



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ISADORA DE LIMA PEREIRA

**TERAPIA FOTODINÂMICA APLICADA À PERIODONTIA -
REVISÃO DE LITERATURA**

Londrina
2021

ISADORA DE LIMA PEREIRA

**TERAPIA FOTODINÂMICA APLICADA À PERIODONTIA -
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina Oral e Odontologia Infantil, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda Akemi Nakanishi Ito.

Londrina
2021

ISADORA DE LIMA PEREIRA

**TERAPIA FOTODINÂMICA APLICADA À PERIODONTIA -
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Medicina
Oral e Odontologia Infantil, da Universidade
Estadual de Londrina, como requisito parcial
à obtenção do título de Cirurgião Dentista.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Fernanda Akemi Nakanishi Ito
Universidade Estadual de Londrina

Prof.^a Dr.^a Luciana Prado Maia Andraus
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, _____ de _____ de _____.

Dedico este trabalho a Deus, que é a razão de tudo e aos meus pais Luciano Martines Pereira e Lígia C. de Lima Martines Pereira, meus grandes exemplos de força, amor e resiliência.

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, meu maior amor, a quem eu devo toda a minha gratidão pelas inúmeras bênçãos que me foram concedidas. Ele tem me sustentado e fortalecido em todas as fases. Minha profissão sempre será para honrá-lo e para exaltar seu nome.

Aos meus pais Luciano e Lígia e minha irmã Beatriz, que sempre me incentivaram e se doaram para que eu pudesse realizar esse sonho, palavras nunca serão suficientes para agradecê-los e demonstrar todo o meu amor e admiração.

Aos meus avós por todas as orações e por me auxiliarem de diversas formas desde o início dessa jornada.

Ao meu tio João Carlos de Lima por investir no meu ensino desde a minha infância e sempre se doar de tantas formas para minha evolução.

Ao meu noivo Lucas Lombardi, por ser meu amigo, conselheiro e incentivador, me apoiando em cada desafio e celebrando minhas vitórias, juntamente com toda a família Lombardi, que tanto amo.

À Prof^a Fernanda Akemi Nakanishi Ito, minha querida orientadora, sempre muito prestativa, compartilhando seus conhecimentos e me encorajando a trilhar o caminho da Odontologia com excelência. Obrigada pela confiança e carinho.

À Prof^a Luciana Prado Maia Andraus por fazer parte da banca avaliadora e agregar valor ao trabalho com seu conhecimento e atenção.

A minha dupla, Tainá Gasparino pela sincera amizade construída ao longo desses anos, pela companhia e todos os momentos tão significativos que dividimos. Com ela foi muito mais fácil e prazeroso esse grande desafio, sempre levarei com muito amor e afeto a nossa história.

Ao meu amigo e colega de classe Guilherme Borsato por me ajudar na formatação do trabalho e por toda a parceria fundamental durante esses 5 anos.

A minha grande amiga Larissa Yohana que vibra com minhas conquistas desde sempre, além de ter me ajudado nas traduções deste trabalho.

A todos os funcionários, professores, direção e colegiado por se doarem todos os dias em prol do nosso aprendizado, toda a minha gratidão.

“Tudo o que fizerem, façam de todo o coração, como para o Senhor, e não para os homens, sabendo que receberão do Senhor a recompensa. É a Cristo, o Senhor, que vocês estão servindo.” Colossenses 3:23-24

PEREIRA, Isadora de Lima. **Terapia fotodinâmica aplicada à periodontia** - revisão de literatura. 2021. 43f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2021.

RESUMO

A doença periodontal é uma doença inflamatória crônica de caráter infeccioso que acomete os tecidos de suporte do dente, podendo levar à perda dentária. O tratamento dessa condição baseia-se na raspagem e alisamento radicular e em alguns casos intervenção cirúrgica e associação de antibióticos. Visando atuar como adjuvante no tratamento de doenças periodontais, a terapia fotodinâmica tem ganhado visibilidade. Frente a isso, esse trabalho tem como objetivo 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. Foi realizada uma revisão de literatura, por meio do acesso às bases de dados PubMed e Portal Regional da BVS, com publicações selecionadas entre os anos 1975 e 2021. A técnica consiste na associação de uma fonte de luz no comprimento de onda apropriado e um fotossensibilizador, em concentração e dose adequadas, com a finalidade de promover morte microbiana, desinfecção e auxiliar no processo de cicatrização. O seu mecanismo de ação dominante é a produção de oxigênio singlete como resultado da excitação do fotossensibilizador sob a ação da luz. A técnica de aplicação no tratamento periodontal consiste na introdução do fotossensibilizador no interior da bolsa periodontal ou peri-implantar com o auxílio de uma seringa, seguida da remoção dos excessos de corante e a fotoativação pelo tempo de irradiação determinado para cada sessão. 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. Muitos estudos também demonstram a efetividade da técnica 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 cada vez mais espaço na atuação clínica, sendo um adjuvante promissor na obtenção de resultados satisfatórios na Periodontia.

Palavras-chave: Doenças Periodontais; Lasers; Fotoquimioterapia.

PEREIRA, Isadora de Lima. **Photodynamic therapy applied to periodontics** - literature review. 2021. 43f. Course Completion Work (Graduation in Dentistry) - State University of Londrina, Londrina, 2021.

ABSTRACT

Periodontal disease is a chronic inflammatory disease of infectious character which affects the tooth support tissues and can lead to tooth loss. The treatment of this condition is based on scaling and root planing, and in some cases surgical intervention associated to antibiotics. Seeking to act as an adjuvant in the treatment of periodontal diseases, the Phodynamic Therapy has gained visibility. In this regard, this work aims to address the application of photodynamic therapy in periodontal treatment, as well as its advantages and disadvantages, indications and contraindications, concept of the technique, materials used and clinical results. A literature review was carried out by accessing the PubMed database and VHL Regional Portal, with publications selected between 1975 and 2021, using keywords on the subject. The technique consists in the association of a light source at the appropriate wavelength and a photosensitizer, in appropriate concentration and dose, for the purpose of promoting microbial death, disinfection and assist in the healing process. Its dominant mechanism of action is the production of singlet oxygen as a result of the excitement of the photosensitizer under the action of light. The application technique in periodontal treatment consists in introduction of the photosensitizer inside the periodontal pocket or peri-implant with the aid of a syringe, followed by the removal of the excesses of colorant and photoactivation by the irradiation time determined for each session. Research confirms several advantages of its application in odontological 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. Many studies also demonstrate the effectiveness of this technique 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 increasingly more space in the clinical performance, being a promising adjuvant in obtaining satisfactory results in periodontics.

Key words: Periodontal Diseases; Lasers; Photochemotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principal mecanismo de ação da TFD.....	21
Figura 2 – Técnica de aplicação.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$^1\text{O}_2$	Oxigênio singleto
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
O_2^-	Radical superóxido
OH^-	Radical hidroxila
μm	Micrômetro
μs	Microsiemens
aPDT	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
EROs	Espécies de oxigênio reativas
FS	Fotossensibilizador
FSs	Fotossensibilizadores
He – Ne	Hélio-neon
LED	Diodo emissor de luz
LEDs	Diodos emissores de luz
MB	Azul de metileno
mm	Milímetros
mW	Miliwatt
nm	Nanômetro
PDI	Inativação fotodinâmica
PDT	Photodynamic therapy
PS	Photosensitizer
TBO	Azul de toluidina O
TFD	Terapia fotodinâmica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Objetivo	16
1.2	Metodologia.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Doença Periodontal.....	17
2.2	Terapia Fotodinâmica.....	18
2.2.1	Origem	18
2.2.2	Definição	19
2.2.3	Mecanismo de Ação.....	19
2.2.4	Fotossensibilizadores (corantes).....	21
2.2.5	Fontes de Luz	24
2.3	Terapia Fotodinâmica na Periodontia.....	26
2.3.1	Técnica de Aplicação	26
2.3.2	Terapia Fotodinâmica em Bactérias Periodontopatogênicas	26
2.3.2.1	Estudos clínicos	26
2.3.2.2	Estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	28
3	DISCUSSÃO	30
4	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS.....	35

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 infecção bacteriana (AZARPAZHOOH et al., 2010). O controle e tratamento da infecção é feito por meio de raspagem e alisamento da superfície dentária 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, 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 (AOKI et al., 2004; TAKASAKI et al., 2009). Além disso, o debridamento mecânico promove a abertura dos tubos dentinários e, como consequência, as demais bactérias periodontopatogênicas podem penetrar nos tubos dentinários e formar um biofilme após o tratamento (GIULIANA et al., 1997).

Além dos métodos convencionais de tratamento não cirúrgico e cirúrgico, existem várias possibilidades terapêuticas anti-infecciosas adjuvantes. Isso inclui o uso de desinfetantes e antibióticos (GREENSTEIN, 2000; LOESCHE, 2001; SIGUSCH et al., 2001; SLOTS, 2002), pois bactérias específicas estão relacionadas à periodontite, levando ao desenvolvimento de tratamentos antimicrobianos que visam a diminuição dessas bactérias (ADRIAENS et al., 1988). 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 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, 2007).

1.1. Objetivo

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 revisar a literatura quanto 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.

1.2. Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura pelas bases de dados PubMed e Portal Regional da BVS, com publicações selecionadas entre os anos 1975 e 2021, utilizando as palavras: “laser”, “terapia fotodinâmica”, “periodontite”, “doença periodontal”, “led”, “bactérias periodontais”, “fotossensibilizadores”, “photodynamic therapy”, “periodontal disease”, “periodontitis”, “periodontal bactéria” e “photosensitizers”.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. 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 (KINANE, 2001), 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 subgengivais produzindo fatores de virulência que sejam potencialmente deletérios aos tecidos do hospedeiro, de modo a iniciar a doença periodontal (NISHIHARA, 2004).

Como padrão, o tratamento não cirúrgico da periodontite é feito por meio de instrumentos manuais ou dispositivos ultrassônicos a fim de remover cálculos supra e subgengivais, 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 (JEPSEN et al., 1998; SCHENK et al., 2000; 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 antibiótico para a eliminação completa do biofilme bacteriano. Além disso, existe uma preocupação com o uso indiscriminado de antibióticos 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 à 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, 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, 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 (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2000). 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, 2006).

Vale ressaltar que a doença periodontal pode resultar na manifestação ou agravamento de doenças sistêmicas, devido a 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 o diabetes e o diabetes também pode agravar a doença periodontal, como foi exemplificado em um estudo realizado nos EUA 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).

2.2. Terapia Fotodinâmica

2.2.1. 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, 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, 2014; DAI, 2009).

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

2.2.2. 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 um agente fotossensibilizador com a finalidade de promover morte microbiana é denominada terapia fotodinâmica (TFD ou PDT, do inglês, *Photodynamic Therapy*) (EDUARDO et al., 2015).

2.2.3. Mecanismo de Ação

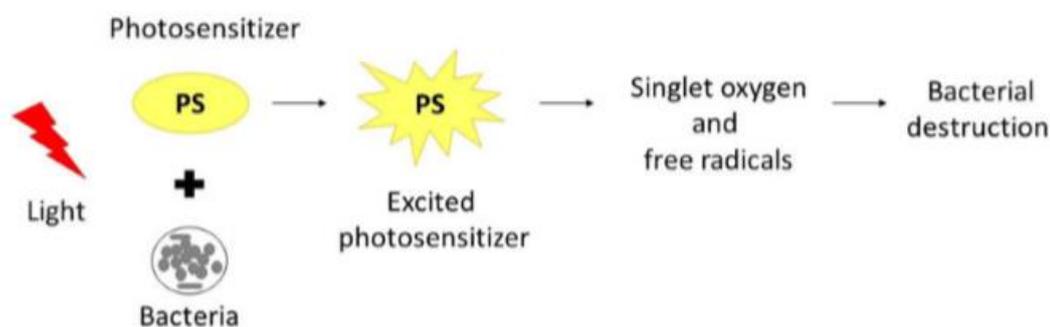
A terapia fotodinâmica destrói as células por necrose ou morte celular programada (apoptose) e pode ser utilizada com a finalidade de destruição localizada de tecido vivo com crescimento anormal (CIEPLIK et al., 2014). Portanto, é útil para o tratamento de infecções bacterianas, fúngicas e virais, que 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 (TFD) ou inativação fotodinâmica (PDI) (DAI, 2009; HUANG, 2010).

A TFD envolve a combinação de um fotossensibilizador (FS ou PS, do inglês *Photosensitizer*) ou determinados corantes catiônicos (YIN, 2013), oxigênio molecular e luz visível de comprimento de onda apropriado (MELO, 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 (SHARMAN, 1999). 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, 2013) e possibilitar a modificação das estruturas da membrana plasmática ou DNA (JORI, 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, 2007; OSHSNER, 1997).

O fotossensibilizador em seu estado excitado pode agir por três mecanismos: por meio da remoção de um átomo de hidrogênio de uma molécula do substrato biológico (fosfolípidos, colesterol, proteínas entre outros) (FOOTE, 1991) ou através da transferência de elétrons, de modo a gerar íons radicais que tendem a reagir com o oxigênio no estado fundamental. Assim, ocorre a formação de produtos oxidados responsáveis pela cadeia de radicais livres, como por exemplo o radical superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e radical hidroxila (OH^-), que possuem a capacidade de oxidar uma grande variedade de biomoléculas. O terceiro mecanismo de ação do fotossensibilizador no estado excitado é a transferência de energia ao oxigênio molecular no estado fundamental, resultando na produção de oxigênio singleto (1O_2), sendo este o mecanismo dominante da TFD (BAGNATO, 2008) (Figura 1). 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. Uma característica importante é o seu efeito fotodinâmico localizado, que é explicado pelo tempo de vida do oxigênio singleto em água, de aproximadamente 4 μ s. Em contrapartida, em sistemas biológicos esse tempo é extremamente baixo, inferior a 0,04 μ s. Devido a isso, seu raio de ação é extremamente reduzido (<0,02 μ 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, 2013). Além disso, ela pode apresentar alta seletividade aos microrganismos ou tecidos doentes, como células cancerígenas (HAYEK, 2005; PASCHOAL, 2013). Durante a TFD, somente células com acúmulo seletivo de fotossensibilizadores que também recebem exposição à luz são destruídas (PFITZNER, 2004). Assim, é permitida a sua realização com frequência, pois trata-se de um procedimento não invasivo, que não causa toxicidade cumulativa (PASCHOAL, 2013), e, portanto, não apresenta efeitos colaterais graves (CIEPLIK, 2014). Além disso, devido ao seu baixo risco, pode ser utilizado em idosos ou em pessoas gravemente enfraquecidas (PASCHOAL, 2013), somando-se ao fato de ser uma técnica que permite modificações e combinações de terapia que podem levar a uma eficácia terapêutica melhorada (SZEIMIES, 2021).

2.2.4. 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, 2009).

FSs são definidos como moléculas orgânicas planas insaturadas com ampla

deslocalização de elétrons (WAINWRIGHT, 2006). Essa estrutura eletrônica, justifica o porquê dos FSs serem extremamente coloridos em sua maioria, pois a energia demandada para excitar o elétron no orbital molecular mais alto ocupado para o orbital molecular mais baixo desocupado é baixa quando comparada a moléculas menos deslocalizadas, sendo assim, as bandas de absorção visíveis costumam ser mais altas (TAKAHASHI et al., 1975).

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, 2009; FICKWEILER et al., 1999), apresentar alta afinidade para se ligar com microrganismos e baixa afinidade para células de mamíferos, um amplo espectro de ação antimicrobiana, (SOUKOS, 2011; FICKWEILER et al., 1999; 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, 2009; FICKWEILER et al., 1999).

Existem diversos fotossensibilizadores disponíveis e testados para uso médico e odontológico (CARRERA, 2016). Os principais FSs utilizados na Odontologia são o azul de metileno (MB) (DE OLIVEIRA, RR et al., 2009), azul de toluidina O (TBO) (QIN et al., 2008), curcumina (DOVIGO et al., 2011), rosa bengala (SHRESTHA et al., 2014) e eritrosina (PFITZNER et al., 2004).

MB e TBO constituem uma parte do grupo de sais de fenotiazínico, são 100% sintéticos (PASCHOAL, 2013; 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* (WILSON, 1992), *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Actinomyces viscosus* (ALLAKER, 2009) e também *Candida albicans* (SOUZA, 2010).

O TBO é classificado como um corante metacromático acidofílico que 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. Ele possui afinidade por

ácidos nucleicos e conseqüentemente se liga a tecidos com alto conteúdo de DNA e RNA (SRIDHARAN, 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, 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, 2011). Devido sua forte banda de absorção na região de 550 a 700 nm, esse corante apresenta uma cor característica. Sua utilização 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 (RIBEIRO, 2005; 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).

A curcumina é um pigmento de cor amarela, proveniente do rizoma de cúrcuma longa e tem sido utilizada há muitos anos medicinalmente, como tempero de alimentos, e mais recentemente na Odontologia como mais um tipo de FS (DOVIGO

et al., 2011) e possui uma série de efeitos farmacológicos, como ação anti-inflamatória, atividades anticancerígenas e anti-infecciosas. Seus picos de absorção encontram-se entre 300 a 500 nm do espectro visível, possui baixo custo no mercado, além de ser fácil manusear e possuir eficiência na ação contra leveduras. Em sua aplicação clínica, não resulta em nenhuma sintomatologia dolorosa, ardência ou ulceração. No entanto, apresenta solubilidade muito limitada na água, e devido a isso, foi sugerido o uso de óleos e solventes sintéticos para possibilitar sua dissolução (ARAÚJO et al., 2012).

A rosa bengala e eritrosina são dois dos tipos de corantes de xanteno, que tem como característica, devido a associação às reações fotoquímicas, a absorção da luz nos comprimentos de onda de 450 a 600 nm e 500 a 550 nm, respectivamente. A coloração de Rosa Bengala é usada na medicina para diagnosticar doenças oculares e a eritrosina é usada na Odontologia para revelar biofilmes (ALLAKER, 2009; ACKROYD, 2001).

A eritrosina, é uma excelente opção de corante quando comparada com os demais, porque além de possuir aprovação para uso na cavidade oral, não mostra toxicidade direta no tecido hospedeiro. Os corantes de xanteno foram estimulados com lâmpadas de filamento de tungstênio e outras fontes de luz com a finalidade de promover redução de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e leveduras durante a TFD (ALLAKER, 2009; ACKROYD, 2001). Foi comprovado por meio de pesquisas, que a eritrosina possui atividade antimicrobiana contra bactérias orais Gram-positivas e Gram-negativas (MARSH et al., 1989).

2.2.5. Fontes de Luz

As lâmpadas policromáticas, não coerentes, foram as primeiras fontes de luz utilizadas na técnica. Essas lâmpadas foram desenvolvidas para emitir, na maioria dos casos, luz branca e calor. Durante a década de 1960, com o advento dos lasers, 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 (BURNS, 1994; NUÑEZ et al., 2015; ALVARENGA et al., 2015).

Embora seja comum a confusão entre os termos, os lasers e os 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, 2008). Já os LEDs apresentam somente monocromaticidade (NAGATA et al., 2012).

Sinclair e Knoll em 1965, sugeriram o uso terapêutico de lasers, com ação de fotobiomodulação, e em 1968, Mester foi o precursor de seu uso na Medicina clínica, ao comprovar que os lasers de rubi e argônio, aplicados em baixa intensidade, eram capazes de promover a cicatrização de úlceras crônicas de forma acelerada (REDDY, 2004).

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., 2013), principalmente bactérias cariogênicas e periodontopatogênicas (ZANIN et al., 2005).

Na Odontologia, o laser (amplificação da luz por emissão estimulada de radiação) tem sido utilizado para esterilização de feridas, na preparação de cavidades, para reduzir a população bacteriana de canais endodônticos e bolsas periodontais (PURI, 2013). A interação entre a fonte de luz e o fotossensibilizador é indispensável para a efetividade da terapia, 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 de LEDs vermelhos, além do laser de baixa potência vermelho.

Os fótons na faixa do vermelho visível necessitam exercer interação com o fotossensibilizador, azul de metileno, para efetivar a técnica terapêutica. 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

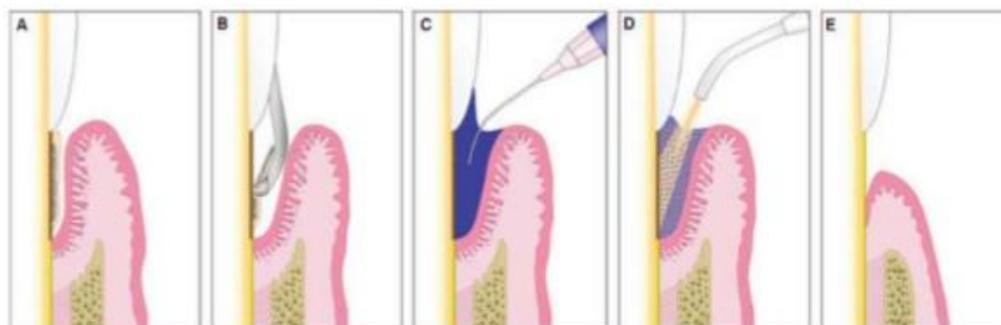
indicado o laser vermelho para o tratamento. O primordial é que haja um respaldo minucioso dos parâmetros de irradiação, como potência, energia, comprimento de onda da fonte de luz e tempo de irradiação (EDUARDO, 2015).

2.3. Terapia Fotodinâmica na Periodontia

2.3.1. 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



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

2.3.2. Terapia Fotodinâmica em Bactérias Periodontopatogênicas

2.3.2.1. 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 terapia 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 (≥ 5 mm). Utilizou-se laser de diodo (670 nm, 75 mW/cm²) 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.

2.3.2.2. Estudos *in vivo* e *in vitro*

Na aplicação da técnica à Periodontia, evidenciou-se a sua 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.

A inativação de *Porphyromonas gingivalis* também foi alcançada em locais infectados usando TFD, dessa vez somada ao cloro, em um modelo em cães (SIGUSCH et al., 2005).

Na análise feita por KYUNGWON et al. (2015), uma espécie de bactéria

anaeróbica associada à periodontite agressiva, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, foi investigada, sendo possível avaliar o efeito da técnica, usando um diodo emissor de luz (LED) verde como fonte luminosa 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, 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, 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 (2010) demonstrou 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.

3 DISCUSSÃO

A TFD é uma técnica promissora para promover morte celular de bactérias, que mesmo após a realização da terapia periodontal básica, poderiam se ocultar em áreas retentivas e biofilmes. Ela 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., 2007).

Pode-se alegar que ela possui potencial positivo para ser aplicada no intuito de combater várias infecções orais, pois apresenta baixa toxicidade local, é capaz 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 técnica 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 subletal 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, 1993; SOUKOS, 1998; PFITZNER et al., 2004; WILSON, 1992) concluíram que os microrganismos periodontopatogênicos podem ser efetivamente eliminados pela TFD. Além disso, a análise histológica dos tecidos periodontais após a realização da terapia 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, 2008; CHRISTODOULIDES et al., 2008; BETSY et al., 2014; ALWAEI, 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 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.* (2005), 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 são necessários para estabelecê-la como um tratamento auxiliar benéfico para periodontite.

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 (SALVA, 2002; KUBLER, 2005). 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 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).

4 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.

REFERÊNCIAS

ACKROYD, R. *et al.* **The history of photodetection and photodynamic therapy.** The Journal of Photochemistry and Photobiology B, v. 74, n. 5, p. 656-669, 2001.

ADRIAENS, P.A. *et al.* **Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth.** Journal of Periodontology, v. 59, n. 8, p. 493-503, 1988.

ALLAKER, RP; DOUGLAS, CW. **Novel anti-microbial therapies for dental plaque-related diseases.** The International Journal of Antimicrobial Agents, v. 33, n. 1, p. 8-13, 2009.

ALVARENGA, LH. *et al.* **Aggregatibacter actinomycetemcomitans biofilm can be inactivated by methylene blue-mediated photodynamic therapy.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 12, n. 1, p. 131-135, 2015.

ALWAEELI, HA; AL-KHATEEB, SN; AL-SADI, A. **Long-term clinical effect of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial.** Lasers in Medical Science, v. 30, n. 2, p. 801-807, 2015.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Parameter on aggressive periodontitis.** Journal of Periodontology, v. 71, n. 5, p. 867-9, 2000.

ANDERSEN, R. *et al.* **Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing.** The Journal of Clinical Dentistry, v. 18, n. 2, p. 34-38, 2007.

AOKI, A. *et al.* **Laser in nonsurgical periodontal therapy.** Periodontology 2000, v. 36, n. 1, p. 59-97, 2004.

ARAÚJO, NC. *et al.* **Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin.** Photomedicine and Laser Surgery, v. 30, n. 2, p. 96-101, 2012.

ARMITAGE, GC. **Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.** Annals of Periodontology, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

ARMITAGE, GC. **Periodontal infections and cardiovascular disease - how strong is the association?** Oral Diseases, v. 6, n. 6, p. 335-350, 2000.

ARMITAGE, GC; CULLINAN, MP; SEYMOUR, GJ. **Comparative biology of chronic and aggressive periodontitis: introduction.** Periodontology 2000, v. 53, n. 1, p. 7-11, 2010.

AZARPAZHOOH, A. *et al.* **The effect of photodynamic therapy for periodontitis: A systematic review and meta-analysis.** Journal of Periodontology, v. 81, n. 1, p. 4-14, 2010.

BAGNATO, VS. **Novas técnicas óticas para as áreas da saúde**. 1ª edição. São Paulo: Editora Livraria da Física, 2008.

BETSY, J. *et al.* **Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial**. Journal of Clinical Periodontology, v. 41, n. 6, p. 573-581, 2014.

BOTTURA, PE. *et al.* **Nonsurgical periodontal therapy combined with laser and photodynamic therapies for periodontal disease in immunosuppressed rats**. Transplantation Proceedings, v. 43, n. 5, p. 2009-2016, 2011.

BRAUN, A. *et al.* **Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial**. Journal of Clinical Periodontology, v. 35, n. 10, p. 877-884, 2008.

BURNS, T; WILSON, M; PEARSON, GJ. **Killing of cariogenic bacteria by light from a gallium aluminium arsenide diode laser**. Journal of Dentistry, v. 22, n. 5, p. 273-278, 1994.

CARRERA, E. *et al.* **The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review**. Laser Physics, v. 26, n.12, 2016.

CHAN, Y; LAI, CH. **Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy**. Lasers in Medical Science, v. 18, n. 1, p. 51-55, 2003.

CHRISTODOULIDES, N. *et al.* **Photodynamic therapy as an adjunct to nonsurgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial**. Journal of Periodontology, v. 79, n. 9, p. 1638-1644, 2008.

CIEPLIK, F. *et al.* **Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens**. Frontiers in Microbiology, v. 12, n. 5, p. 405, 2014.

DAI, T; HUANG, YY; HAMBLIN, MR. **Photodynamic therapy for localized infections--state of the art**. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 6, n. 3-4, p. 170-188, 2009.

DE ALMEIDA, JM. *et al.* **Influence of photodynamic therapy on the development of ligature-induced periodontitis in rats**. Journal of Periodontology, v. 78, n. 3, p. 566-575, 2007.

DE ALMEIDA, JM. *et al.* **Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes**. Journal of Periodontology, v. 79, n. 11, p. 2156-2165, 2008.

DE OLIVEIRA, RR. *et al.* **Antimicrobial photodynamic therapy in the non surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study**. Journal of Periodontology, v. 78, n. 6, p. 965-973, 2009.

DÖRTBUDAK, O. *et al.* **Lethal photosensitization for decontamination of implant surfaces in the treatment of peri-implantitis.** *Clinical Oral Implants Research*, v. 12, n. 2, p. 104-108, 2001.

DOVIGO, LN. *et al.* **Susceptibility of clinical isolates of *Candida* to photodynamic effects of curcumin.** *Laser Medicine & Surgery*, v. 43, n. 9, p. 927-934, 2011.

EDUARDO, C. *et al.* **A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica.** *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, v. 69, n. 3, p. 226-235, 2015.

EICK, S. *et al.* **Effect of photoactivated disinfection with a light-emitting diode on bacterial species and biofilms associated with periodontitis and peri-implantitis.** *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 10, n. 2, p. 156-167, 2013.

FENG, Z; WEINBERG, A. **Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues.** *Periodontology 2000*, v. 40, n. 1, p. 50-76, 2006.

FERNANDES, LA. *et al.* **Radiographic assessment of photodynamic therapy as an adjunctive treatment on induced periodontitis in immunosuppressed rats.** *Journal of Applied Oral Science*, v. 18, n. 3, p. 237-43, 2010.

FERNANDES, LA. *et al.* **Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats.** *Journal Clinic of Periodontology*, v. 36, n. 3, p. 219-228, 2009.

FICKWEILER S. *et al.* **Photosensitization of human skin cell lines by ATMPn (9-acetoxy-2,7,12,17-tetrakis-(beta-methoxyethyl)-porphycene) in vitro: mechanism of action.** *The Journal of Photochemistry and Photobiology B*, v. 48, n. 1, p. 27-35, 1999.

FLEMMIG, T. F. **Periodontitis.** *Annals of Periodontology*, v. 4, n. 1, p. 32-37, 1999.

FOOTE, CS. **Definition of type I and type II photosensitized oxidation.** *Photochemistry and Photobiology*, v. 54, n. 5, p. 659-663, 1991.

GARCEZ, AS. *et al.* **Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion.** *Journal of Endodontics*, v. 34, n. 2, p. 138-142, 2008.

GARCEZ, AS. *et al.* **Terapia fotodinâmica em odontologia: laser de baixa potência para redução microbiana.** *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*, v. 57, n. 3, p. 223-225, 2003.

GIULIANA, G. *et al.* **Occurrence of invading bacteria in radicular dentin of periodontally diseased teeth: Microbiological findings.** *Journal of Clinical Periodontology*, v. 24, n. 7, p. 478-485, 1997.

GREENSTEIN, G. **Non-surgical periodontal therapy in 2000. A literature review.** Journal of the Ontario Dental Association, v. 131, n. 11, p. 1580-1592, 2000.

GROSSI, SG. *et al.* **Response to periodontal therapy in diabetics and smokers.** Journal of Periodontology, v. 67, n. 10, p. 1094-1102, 1996.

HAYEK, RR. *et al.* **Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in ligature-induced peri-implantitis in dogs.** Journal of Periodontology, v. 76, n. 8, p. 1275-1281, 2005.

HENGZHUANG, W. *et al.* **Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Colistin and Imipenem on Mucoid and Nonmucoid Pseudomonas aeruginosa Biofilms.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 55, n. 9, p. 4469-4474, 2011.

HUANG, L; DAI, T; HAMBLIN, MR. **Antimicrobial photodynamic inactivation and photodynamic therapy for infections.** Methods in Molecular Biology, v. 63, n. 5, p. 155-173, 2010.

JEPSEN, S. *et al.* **Antimicrobial effects of dental ultrasound on periodontitis-associated bacteria.** Journal of Dental Research, v. 77, p. 796, 1998.

JORI, G. *et al.* **Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications.** Lasers in Surgery and Medicine, v. 38, n. 5, p. 468-481, 2006.

KARMAKOVA, T. *et al.* **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, v. 82, n. 1, p. 28-36, 2006.

KIKUCHI, T. *et al.* **Adjunctive Application of Antimicrobial Photodynamic Therapy in Nonsurgical Periodontal Treatment: A Review of Literature.** Int. Journal of Molecular Sciences, v. 16, n. 10, p. 24111-24126, 2015.

KINANE, DF. **Causation and pathogenesis of periodontal disease.** Periodontology 2000, v. 25, n. 1, p. 8-20, 2001.

KOLBE, MF. *et al.* **Photodynamic Therapy During Supportive Periodontal Care: Clinical, Microbiologic, Immunoinflammatory, and Patient-Centered Performance in a Split-Mouth Randomized Clinical Trial.** Journal of Periodontology, v. 85, n. 8, p. 277-286, 2014.

KOMERIK, N. *et al.* **In vivo killing of Phorphiromonas gingivalis by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 47, n. 3, p. 932-940, 2003.

KYUNGWON, C. *et al.* **The effect of photodynamic therapy on Aggregatibacter**

actinomycetemcomitans attached to surface-modified titanium. Journal of Periodontal and Implant Science, v. 45, n. 2, p. 38-45, 2015.

LAURO, FM. *et al.* **Photoinactivation of bacterial strains involved in periodontal diseases sensitized by porphycene-polylysine conjugates.** Photochemical and Photobiological Sciences, v. 1, n. 7, p. 468-470, 2002.

LOESCHE, WJ; GROSSMAN, NS. **Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: Diagnosis and treatment.** Clinical Microbiology Reviews, v. 14, n. 4, p. 727-752, 2001.

LULIC, M. *et al.* **One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof of principle randomized controlled clinical trial.** Journal Clinic of Periodontology, v. 36, n. 8, p. 661-666, 2009.

MACHADO, AEH. **Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas.** Revista Química Nova, v. 23, n. 2, p. 237-243, 2000.

MAROTTI, J. *et al.* **Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis.** Photomedicine and Laser Surgery, v. 27, n. 2, p. 357-63, 2009.

MARQUES, E.C.P. *et al.* **Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with câncer.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 29, n. 1, p. 10-16, 2019.

MARSH, PD. *et al.* **Antibacterial activity of some plaque-disclosing agents and dyes.** Caries Research, v. 23, n. 5, p. 348-50, 1989.

MELO, W. *et al.* **Photodynamic inactivation of biofilm: taking a lightly colored approach to stubborn infection.** Expert Review of Anti-infective Therapy, v. 11, n.7, p. 669-693, 2013.

MIMA, EG. *et al.* **Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial.** Clinical Microbiology and Infection, v. 18, n. 10, p. 380-388, 2012.

NAGATA, JY. *et al.* **Antibacterial photodynamic therapy for dental caries: evaluation of the photosensitizers used and light source properties.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 9, n. 2, p. 122-131, 2012.

NISHIHARA, T; KOSEKI, T. **Microbial etiology of periodontitis.** Periodontology 2000, v. 36, n. 1, p. 14-26, 2004.

NUÑEZ, SC. *et al.* **Urea enhances the photodynamic efficiency of methylene blue.** The Journal of Photochemistry and Photobiology B, v. 150, n. 1, p. 31-37, 2015.

OCHSNER, M. **Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours.**

The Journal of Photochemistry and Photobiology B, v. 39, n. 1, p. 1-18, 1997.

O'CONNOR, AE; GALLAGHER, WM; BYRNE, AT. **Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy.** Photochemistry and Photobiology, v. 85, n. 5, p. 1053-74, 2009.

PASCHOAL, MA. *et al.* **Photodynamic antimicrobial chemotherapy on Streptococcus mutans using curcumin and toluidine blue activated by a novel LED device.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 10, n. 3, p. 313-319, 2013.

PFITZNER, A. *et al.* **Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy.** Journal of Periodontology, v. 75, n. 10, p. 1343-1349, 2004.

POLANSKY, R. *et al.* **Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis.** Journal of Clinical Periodontology, v. 36, n. 7, p. 575-580, 2009.

PURI, K; PURI, N. **Local drug delivery agents as adjuncts to endodontic and periodontal therapy.** Journal of Medicine and Life, v. 6, n. 4, p. 414-419, 2013.

QIN, YL. *et al.* **Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats.** Journal of Periodontal Research, v. 43, n. 2, p.162-7, 2008.

REDDY, GK. **Photobiological basis and clinical role of low-intensity lasers in biology and medicine.** Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery, v. 22, n. 2, p. 141-150, 2004.

RHEMREV, G.E. *et al.* **Immediate effect of instrumentation on the subgingival microflora in deep inflamed pockets under strict plaque control.** Journal of Clinical Periodontology, v. 33, n. 1, p. 42-48, 2006.

RIBEIRO, MS. **Terapia fotodinâmica antimicrobiana: Aplicações na Odontologia.** Capítulo 07, Livro Virtual C, São Paulo, 2005.

ROBERTS, GJ. *et al.* **Is there need for antibiotic prophylaxis for soem aspects of paediatric conservative dentistry?** British Dental Journal, v. 188, n. 2, p. 95-98, 2000.

SARKAR, S; WILSON, M. **Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis.** Journal of Periodontal Research, v. 28, n. 3, p. 204-210, 1993.

SCHENK, G. *et al.* **Lack of antimicrobial effect on periodontopathic bacteria by ultrasonic and sonic scalers in vitro.** Journal of Clinical Periodontology, v. 27, n. 2, p. 116-119, 2000.

SEGUIER, S. *et al.* **Impact of photodynamic therapy on inflammatory cells during human chronic periodontitis.** Journal of Photochemistry and Photobiology B, v. 101, n. 3, p. 348-354, 2010.

SELVA, A.L. *et al.* **Treatment of herpes labialis by photodynamic therapy: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant).** Medicine, v. 99, n. 12, p. 1-9, 2020.

SHARMAN, WN; ALLEN, CM; VAN LIER, JE. **Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications.** Drug Discovery Today, v. 4, n. 11, p. 507-517, 1999.

SHIBLI, JA. *et al.* **Lethal photosensitization in microbiological treatment of ligature-induced peri-implantitis: a preliminary study in dogs.** Journal of Oral Science, v. 45, n. 1, p. 17-23, 2003.

SHRESTHA, A; HAMBLIN, MR; KISHEN, A. **Photoactivated rose bengal functionalized chitosan nanoparticles produce antibacterial/biofilm activity and stabilize dentin-collagen.** Nanomedicine, v. 10, n. 3, p. 491-501, 2014.

SIGUSCH, B. *et al.* **A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis.** Journal of Periodontology, v. 72, n. 3, p. 275-283, 2001.

SIGUSCH, BW. *et al.* **Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model.** Journal of Periodontology, v. 76, n. 7, p. 1100-1105, 2005.

SLOTS, J. **Selection of antimicrobial agents in periodontal therapy.** Journal of Periodontal Research, v. 37, n. 5, p. 389-398, 2002.

SOUKOS, NS. *et al.* **Targeted antimicrobial photochemotherapy.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 42, n. 10, p. 2595-2601, 1998.

SOUKOS, NS; GOODSON, JM. **Photodynamic therapy in the control of oral biofilms.** Periodontology 2000, v. 55, n. 1, p. 143-166, 2011.

SOUZA, RC. *et al.* **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, v. 25, n. 3, p. 385-389, 2010.

SRIDHARAN, G; SHANKAR, AA. **Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility.** Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, v.16, n. 2, p. 251-255, 2012.

STREET, CN; PEDIGO, LA; LOEBEL, NG. **Energy dose parameters affect antimicrobial photodynamic therapy-mediated eradication of periopathogenic biofilm and planktonic cultures.** Photomedicine and Laser Surgery, v. 28, n. 1, p. 61-66, 2010.

SZEIMIES, RM; KARRER, S. **Photodynamic therapy-trends and new developments.** Der Hautarzt, v. 72, n. 1, p. 27-33, 2021.

TABENSKI, L; BUCHALLA, W; MAISCH, T. **Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens.** Frontiers in Microbiology, v. 5, n. 1, p. 1-17, 2014.

TAKAHASHI, PK. *et al.* **Irradiation of Escherichia coli in the visible spectrum with a tunable organic-dye laser energy source.** Journal of Applied Microbiology, v. 29, n. 1, p. 63-67, 1975.

TAKASAKI, AA. *et al.* **Application antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases.** Periodontology 2000, v. 51, n. 1, p. 109-140, 2009.

TARDIVO, JP. *et al.* **Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, v. 2, n. 3, p.175-191, 2005.

TORTORA, GJ. **Microbiologia: uma introdução.** São Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2010.

WAINWRIGHT, M. **'Safe' photoantimicrobials for skin and soft-tissue infections.** International Journal of Antimicrobial Agents, v. 36, n. 1, p. 14-18, 2010.

WAINWRIGHT, M; BYRNE, MN; GATTRELL, MA. **Phenothiazinium-based photobactericidal materials.** The Journal of Photochemistry and Photobiology B, v. 84, n. 3, p. 227-230, 2006.

WATANABE, T. *et al.* **Nd:Yag laser irradiation of the tooth root surface inhibits demineralization and root surface softening caused by minocycline application.** Photomedicine and Laser Surgery, v. 31, n. 12, p. 571-557, 2013.

WIEBE, CB; PUTNINS, EE. **The periodontal disease classification system of the American academy of periodontology—an update.** Journal of the Canadian Dental Association, v. 66, n. 11, p. 594-597, 2000.

WILSON, BC; PATTERSON, MS. **The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy.** Physics in Medicine & Biology, v. 53, n. 9, p.61-109, 2008.

WILSON, M; DOBSON, J; HARVEY, W. **Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation.** Current Microbiology, v. 25, n. 2, p. 77-81, 1992.

YIN, R. *et al.* **Light based anti-infectives: ultraviolet C irradiation, photodynamic therapy, blue light, and beyond.** Current Opinion in Pharmacology, v. 13, n. 5, p. 731-762, 2013.

ZANIN, IC. *et al.* **Susceptibility of Streptococcus mutans biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study.** Journal of Antimicrobial

Chemotherapy, v. 56, n. 2, p. 324-230, 2005.

ZANIN, IC; BRUGNERA, A. **Terapia fotodinâmica no tratamento da doença periodontal.** Perionews, v. 1, n. 2, p. 79-85, 2007.