

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE

CAROLINE MENDES FERNANDES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIMICROBIANA DA TERAPIA FOTODINÂMICA
NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS**

LAGES

2021

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE

CAROLINE MENDES FERNANDES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIMICROBIANA DA TERAPIA FOTODINÂMICA
NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS**

Trabalho de Curso apresentado para o módulo de Trabalho de Curso do 9º semestre do Curso de Odontologia da Universidade do Planalto Catarinense, como pré-requisito para a conclusão do curso.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Anelise Viapiana Masiero

Co-orientador: Prof^ª. Dr^ª. Cleonice Gonçalves da Rosa

LAGES

2021

UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE

CAROLINE MENDES FERNANDES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIMICROBIANA DA TERAPIA FOTODINÂMICA
PARA O TRATAMENTO DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS**

Trabalho de Curso apresentado para o módulo de Trabalho de
Curso do 9º semestre do Curso de Odontologia da
Universidade do Planalto Catarinense, como pré-requisito
para a conclusão do curso.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Anelise Viapiana Masiero (orientadora)_____

Prof^a. Dr^a. Cleonice Gonçalves da Rosa (co-orientadora)_____

Prof^a. Msc. Isabela França de Almeida Ramos_____

Prof^a. Esp. Francinne Ampessan Bianchini_____

LAGES

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me capacitar e ser meu amparo durante todos os obstáculos ao longo da minha jornada acadêmica.

As minhas orientadoras, Professora Anelise e Professora Cleonice, pela paciência, atenção e disposição, que me deram todo o auxílio e ensinamento necessários e tiveram papel fundamental para que eu pudesse elaborar o trabalho de conclusão de curso.

“É o senhor quem dá sabedoria; a sabedoria e o entendimento vem dEle.”

PROVÉRBIOS 2:6

RESUMO

A endodontia tem dentre seus princípios a sanificação do sistema de canais radiculares por meio da instrumentação e do emprego de substâncias químicas. Apesar de um índice de sucesso satisfatório por vezes, as infecções persistem, mesmo em canais bem tratados. Diante dessas situações, a PDT tem se mostrado uma alternativa como tratamento complementar. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia antimicrobiana da terapia fotodinâmica como terapia coadjuvante ao tratamento das infecções endodônticas. Por meio de uma revisão de literatura, realizou-se a busca nas bases de dados *Science Direct* e *PubMed*. Utilizando as palavras-chave: “*Photodynamic therapy*” e “*Endodontic*” inter-relacionadas pelo localizador booleano "AND". Como critérios de inclusão foram considerados artigos científicos de estudos *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo* que avaliassem a terapia fotodinâmica no tratamento das infecções endodônticas, entre os anos de 2015 à 2020, escritos em idioma inglês e com acesso online. Inicialmente foram encontradas 187 publicações potencialmente elegíveis. Após leitura 15 atendiam aos critérios de inclusão e foram selecionadas. Na análise dos resultados observou-se que na maioria dos estudos foi utilizado o laser de diodo como fonte de luz com o fotossensibilizante azul de metileno. Ainda, 73,33% aplicaram a PDT intracanal, principalmente contra o *E. faecalis*. Todos os estudos demonstram a efetividade da PDT antimicrobiana frente as infecções endodônticas, quer seja em estudos *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*, e sugerem que a terapia fotodinâmica é promissora para a desinfecção do sistema de canais radiculares.

Palavras-chave: terapia fotodinâmica, endodontia, infecção endodôntica.

ABSTRACT

Endodontics has among its principles the sanitation of the root canal system through instrumentation and the use of chemical substances. Despite a satisfactory success rate, infections sometimes persist, even in well-treated canals. In view of these situations, PDT has proved to be an alternative as a complementary treatment. Thus, the aim of the present study was to evaluate the antimicrobial efficacy of photodynamic therapy as an adjunct therapy to the treatment of endodontic infections. Through a literature review, the search was performed in Science Direct and PubMed databases. Using the keywords: "Photodynamic therapy" and "Endodontic" interrelated by the boolean locator "AND". The inclusion criteria were considered scientific articles from in vitro, in vivo or ex vivo studies that evaluated photodynamic therapy in the treatment of endodontic infections, between the years 2015 to 2020, written in English and with online access. Initially, 187 potentially eligible publications were found. After reading 15, they met the inclusion criteria and were selected. In the analysis of the results it was observed that in most of the studies the diode laser was used as a light source with the methylene blue photosensitizer. Still, 73.33% applied intracanal PDT, mainly against *E. faecalis*. All studies demonstrate the effectiveness of antimicrobial PDT against endodontic infections, whether in in vivo, ex vivo or in vitro studies, and suggest that photodynamic therapy is promising for the disinfection of the root canal system.

Keywords: photodynamic therapy, endodontics, endodontic infection.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Síntese do processo de seleção dos estudos para análise.....	21
Figura 2- Distribuição gráfica representando a instituição de origem dos estudos.....	21

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Análise das principais informações apresentadas nas publicações: Tipo de estudo, fonte de energia, comprimento de onda, sensibilizante local de aplicação, solução irrigadora, microrganismos e ação antimicrobiana	23
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHX	clorexidina
Clorina e-6	Ce6
DMMB	<i>Dimethylmethylene Blue</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
esp	espécie
<i>et al.</i>	<i>et alii</i>
LED	<i>Light Emitting Diode</i>
nm	nanometros
PDT	<i>Photodynamic therapy</i>
PS	fotossensibilizante
<i>S. mutans</i>	<i>Streptococcus mutans</i>

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	11
2.PROPOSIÇÃO.....	12
3.REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1. Tratamento endodôntico das infecções.....	13
3.2. Infecção endodôntica.....	13
3.2.1. Infecção endodôntica primária.....	14
3.2.2. Infecção endodôntica secundária.....	14
3.2.3. Infecção endodôntica resistente.....	15
3.3. Terapia fotodinâmica.....	16
3.3.1. Terapia fotodinâmica na Endodontia.....	17
4. METODOLOGIA.....	25
5. RESULTADOS.....	26
6. DISCUSSÃO.....	30
7. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

O principal objetivo da Endodontia reside na descontaminação do sistema de canais radiculares, propiciando condições para o reparo. Entretanto, em determinadas situações as manobras de instrumentação e o emprego de substâncias químicas podem não alcançar o interior da complexa anatomia e conseqüentemente, perpetuar as infecções e contribuir com o insucesso (YARED; DAGHER, 1994). Ainda é preciso considerar que mesmo em canais bem tratados do ponto de vista de técnica endodôntica, a infecção pode persistir em razão da presença de microrganismos resistentes (TAVARES-DIAS, *et al.*, 2011).

Observa-se na literatura um avanço no que se refere a fabricação de instrumentos endodônticos mais flexíveis e resistentes que propiciam uma efetiva modelagem do canal com segurança e rapidez. Entretanto, à medida que se acelera o processo de modelagem do canal radicular, diminui-se o tempo de contato das substâncias químicas, as quais são empregadas para limpeza e descontaminação do sistema de canais radiculares (YARED; DAGHER, 1994). Isto posto, parece lícito afirmar que o preparo químico-mecânico habitual (com limas e substâncias irrigantes) precisa ser complementado com outras manobras (TORABINEJAD, 2010).

Nesse contexto, a terapia fotodinâmica se enquadra como terapia complementar de descontaminação do sistema de canais radiculares, demonstrando resultados significativos na redução de bactérias relacionadas as infecções endodônticas (MAHMOUDI *et al.*, 2018).

A terapia consiste em uma reação química ativada por luz com o objetivo de provocar uma destruição seletiva de um tecido. Requer um agente fotossensibilizante (PS, do inglês *Photosensitizer*) para o tecido-alvo, uma fonte de luz e oxigênio. Caracteriza-se como uma técnica de fácil e rápida aplicação, que pode ser utilizada em sessão única ou múltiplas sessões, não desenvolvendo formas de resistência microbiana (KASHEF *et al.*, 2017).

A terapia fotodinâmica também conhecida como PDT (do inglês *Photodynamic therapy*), mostra-se como uma tecnologia promissora, e está sendo cada vez mais explorada para o tratamento de infecções orais (KLEPAC-CERAJ *et al.*, 2011), para erradicar microrganismos patogênicos, como bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, leveduras e fungos (SPERANDIO; HUANG; HAMBLIN, 2013).

Diante do exposto, o presente estudo se propõe a realizar uma revisão de literatura acerca da efetividade antimicrobiana da terapia fotodinâmica na sanificação do sistema de canais radiculares.

2.PROPOSIÇÃO

Avaliar a eficácia antimicrobiana da terapia fotodinâmica como terapia coadjuvante ao tratamento das infecções endodônticas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Tratamento endodôntico das infecções

O sucesso do tratamento endodôntico depende de todas as etapas do tratamento, sendo que, para isso, todas elas são elos importantes. Na tentativa de vencer os microrganismos residentes e os reinfecantes, utiliza-se de diversas técnicas de instrumentação, bem como soluções irrigadoras bactericidas, medicação intracanal, novos materiais e técnicas obturadoras (YARED; DAGHER, 1994). Dentre as etapas, tem-se comprovado que a instrumentação reduz significativamente o crescimento bacteriano de canais radiculares infectados em periodontites apicais crônicas, porém não os isenta de bactérias (YARED; DAGHER, 1994).

As infecções endodônticas são em sua maioria compostas por uma flora polimicrobiana com proporções aproximadamente iguais de bactérias gram-positivas e gram-negativas e neste contexto, a sanificação do sistema de canal radicular é de extrema importância para o sucesso da terapia (SARDA *et al.*, 2019).

3.2 Infecção endodôntica

SILVA *et al.* (2007) afirmaram que estudar a origem, a evolução e os mecanismos de ação das doenças são de extrema importância para o entendimento da associação entre a microbiota oral e as manifestações de ordem sistêmica. A infecção do sistema de canais radiculares deve ser combatida de forma eficaz, evitando-se assim exacerbações de lesões perirradiculares crônicas, o que poderia gerar complicações como celulite, osteomielite, septicemia, angina de Ludwig, trombose do seio cavernoso, meningite e abscessos intracranianos. Os autores dizem que a intervenção do tratamento endodôntico com uso de instrumentos manuais e soluções irrigadoras deve ser realizada para descartar a probabilidade de que uma manifestação sistêmica ocorra em virtude de uma infecção oral.

As infecções endodônticas são compostas por micro-organismos que se proliferam e se perpetuam nos sistemas de canais radiculares, como consequência de necrose pulpar, decorrente de traumatismo do elemento dental, presença de lesões cariosas ou restaurações

defeituosas (KIRKEYANG *et al.*, 2007). Entretanto, as condições patológicas podem permanecer mesmo após a conclusão do tratamento endodôntico, havendo a necessidade da realização de uma reintervenção (CARROTTE, 2005; ELIYAS *et al.*, 2014)

3.2.1. Infecção endodôntica primária

Torabinejad (2010) aponta que os microrganismos que inicialmente invadem e colonizam o tecido pulpar necrótico causam o que se denomina infecção primária. Podem estar relacionados aos estágios iniciais da invasão pulpar, que culminou em inflamação e posterior necrose, ou podem ser retardatários que se aproveitaram das condições ambientais do canal após a necrose pulpar. O autor afirma que, no geral, as infecções pulpares são mistas compostas por 10 a 30 espécies bacterianas e numa concentração de 10^3 a 10^8 células bacterianas por canal. A microbiota envolvida é claramente dominada por bactérias anaeróbicas, mas algumas espécies facultativas ou microaerófilas podem ser comumente encontradas nas infecções primárias.

Os microrganismos mais frequentemente encontrados são *Fusobacterium*, *Streptococcus Prevotella*, *Eubacterium*, *Actinomyces*, *Campylobacter*, *Propionibacterium*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* (SIQUEIRA JÚNIOR; LOPES, 1999)

3.2.2. Infecção endodôntica secundária

Torabinejad (2010) menciona os microrganismos que não estavam presentes na infecção primária, mas que foram introduzidos no sistema de canais radiculares em algum momento após a intervenção profissional causam as infecções secundárias. A entrada pode ser durante o tratamento, entre consultas, ou mesmo após a obturação dos canais radiculares. Segundo o autor, as principais causas da introdução microbiana no canal durante o tratamento incluem remanescentes de placa dental, de cálculo ou de cárie na coroa do dente, diques de borracha com infiltração, ou instrumentos endodônticos, soluções irrigadoras ou outros medicamentos intracanaís contaminados.

Rocha *et al.* (2018) dizem que a quebra da cadeia asséptica através do isolamento absoluto deficiente, instrumentos contaminados, dentes mantidos abertos para drenagem, cárie remanescente, fratura ou perda do material restaurador constituem fatores responsáveis para esse tipo de infecção. As infecções persistentes ou refratárias são causadas por microrganismos remanescentes de infecções secundárias, que resistiram aos procedimentos intracanáis de desinfecção.

As mais comumente encontradas em infecções secundárias são *Pseudomonas aeruginosa*, *Escheria coli* e *Staphylococcus aureus*, sendo introduzidas no canal durante o tratamento endodôntico devido à quebra da cadeia asséptica (SIQUEIRA *et al.*, 2011).

3.2.3. Infecção endodôntica resistente

Tavares-dias *et al.* (2011) explicam que os microrganismos que resistem aos procedimentos antimicrobianos intracanáis e suportam períodos de privação de nutrientes em um canal preparado causam as infecções resistentes. Os microrganismos envolvidos são remanescentes de uma infecção primária ou secundária. Infecções resistentes podem ser responsáveis por diversos problemas clínicos, incluindo exsudação e sistemas persistentes, *flare-ups* e insucesso do tratamento endodôntico. Bactérias gram-positivas facultativas, particularmente *Enterococcus*, são as predominantes, também como *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Propionibacterium* e fungos.

Bolhari *et al.* (2018) afirmaram que o *Enterococcus faecalis* é a bactéria mais resistente e o principal agente na etiopatogenia das infecções endodônticas. Recentemente, as limitações da terapia endodôntica convencional deram origem a muitas tentativas de introduzir a terapia fotodinâmica antimicrobiana como um tratamento alternativo.

Rocha *et al.* (2018) revelam que diversos são os mecanismos que contribuem para a resistência microbiana. Inicialmente as bactérias se multiplicam e organizam-se através de um biofilme, mantendo a capacidade de adesão na parede radicular. A localização bacteriana é um fator crucial para conferir resistência. Áreas de ramificações, istmos e o interior dos túbulos dentinários prejudicam ou inviabilizam a atuação dos instrumentos endodônticos e o efeito da solução irrigadora e da medicação intracanal. A diminuição do fornecimento de nutrientes proporciona a progressão dos mecanismos de resistência microbiana com a estimulação da capacidade de expressão genética e a produção de proteínas de estresse, como *heat-shock* (resposta ao choque térmico celular), conferindo maior citotoxicidade. As bactérias

caracterizadas como resistentes necessitam ter traços de virulência, adaptando-se às variações do microambiente. Os microrganismos precisam ter acesso aos tecidos perirradiculares, manterem-se vivos mesmo com a escassez de nutrientes, atingir o extremo de densidade populacional e suportar os distúrbios causados na comunidade bacteriana.

3.3. Terapia fotodinâmica

Dougherty *et al.* (2011) apresentam a terapia fotodinâmica (PDT) pioneiramente estudada para tumores dérmicos, que envolve a administração de um agente fotossensibilizador localizador de tumor, que pode exigir síntese metabólica (isto é, um pró-fármaco), seguido pela ativação do agente à luz de um comprimento de onda específico. Esta terapia resulta em uma sequência de processos fotoquímicos e fotobiológicos que causam danos irreversíveis aos tecidos do tumor. Os resultados de estudos clínicos e pré-clínicos realizados em todo o mundo durante um período de 25 anos estabeleceram a terapia fotodinâmica como uma abordagem de tratamento útil para alguns tipos de câncer. Desde 1993, a aprovação regulamentar para terapia fotodinâmica envolvendo o uso de um composto derivado de hematoporfirina parcialmente disponível no mercado, purificado (Photofrin®), com câncer em estágio inicial e avançado do pulmão, trato digestivo e trato geniturinário foi obtido no Canadá, Holanda, França, Alemanha, Japão e Estados Unidos.

Sperandio; Huang; Hamblin (2013) afirmaram que com o recente sucesso da tecnologia, a terapia fotodinâmica, recentemente tem sido estudada como nova estratégia promissora antimicrobiana para erradicar microrganismos patogênicos, como bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, leveduras e fungos. A busca por novas abordagens que possam matar bactérias, mas não induzam o aparecimento de cepas indesejáveis resistentes a medicamentos, sugere que a PDT pode ter vantagens sobre a antibioticoterapia tradicional

Sperandio; Huang; Hamblin (2013) justificam que a PDT é uma reação fotoquímica não térmica que envolve a presença simultânea de luz visível, oxigênio e um corante ou fotossensibilizador. Vários fotossensibilizadores como azul de metileno, azul de toluidina, ftalocianinas, clorinas entre outros foram estudados por sua capacidade de se ligar a bactérias e gerar eficientemente espécies reativas de oxigênio após fotoestimulação. As espécies reativas de oxigênio podem inativar várias classes de células microbianas, incluindo bactérias Gram-negativas que normalmente são caracterizadas por uma membrana celular externa impermeável que contém endotoxinas e bloqueia antibióticos, corantes e detergentes,

protegendo a membrana interna sensível e a parede celular. Importantes artigos revisados por pares, juntamente com patentes dos EUA e do mundo, registradas nos últimos anos e relacionadas à erradicação de bactérias Gram-negativas via PDT.

Mahmoudi *et al.* (2018) afirmam que a PDT pode ser usada como adjuvante no tratamento de doenças infecciosas. O uso do fotossensibilizador azul de metileno, azul de toluidina, ou verde de indocianina com laser de diodo luminoso centrado nos comprimentos de onda (630 ± 10 nm) e (650 ± 10 nm) mostrou resultados significativos para o tratamento de doenças infecciosas e propriedades bactericidas. Esses achados sugerem que a PDT pode ser um método eficiente no tratamento de infecções localizadas.

3.3.1. Terapia fotodinâmica na Endodontia

Segundo Chiniforush *et al.* (2015) a busca por técnicas complementares ao preparo químico-mecânico convencional a PDT está surgindo e sendo cada vez mais explorada como possibilidade para eliminar bactérias no interior do sistema de canais radiculares, opção de tratamento que permite a descontaminação de um variado número de microrganismos, desde protozoários, fungos, vírus e bactérias, sendo considerada uma técnica que atua como um antimicrobiano de largo espectro, efetivamente contra espécies gram positivas e gram negativas.

A PDT consiste basicamente em três elementos: fotossensibilizador, uma fonte de luz coerente ou não coerente e oxigênio do meio ambiente, ao corar a superfície de um microrganismo com um fotossensibilizador para em seguida ativar esta substância com uma fonte de luz externa, cria-se um verdadeiro circuito elétrico, onde o fotossensibilizador cora, por exemplo, a parede bacteriana com cargas positivas, permitindo uma ligação ao componente aniônico da membrana celular de ditas bactérias (SIDDIQUI; AWAN; JAVED, 2013).

Chiniforush *et al.* (2016) consideram que para que um circuito elétrico funcione adequadamente se faz necessária a energia que, neste caso, pode ser desde um diodo emissor de luz (LED, do inglês *Light Emitting Diode*), luz laser ou mesmo uma fonte de luz não coerente. A escolha da fonte de luz irá depender da cor do fotossensibilizador, pois para cada fotossensibilizador há uma fonte de luz mais adequada de acordo com o comprimento de onda da luz emitida. Ao entregar energia irradiante a uma superfície corada por um

fotossensibilizador, sucede uma verdadeira cascata de transferência de elétrons, formação de radicais livres e produção de oxigênio singlete.

A PDT tem sido utilizada com algum sucesso há pouco mais de uma década na Endodontia (HOLLIDAY, 2014; SIQUEIRA, 2011). Até o presente, a comunidade científica tem promovido esforços para entender quais são os melhores parâmetros da fonte de luz empregada, qual o fotossensibilizador mais adequado, que tipo e uso de fibra óptica intraconduto para entregar energia irradiante, dentre outras questões relevantes (VITORIANO, 2017)

Em um estudo *in vitro*, Jurič *et al.* (2016) avaliaram o corante azul de metileno, com o objetivo de verificar os efeitos antimicrobianos da irradiação com laser de diodo, PDT, irrigação convencional e agitada sonicadamente de NaOCl 2,5% em biofilmes de *Enterococcus faecalis*. Como resultados, todos os grupos experimentais demonstraram capacidade satisfatória da PDT de promover descontaminação nos condutos infectados com *Enterococcus faecalis*.

Contra o *Staphylococcus aureus*, a PDT usando diferentes concentrações de dimetilmetileno-azul (DMMB, do inglês *Dimethylmethylene Blue*) associadas a uma fonte de luz polarizada usando diferentes densidades de energia demonstrou uma redução exponencial significativa (SANTOS *et al.*, 2019). Os autores concluíram que a PDT realizada com sal duplo de cloreto de zinco azul de 1,9-dimetil-metileno e DMMB e uma fonte de fotossensibilizador foram eficazes na redução (99,97%), *in vitro*, da contagem bacteriana de *S. aureus* (SANTOS *et al.*, 2019)

O sucesso da PDT empregada com o azul de metileno contra uma grande variedade de microrganismos, tem sido uma verdade, seus efeitos têm sido estudados majoritariamente contra *Enterococcus faecalis*, frente a esse patógeno mais importante na infecção do insucesso endodôntico (VITORIANO, 2017).

Asnaashari *et al.* (2017) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito antimicrobiano da desinfecção fotoativada com o uso do azul de toluidina como fotossensibilizador e lâmpada LED após o tratamento convencional, comparando-o com a terapia com hidróxido de cálcio *in vivo*. O ensaio clínico incluiu 20 pacientes com molares que necessitavam de retratamento endodôntico. Após o tratamento convencional, as primeiras amostras microbiológicas foram obtidas em lima rotativa ProTaper F2 estéril e 3 pontas de papel e transferidas para um laboratório de microbiologia. As amostras foram cultivadas e, em seguida, as colônias bacterianas foram contadas. Os dados incluíram o número de unidades formadoras de colônias antes e depois dos tratamentos, analisados por teste e análise de

covariância. Uma diferença significativa na redução dos microrganismos entre os resultados antes e depois do tratamento de ambos os grupos indicou a eficácia de ambos os tratamentos. A diferença nos resultados após o tratamento entre os grupos foi significativa indicando que a terapia fotodinâmica foi eficaz.

Beltes *et al.* (2016) desenvolveram um estudo *in vitro* com o objetivo de determinar se o agente antimicrobiano ativado por luz, indocianina verde, poderia ser usado como fotossensibilizador e seria efetivo em eliminar o *Enterococcus faecalis* em condições planctônicas quando irradiado com emissão de laser de diodo próximo ao infravermelho em comprimento de onda de 810 nm. A suspensão planctônica contendo cepa de *Enterococcus faecalis* foi dividida em nove grupos experimentais. As amostras foram incubadas por 7 dias e as unidades formadoras de colônias foram determinadas para avaliar a viabilidade bacteriana. O teste microbiológico revelou que os grupos de terapia fotodinâmica apresentaram níveis médios significativamente menores do que os outros grupos. A irrigação com NaOCl 2,5% e a combinação de PDT e NaOCl alcançaram a eliminação total das bactérias. Esses achados *in vitro* indicam que a combinação de indocianina verde e laser de diodo pode ser um novo suplemento em PDT e fornecer melhor desinfecção durante o tratamento endodôntico.

Com o intuito de avaliar a eficácia a longo prazo da PDT e da cirurgia endodôntica convencional na redução da carga bacteriana e os efeitos na consolidação óssea em casos de grande lesão periapical Garcez *et al.* (2015) desenvolveram um estudo incluindo vinte e oito dentes com lesões periapicais tratados endodonticamente que apresentavam boa saúde e tinham entre 17 e 52 anos. Todos os dentes apresentavam sinais e sintomas de periodontite periapical e lesão óssea apical detectada por radiografia. O uso de PDT como adjuvante à cirurgia endodôntica convencional leva a uma redução adicional significativa da carga bacteriana e é ainda mais eficaz do que o tratamento cirúrgico. Os autores concluíram que a PDT antimicrobiana oferece um meio não tóxico eficiente de destruir microrganismos após o uso da terapia convencional.

Sarda *et al.* (2019) afirmaram que lasers e terapia fotodinâmica tornaram-se a escolha chave para erradicar microrganismos no canal radicular. Em seu estudo *in vitro* com o objetivo de avaliar e comparar a atividade antimicrobiana do laser de diodo, terapia fotodinâmica e hipoclorito de sódio junto com suas combinações em patógenos endodônticos: *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus mutans*, um total de 120 dentes unirradulares foram armazenados em solução de NaOCl 5,2% para remoção de resíduos orgânicos e as coroas foram seccionadas na junção cimento-esmalte para obtenção de canal radicular de 15 mm de comprimento. Os canais foram modelados usando a técnica escalonada até a lima K #40 e

foram autoclavados. Os dentes selecionados foram divididos aleatoriamente em dois grupos iguais com sessenta dentes sendo inoculados com *E. faecalis* e os sessenta dentes restantes com *S. mutans*. Posteriormente, os grupos foram subdivididos de acordo com a técnica de desinfecção utilizada. Dez dentes de cada subgrupo foram desinfetados com laser de diodo, desinfecção PDT, hipoclorito de sódio, combinação de hipoclorito de sódio e laser de diodo, combinação de hipoclorito de sódio e desinfecção PDT, respectivamente. Os espécimes tratados foram transferidos para tubos de ensaio contendo 5ml de caldo Luria Bertani estéril, incubados e a contagem bacteriana, densidade óptica em cada espécime radicular foi calculada e comparada. Uma redução significativa (98%) na contagem de *E. faecalis* foi observada quando o NaOCl foi usado em combinação com o laser de diodo ou terapia fotodinâmica. A PDT junto com NaOCl a 3% apresenta a vantagem de utilizar um feixe de laser de menor comprimento de onda. Portanto, PDT em combinação com NaOCl pode ser uma alternativa e melhor opção para a desinfecção do canal radicular para ambos os patógenos endodônticos, *E. faecalis* e *S. mutans*.

Para avaliar a ação antimicrobiana do hipoclorito de cálcio e do hipoclorito de sódio com instrumentação recíproca e terapia fotodinâmica, e sua influência na estrutura da dentina radicular, Souza *et al.* (2020) em seu estudo *in vitro* utilizaram cento e dez dentes humanos para avaliação antimicrobiana, inoculados com *Enterococcus faecalis* e divididos em 11 grupos. Em todos os grupos os canais radiculares foram instrumentados com lima #R50 no comprimento de trabalho em associação com a substância química auxiliar testada. A contagem das unidades formadoras de colônias foi realizada para calcular a redução da porcentagem bacteriana de cada grupo. A seguir, 55 dentes bovinos foram utilizados para avaliação da microdureza e divididos nos mesmos 11 grupos, sem instrumentação e imersão nos protocolos testados. Por fim, 33 dentes bovinos foram utilizados para avaliação dos componentes orgânicos e divididos nos mesmos 11 grupos, sem instrumentação e imersão nos protocolos testados. A modificação dos componentes orgânicos da dentina radicular foi avaliada por microscopia de luz. Análise estatística específica foi realizada para cada avaliação. A associação de $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, instrumentação recíproca e PDT promove ação antimicrobiana efetiva. Além disso, menor modificação foi induzida na microdureza e nos componentes orgânicos da dentina radicular, pelo uso de hipoclorito de cálcio em baixa concentração associado à PDT.

Miranda e Colombo (2017) avaliaram a eficácia da PDT no sucesso clínico (cicatrização periapical) e na microbiota das infecções endodônticas primárias, trinta e dois pacientes com molares inferiores com periodontite apical (um dente/paciente) foram

selecionados e alocados aleatoriamente em dois grupos terapêuticos. Todos os dentes de ambos os grupos receberam medicação intracanal com hidróxido de cálcio por 7 dias antes da obturação final. As radiografias de acompanhamento foram feitas aos 3 e 6 meses. A cicatrização periapical foi avaliada pelo índice periapical. As amostras foram obtidas no início do estudo, com ou sem PDT, e logo antes da obturação radicular para determinar a frequência. Diminuições significativas foram observadas em ambos os grupos ao longo do tempo, embora aos 6 meses, o grupo PDT apresentou uma pontuação de cura significativamente melhor do que o controle. No início do estudo, as espécies mais prevalentes em todas as amostras foram *Candida albicans* (46,9%), *Dialister pneumosintes* (31,2%), *Prevotella nigrescens* (28,2%), *Prevotella tanneri* (28,1%) e *Peptostreptococcus anaerobius* (25%). A maioria das espécies reduziu ao longo do tempo em ambos os grupos, e nenhuma diferença significativa na frequência e nos níveis das espécies testadas foi observada entre os grupos em qualquer ponto do tempo avaliado. *C. albicans* e *D. pneumosintes* ainda foram detectados em alta frequência em ambos os grupos 3 meses após a terapia. A terapia endodôntica convencional com ou sem PDT é eficaz na redução da carga microbiana, resultando na cicatrização periapical. No entanto, a PDT adjuvante fornece melhor cicatrização periapical no acompanhamento de 6 meses. Como relevância clínica, os autores concluíram que os dentes com periodontite apical tratados com PDT adjuvante ao tratamento convencional demonstrariam cura superior e redução de microrganismos.

Em relação aos fotossensibilizadores, Pourhajibagher *et al.* (2020) estudaram que a indocianina verde carregada com nano-curcumina pode aumentar a fotossensibilidade na terapia fotodinâmica antimicrobiana. Como a metformina oferece uma vantagem sinérgica com fotossensibilidade, ela foi conjugada com N-CUR @ ICG. Para avaliar o efeito fotossensibilizador do N-CUR @ ICG-Met usado como um novo fotossensibilizador na irradiação de dois comprimentos de onda (laser de diodo e diodo emissor de luz, LED) de PDT em canais radiculares infectados com biofilme de *Enterococcus faecalis*. N-CUR @ ICG-Met como um novo fotossensibilizador no método de irradiação de dois comprimentos de onda pode melhorar a atividade anti-biofilme da PDT contra *E. faecalis*

Avaliando *in vitro* a influência da adição de clorexidina (CHX) ao fotossensibilizador na atividade antimicrobiana da terapia fotodinâmica em canais radiculares infectados por *Enterococcus faecalis*, Souza *et al.* (2017) avaliaram os canais radiculares de 50 dentes humanos unirradulares extraídos foram alargados até uma lima F3 do sistema *Pro-Taper*, autoclavados, inoculados com *Enterococcus faecalis* e incubados por 14 dias. Os resultados

mostram que adição de clorexidina ao fotossensibilizador não resultou em melhor potencial de descontaminação da terapia fotodinâmica em canais radiculares infectados por *E. faecalis*.

Analisando o efeito *ex vivo* de PDT em combinação com 2,0% clorexidina como uma terapia convencional na contagem de colônias e padrões de expressão de genes associados à formação de biofilme de *E. faecalis*, Bolhari *et al.* (2018) analisaram um total de 125 dentes humanos unirradiculares extraídos foram divididos em seis grupos e foram incubados com *E. faecalis*. Com base nos resultados, os autores concluíram que o efeito de sinergismo do indocianina verde/PDT com 2,0% clorexidina leva a modulação da virulência de cepas de *E. faecalis* modelo de biofilme pela supressão da expressão dos genes associados à formação de biofilme.

Para avaliar a terapia fotodinâmica antimicrobiana como adjuvante ao tratamento endodôntico, Silva *et al.* (2017) analisaram dez dentes unirradiculares com infecções endodônticas primárias, de ambos os sexos, com idade entre 17 e 65 anos. Amostras microbiológicas foram coletadas antes e depois a instrumentação químico-mecânica, após PDT e após a retirada das restaurações provisórias (segunda sessão). Os autores concluíram que a PDT pode ser uma terapia adjuvante eficaz, resultando em uma redução da incidência de *E. faecalis* antes da obturação do canal radicular.

Comparando as atividades antimicrobiana e anti-biofilme de diferentes fotossensibilizadores comuns para uso em terapia fotodinâmica antimicrobiana contra *E. faecalis*, Pourhajibagher *et al.* (2018) utilizaram uma cepa de *E. faecalis* para teste com azul de metileno, azul de toluidina, verde de indocianina e curcumina foram usados como fotossensibilizantes. A irradiação foi realizada usando laser de diodo e diodo emissor de luz em comprimentos de onda relacionados aos PS testados. Resultando que a PDT com o uso dos PS diminuiu significativamente a contagem e a capacidade de formação de biofilme de *E. faecalis* em comparação com o grupo de controle.

Outro estudo com o objetivo de avaliar a eficácia de um protocolo PDT contra biofilmes de *Enterococcus faecalis* intracanal foi realizado por Soares *et al.* (2017). Os canais radiculares ficaram contaminados com *Enterococcus faecalis* por 21 dias. A instrumentação foi associada à irrigação com solução salina 0,85% ou irrigação alternada (IA) com NaOCl 5,25% e EDTA 17%. Quatro ciclos de PDT foram realizados usando um laser de diodo (660 nm, 40 mW) fornecido através de uma fibra óptica cônica. Em cada ciclo, o canal radicular foi preenchido com azul de metileno e irradiado por 150 segundos. Amostras microbiológicas foram coletadas antes e depois da instrumentação; após PDT; e diariamente ao longo de 14 dias. As unidades formadoras de colônias foram contadas, culturas positivas verificadas e os

dados submetidos a testes paramétricos e de proporção. Todos os canais estavam livres de bactérias no 14º dia para solução salina. Culturas positivas foram observadas em 60% dos canais irrigados com solução salina no 14º dia, enquanto os tratamentos com solução salina resultaram em canais livres de germes após 10, 5 e 2 dias, respectivamente. Os autores sugerem que pode haver efeitos antibacterianos imediatos e retardados usando o protocolo PDT testado.

Avaliando o efeito da irradiação contínua com baixa intensidade (modo contínuo) e da irradiação fracionada com alta intensidade (modo fracionado), mantendo a mesma dose de luz com emissão de comprimento de onda centrado em 450 e a 660 nm, usando azul de metileno, clorina-e6 (Ce6) e curcumina como fotossensibilizadores contra a fase planctônica do microrganismo *E. faecalis*, Sampaio *et al.* (2020) em seu estudo revelaram que a PDT mediada por azul de metileno foi eficiente para obter redução da carga microbiana total em ambos os modos de irradiação, mas no modo fracionário foi possível usar uma dose de luz menor. Utilizando Ce6, foi observada redução bacteriana total quando se utilizou luz fracionada, mas na mesma dose de luz, não houve redução no modo de irradiação contínua. A PDT mediada por curcumina sob o modo de irradiação contínua promoveu a redução da carga microbiana total. No entanto, para o modo fracionário, uma concentração mais alta de curcumina foi necessária para reduzir completamente a viabilidade das células de *E. faecalis*. Os resultados do estudo sugerem que a resposta biológica ao PDT é variável dependendo do modo de irradiação e do fotossensibilizador. Portanto, indicam que o modo de irradiação, a intensidade e os PS específicos devem ser levados em consideração para o desenvolvimento de protocolos clínicos para PDT.

Em seu estudo *ex vivo*, Niavarzi *et al.* (2019) avaliaram o efeito da ativação ultrassônica do fotossensibilizador na eficácia da terapia fotodinâmica antimicrobiana contra *Enterococcus faecalis* e profundidade de penetração do fotossensibilizador, avaliaram o biofilme microbiano de *E. faecalis* formado nos canais radiculares únicos de 58 incisivos inferiores de canal único de raiz única após sua decoração, raízes foram seccionadas longitudinalmente por um disco de diamante e divididas ao meio por um cinzel. Os autores concluíram que a ativação ultrassônica do fotossensibilizador em PDT aumenta a profundidade de penetração do fotossensibilizador nos túbulos dentinários e aumenta sua atividade antibacteriana.

Chiniforush *et al.* (2018) expuseram que durante a terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da infecção endodôntica intracanal, é extremamente provável que os microrganismos sejam expostos a doses subletais de PDT. Embora a PDT não resulte

na morte de microrganismos, ela pode influenciar consideravelmente a virulência microbiana. Os autores avaliaram o efeito do PDT na expressão gênica da proteína de superfície de *Enterococcus* (esp) como um fator de virulência importante para a formação de biofilme em *Enterococcus faecalis*. O potencial letal e subletal de PDT usando verde de indocianina, azul de toluidina e azul de metileno, como fotossensibilizadores e laser de diodo de 660, 635 e 810 nm contra *E. faecalis* foi analisado usando ensaios de unidades formadoras de colônia. Considerando as doses subletais de fotossensibilizadores e o tempo de fotoirradiação do laser de diodo. Embora todos os fotossensibilizadores testados tenham apresentado redução bacteriana, a indocianina verde pode ser considerado o melhor fotossensibilizador no tratamento da infecção endodôntica devido à sua maior eficácia na redução da expressão do esp., que tem um papel principal na formação de biofilme de *E. faecalis*.

Diante do exposto, a seguir serão apresentados a metodologia de busca, resultados e discussão dos artigos científicos encontrados entre os anos de 2015-2020 que tenham aplicado a PDT para o tratamento das infecções endodônticas.

4. METODOLOGIA

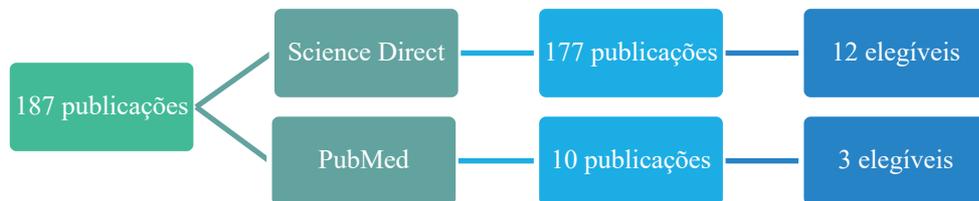
O presente estudo se caracteriza como um estudo de revisão de literatura. Importante destacar que o capítulo de revisão foi elaborado a partir de artigos clássicos constituindo uma revisão narrativa, ou seja, não necessariamente estes artigos serão incluídos no capítulo de resultados. Entretanto para construir o capítulo de resultados realizou-se uma busca nas bases de dados *Science Direct* e *PubMed* no mês de setembro de 2020. Foram utilizadas as palavras-chave: “*Photodynamic therapy*” e “*Endodontic*” inter-relacionadas pelo localizador booleano "AND". Considerou-se como critérios de inclusão: artigos científicos de estudos *in vitro*, *in vivo* ou *ex vivo* que avaliassem a terapia fotodinâmica no tratamento das infecções endodônticas. Utilizou-se como intervalo de tempo artigos publicados nos últimos 5 anos (2015-2020) escritos em idioma inglês e que possuíssem acesso online. Livros, teses, dissertações, artigos de revisão e notas editoriais foram excluídos da pesquisa.

Inicialmente os artigos foram selecionados pelo título e resumo. Posteriormente foram avaliados na íntegra por todos os autores do estudo para uma análise completa daqueles que atendiam os critérios de inclusão. A partir da seleção final as informações foram incluídas em um quadro para análise dos resultados dos estudos, o qual será apresentado no capítulo a seguir. Parâmetros bibliométricos como autor e data também foram avaliados.

5. RESULTADOS

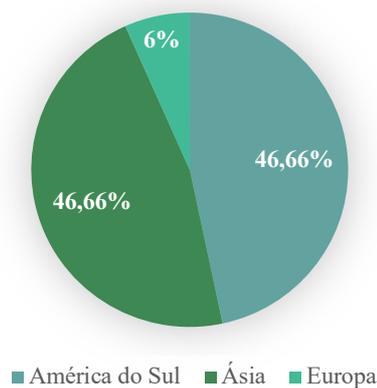
Na busca inicial foram encontradas 187 publicações potencialmente elegíveis. Destas, 177 foram identificadas na base do *Science Direct* e 10 no *PubMed*. A pré-seleção considerou a leitura de título e resumo dos artigos e classificou ao final 15 publicações. Do total selecionado para inclusão no quadro de revisão 12 publicações foram acessadas no *Science Direct* e 3 no *PubMed* como demonstra a Figura 1.

Figura 1- Síntese do processo de seleção dos estudos para análise.



Na análise do período de publicação observou-se que 7 (46,66%) artigos foram publicados entre 2015-2017, 8 (53,33%) entre 2018 a 2020. Na análise da instituição de origem dos estudos observou-se que: 7 (46,66%) estudos foram desenvolvidos na América do Sul, 7 artigos na Ásia (46,66%), 1 artigo (6,66%) na Europa conforme mostra a distribuição na Figura 2.

Figura 2- Distribuição gráfica representando a instituição de origem dos estudos.



Em relação aos objetivos, 8 (53,33%) buscaram avaliar especificamente o efeito antimicrobiano da terapia fotodinâmica, 2 (13,33%) avaliaram a viabilidade de adicionar clorexidina com a PDT, 2 (13,33%) avaliaram comparativamente o efeito antimicrobiano de diferentes agentes fotossensibilizantes e 1 (6,66%) avaliou o que ocorre na proteína da espécie *Enterococcus faecalis* quando degradado pelo efeito da terapia fotodinâmica antimicrobiana.

Em relação ao tipo de estudo, 9 (60%) foram estudos *in vitro*, 2 estudos *ex vivo* (13,33%) e 4 estudos *in vivo* (26,66%).

No que se refere a fonte de energia dos 15 estudos, 2 (13,33%) testaram apenas o LED com variação de comprimento de onda entre 630 a 660nm; 10 (66,66%) estudos utilizaram apenas o Laser Diodo com comprimento de onda variando entre 660 e 810 nm e 2 (13,33%) estudos compararam o LED (com variação de comprimento de onda de 450-660 nm) com o Laser Diodo (com variação de comprimento de onda de 635-810 nm).

Na análise do local de aplicação identificou-se que em 11 (73,33%) a aplicação da PDT foi intracanal. Destes 6 (40%) estudos foram *in vitro* 4 (26,66%) *in vivo* e 1 (6,66%) *ex vivo*. Nos demais estudos 4 (26,66%) a PDT foi aplicada em solução planctônica, sendo 1 (6,66%) estudo *ex vivo* e 3 (20%) *in vitro*.

Ao avaliar os sensibilizantes expressos no quadro 1, observa-se que o mais amplamente utilizado foi o azul de metileno em 8 (53,33%) estudos, seguido de estudos comparativos 3 (20%); indocianina verde 2 (13,33%), curcumina 2 (13,33%) e em menor ocorrência o uso do azul de toluidina 1 (6,66%).

Outro ponto observado nos estudos que fizeram a aplicação intracanal foi a substância irrigadora empregada durante o preparo dos canais radiculares. Dos 11 estudos, 7 (63,63%) utilizaram o hipoclorito de sódio, 3 (27,27%) utilizaram clorexidina e 2 (18,18%) compararam diferentes substâncias.

Em relação ao microrganismo testado, dos 15 artigos, 13 (86,66%) estudaram especificamente o microrganismo *Enterococcus faecalis*, 1 (0,06%) estudou os microrganismos *E. faecalis* e o *S. mutans*, e 1 (0,06%) não especificou qual microrganismo foi estudado.

Quadro 1 – Análise das principais informações apresentadas nas publicações: Tipo de estudo, fonte de energia, comprimento de onda, sensibilizante local de aplicação, solução irrigadora, microrganismos e ação antimicrobiana.

Autor e ano	Tipo de Estudo	Fonte de energia e comprimento de onda	Sensibilizante	Local de aplicação	Solução Irrigadora	Microrganismo	Ação antimicrobiana
ASNAASHARI <i>et al.</i> , 2017	<i>In vivo</i>	LED, 630 nm	Azul de toluidina	Intracanal	CHX	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
BELTES <i>et al.</i> , 2016	<i>Ex vivo</i>	Laser de diodo, 810 nm	Indocianina verde	Solução planctônica	CHX, NaOCl	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
BOLHARI <i>et al.</i> , 2018	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 810 nm	Indocianina verde	Intracanal	CHX	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
CHINIFORUSH <i>et al.</i> , 2018	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 635-810 nm	Indocianina verde, azul de toluidina, azul de metileno	Solução planctônica	-	<i>Enterococcus</i> (esp)	Em todos os grupos foi eficaz, embora a indocianina verde com 808 nm mostrou maior eficácia.
GARCEZ <i>et al.</i> , 2015	<i>In vivo</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl	-	Eficaz. Diminuiu a lesão periapical
MIRANDA; COLOMBO, 2017	<i>In vivo</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl	<i>E. faecalis</i>	Eficaz. Diminuiu lesão periapical
NIAVARZI <i>et al.</i> , 2019	<i>Ex vivo</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
POURHAJIBAGHER <i>et al.</i> , 2018	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 635-810 nm e LED, 450 nm	Azul de metileno, azul de toluidina, indocianina verde e curcumina	Suspensão planctônica	-	<i>E. faecalis</i>	A eficácia da curcumina e LED 450 nm foi de 99,6%, do verde de indocianina e laser de diodo 810 nm 98,2%, do azul de toluidina com laser de diodo 635 nm 85,1% e do azul de metileno com laser de diodo 660 nm 65,0%
POURHAJIBAGHER <i>et al.</i> , 2020	<i>In vitro</i>	Laser de diodo 810 nm e LED 450 nm	Curcumina	Intracanal	NaOCl	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
SAMPAIO <i>et al.</i> , 2020	<i>In vitro</i>	LED, 660 nm	Azul de metileno, Ce6 e curcumina	Suspensão planctônica	-	<i>E. faecalis</i>	Azul de metileno, Ce6 e curcumina redução total da carga microbiana
SARDA <i>et al.</i> , 2019	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl	<i>E. faecalis</i> e	Eficaz

						<i>S. mutans</i>	
SILVA <i>et al.</i> , 2017	<i>In vivo</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
SOARES, <i>et al.</i> , 2017	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
SOUZA <i>et al.</i> , 2017	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	CHX	<i>E. faecalis</i>	Eficaz
SOUZA <i>et al.</i> , 2020	<i>In vitro</i>	Laser de diodo, 660 nm	Azul de metileno	Intracanal	NaOCl, Ca(OCl) ₂	<i>E. faecalis</i>	Eficaz

Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

6. DISCUSSÃO

A terapia fotodinâmica consiste em três componentes (oxigênio, fotossensibilizador e luz), é um tratamento que utiliza a luz para ativar um agente fotossensibilizador na presença de oxigênio. A exposição do fotossensibilizador à luz resulta na formação de espécies de oxigênio, como oxigênio singlete e radicais livres, causando fotodano localizado e morte celular (SARDA *et al.*, 2019), sendo comumente utilizado como agente antimicrobiano na endodontia (ASNAASHARI *et al.*, 2017; GARCEZ *et al.*, 2015; MIRANDA; COLOMBO, 2017; SILVA *et al.*, 2017).

A combinação entre tratamento endodôntico e terapia fotodinâmica tem se mostrado uma abordagem eficaz na redução da carga bacteriana em modelos *in vitro* (BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020), *in vivo* (ASNAASHARI *et al.*, 2017; GARCEZ *et al.*, 2015; MIRANDA; COLOMBO, 2017; SILVA *et al.*, 2017) e *ex vivo* (BELTES *et al.*, 2016; NIAVARZI *et al.*, 2019). A PDT produz uma descontaminação adicional sem criar resistência microbiana (GARCEZ *et al.*, 2015; SARDA *et al.*, 2019). Como um adjuvante à cirurgia endodôntica convencional, leva a uma redução adicional significativa da carga bacteriana e oferece um meio não tóxico eficiente de destruir microrganismos após o uso da terapia convencional (GARCEZ *et al.*, 2015)

Com base na análise dos artigos desta revisão, a terapia fotodinâmica tem sido amplamente aceita como uma terapia complementar no tratamento convencional endodôntico (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BELTES *et al.*, 2016; BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; MIRANDA; COLOMBO, 2017; NIAVARZI *et al.*, 2019; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020). A literatura aponta que inicialmente a PDT foi focada na área médica avaliando o efeito citotóxico contra células cancerígenas (DOUGHERTY *et al.*, 2011) no entanto, atualmente a pesquisa tem sido ampliada como agente antimicrobiano na odontologia (DOUGHERTY *et al.*, 2011).

E com o tempo a terapia fotodinâmica tornou-se uma estratégia terapêutica adjuvante devido às suas excelentes características antimicrobianas (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BELTES *et al.*, 2016; NIAVARZI *et al.*, 2019). O mecanismo de ação antimicrobiana da PDT envolve uma combinação de um agente fotossensibilizador não tóxico e uma fonte de luz de baixa intensidade (GARCEZ *et al.*, 2015). O fotossensibilizador é ativado pela luz de baixa

energia e, na presença de oxigênio molecular, espécies altamente reativas de oxigênio são geradas, as espécies altamente reativas de oxigênio citotóxicas atacam vários constituintes bacterianos, como paredes celulares, proteínas de membrana e ácidos nucleicos, causando lesão e morte de microrganismos (MIRANDA; COLOMBO, 2017).

Em relação aos estudos que integram o quadro de revisão observou-se que a maioria foram realizados *in vitro* ((BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020). Apesar de ter sido observado 4 estudos com aplicação intracanal *in vivo* (ASNAASHARI *et al.*, 2017; GARCEZ *et al.*, 2015; MIRANDA; COLOMBO, 2017; SILVA *et al.*, 2017) que apresentaram eficácia, o que traz parâmetros clínicos de aplicação da terapia, reforça-se que mais estudos *in vivo* devem ser realizados para confirmar a funcionalidade e a aplicabilidade dessa terapia na endodontia. A PDT também é eficaz na melhora da cicatrização periapical, segundo Miranda e Colombo (2017) em um estudo ensaio clínico randomizado.

Em relação ao local de aplicação, a maioria dos estudos foram intracanaís (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BOLHARI *et al.*, 2018; GARCEZ *et al.*, 2015; MIRANDA; COLOMBO, 2017; NIAVARZI *et al.*, 2019; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020), o que interfere positivamente na aplicabilidade clínica, pois já apresenta a complexidade do sistema de canais radiculares.

Em relação a fonte de energia, a maioria dos estudos utilizaram o laser de diodo como fonte de luz (BELTES *et al.*, 2016; BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; GARCEZ *et al.*, 2015; MIRANDA; COLOMBO, 2017; NIAVARZI *et al.*, 2019; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020) e poucos estudos utilizam o LED (ASNAASHARI *et al.*, 2017; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020). Isso pode ser explicado, pelo fato de o laser ser uma luz sem desvios, seguindo sua trajetória de luz reta, não dissipando sua intensidade à medida que a luz se distancia do ponto de origem como o LED (LACERDA; ALFENAS; CAMPOS, 2014), com comprimento de onda variando entre 660–810 nm para o laser de diodo, e 450-660 nm para o LED. Os estudos analisados obtiveram êxito na ação antibacteriana com os diferentes comprimentos de onda. No entanto, a intensidade da irradiação de luz deve ser considerada levando em conta qual fotossensibilizante será usado.

No estudo de Sampaio *et al.* (2020), foi observado diferentes tipos de irradiação para diferentes fotossensibilizantes, concluindo que para curcumina o melhor modo é a irradiação contínua, que promoveu a redução da carga microbiana total. Para clorina-e6 o melhor modo foi irradiação fracionada, já para o azul de metileno, ambos os modos de irradiação foram eficientes, embora no modo fracionário foi necessária uma dose de luz menor.

O principal microrganismo avaliado entre os estudos foi o *Enterococcus faecalis*, pois de acordo com Rocha *et al.* (2018) o *Enterococcus* é considerado o gênero mais resistente à ação dos agentes antimicrobianos utilizados na antisepsia endodôntica, sendo que alguns estudos (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BELTES *et al.*, 2016; CHINIFORUSH *et al.*, 2018) têm mostrado que é a espécie bacteriana mais prevalente detectada em dentes com tratamento de canal radicular, chegando a 90% dos casos. O *E. faecalis* é nove vezes mais comum em dentes com tratamento de canal do que outras bactérias que causam infecções primárias. Conforme Asnaashari *et al.* (2017), mostrou uma taxa de sucesso de 94% antes da obturação, que diminuiu para 68% para *E. faecalis*, por isso a importância de uma terapia complementar.

O *E. faecalis* possui fatores e matrizes extracelulares por meio de substâncias de agregação, proteínas de superfície, gelatinase, toxina citolisina, produção superóxido e cápsulas polissacarídeas (ROCHA *et al.*, 2018). A proteína de superfície participa da formação de biofilme por *E. faecalis*, elevando a resistência da medicação à base de hidróxido de cálcio (ROCHA *et al.*, 2018). A sua resistência está relacionada ao fato de ele sobreviver em pH elevado, dificilmente o hidróxido de cálcio consegue eliminá-lo (ROCHA *et al.*, 2018).

O gênero *Enterococcus* tem contraído fatores genéticos que concedem resistência a antibióticos, incluindo a eritromicina, tetraciclina, cloranfenicol e, mais recentemente, a vancomicina (ROCHA *et al.*, 2018). Este gênero também possui resistência às penicilinas semissintéticas, as penicilinas cefalosporina, a clindamicina, as quinolonas, aos carbapenens e ao sulfametaxazoltrimetoprim (sulfazotrim) (ROCHA *et al.*, 2018).

O *E. faecalis* é uma bactéria anaeróbia facultativa Gram-positiva e desencadeia uma resposta imunológica no hospedeiro e interfere na ação dos linfócitos, sendo capaz de sobreviver em condições inóspitas com pouco nutrientes (ZHANG; DU; PENG, 2015; SHRESTHA; KISHEN, 2016). Tem habilidade de invadir túbulos dentinários e produzir biofilmes os quais se tornam altamente resistentes aos agentes antimicrobianos por formar uma matriz extracelular de polímeros (ZHANG; DU; PENG, 2015). E este biofilme pode proteger as bactérias do sistema imunológico e aumentar a resistência de microrganismos (SHRESTHA; KISHEN, 2016).

Devido a estas características o *E. faecalis* pode estar presente em monoinfecção e infecções persistentes, resistir a terapia endodôntica convencional e sobreviver em canais obturados sem o suporte de outras bactérias (WILSON *et al.*, 2015). Diante do exposto, justifica-se o porquê que em 13 estudos apresentados no Quadro 1 o *E. faecalis* foi o microrganismo testado de forma isolado (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BELTES *et al.*, 2016; BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; MIRANDA; COLOMBO, 2017; NIAVARZI *et al.*, 2019; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020) em comparação com outros microrganismos (SARDA *et al.*, 2019).

Dentre os corantes utilizados como fotosensibilizadores, o mais estudado foi o azul de metileno, seguido por indocianina verde, curcumina, azul de toluidina e clorina e-6. Em relação ao azul de metileno, Silva *et al.* (2017) obtiveram sucesso utilizando o PS azul de metileno com o laser de baixa potência, que foi eficaz contra o *E. faecalis*, reduzindo a contaminação microbiana.

Beltes *et al.* (2016) concluíram que o PS verde de indocianina ativado por laser de diodo é bactericida para culturas planctônicas de *E. faecalis*, igualmente eficaz com NaOCl 2,5% e clorexidina 2%. Os resultados sugerem que a PDT mediada por verde de indocianina pode ser um candidato promissor quando pensado em protocolo a ser utilizado na PDT na desinfecção do sistema de canais radiculares, mas salientam que deve ser mais estudado. Também utilizando o PS verde de indocianina com laser de diodo, Pourhajibagher *et al.* (2020) afirmaram o sucesso na erradicação de bactérias, porém com comprimento de onda duplo, laser de diodo e LED, enquanto Beltes *et al.* (2016) usaram baixo comprimento de onda. Fato que sugere que variáveis como comprimentos de onda podem influenciar na ação bactericida do PS verde de indocianina e laser de diodo como fonte de luz. Ainda sobre o PS verde de indocianina, Chiniforush *et al.* (2018) estudaram o efeito na expressão gênica da proteína de superfície do *Enterococcus* (esp), e de todos os PS testados, o verde de indocianina pode ser considerado o melhor pelo fato da sua eficácia na redução da expressão do microrganismo que tem um papel principal na formação do biofilme do *Enterococcus faecalis*.

Pourhajibagher *et al.* (2018) compararam a efetividade da atividade antimicrobiana e antibiofilme de diferentes fotossensibilizantes comuns na terapia fotodinâmica contra *E. faecalis*. O percentual de redução do biofilme da curcumina foi de 68,4%, do verde de indocianina 62,9%, do azul de toluidina 59,0% e do azul de metileno 47,6%. A atividade

antimicrobiana da curcumina foi de 99,6%, do verde de indocianina 98,2%, do azul de toluidina 85,1% e do azul de metileno 65,0%. O que conclui que os melhores PS foram a curcumina e o verde de indocianina.

Garcez *et al.* (2015), afirmam que a citotoxicidade parece ser significativamente e menor no PDT em comparação com a irrigação antimicrobiana convencional. *In vitro*, a PDT produziu 97,7% da morte de *E. faecalis* e apenas 30% de disfunção de fibroblastos. Segundo os autores, há uma janela terapêutica segura pela qual a PDT pode inativar patógenos endodônticos sem afetar a viabilidade da célula hospedeira, ainda não exibindo citotoxicidade para as células periodontais humanas. O estudo conclui que a PDT oferece um meio não tóxico eficiente de destruir microrganismos após o uso da terapia convencional.

Asnaashari *et al.* (2017) também ressaltam que essa técnica é minimamente invasiva, não resistente e de simples repetição. Portanto, pode ser usada como um adjuvante ao tratamento endodôntico convencional para eliminar a carga bacteriana, causando danos às células bacterianas e morte de microrganismos. Estudos *in vitro* usando PDT revelaram que tem um excelente potencial bactericida contra *E. faecalis* (BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020), verificaram também que os fotossensibilizantes que possuem uma carga catiônica acentuada, podem se ligar e penetrar nas células bacterianas rapidamente (ASNAASHARI *et al.*, 2017).

Em relação as substâncias irrigadoras observou-se estudos que utilizaram o hipoclorito de sódio (GARCEZ *et al.*, 2015; MIRANDA; COLOMBO, 2017; NIAVARZI *et al.*, 2019; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020), clorexidina (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BOLHARI *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2017) e comparações de hipoclorito de sódio e clorexidina (BELTES *et al.*, 2016). Não houve diferença na ação antimicrobiana dos diferentes agentes irrigantes, pois todos foram eficazes e diminuíram os microrganismos. Embora, a adição de clorexidina ao fotossensibilizante azul de metileno não demonstrou aumento antimicrobiano (SOUZA *et al.*, 2017)

O estudo de Souza *et al.* (2017) comparou a adição de clorexidina à PDT. Os autores observaram não haver potencialização da descontaminação com a adição da clorexidina em relação ao uso apenas da terapia fotodinâmica contra *E. faecalis*. Com a falta de comprovação da eficácia de adição de clorexidina, hipoclorito de sódio e hipoclorito de cálcio, faz-se

optativo o seu uso auxiliando a terapia fotodinâmica (SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020).

Por outro lado, Bolhari *et al.* (2018) obtiveram 75% de redução microbiana com o efeito do sinergismo do verde de indocianina/PDT com 2,0% de clorexidina levando à modulação da virulência do biofilme das cepas de *E. faecalis* pela supressão da expressão dos genes associados à formação de biofilme. Contudo, ambos os estudos utilizaram a mesma concentração de clorexidina, embora Souza *et al.* (2017) utilizaram como PS azul de metileno, e Bolhari *et al.* (2018) utilizaram como PS verde de indocianina.

Apesar de as substâncias irrigadoras na maioria dos estudos não ser o objeto principal de análise Sarda *et al.* (2019) notaram uma redução significativa (98%) na contagem de *E. faecalis* quando o hipoclorito (NaOCl) foi usado em combinação com o laser de diodo. O laser junto com NaOCl a 3% apresenta a vantagem de utilizar um feixe de laser de menor comprimento de onda, com 660 nm, pois reduziu 98% da contagem de microrganismos do *E. faecalis*. Portanto, afirmaram que usar o laser de diodo em combinação com NaOCl pode ser uma alternativa e opção para a desinfecção do canal radicular para os patógenos endodônticos *E. faecalis* e *S. mutans*

No estudo proposto por Souza *et al.* (2020), avaliou a ação antimicrobiana do hipoclorito de cálcio (Ca[OCl]₂) e do hipoclorito de sódio (NaOCl) com instrumentação reciprocante e terapia fotodinâmica e sua influência na estrutura da dentina radicular, obtendo que a associação de Ca(OCl)₂, instrumentação reciprocante e PDT promoveram ação antimicrobiana efetiva, e teve menor modificação na microdureza e nos componentes orgânicos da dentina radicular.

Em relação as formas de aplicação do agente fotossensibilizador, Niavarzi *et al.* (2019) avaliaram se a ativação ultrassônica interferia no potencial antimicrobiano. Os autores observaram um aumento considerável na profundidade de penetração do fotossensibilizador nos túbulos dentinários e aumentou sua atividade antibacteriana. Mas quando comparando com a ativação ultrassônica dos azul de metileno associada ao hipoclorito de sódio não houve diferença entre os efeitos antibacterianos.

Em relação aos parâmetros de desinfecção, como protocolo há a possibilidade de usar como PS os corantes azul de metileno, verde de indocianina, curcumina, azul de toluidina e clorina e-6 onde todos se mostraram eficazes na redução de microrganismos e na capacidade de redução na formação do biofilme (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BELTES *et al.*, 2016; BOLHARI *et al.*, 2018; CHINIFORUSH *et al.*, 2018; MIRANDA; COLOMBO, 2017; NIAVARZI *et al.*, 2019; POURHAJIBAGHER *et al.*, 2018; POURHAJIBAGHER *et al.*,

2020; SAMPAIO *et al.*, 2020; SARDA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017; SOARES *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2017; SOUZA *et al.*, 2020).

Em comum acordo com a literatura, fica evidente o benefício de utilizar a terapia fotodinâmica como terapia complementar ao tratamento endodôntico convencional. Com sua alta taxa de efetividade antibacteriana, inexistência de efeitos colaterais, tecnologia acessível, técnica de fácil compreensão e habilidade (ASNAASHARI *et al.*, 2017; BELTES *et al.*, 2016; GARCEZ *et al.*, 2015) e cada vez mais estudos em referência ao assunto, a terapia fotodinâmica pode se tornar imprescindível no tratamento de canal.

7. CONCLUSÃO

Os resultados do estudo atual sugerem que a terapia fotodinâmica é promissora para a desinfecção do sistema de canais radiculares podendo ser empregada como coadjuvante no tratamento das infecções endodônticas. Em relação a fonte de luz, a maioria dos estudos utilizou o laser diodo, em um comprimento de onda de 660-810 nm, associado ao corante azul de metileno.

Todos os estudos mostraram eficácia, nos estudos comparativos praticamente não houve diferença entre os corantes utilizados, pois todos promoveram eficácia na ação antimicrobiana e sem diferença entre a substância irrigadora usadas durante o preparo dos canais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASNAASHARI, M. *et al.* A comparison between effect of photodynamic therapy by LED and calcium hydroxide therapy for root canal disinfection against *Enterococcus faecalis*: A randomized controlled trial. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, Iran, v. 17, n. 1, p. 226-232, 2017.

BARROS, D. S. *et al.* Tratamento Endodôntico em Única e Múltipla Sessões Avaliação dos Critérios Para Sua Determinação. **Revista Gaúcha de Odontologia**, Brasil, v. 51, n. 4, p.329-334, 2003.

BELTES, C. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy using Indocyanine green and near-infrared diode laser in reducing *Enterococcus faecalis*. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, Greece, v. 17, p. 5-8, 2016.

BOLHARI, B. *et al.* *Ex vivo* assessment of synergic effect of chlorhexidine for enhancing antimicrobial photodynamic therapy efficiency on expression patterns of biofilm-associated genes of *Enterococcus faecalis*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Iran, vol. 22, n. 1, p. 227-232, 2018.

CARROTTE, P. 21st Century Endodontics: Part 2. **International Dental Journal**, Canada, v. 55, n. 3, p. 162-167, 2005.

CHINIFORUSH, N. *et al.* Can Antimicrobial Photodynamic Therapy (aPDT) Enhance the Endodontic Treatment? **Journal of Lasers in Medical Sciences**, Iran, v. 7, n. 2, p. 76-85, 2016.

CHINIFORUSH, N.; POURHAJIBAGHER, M.; SHAHABI, S.; BAHADOR, A. Clinical Approach of High Technology Techniques for Control and Elimination of Endodontic Microbiota. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, Iran, v. 6, n. 4, p. 139–150, 2015.

CHINIFORUSH, N. *et al.* The effect of sublethal photodynamic therapy on the expression of Enterococcal surface protein (*esp*) encoding gene in *Enterococcus faecalis*: Quantitative real-time PCR assessment. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Iran; v. 24, n. 1, p. 311-317, 2018.

DOUGHERTY, T. *et al.* Photodynamic therapy. **Indian Journal of Dental Advancements**, United States of America, v. 90, n. 12, p. 889-905, 1998.

ELIYAS, S.; JALILI, J.; MARTIN, N. Restoration of the root canal treated tooth. **British Dental Journal**, England, v. 218, n. 2, p. 53-62, 2015.

GARCEZ, A. S. *et al.* Effects of antimicrobial photodynamic therapy and surgical endodontic treatment on the bacterial load reduction and periapical lesion healing. Three years follow up. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Brazil, v. 12, n. 4, p. 575-580, 2015.

HOLLIDAY, R.; ALANI, A. Traditional and Contemporary Techniques for Optimizing Root Canal Irrigation. **Dental Update**, England, v. 41, n. 1, p. 51-58, 2014.

JURIČ, I. B. *et al.* Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, Nd: YAG laser and QMiX solution against *Enterococcus faecalis* biofilm. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Croatia, v. 13, n.1, p. 238-243, 2016.

KASHEF, N.; HUANG, Y.; HAMBLIN, M. R. Advances in antimicrobial photodynamic inactivation at the nanoscale. **Nanophotonics**, United States of America, v. 6. n. 5, p. 853-879, 2017.

KIRKEYANG, L. L. *et al.* Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. **International Endodontic Journal**, Denmark, v. 40, n. 4, p. 290-299, 2007.

KLEPAC-CERAJ, V. *et al.* Photodynamic effects of methylene blue-loaded polymeric nanoparticles on dental plaque bacteria. **Lasers in Surgery and Medicine**, United States of America, v. 43, n. 7, p. 600-606, 2011.

LACERDA, M. F.; ALFENAS, C. F.; CAMPOS, C. N. Terapia fotodinâmica associada ao tratamento endodôntico – revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo**, Brasil, v. 19, n.1, p. 115-120, 2014.

MAHMOUDI, H. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy: An effective alternative approach to control bacterial infections. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, Iran, v. 9, n. 3, p. 154-160, 2018.

MIRANDA, R. G.; COLOMBO, A. P. V. Clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy on primary endodontic infections: a 6-month randomized clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, Brazil, v. 22, n. 1, p. 1751-1761, 2017.

NIAVARZI, S. *et al.* Effect of ultrasonic activation on the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy: Evaluation of penetration depth of photosensitizer and elimination of

Enterococcus faecalis biofilms. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Iran, v. 27, n. 1, p. 362-366, 2019.

ROCHA, T. A. F.; MARTINS, J.D.; SANTOS, E.D. Infecções endodônticas persistentes: causas, diagnóstico e tratamento. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Brasil, v. 17, n. 1, p. 78-83, 2018.

SANTOS, C. M. D. C.; PIMENTA, C. A. D. M., NOBRE M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Brazil, v.15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SANTOS, D. A. *et al.* A novel technique of antimicrobial photodynamic therapy – aPDT using 1,9-dimethyl-methylene blue zinc chloride double salt-DMMB and polarized light on *Staphylococcus aureus*. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, Brazil, v. 200, n. 13, p. 111646, 2019.

SARDA, R. A. *et al.* Antimicrobial Efficacy of Photodynamic Therapy, Diode Laser, and Sodium Hypochlorite and Their Combinations on Endodontic Pathogens. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, India, v. 28, n. 1, p. 265-272, 2019.

SIDDIQUI, S. H.; AWAN, K. H.; JAVED, F. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* in infected root canals: a systematic literature review. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, United States of America v. 10, n. 4, p. 632-643, 2013.

SILVA, C. C. *et al.* Antimicrobial Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment: A Clinical and Molecular Microbiological Study. **Photochemistry and Photobiology**, Brazil, v. 20, n.1, p. 1-6, 2017.

SILVA, J. M. *et al.* Infecção endodôntica como fator de risco para manifestações sistêmicas: revisão da literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**, Brasil, v. 36, n. 4, p. 357-364, 2007.

SAMPAIO, L. S. *et al.* Influence of light intensity and irradiation mode on methylene blue, chlorin-e6 and curcumin-mediated photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Brazil, v. 31, n. 1, 2020.

SHRESTHA, A.; KISHEN, A. Antibacterial nanoparticles in endodontics: A review. **Journal of Endodontics**, Canada, v. 42, n. 10, p. 1417-1426, 2016.

SIQUEIRA, J. F. *et al.* Mechanical reduction of the bacterial population in the root canal by three instrumentation techniques. **Journal of Endodontics**, Brazil, v. 25, n. 5, p. 332-335, 1999.

SIQUEIRA, J. F.; RÔÇAS, I. N.; LOPES, H. P. **Treatment of endodontic infections**. 1ª ed. London: Quintessence, 2011.

SOARES, J. A. *et al.* Monitoring the effectiveness of photodynamic therapy with periodic renewal of the photosensitizer on intracanal *Enterococcus faecalis* biofilms. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Brazil, v. 13, n. 1, p. 123-127, 2016.

SOUZA, M. A. *et al.* Association of calcium hypochlorite, reciprocating instrumentation and photodynamic therapy: Antimicrobial analysis and effects on root dentin structure. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Brazil, v. 29, n. 1, p. 101625, 2020.

SOUZA, M.A. *et al.* Evaluation of antimicrobial activity of association of chlorhexidine to photosensitizer used in photodynamic therapy in root canals infected by *Enterococcus faecalis*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**. Brazil, v. 19, n.1, p. 170-174, 2017.

SPERANDIO, F. F.; HUANG, Y.; HAMBLIN, M. R. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Kill Gram-negative Bacteria. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, United States of America, v. 8, n. 2, p. 108-120, 2013.

POURHAJIBAGHER, M. *et al.* Dual wavelength irradiation antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green and metformin doped with nano-curcumin as an efficient adjunctive endodontic treatment modality. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Iran, v. 29, n.1, p. 101628, 2020.

POURHAJIBAGHER, M. *et al.* Exploring different photosensitizers to optimize elimination of planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis* from infected root canal during antimicrobial photodynamic therapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, Iran, v. 24, n. 1, p. 206-211, 2018.

TAVARES-DIAS, M. *et al.* *Perulernaea gamitanae* (Copepoda: Lernaeidae) parasitizing tambaqui (*Colossoma macropomum*) (Characidae) and the hybrids tambacu and tambatinga, cultured in northern Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Brazil, v. 63, n. 1, p. 988-995, 2011.

TORABINEJAD, M. **Endodontics: Principles and Practice**. 4ª ed. United States of America: Elsevier, 2010.

VITORIANO, E. **Terapia fotodinâmica antimicrobiana em endodontia não cirúrgica**. 1ª ed. Brasil: Guanabara Koogan, 2017.

WILSON, C. E. *et al.* Clonal diversity in biofilm formation by *Enterococcus faecalis* in response to environmental stress associated with endodontic irrigants and medicaments. **International endodontic journal**, Australia, v. 48, n. 3, p. 210-219, 2015.

YARED G. M.; DAGHER F. E. Influence of apical enlargement on bacterial infection during treatment of apical periodontitis. **Journal of Endodontics**, Liban, v. 20, n. 11, p. 535-537, 1994.

ZHANG, C.; DU, J.; PENG, Z. Correlation between *Enterococcus faecalis* and persistent intraradicular infection compared with primary intraradicular infection: A systematic review. **Journal of Endodontics**, China, v. 41, n. 8, p. 1207-1213, 2015.