 331-340.
 4. Carneiro MVSM, Catão HCV. Photodynamic therapy applications in dentistry. Rev Faculdade Odontol Lins. 2012; 22(1): 25-32.
 5. Benvindo RG, Braun G, Carvalho AR, Bertolini GRF. Effects of photodynamic therapy and of a sole low-power laser irradiation on bacteria in vitro. Fisioterapia e pesquisa. 2008; 15(1): 53-57.
 6. Rajesh EKS, Koshi P, Aparna M. Antimicrobial photodynamic therapy: An overview. J Indian Soc Periodontol. 2011; 15(4): 323-327.
 7. Mesquita KSF, Queiroz AM, Filho PN, Borsatto MC. Photodynamic therapy: a promising treatment in dentistry?. Rev Faculdade Odontol Lins. 2013; 23(2): 45-52.
 8. Gonçalves PVAJ. Aplicação da terapia fotodinâmica na redução de patógenos cariogênicos [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós Graduação em Odontologia, 2009.
 9. Fiol FSD, Lopes LC, Toledo MI, Filho SB. Prescription patterns and antibiotic use in community-based infections. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43(1): 68-72 .
 10. Perussi JR. Photodynamic inactivation of microorganisms. Quim Nova. 2007; 30(4): 988-994.
 11. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new

- agents. *Quim Nova*. 2010; 33(3): 667-679.
12. Oliveira AC, Silva RS. Challenges in health care attention with regard to bacterial resistance: a review. *Revista Eletrônica de Enfermagem*. 2008; 10(1): 189-197.
 13. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017
 14. Silva FC, Rosa LP, Pinheiro ALB, Koga-Ito CY, Araújo BP, Viana VO et al. Effectiveness of photodynamic therapy on *Candida* species isolated from oral samples of children exposed and not exposed to HIV. *Rev Gaúch Odontol*. 2016 jul/set; 64(3): 271-279.
 15. Prates RA et al. Terapia Fotodinâmica: Mecanismos e Aplicações. In: Eduardo CP. *Lasers em Odontologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
 16. Raab, O. Uber die wirkung fluoreszierender stoffe auf infusorien. *Zeitung Biol*. 1900; 39, 524–526.
 17. Wilson M; Dobson J; Harvey W. Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation. *Curr Microbiol*. Ago 1992; 25(2): 77-81.
 18. Narvaez AC , Corcuera MM. Terapia fotodinámica para el tratamiento de lesiones orales potencialmente malignas. *Rev Colomb Cancerol*. 2016; 20(1): 28-36.
 19. Issa MCA.; Azualy MM. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol*. 2010; 85(4): 501-511.
 20. Kamath VK, Pai JBS, Jaiswal N, Chandran S. Periowand: Photodynamic

- Therapy in Periodontics. *Universal Research Journal of Dentistry* Set-Dez. 2014; 4(3): 96-100.
21. Amaral RR, Amorim JCF, Nunes E, Soares JA, Silveira FF. Terapia fotodinâmica na endodontia - revisão de literatura. *RFO Passo Fundo*. 2010; 15(2): 207-211.
22. Carvalho VF, Lubisco MA, Alves VTE, Gonçalves CCJS, Conde MC, Pannuti CM, Georgetti MAP, Micheli G. Photodynamic therapy in periodontics. *R Periodontia*. 2010; 20(3): 7-12.
23. Souza EB. Efeito da terapia fotodinâmica na desinfecção do sistema de canais radiculares in vivo [tese]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2011.
24. Pinheiro SJ, Silva JN, Gonçalves RO, Villalpando KT. Manual and rotary instrumentation ability to reduce enterococcus faecalis associated with photodynamic therapy in deciduous molars. *Braz Dent J*. 2014; 25(6): 502-507.
25. Paula MG. Terapia fotodinâmica: uma alternativa antimicrobiana coadjuvante no tratamento periodontal [monografia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
26. Cid MF, Jara JJ, Huerta CL, Oliva MP. Eficacia de terapia fotodinâmica como complemento de terapia convencional periodontal versus terapia convencional en el tratamiento de pacientes adultos con periodontitis crónica: Una revisión sistemática con metaanálisis. *Int. J. Odontostomat*. 2016; 10(2): 315-323.
27. Ayub LG, Novaes Júnior AB, Grisi MFM, Souza SLS, Palioto DB, Taba

- Júnior M. Auxiliary chemical therapies in the treatment of aggressive periodontitis: current aspects. *Rev Gaúch Odontol.* 2015 abr/jun; 63(2): 195-202.
28. Moreira ALG. Efeitos Clínicos, microbiológicos e imunológicos da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento não cirúrgico da periodontite agressiva: um estudo clínico do tipo boca-dividida, controlado, aleatorizado e duplo-cego [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Mestrado em Periodontia, 2014.
29. Malgikar S, Reddy SH, Babu PR, Sagar SV, Kumar PS, Reddy GJ. A randomized controlled clinical trial on efficacy of photodynamic therapy as an adjunct to nonsurgical treatment of chronic periodontitis. *J Dent Lasers.* 2015; 9(2): 75-79.
30. Lacerda MFLS, Lima CO, Lacerda GP, Campos CN. Evaluation of the dentin changes in teeth subjected to endodontic treatment and photodynamic therapy. *Rev Odontol UNESP.* 2016 Nov-Dez; 45(6): 339-343.
31. Eduardo CP, Silva MSB, Ramalho KM, Lee EMR, Aranha ACC. Photodynamic therapy as a complementary benefit in the dental clinic. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2015; 69(3): 226-235.
32. Flimpe JL, Fontana CR, Foshi F, Riggiero K, Song X, Pagonis TC, et al. Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection in vitro. *J Endod.* 2008; 34(6): 728-734.
33. Garcez AS, Nunez SC, Hamblin MR, Ribeiro MS. Antimicrobial effects of

- photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. *J Endod.* 2008; 34(2): 138-142
34. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EMS, Colombo AL, Bagnato VS et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 380-388.
35. Kato IT, Prates RA, Sabino CP, Fuchs BB, Tegos GP, Mylonakis E, et al. Antimicrobial Photodynamic Inactivation Inhibits *Candida albicans* Virulence Factors and Reduces In Vivo Pathogenicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013; Jan: 57; 1 p. 445-451.
36. Ribeiro ESG. Os benefícios da terapia fotodinâmica na clínica odontológica [trabalho de conclusão de curso]. Campina Grande: Universidade Estadual da Paraíba, Faculdade de Odontologia, Programa de Graduação em Odontologia, 2016.
37. Paschoal MAB. Avaliação in vitro dos efeitos da terapia fotodinâmica sobre microrganismos cariogênicos presentes na saliva de crianças [dissertação]. Bauru: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, Mestrado em Odontologia, 2009.
38. Hakimiha N, Khoei F, Bahador A, Fekrazad R. The susceptibility of *Streptococcus mutans* to antibacterial photodynamic therapy: a comparison of two different photosensitizers and light sources. *J Appl Oral Sci.* 2014; 22(2): 80-84.
39. Marotti J, Pigozzo MN, Nakamae AEM, Tartamano Neto P, Laganá DC, Campos TN. Photodynamic therapy on peri-implantitis treatment. *Revista*

- implantnews. 2008; 5(4): 401-405.
40. Theodoro LH, Almeida JM, Gualberto Junior EC, Fernandes LA, Silveira LG, Longo M, et al. Effect of aPDT in the osseointegration of implants in contaminated dental sockets. Rev Odontol UNESP. 2012; 41(1): 1-8.
41. Karimi MR, Hasani A, Khosroshahian S. Efficacy of Antimicrobial Photodynamic Therapy as an Adjunctive to Mechanical Debridement in the Treatment of Peri-implant Diseases: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Lasers Med Sci. 2016; 7(3): 139-145.