

APLICABILIDADE DA TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA NA ESTOMATOLOGIA: ESTADO DA ARTE

APPLICABILITY OF ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN STOMATOLOGY: STATE OF THE ART

Jaiza Kênsuly Moura Pinheiro Carneiro *
Anildo Alves de Brito Júnior **
Ailton Pereira Gois ***
Júlia dos Santos Vianna Néri ****
Juliana Santos de Jesus Azevedo *****
Juliana Borges de Lima Dantas *****

Unitermos:

Terapia fotodinâmica;
Agentes fotossensibilizantes;
Manifestações orais.

RESUMO

Introdução: A Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDa) tem adquirido notoriedade por possuir ampla aplicabilidade e ser uma técnica minimamente invasiva. Esta terapia possui destaque na Estomatologia, pois tem capacidade de destruir e/ou inativar microrganismos o que possibilita seu vasto emprego. **Objetivo:** A presente revisão objetivou descrever a aplicabilidade dos métodos terapêuticos fotodinâmicos, como adjuvante no manejo de lesões em cavidade oral. **Material e métodos:** As publicações originais foram identificadas através de pesquisa nas bases *Medline*, *PubMed*, *SciELO* e *Lilacs*. Foram utilizados os descritores: “*Photodynamic Therapy-PDT*”, “*Oral manifestations*”, “*Photochemotherapy*” e “*Photosensitizing agents*”. Os artigos foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e um total de 40 trabalhos foram incluídos. **Resultados:** A TFDa consiste na associação de três fatores imprescindíveis: uma fonte de luz com comprimento de onda específico, um agente químico fotossensibilizador, ativado pela exposição à luz emitida através do Laser de Baixa Potência (LBP), e presença de oxigênio. A atuação concomitante do LBP na TFDa, possibilita a morte de microrganismos patogênicos, preservação de tecido sadio e indução subsequente do reparo tecidual. Na Estomatologia, há relatos de sucesso terapêutico em lesões de herpes labial, infecções fúngicas, osteonecrose dos maxilares e lesões ulceradas de diversas origens colonizadas por múltiplos microrganismos. **Considerações Finais:** Trata-se de uma ferramenta promissora para o tratamento de lesões em cavidade oral. Todavia, a escolha da conduta frente a essas condições requer embasamento científico. Desta maneira, mais estudos precisam ser realizados com o intuito de ampliar as descobertas sobre os efeitos da TFDa em lesões orais.

* Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgão e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA

** Mestrando do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde da Universidade Federal da Bahia - UFBA

*** Graduado em Odontologia pela Faculdade Adventista da Bahia

**** Mestre em Estomatologia. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia - UFBA

***** Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgão e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA.

***** Mestre em Estomatologia. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA. Professora da Faculdade Adventista da Bahia. Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Uniterms:

Photochemotherapy;
Photosensitizers;
Oral manifestations.

ABSTRACT

Introduction: Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is increasingly being recognized as a minimally invasive technique with widespread applicability. This modality destroys and/or inactivates microorganisms and is therefore popular in the clinical practice of Stomatology. **Purpose:** In this review, we describe the role of aPDT used as an adjuvant in the management of oral lesions. **Material and methods:** We searched the Medline, PubMed, SciELO, and LILACS databases for all original publications using the following keywords: "Photodynamic therapy," "Oral manifestations," "Photochemotherapy," and "Photosensitizing agents." Articles were evaluated based on inclusion and exclusion criteria, and we identified 40 studies. **Results:** aPDT comprises the following essential components: a light source of a specific wavelength, a chemical photosensitizer that is activated following exposure to light emitted by a low power laser (LPL), and availability of oxygen. LPL as a component of aPDT destroys pathogenic microorganisms, preserves healthy tissue, and subsequently promotes tissue repair. Studies have reported therapeutic success of this treatment in Stomatology for management of labial herpes lesions, fungal infections, jaw osteonecrosis, and ulcerated lesions (of various etiologies) colonized by multiple microorganisms. Therefore, aPDT may be feasible for the treatment of various oral lesions. **Final Considerations:** It is a promising tool for the treatment of lesions in the oral cavity. However, the choice of conduct in the face of these conditions requires scientific basis. In this way, more studies need to be carried out in order to expand the discoveries about the effects of PDT in oral lesions..

INTRODUÇÃO

As descobertas científicas da Terapia Fotodinâmica (TFD) iniciaram-se em meados do século XX, por meio do professor Herman Von Tappeiner¹ (1904), que utilizou o termo "ação fotodinâmica" para descrever interações entre substâncias químicas específicas, o oxigênio e a luz. Porém, o termo "Terapia Fotodinâmica" foi posteriormente introduzido pelo médico alemão Friedrich Meyer-Betz^{1,2} (1913).

Von Tappeiner, conduziu um dos primeiros experimentos clínicos realizados para testar a eficácia da TFD na dermatologia, através da aplicação tópica do corante eosina e exposição à luz para o tratamento de câncer de pele^{1,2}. Neste experimento, observou-se que as características fluorescentes do agente fotossensibilizador em lesões malignas auxiliaram na detecção do tumor e na ação antineoplásica¹. Desde então, as descobertas acerca da TFD, despertaram o interesse em outras áreas médicas, como ginecologia e urologia, até ser

estudado o emprego desta técnica na Odontologia^{1,2,3,4}.

A investigação aprofundada da aplicabilidade da TFD em microrganismos orais começou a partir da década de 1970, sob lesões de herpesvirus tipo-1 (HSV-1), que foram inativadas, e o curso da doença interrompido. Em 1990, Dobson e Wilson, utilizaram o laser de He-Ne (Hélio-Neônio), associado ao fotossensibilizador azul de metileno em bactérias do biofilme subgingival em pacientes com periodontite crônica^{1,3}. A conclusão do experimento foi que a combinação do laser e do corante, levou a uma redução bacteriana significativa. Estes achados clínicos proporcionaram novos estudos acerca da ação da TFD sob outros microrganismos orais³.

A Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDa) se baseia no acúmulo seletivo do fotossensibilizador nas células-alvo e são

irradiadas pela luz, com comprimento de onda específico, que é emitida através do Laser de Baixa Potência (LBP) ou do Diodo Emissor de Luz (LED)^{4,5}. A reação da molécula do agente fotossensível com o oxigênio, levará a um estado mais excitado, com liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que provoca citotoxicidade ao microrganismo. Essa transferência de energia propicia um efeito fotoquímico, com inativação de vírus e destruição seletiva de bactérias e fungos⁴. Os protocolos fotodinâmicos são indolores e a simplicidade de execução, permite amplo uso clínico⁵⁻⁷.

Na Odontologia, essa técnica vem sendo empregada no tratamento do herpes labial, manejo clínico da osteonecrose dos maxilares, líquen plano oral, lesões com potencial de malignidade, infecções de diversas naturezas, além de algumas lesões inflamatórias^{5,7}.

Tendo em vista os conceitos acima mencionados acerca do interesse por terapias alternativas no ramo da Estomatologia, no que se refere ao tratamento de lesões orais, e que a TFD tem se tornado promissora devido ao seu potencial efeito antimicrobiano e, de forma secundária, atua no reparo tecidual, o presente trabalho visa, por meio de uma revisão crítica da literatura, descrever a aplicabilidade dos métodos terapêuticos fotodinâmicos, como adjuvante no manejo de lesões em cavidade oral.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia definida para o presente estudo foi uma revisão crítica da literatura, de caráter exploratório, baseada em pesquisa de artigos realizada nas bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), PubMed, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências (Lilacs). Realizou-se um levantamento acerca da temática proposta através de busca eletrônica entre o período de maio a setembro de 2021. A seleção dos artigos

foi feita com base nos títulos que abordaram a TFDa voltada para o tratamento de lesões orais colonizadas por microrganismos, como também aqueles que evidenciaram as lesões e descrevem o mecanismo de ação da TFDa. O cruzamento de descritores DeCS/MeSH utilizados na busca da literatura científica através da aplicação dos operadores booleanos AND/OR, foi: “*Photochemotherapy*”, “*Oral Manifestations*” e “*Photosensitizing Agents*”. Utilizou-se também os termos livres “*Photodynamic Therapy-PDT*”, “*Low Level Laser Therapy - LLLT*”, “*PDT and Oral Disease*”, “*PDT in herpes labialis*”, “*PDT in the treatment of oral lesions*”, “*Antimicrobial Photodynamic Therapy*”, “*Methylene Blue*”, “*PDT in Osteonecrosis*”.

Os critérios de inclusão estabelecidos para o refinamento da busca foram: publicações realizadas nos últimos 10 anos; idiomas inglês e português; revisões da literatura, revisões sistemáticas e meta-análise, estudos experimentais *in vitro*, ensaios clínicos randomizados e relato de casos clínicos, além de artigos com textos completos que abordaram a aplicabilidade da TFDa em lesões orais. Já os critérios de exclusão foram: artigos que não disponibilizaram os resumos nas respectivas plataformas de busca, periódicos duplicados, estudos experimentais em animais, monografias, dissertações e teses. Inicialmente, foi feita a leitura prévia dos títulos e resumos, e após seleção inicial, os textos foram lidos na íntegra. A estrutura teórica foi baseada e fundamentada em títulos que abordaram a aplicabilidade da TFDa em lesões orais e seu potencial terapêutico, bem como as propriedades gerais desta técnica e seu mecanismo de ação sob microrganismos patogênicos. Deste modo, a verificação acerca da temática proposta foi estabelecida por uma amostra inicial de 333 artigos. Após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, 293 estudos foram removidos, totalizando 39 artigos utilizados para a presente revisão e 1 livro que aborda as aplicações e fundamentos da TFD na Odontologia. Os estudos obtidos em cada base de dados foram descritos, respectivamente, no Quadro 1.

Quadro 1: Cruzamentos dos descritores DeCS/MeSH e a quantidade de estudos encontrados nas bases de dados.

BASES DE DADOS	CRUZAMENTO	AMOSTRA IDENTIFICADA	EXCLUÍDOS	AMOSTRA FINAL
SCIELO	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana e PDT	15	13	02
MEDLINE	PDT AND oral disease OR oral manifestations AND	38	34	04
LILACS	PDT AND oral manifestations AND photochemotherapy	20	16	04
PUBMED	PDT AND Dentistry AND photochemotherapy AND Photosensitizing Agents	261	231	30
TOTAL	—	333	293	39

Fonte: autoria própria, 2021.

REVISÃO DE LITERATURA

Mecanismo de ação da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDa)

O princípio de ação da TFDa baseia-se na combinação de três compostos específicos: uma molécula não tóxica, denominada de agente fotossensibilizador, uma fonte de luz com espectro apropriado para a excitação do corante e oxigênio molecular⁸⁻¹⁰. O composto fotossensibilizador quando exposto à luz emitida pelo LBP ou LED, reage com oxigênio, com geração de EROs, que inclui o oxigênio singleto, o que acarreta em citotoxicidade microbiana^{2,8,10}.

O mecanismo fototóxico envolve a formação de um estado tripleto excitado após a absorção de luz, que irá promover fotoreações (Tipo 1) ou processos de transferência de energia (Tipo 2). As reações de transferência de elétrons do Tipo 1 geralmente levam à formação de radicais, como superóxido ou radicais hidroxila, enquanto a transferência de energia do Tipo 2 produz oxigênio singleto citotóxico⁹⁻¹¹. Devido às altas reatividades e curtos tempos de vida das moléculas oxidantes, é esperado que as estruturas dos microrganismos, em estreita afinidade com o corante fotossensibilizador ativado sejam afetadas¹⁰⁻¹².

As EROs podem modificar as estruturas da membrana plasmática ou até mesmo danificar

os ácidos nucléicos, o que pode culminar na morte dos microrganismos^{11,12}. A causa da morte celular pode ser exemplificada através de vários mecanismos, dentre eles a peroxidação de lipídios, inibição de sistemas enzimáticos e aglutinação de proteínas, que são críticas para outros sistemas biológicos^{4,10-12}.

A eficácia da TFDa para diferentes microrganismos depende das características físico-químicas e da interação entre o tipo de corante fotossensibilizador, sua concentração, os parâmetros da energia luminosa aplicada e a classe de microrganismos presentes, que juntos determinam a ação efetiva da terapia^{8,10,12}. Parâmetros importantes para a eficácia dessa interação, incluem: solubilidade relativa em água e lipídios, constante ionização e seletividade do corante, além de outros componentes mais específicos, como os fatores físicos com propriedade de absorção dos fótons, taxa de fluência da luz, transferência de energia, eficiência na formação do estado tripleto excitado e produção de oxigênio¹⁰.

Tipos de Corantes na TFDa

Por alguns anos, muitos corantes passaram a ser investigados para o uso na TFDa². Os agentes fotossensibilizadores de primeira geração, eram voltados para a terapia antineoplásica, a exemplo das porfirinas e hematoporfirinas. Desde então, outros agentes passaram a ser investigados, com o surgimento da segunda geração de fotossensibilizadores, como ácido 5-aminolevulínico (ALA), fenotiazinas, ftalocianinas, clorinas e bacterioclorinas. Os derivados fenotiazínicos se destacam pela utilização como agentes antimicrobianos^{2,3,5,12,13,15}.

Os primeiros experimentos da TFDa foram realizados com o auxílio do corante acridina por Oscar Raab, em 1900, em protozoários da espécie *Paramecium caudatum*, os quais foram tratados com o agente fotossensibilizador e, em seguida, irradiados com uma fonte de luz. Esse fenômeno desencadeou o consumo de oxigênio e o efeito tóxico levou à morte dos protozoários^{3,4}.

As pesquisas com a TFDa se concentraram nas porfirinas, agentes com

estrutura química heterocíclica, semelhante à clorofila e à hemoglobina. Muitos corantes passaram a ser testados posteriormente, contudo, a utilização de azuis fenotiazínicos, principalmente o Azul de Toluidina e o Azul de Metileno, têm demonstrado resultados promissores na ação antimicrobiana em cavidade oral^{3,4,12}.

O Azul de Toluidina, é um corante metacromático, acidófilo que absorve luz em comprimento de onda a 596 nm - 630 nm, possui afinidade por ácidos nucleicos. Apresenta indicação como método auxiliar na realização de biópsias incisionais em cavidade oral, podendo corar regiões em que apresentam algum grau de displasia epitelial, delimitando sua extensão antes da excisão subsequente^{13,14}.

O primeiro corante fenotiazínico, Azul de Metileno (AM), foi desenvolvido por Heinrich Caro na década de 1870, Cieplik et al.² (2018). Trata-se de um fotossensibilizador aromático heterocíclico e solúvel em álcool ou água. Apresenta uma excelente penetração na membrana celular devido a capacidade de seu anel de benzeno se concentrar nas mitocôndrias, lisossomos e DNA de fita dupla. As propriedades fotoquímicas do AM produzem um bom rendimento quântico e hidrofobicidade, além de possuir baixo custo-efetivo^{8,12-14}.

Dentre os agentes fotossensibilizadores experimentados, o AM demonstrou forte absorção em espectro vermelho (600nm - 680 nm), o que é vantajoso para sua aplicação como corante na TFDa, pois apresenta características ideais como fácil solubilidade nos tecidos, eficiência na produção de espécies reativas de oxigênio, estabilidade biológica e eficiência fotoquímica, capaz de absorver comprimentos de onda mais longos, seletividade pelas células-alvo e mínimo efeito circunvizinho¹¹⁻¹³.

A seletividade do AM para células microbianas, ocorre por meio da interação eletrostática entre as cargas positivas do agente fotossensibilizador e cargas negativas da superfície externa da célula microbiana^{10,12}. Geralmente, o sítio primário de ação do AM

acontece na membrana externa (em bactérias Gram-negativas) e membrana plasmática das bactérias Gram-positivas e dos fungos¹⁰⁻¹².

A ação do corante envolve alteração em lipídios e/ou lipopolissacarídeos em bactérias Gram-negativas, inativação de enzimas e proteínas essenciais presentes na membrana plasmática, culminando em morte microbiana¹²⁻¹⁴. Em células bacterianas, o sítio principal de ação corresponde ao DNA da bactéria, porém os corantes fenotiazínicos exibem amplos sítios de ação em uma mesma célula, podendo apresentar atividade em sítios distintos de outros microrganismos como vírus e fungos¹⁰⁻¹⁴.

TFDa em lesões orais

Herpes Simples (HSV-1)

O vírus do herpes simples pertence à família *herpetoviridae*, a qual abriga dois subtipos: tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2)¹⁵⁻¹⁷. O HSV-1 dissemina-se de forma predominante pela saliva infectada ou através de lesões periorais ativas, em fase de vesícula, o que acomete regiões facial, oral e ocular, sendo o precursor do herpes labial. O HSV-2 é transmitido sexualmente e se adapta melhor às regiões genitais, ocasionando o herpes genital¹⁵⁻¹⁸

Uma vez que a infecção primária pelo HSV-1 é estabelecida, devido a um estado de imunidade enfraquecida, o vírus se multiplica rapidamente no local da infecção e, em seguida, migra para os gânglios sensitivos associados, onde o vírus irá permanecer em estado de latência, aguardando um estímulo para iniciar a replicação viral¹⁶⁻¹⁸. Os estímulos incluem: estresse, radiação ultravioleta e comprometimento do sistema imunológico¹⁸⁻²⁰. A região para latência do HSV-1 consiste no gânglio do nervo trigêmeo, o qual utiliza os axônios dos neurônios sensitivos para se deslocar e atingir as regiões de pele ou mucosa periférica¹⁹⁻²². Cerca de 40% dos indivíduos soropositivos para HSV-1 são suscetíveis à reativação do vírus e os estágios de lesão labial recorrente são avaliados da seguinte forma: (1) prodrômico (sintomas como coceira, dor, formigamento e nenhuma evidência física de doença); (2) eritema; (3) fase de vesícula, que se rompem e liberam exudato com conteúdo viral; (4) fase de crosta e cicatrização¹⁹⁻²³.

A terapêutica convencional para o HSV-1 consiste na aplicação medicamentosa de antivirais, com destaque para o Aciclovir (ACV),

que atua na interrupção da multiplicação viral^{18,19,21,22,24}. No entanto, o uso contínuo desse medicamento aumenta a possibilidade de desenvolver cepas virais resistentes a medicamentos²¹. Devido ao amplo relato na literatura da resistência viral ao ACV, o desenvolvimento de novas terapêuticas para o combate da infecção por HSV-1 vem sendo amplamente utilizadas, a exemplo da TFDa¹⁸⁻²⁵.

A literatura demonstra que as viroses de membrana perdem sua infecciosidade após o tratamento com o agente fotossensibilizador e irradiação com comprimento de luz vermelha, o que demonstra o uso potencial da TFDa no manejo de infecções virais²³⁻²⁵. Os principais alvos desta terapia são estruturas virais externas, tais como: proteínas do capsídeo, envelope lipídico e ácidos nucleicos, ocasionando dano oxidativo ao DNA viral, inativando sua replicação^{20,22-24,25}. As vantagens da TFDa para o tratamento do herpes labial é a especificidade da técnica, além de ser assintomática, de fácil acesso e com mínimos efeitos colaterais^{16,17,25,26}. Paralelo a isso, a ação do laser em específico, acelera o processo de cicatrização e diminui a frequência das lesões^{16,24,25,26}.

De acordo com alguns ensaios clínicos revisados que demonstraram efeito positivo do uso da TFDa em lesões herpéticas labiais, o protocolo consiste no primeiro momento, na perfuração das vesículas com uma agulha estéril extra-fina e absorção do conteúdo vesicular com uma gaze estéril; em seguida, aplicação tópica com haste flexível embebida em uma solução corante, com destaque para o AM a 0,01% por cinco minutos, como tempo de pré-irradiação; irradiação sobre a lesão com LBP no comprimento de onda vermelho^{18,19,25}. Além do uso da TFDa em lesões de herpes ter demonstrado ser uma técnica eficaz e segura, promove a descontaminação local, o que irá reduzir o risco de propagação, melhorar a cicatrização e diminuir o desconforto do paciente¹⁶⁻²⁴.

Osteonecrose dos Maxilares

A osteonecrose (ON) de mandíbula e maxila pode ser induzida por radioterapia, infecções e fármacos que agem no metabolismo ósseo, como agentes antirreabsortivos e

antiangiogênicos²⁷⁻³⁰. Modalidades terapêuticas menos invasivas têm adquirido espaço no manejo clínico da ON, a exemplo da laserterapia associada à TFDa²⁸. Essas opções de tratamento disponíveis são complementares à sua fisiopatologia complexa, portanto, a TFDa tem agregado resultados promissores no manejo da ON dos maxilares²⁷⁻²⁹.

No mecanismo de ação da TFDa a interação da luz com um fotossensibilizador e oxigênio presente, decorre na subsequente produção de EROs, culminado em redução microbiana o que proporciona a desinfecção das lesões de ON contaminadas^{28,29}. Dentre os benefícios adicionais, a ação do LBP na ON irá promover a cicatrização mais rápida das lesões por meio da bioestimulação da síntese de colágeno, aumento da proliferação de fibroblastos e condroblastos, estimulação da osteogênese, diferenciação de células ósseas e estimulação dos mecanismos de reparo ósseo, aumento do fluxo sanguíneo e estimulação da proliferação de células endoteliais^{27,28}. Esses eventos ocorrem por meio do estímulo ao citocromo C oxidase na cadeia respiratória mitocondrial²⁸⁻³¹. Como um fotorreceptor, este cromóforo induz ao aumento da energia celular, o que leva à resposta celular, com aumento da proliferação, migração, diferenciação e atividades celulares relevantes da atividade metabólica para a reparação tecidual²⁸. Além disso, otimiza a evolução clínica e o tempo de tratamento em comparação com os métodos convencionais³⁰⁻³².

A associação dessas terapias irá promover a eliminação dos microrganismos oportunistas, indução subsequente do reparo tecidual e redução da sintomatologia dolorosa associada²⁸⁻³². Somado a isto, é considerada uma técnica atraumática, que não causa resistência microbiana, independentemente do número de aplicações e com mínimos efeitos adversos, o que proporciona melhoria na qualidade de vida dos pacientes^{29,31}.

Estudos evidenciaram que o uso da TFDa proporcionou melhora significativa do quadro clínico de pacientes com ON medicamentosa e osteorradioneecrose, atuando como tratamento adjuvante promissor, sem contraindicação de associação com terapias já consagradas, como é o caso da cirurgia e da antibioticoterapia^{29,30,32}.

Em um estudo de relato de caso, avaliou-se o uso da TFDa em ON medicamentosa em uma paciente que fez uso de fármaco antirreabsortivo (ácido alendrônico 70mg/semana), durante 8 anos, para o tratamento de osteoporose. A lesão teve diagnóstico clínico de ON estágio 2, que é definido como osso necrótico exposto ou fístula, associado à infecção e presença de supuração, por um período de 2 meses. Utilizou-se um total de 37 aplicações de TFDa por um período de 12 meses, até a ausência de necrose óssea, controle da infecção, alívio da dor e reparo da mucosa oral. O protocolo adotado incluiu a aplicação tópica no local do AM a 0,01% por 3 minutos, seguida pela aplicação de LBP (Therapy XT®, DMC, São Carlos, SP, Brasil) no espectro vermelho (660 nm), potência de 100mW, 4 pontos de 4J e densidade de energia de 142J/cm² 27.

Candidíase Oral

A cavidade oral é colonizada por múltiplos microrganismos de diversas origens, dentre eles destaca-se a *Candida spp.*, principalmente a espécie *Candida albicans*, agente etiológico da candidíase oral³³. Para que a infecção fúngica se estabeleça, depende de desequilíbrios entre o aumento desses microrganismos, seu potencial de virulência e comprometimento do sistema de defesa do hospedeiro^{33,34}. Em indivíduos imunocomprometidos, no entanto, esses fungos podem invadir tecidos mais profundos e penetrar nos vasos sanguíneos, o que causa ameaça à vida devido ao quadro de candidemia instaurado³³⁻³⁵.

Os tratamentos convencionais para as infecções fúngicas incluem o uso de antifúngicos, a exemplo da nistatina, em casos mais brandos; derivados azólicos, como o cetoconazol e o fluconazol, indicados para quadros graves com envolvimento sistêmico^{34,35,37}. A crescente necessidade de uso prolongado desses medicamentos é acompanhada por um aumento correspondente na incidência de efeitos colaterais e resistência microbiana³⁶⁻³⁷. Portanto, a TFDa tem sido relatada como abordagem alternativa para esses antifúngicos, por não causar resistência e apresentar mínimos efeitos adversos³³⁻³⁷.

Na TFDa, a formação de EROs dependem da tríade: luz, agente fotossensibilizador e presença de oxigênio, que alteram a estrutura da parede e membrana da célula fúngica, com translocação adicional do

corante para a célula. Posteriormente, essas espécies produzidas provocam um desequilíbrio na homeostase celular, incluindo organelas citoplasmáticas e ácidos nucleicos, o que resulta em morte celular por apoptose, necrose ou autofagia³⁴⁻³⁷.

Em estudo recente de caráter experimental realizado com 18 pacientes diagnosticados com HIV/AIDS que apresentavam candidíase oral, o grupo experimental foi submetido à TFDa. De acordo com os resultados, apesar de não haver superioridade da TFDa combinada com LBP e AM a 0,01%, em relação ao grupo controle, em que se utilizou o antifúngico tópico nistatina, a maioria dos pacientes apresentou melhora clínica, com redução da gravidade das lesões de candidíase oral, quando reavaliados após 14 dias. Portanto, o emprego da TFDa pode desempenhar um papel adjuvante ao tratamento convencional, com redução da prevalência da infecção e de seu curso clínico, além de diminuir a resistência microbiana em relação aos antifúngicos^{36,37}.

De forma adicional, outro estudo evidenciou que o fluconazol não evitou a recorrência de candidíase oral quando os participantes foram reavaliados dentro de 30 dias, ao passo em que o grupo de pacientes que receberam TFDa, não demonstrou recorrência das lesões durante o mesmo período de reavaliação³⁷.

Um ensaio clínico randomizado, comparou a eficácia do antifúngico convencional nistatina e inativação fotodinâmica por meio da TFDa, em termos de prevalência de espécies de *Candida spp.* em casos de estomatite protética. Trinta e seis pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 18 em TFDa e 18 em nistatina. A irradiação foi realizada usando o laser de diodo, comprimento de onda 660 nm, densidade de energia 28 J/cm² e potência de 100mW. A aplicação de TFDa foi realizada duas vezes por semana, com intervalo de pelo menos 48 h entre as sessões durante quatro semanas. A suspensão oral de Nistatina 100.000 UI, foi empregada quatro vezes ao dia durante 15 dias. A presença de *Candida spp.* foi confirmada através da técnica de cultura microbiológica, em que realizou a contagem de colônias de *Candida* na superfície do palato e dentaduras, quantificadas como unidade formadora de colônia (UFC)/mL, identificando a prevalência de *Candida spp.* nos dois grupos. *Candida albicans* foi a espécie mais prevalente em ambas as próteses e

Quadro 2. Principais estudos em TFDa.

REFERÊNCIAS	TIPOS DE ESTUDOS	LESÕES	PROTOCOLO UTILIZADO	RESULTADOS
<i>Ramalho et al., 2015</i>	Relato de caso clínico	Herpes Labial (HSV-1) - fase de vesícula.	Rompimento das vesículas; azul de metileno 0,005% (mV) /5 min. Parâmetros: 660 nm; 100 mW, 120 J /cm ² ; 4,8 J / ponto; tempo: 2 min / ponto.	A TFDa reduziu dor, edema e o tempo da fase de vesícula.
<i>Ramalho et al., 2020</i>	Ensaio clínico randomizado – pacientes divididos aleatoriamente em 3 grupos (TFDa; aciclovir 5%; TFD + aciclovir).	-	Parâmetros TFDa: azul de metileno 0,005% /5min, (mV); 660 nm, 40 mW, 120 J/cm ² , 4.8 J. e 120 s por ponto. ACV: 5%, 5 vezes ao dia, intervalos de 4 h, suprimindo aplicação a noite.	Não houve diferença significativa no tempo de cicatrização e dor entre os grupos. A TFDa apresentou melhores resultados na redução do edema.
<i>Minamisako et al., 2016</i>	Relato de caso clínico	Osteonecrose dos Maxilares – induzida por medicação.	Parâmetros: azul de metileno 0,01% /3min; (λ660 nm) LBP (100mW, 4 pontos de 4 J, 40 s / ponto, 142 J / cm ²) + infravermelho (λ808 nm) LBP (100mW, 12 pontos de 4 J, 40 s / ponto, 142 J / cm ²); 37 sessões.	Observou-se controle da supuração e o reparo total da mucosa oral.
<i>Alrabiah et al., 2019</i>	Ensaio clínico randomizado – G1 (TFDa), G2 (nistatina).	Candidíase Oral: Estomatite protética.	Parâmetros TFDa: azul de metileno spray 450 µg/mL/10 min; laser de diodo(GaA1As); 660 nm, 100mW e 28 J / cm ² . Nistatina: suspensão oral de 100.000 UI, quatro vezes ao dia por 15 dias.	A TFDa foi tão eficaz quanto a nistatina na redução de <i>Candida spp</i> nas próteses e palatos.
<i>Maya et al., 2020</i>	Relato de caso clínico.	Lesões Traumáticas: úlceras em palato.	Parâmetros: azul de metileno 0.05% /5 min; laser de diodo (GaA1As); 660 nm, potência de 100mW; 0,94 cm ² ; 1J/ ponto – 4 pontos. 4 sessões de TFDa.	Redução da infecção nas lesões, rápida recuperação tecidual.

Fonte: autoria própria, 2021.

palatos dos pacientes durante o período do estudo. Os valores de UFC/mL obtidos do grupo da Nistatina e TFDa, não mostraram diferenças significativas. Para próteses e palatos, houve uma redução significativa na média de UFC/mL, observados no dia 15 em comparação com o dia zero em ambos os grupos. De acordo com os resultados foi possível concluir que a TFDa foi tão eficaz quanto a nistatina tópica para o tratamento da estomatite protética³⁸.

Lesões Traumáticas

De acordo com a literatura, outras lesões obtiveram resultados positivos com o emprego da TFDa, a exemplo de úlceras traumáticas em mucosa oral, que podem evoluir para lesões necróticas, em caso de higiene oral deficiente³⁹. Quando a defesa do corpo está comprometida, as lesões podem agir como via de entrada e colonização de microrganismos, e o uso de terapia medicamentosa é mandatório nesses casos⁴⁰. Contudo, o tempo de reparo cicatricial, a dor e a necessidade de uma resposta sistêmica do hospedeiro com o auxílio da metabolização, são questões que devem ser levadas em consideração no manejo dessas lesões^{39,40}.

Uma vez que o uso da terapêutica medicamentosa é capaz de causar efeitos adversos, métodos auxiliares, como fotobiomodulação a laser, tornam-se uma opção viável devido à redução da sintomatologia dolorosa e modulação do processo inflamatório, e quando associado à TFDa, promove a erradicação microbiana, o que facilita o processo de reparo tecidual^{39,40}.

Em estudo de relato de caso, avaliou-se a aplicação da TFDa em paciente pediátrico que fazia uso de aparelho ortodôntico expansor palatino, o qual desenvolveu ulcerações em região de palato duro devido ao trauma local, associada à presença de dor e sangramento excessivo. Para uso da TFDa, seguiu o protocolo de aplicação tópica do AM a 0,005% (Chimiolux, 5%, DMC®, São Carlos - SP, Brasil) durante 5 minutos, seguida pela irradiação com LBP (Thera Laser EC, DMC®, São Carlos - SP, Brasil) 660 nm, com aplicação pontual (1J de energia e 35 J/cm² de fluência). A TFDa foi repetida 4 vezes com intervalo de 48 horas e após 20 dias, a área não apresentava sinais de inflamação, com cicatrização completa das feridas⁴⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TFDa é uma modalidade promissora para o tratamento de doenças bucais, uma vez que apresenta características compatíveis com os sistemas do corpo humano, além de ser eficaz na erradicação de microrganismos de diversas origens, como bactérias, vírus e fungos, sem desenvolver resistência microbiana. A escolha sobre a conduta frente às condições alteradas em cavidade oral, requer embasamento científico associado às diversas tecnologias disponíveis no mercado. Por este motivo, mais estudos controlados precisam ser realizados com o intuito de ampliar as descobertas sobre os efeitos da TFDa em lesões orais e o seu exato mecanismo de ação, como também na obtenção de protocolos adequados por meio de resultados mais conclusivos na Estomatologia.

REFERÊNCIAS

1. Prazmo EJ, Kwaśny M, Łapiński M, Mielczarek A. Photodynamic Therapy as a Promising Method Used in the Treatment of Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25(4):799-807.
2. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2018 [Acesso em 2021 Jun]; 44(5):571-89. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1040841X.2018.1467876>.
3. Prates RA, Júnior AMY, Hashimoto MCE, Ribeiro MS. Terapia Fotodinâmica: Mecanismos e Aplicações. *In:* de Paula Eduardo C, Junior OC. *Fundamentos de Odontologia – Lasers em Odontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 36-42.
4. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother* 2018;106:1098-107.
5. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem Rec* 2017;(8):775-802.
6. de Paula Eduardo C, Silva MSB, Ramalho KM, Lee EMR, Aranha ACC. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. *Rev Assoc Paul Cir Dent* 2015;69(3):226-35.

7. Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Tegos GP, et al. Photoantimicrobials-are we afraid of the light? *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 [Acesso em Maio de 2021];17(2):e49-e55. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309916302687>.
8. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *In* Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic inactivation: a bright new technique to kill resistant microbes. *Curr Opin Microbiol* 2016;33:67-73.
9. Carrera ET, Dias HB, Corbi SCT, Marcantonio RAC, Bernardi ACA, Bagnato VS, et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser Phys* [Internet]. 2016 [Acesso em Ago de 2021];26(12):123001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151775>.
10. Felgenträger A, Maisch T, Dobler D, Späth A. Hydrogen bond acceptors and additional cationic charges in methylene blue derivatives: photophysics and antimicrobial efficiency. *Biomed Res Int* 2013;2013:482167.
11. Jesus VPS, Raniero L, Lemes GM, Bhattacharjee TT, Caetano Júnior PC, Castilho ML. Nanoparticles of methylene blue enhance photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2018;23:212-17.
12. Gollmer A, Felgenträger A, Bäuml W, Maisch T, Späth A. A novel set of symmetric methylene blue derivatives exhibits effective bacteria photokilling - a structure-response study. *Photochem Photobiol Sci* [Internet]. 2015 [Acesso em 2021];14(2):335-51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408481/>.
13. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J* [Internet]. 2016 [Acesso em 2021];473(4):347-64. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/293799473>.
14. Huang L, Dai T, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic inactivation and photodynamic therapy for infections. *Methods Mol Biol* 2010;635:155-73.
15. Monjo AL, Pringle ES, Thornbury M, Duguay BA, Monro SMA, Hetu M, et al. Photodynamic Inactivation of Herpes Simplex Viruses. *Viruses* [Internet]. 2018 [Acesso em 2021];29(10):532. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/201809.0125/v1>.
16. Ajmal M. Effectiveness of photodynamic therapy as an adjunct to topical antiviral therapy in the treatment of herpes labialis: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2021 [Acesso em 2021];34:102302. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894370/>.
17. Lotufo MA, Tempestini Horliana ACR, Santana T, de Queiroz AC, Gomes AO, Motta LJ, et al. Efficacy of photodynamic therapy on treatment of herpes labialis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2020 [Acesso em 2021];29:101536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648056/>.
18. Ramalho KM, Cunha SR, Gonçalves F, Escudeiro GS, Oliveira CS, Horliana ACRT, et al. Photodynamic therapy and Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis: A controlled randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2021 [Acesso em 2021];33:102093. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212267/>.
19. Ramalho KM, Rocha RG, Correa-Aranha AC, Cunha SR, Simões A, Campos L, et al. Treatment of herpes simplex labialis in macule and vesicle phases with photodynamic therapy. Report of two cases. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2015 [Acesso em 2021];12(2):321-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770054/>.
20. Osiecka BJ, Nockowski P, Kwiatkowski S, Szepietowski JC. Photodynamic Therapy with Red Light and 5-Aminolaevulinic Acid for Herpes Simplex Recurrence: Preliminary Results. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2017 [Acesso em 2020];97(10):1239-40. Disponível em: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2744>.
21. Latief MA, Chikama T, Ko JA, Kiuchi Y, Sakaguchi T, Obana A. Inactivation of acyclovir-sensitive and -resistant strains of herpes simplex virus type 1 in vitro by photodynamic antimicrobial chemotherapy. *Mol Vis* 2015;21:532-7.
22. Zverev VV, Makarov OV, Khashukoeva AZ, Svitich OA, Dobrokhotova YE, Markova EA, et al. In vitro studies of the antiherpetic effect of photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2016;31(5):849-55.
23. Jalilian FA. Effect of photodynamic therapy by 810 and 940 nm diode laser on Herpes Simplex Virus 1: An in vitro study.

- Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2019 [Acesso em 2020];25:87-91. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100018302643?via%3Dihub>
24. Sobotta L, Skupin-Mrugalska P, Mielcarek J, Goslinski T, Balzarini J. Photosensitizers mediated photodynamic inactivation against virus particles. *Mini Rev Med Chem* 2015;15(6):503-21.
 25. Marotti J, Sperandio FF, Fregnani ER, Aranha AC, de Freitas PM, de Paula Eduardo C. High-intensity laser and photodynamic therapy as a treatment for recurrent herpes labialis. *Photomed Laser Surg* 2010;28(3):439-44.
 26. de Paula Eduardo C, Aranha AC, Simões A, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Lasers Med Sci* 2014;29(4):1517-29.
 27. Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Mariela Rodríguez Cordeiro M, Grandó LJ. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach Case Rep Dent [Internet]. 2016 [Acesso em 2021]; 2016:6267406. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/crid/2016/6267406/>.
 28. Dantas JBL, Reis ANVJ. New Therapeutic Approaches to Osteoradionecrosis: Literature Review. *J Health Sci* [Internet]. 2019 [Acesso em 2020];21(2):2439. Disponível em: <https://revista.pgskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/6389>
 29. Poli PP, Souza FÁ, Ferrario S, Maiorana C. Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw following dentoalveolar surgery: A case series. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2019 [Acesso em 2021];27:117-23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31152878/>.
 30. Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath IBDS, Santos AMB, Simões A, Pereira KCR, et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci* [Internet]. 2018 [Acesso em 2020];26:20170172. Disponível em: <https://www.scielo.br/jjaos/a/TyM4ktMByH7TJdvjB5Ttj9y/?lang=en>.
 31. Tartaroti NC, Marques MM, Naclério-Homem MDG, Migliorati CA, Zindel Deboni MC. Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2020 [Acesso em 2021];29:101651. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31923636/>.
 32. Souza SLX, Lima MP, Júnior JAL, Dantas RVF, Neto REC. Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). *Salusvita* 2019; (38)4:1093-1105.
 33. Azizi A, Amirzadeh Z, Rezai M, Lawaf S, Rahimi A. Effect of photodynamic therapy with two photosensitizers on *Candida albicans*. *J Photochem Photobiol B* [Internet]. 2016 [Acesso em 2020];158:267-73. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1011134415301846>.
 34. Roomaney IA, Holmes HK, Engel MM. Treatment of oral fungal infections using photodynamic therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res* [Internet]. 2021 [Acesso em 2021];7(3):354-64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797857/>.
 35. Baltazar LM, Ray A, Santos DA, Cisalpino PS, Friedman AJ, Nosanchuk JD. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control fungal infections. *Front Microbiol* [Internet]. 2015 [Acesso em 2020];6:202. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00202/full>.
 36. Izoton CFG, Israel MS. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy on the treatment of oral candidiasis in people living with HIV/Aids. *Rev Fun Care* [Internet]. 2020 [Acesso em 2021];12:505-9. Disponível em: <http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/8598>.
 37. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EMS, Colombo AL, Bagnato VS, et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 [Acesso em 2020];18(10):E380-E388. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22731617/>.
 38. Alrabiah M, Alsahhaf A, Alofi RS, Al-Aali KA, Abduljabbar T, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: A randomized clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019;28:98-101.
 39. Maya R, Ladeira LLC, Maya JEP, Mail LMG, Bussadori SK, Paschoal MAB. The Combination of Antimicrobial Photodynamic Therapy and Photobiomodulation Therapy for the Treatment of Palatal Ulcers: A Case Report. *J Lasers Med Sci* [Internet]. 2020

[Acesso em 2021];11(2):228-33. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118493/>.

40. de Melo MCF, Silva de Macedo T, Biserra JA, Rodrigues KLC, Cruz M, Vidal AKL. The use of antimicrobial photodynamic therapy in oral injuries of a pediatric patient with myelodysplastic syndrome: case report. *Spec Care Dentist* [Internet]. 2018 [Acesso em 2020];38(2):95-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509314/>.

Endereço para correspondência

Juliana Borges de Lima Dantas
julianadantas.pos@bahiana.edu.br