

# Atividade Antimicrobiana dos Fotossensibilizadores com Terapia Fotodinâmica na Desinfeção Endodôntica Uma revisão sistemática integrativa

Vanesa Pereira Fernández

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 30 de agosto de 2021



•				_	•	
1	/anesa	Pere	ıra I	⊢⊵rn	an	<b>127</b>
	ullogu		пч		ull	uce

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Atividade Antimicrobiana dos Fotossensibilizadores com Terapia Fotodinâmica na Desinfeção integrativa Uma revisão sistemática integrativa

Trabalho realizado sob a Orientação de Mestre Célia Marques



# Declaração de Integridade

Eu, Vanesa Pereira Fernández, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.





"Nada neste mundo deve ser temidoapenas compreendido.					
Agora é o momento de compreender mais, para que possamos temer menos".					
-Marie Curie-					





Ao meu amor, por ser a minha maior motivação, a minha inspiração frente à adversidade, por ter sempre uma mão segura para me apoiar e acompanhar na aventura da vida.

Aos meus pais e irmão, pelo seu apoio incondicional e por me ensinarem a simplicidade da vida quotidiana.

Aos meus amigos, por estarem SEMPRE.

Ao meu binomio, pela sua força motivadora para continuar e por me fazerem rir quando eu queria chorar.

À minha orientadora, pela sua paciência e ajuda contínua, sempre da forma mais amável.





#### **RESUMO**

O controlo microbiológico é um dos desafios da terapia endodôntica convencional, é por isso, que a terapia fotodinâmica (PDT) tem vindo a ser estudada devido à sua capacidade antimicrobiana, apresentando-se como alternativa prometedora aos protocolos convencionais de irrigação do tratamento endodôntico. O objectivo deste estudo foi avaliar através da revisão da literatura científica a aplicação da PDT, os diferentes fotossensibilizadores utilizados e a sua eficácia na redução bacteriana durante o tratamento endodôntico. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PUBMED usando a combinação das palavras-chave "endodontic disinfection", "photodynamic therapy". "photosensitizers agents", "indocyanine green" e "curcumin". Os artigos incluidos nas pesquisas foram artigos escritos em inglês e espanhol, ensaios clínicos randomizados, clinical trial e estudos in vivo e in vitro num período temporal dos últimos dez anos. Estes estudos demonstraram que a Terapia Fotodinâmica e sua ação antimicrobiana é uma prometedora modalidade de tratamento coadjuvante nos casos de infecções orais e microrganismos resistentes, apresentando várias vantagens. No entanto, a sua taxa de sucesso depende de vários factores tais como o tipo de fotossensibilizador, a sua concentração, o tempo de irradiação ou a ponta de difusão utilizada, entre outros.

Palavras-chave: "Endodontic disinfection", "Photodynamic therapy", "Photosensitizers agents", "Indocyanine green" e "Curcumin".



#### **ABSTRACT**

Microbiological control is one of the challenges of conventional endodontic therapy and that is why photodynamic therapy (PDT) has been studied due to its antimicrobial capacity, presenting itself as a promising alternative to conventional irrigation protocols for endodontic treatment. The aim of this study was to evaluate through a review of the scientific literature the application of PDT, the different photosensitizers used, and their effectiveness in reducing bacteria during endodontic treatment. A literature search was performed in PUBMED using the combination of the keywords "endodontic disinfection". "photodynamic therapy", "photosensitizers agents", "indocyanine green" and "curcumin". The articles included in the search were articles written in english and spanish, randomized clinical trials, clinical trial and in vivo and in vitro studies in a time period of the last ten years. These studies showed that photodynamic therapy and its antimicrobial action is a promising modality of coadjuvant treatment in cases of oral infections and resistant microorganisms, presenting several advantages. However, its success rate depends on several factors such as the type of photosensitizer, its concentration, irradiation time or the diffusion tip used, among others.

Keywords: "Endodontic disinfection", "Photodynamic therapy", "Photosensitizers agents", "Indocyanine green" and "Curcumin".



# **INDICE GERAL**

1.	INTRODUÇÃO1					
2.	OBJETIVOS2					
3.	MATERIAIS E MÉTODOS2					
4.	RESULTADOS3					
5.	DISCUSSÃO5					
	5.1. Terapia Fotodinâmica (PDT), Perspetiva histórica5					
	5.2. Terapia Fotodinâmica na desinfeção endodôntica6					
	5.3. Fotos	senbilizadores (PS) usados na irrigação endodontica8				
	5.3.1.	Azul de metileno8				
	5.3.2.	Azul de toluidina11				
	5.3.3.	Verde de indocianina13				
	5.3.4.	<u>Curcumina</u> 13				
	5.3.5.	Cloruro de fenotiazina14				
	5.3.6.	<u>C-Ficocianina</u> 15				
	5.3.7.	Derivados da Clorofila, clorina y éster metílico15				
	5.3.8.	Nanopartículas15				
6.	CONCLUS	SÃO17				
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS19					
8.	ANEXOS25					
ĺΝ	DICE DE FI	GURAS				
Fig	gura 1. Flux	ograma da estratégia de pesquisa usada neste estudo25				
Fig	gura 2. Des	crição de um caso clínico26				
Fig	gura 3. Des	enho do mecanismo da Terapia Fotodinâmica27				
ĺΝ	DICE DE T	ABELAS				
Та	bela 1. Dac	los relevantes recolhidos de estudos28				
Tabela 2. Fotossensibilizadores comumente estudados e suas propiedades						
fot	fotodinâmicas34					



# LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

NaOCI Hipoclorito de Sódio

PDT Terapia Fotodinâmica

PS Fotossensibilizador

ROS Espécies de oxigénio altamente reactivas

MB Azul de metileno

TBO Azul de toluidina

ICG Verde de indocianina

LED Luz emissor de Diodo

AgPN Nanopartículas de prata

N-Cur Nanopartículas de curcumina

Met Metformina

EDTA Ácido etilendiaminotetraacético

UFC Unidades formadoras de colónias

PLGA Poli (ácido láctico-coglicólico)

PCR Reacção em cadeia da polimerase

Ca(OH)2 Hidróxido de Calcio

MOFs Estruturas organometálicas

Al Alumínio

Fe Ferro

CUR Curcumina

TAP Pasta Triantibiótica

C-P C-Ficocianina

rGO Óxido de grafeno reduzido



# 1. INTRODUÇÃO

O tratamento endodôntico tem como objetivo a limpeza e desinfeção do sistema de canais radiculares e a sua taxa de sucesso depende da redução do número de microrganismos existentes, onde as bactérias são a principal causa etiológica das lesões pulpares e periapicais. (1,2,3) Isso é alcançado através da preparação químico-mecânica e a posterior obturação, onde a irrigação assume um papel primordial pela ação antimicrobiana dos irrigantes. (4)

O agente irrigante antimicrobiano, por excelência, usado hoje em dia é o hipoclorito de sódio (NaOCI). Porém, nem sempre é alcançado o sucesso desejado, devido à complexa e variada anatomia do canal radicular, principalmente no terço apical que apresenta barreiras que impedem a penetração do irrigante em toda a sua extensão. (5-10) Este irrigante tem como principal vantagem a eficácia bactericida, mas uma das grandes desvantagens é a sua elevada toxicidade que quando em contacto com os tecidos periapicais pode provocar necrose e ulcerações dos tecidos circundantes. (3,4)

Atualmente, a terapia fotodinâmica (PDT) tem vindo a ser estudada devido à sua capacidade antimicrobiana e múltiplos mecanismos de ação de amplo espectro, apresentando-se como alternativa aos protocolos convencionais de irrigação do tratamento endodôntico.

Esta terapia consiste na ativação de um fotossensibilizador (PS) não tóxico por exposição à luz de um comprimento de onda específico utilizando um laser de baixa potência. O fotossensibilizador ativado reage com o oxigénio presente no ambiente e sofre a transição de um baixo nível de energia para um de energia superior "estado triplete" para produzir espécies de oxigénio altamente reativas (ROS). Os ROS por sua vez provocam a oxidação dos componentes da parede celular da bactéria resultando na sua morte. (4,11-14).

Os três elementos cruciais para a aplicação da PDT são a luz, oxigénio e um fotossensibilizador que, idealmente, deve caracterizar-se por um elevado grau de pureza química não tóxica, estabilidade à temperatura ambiente, alta



reatividade fotoquímica, fotossensibilidade na presença de um comprimento de onda específico, solubilidade e fácil disponibilidade. (3,15)

Existem vários tipos de fotossensibilizadores, desde os corantes sintéticos, as estruturas tetrapirrole, compostos naturais e até mesmo nanopartículas dos diferentes tipos de fotossensibilizadores. (2)

Este trabalho tem como objetivo, elaborar uma revisão sistemática integrativa sobre os compostos mais utilizados como fotossensibilizadores e a sua eficácia antimicrobiana na irrigação endodôntica em associação com a PDT.

A hipótese do trabalho é de que a terapia fotodinámica será uma mais valia na desinfeção endodóntica.

#### 2. OBJETIVOS

- Realizar uma revisão sistemática integrativa sobre a actividade antimicrobiana dos fotossensibilizadores com Terapia Fotodinâmica na desinfeção endodôntica.
- Descrever e avaliar o efeito antimicrobiano de diferentes fotossensibilizadores utilizados na desinfecção endodôntica.

#### 3. MATERIAIS e MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na PUBMED (via National Library of Medicine) usando a seguinte combinação de palavras-chave: "Endodontic disinfection" AND "Photodynamic therapy" AND "Photosensitizers agents" OR "Indocyanine green" OR "Curcumin". Os critérios de inclusão usados nas pesquisas foram: artigos escritos em inglês e espanhol, ensaios clínicos randomizados, clinical trial e estudos in vivo e in vitro num período temporal dos últimos dez anos.

O total de artigos foi compilado para cada combinação de palavras-chave e, portanto, foram removidos os duplicados usando a aplicação de citações Mendeley.



Uma avaliação preliminar dos resumos foi realizada para estabelecer se os artigos atendiam ao objetivo do estudo. Os artigos selecionados foram lidos e avaliados de forma individual tendo em conta o objetivo deste estudo.

Na seleção dos artigos para esta revisão foi dada relevância ao nome dos autores, ao ano de publicação, o tipo de estudo, o objetivo, os agentes patogénicos estudados, o fotossensibilizador usado e o tipo de luz utilizado.

#### 4. RESULTADOS

A pesquisa na literatura identificou um total de 248 artigos no PubMed, conforme mostrado na Figura 1. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, 3 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Os 55 estudos restantes potencialmente relevantes foram avaliados. Desses estudos, 24 foram excluídos por não fornecerem dados abrangentes para o objeto do presente trabalho. Assim, 31 estudos foram incluídos na presente revisão.

Dos 31 estudos selecionados, 12 investigaram o efeito da terapia fotodinâmica utilizando como fotossensibilizador o Azul de metileno (MB), 8 artigos usaram como fotossensibilizador o Azul de toluidina (TBO), 1 artigo abordou o Verde de indocianina (ICG), 3 artigos utilizaram a Curcumina (Cur). A Clorofila, o Cloruro de Fenotiazina e a C- Ficocianina são estudados em 1 artigo cada, e os restantes artigos abordam o uso de diferentes fotossensibilizadores encorporados em diferentes nanopartículas.

A maior parte dos estudos clínicos pesquisados, avaliam o efeito antimicrobiano do fotossensibilizador utilizado e PDT no *Enterococcus faecalis* e o Laser de Díodo como luz aplicada e o resto dos estudos utilizam Luz Led.

Os principais resultados dos estudos avaliados são descritos da seguinte forma:

 A activação ultrassónica foi ineficaz para melhorar as propiedades antibacterianas da Curcumina, a maior redução da carga bacteriana foi produzida por ativação ultrassónica do NaOCI. (16)



- A combinação de nanopartículas de prata (AgPN) com PDT mediada por ICG mostrou melhores resultados na reducção bacteriana do que a PDT, a irrigação com NaOCI e AgNP de forma isolada. (10)
- O uso do Láser de diodo de alta ou baixa potência não teve diferenças significativas na redução da carga bacteriana. (17)
- A combinação de PDT e activação ultrassónica do fotosensibilizador mostrou valores de contaminação média mais baixas. (9) A profundidade de penetração do PS é maior quando ativado com ultrassons 20 segundos antes da PDT, mas não teve diferenças significativas quando comparada com a irrigação por NaOCI a 5.25% na redução da carga bacteriana. (18)
- A Curcumina apresentou uma redução significativamente maior da carga bacteriana quando colocada no canal radicular 5 minutos antes da emissão da luz e depois irradiada outros 5 minutos com luz. (8)
- A produção de especies reativas de oxigénio (ROS) foi inversamente proporcional à concentração do fotossensibilizador, Azul de Metileno.
   Quando se utilizam elevadas concentrações do fotossensibilizador limitase a penetração da luz em profundidade. (19)
- A irradiação de dupla longitude de onda na PDT (Led/Láser de Diodo ou Láser de Diodo/Led) mostrou actividade inibitoria significativamente maior contra *Enterococcus Faecalis* do que NaOCI a 2,5%, usando Nanopartículas de curcumina, Verde de indocianina, Metformina e Nanopartículas de curcumina conjugadas com Verde de indocianina-Metformina (N-Cur@ICG-Met). (20)
- Dois ciclos de PDT com uma irradiação de 2 minutos cada ciclo com um intervalo de 2 minutos foram significativamente mais eficientes que somente um. (21)
- Um fotossensibilizador à base de Clorofila mostrou melhor efeito antimicrobiano em relação à viabilidade de células microbianas comparativamente a fotossensibilizadores como Rosa bengala, Porfirina e Azul de metileno. Além disso, mostrou maior biocompatibilidade e menor toxicidade. (22)
- O fotossensibilizador que apresentou maior eficácia antimicrobiana e antibiofilme foi a Curcumina, seguida do Verde de Indocianina, Azul de



Toluidina e por último o Azul de Metileno que é o PS mais usado nos estudos clínicos avaliados. (23)

 A desinfecção endodôntica químico-mecânica em associação com a PDT mostrou melhores resultados bactericidas em relação à irrigação com NaOCI (2.5%, 3% e 6%) isoladamente. (7,13,24-29)

# 5. DISCUSSÃO

#### 5.1. Terapia Fotodinâmica (PDT), perspetiva histórica.

Os antigos egípcios já utilizavam a fototerapia para tratar algumas doenças de pele com ervas e luz solar. Em 1900, Oskar Raab, estudante de medicina, foi o primeiro a observar que corantes como a acridina associada à luz podiam matar a paramecia. No entanto, a aplicação isolada de acridina sem exposição à luz foi ineficaz. Em anos posteriores foi Von Tappeiner quem cunhou o termo "acção fotodinâmica" e atestou que a presença de oxigénio é essencial neste processo. (30)

A terapia fotodinâmica (PDT) foi desenvolvida como uma terapia do cancro baseada no conceito de que um agente fotossensibilizador não tóxico, pode preferencialmente ligar-se aos tecidos pré-malignos e malignos e subsequentemente ser activado pela luz de comprimento de onda apropriado, gerando assim oxigénio singlete e radicais livres que são citotóxicos para as células do tecido alvo. (7)

A PDT envolve três elementos: uma fonte de luz específica, um fotossensibilizador e o oxigénio presente para promover a morte celular. O primeiro passo nestas reacções é a absorção da luz por um fotossensibilizador (PS) para produzir um estado de excitação. Na presença de oxigénio, podem ocorrer duas reacções concorrentes do fotossensibilizador excitado. Estes processos são chamados de reacções de tipo I e tipo II.

Na reacção de tipo I, há uma troca de electrões entre o PS, num estado triplete excitado, e os componentes do sistema, gerando iões radicais que reagem com oxigénio, a cascata de reacções iniciadas leva ao stress oxidativo resultando na destruição celular. Na reacção de tipo II, ocorre a transferência de energia do



PS, em estado triplete, e a geração de oxigénio singlete, altamente citotóxico. Estes dois mecanismos dependem da presença de oxigénio e da concentração do PS.

O efeito da PDT depende do tipo de PS utilizado e o local onde é aplicado, podendo resultar (segundo estes fatores) em apoptose, necrose e autofagia. O dano nas mitocôndrias pode levar à apoptose, à destruição da membrana celular e a perda de integridade podem induzir a necrose, e os danos nos lisossomas ou no retículo endoplasmático podem levar à autofagia. Nas bactérias a PDT atua a nível das macromoléculas bacterianas (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos) levando à sua destruição e consequentemente à morte bacteriana. (2,15,30) (Figura 3)

## 5.2. Terapia Fotodinâmica na desinfeção endodôntica.

Ao longo dos anos, foram propostas diferentes soluções de irrigação para reduzir a infecção nos tecidos periapicais e para desinfectar os canais radiculares. Destas soluções, o NaOCI é o irrigante mais utilizado devido ao seu amplo espectro antibacteriano e à sua elevada capacidade de dissolver resíduos orgânicos de tecidos. Para optimizar os resultados antibacterianos do NaOCI, a literatura fala de irrigação activada por ultra-sons que, através da transmissão acústica, aumenta os efeitos da solução irrigadora. O NaOCI pode difundir-se pelo canal e alcançar áreas onde o desbridamento mecânico falhou. (3) Este irrigante pode ser utilizado em concentrações variáveis de 0,5 a 5%. Em baixas concentrações (0,5-1%), dissolve principalmente tecido necrótico, enquanto que em concentrações mais elevadas, as suas propriedades antibacterianas aumentam no entanto, também a sua toxicidade aumenta. Por esta razão, os investigadores têm procurado há muito tempo sistemas alternativos de desinfecção dos canais radiculares. (17,18)

Nas últimas décadas, a endodontia evoluiu substancialmente com o desenvolvimento de novas tecnologias e materiais, a terapia fotodinâmica aparece como uma nova terapia, complementar ao tratamento endodôntico, na tentativa de eliminar microorganismos persistentes ao preparo químico-mecânico. (31)



A fonte de luz utilizada na PDT deve ter um comprimento de onda específico, portanto, este sistema de luz deve ser escolhido de acordo com o PS seleccionado. Laser de baixa potência e LED são as fontes de irradiação mais frequentemente utilizadas com a PDT nos tratamentos endodônticos para a redução microbiana. O laser tem características tais como monocromaticidade, colimação e coerência em oposição à monocromaticidade do LED. A principal diferença em termos da sua acção é que o laser é mais localizado e mais profundo em comparação com o LED, que atua sobre uma área maior e mais superficial. A amplificação da luz por radiação luminosa pode ser dirigida através de uma fibra óptica que irá distribuir a luz no sistema de canais radiculares uniformemente até ao terço apical, melhorando assim a eficácia da PDT. (2,3)

Os microrganismos mais frequentemente encontrados nas infecções radiculares são *E. Faecalis*, um coco gram-positivo, e *C. Albicans*, um fungo. Em geral, as bactérias gram-positivas são mais susceptíveis à acção da PDT por serem compostas por uma membrana porosa que permite uma maior difusão do PS. A membrana externa das bactérias gram-negativas é mais fina e complexa, limitando a penetração de algumas substâncias. Os fungos têm uma parede celular constituída por uma espessa camada de beta-glucan e quitina, que promove uma barreira permeável intermédia entre bactérias gram-positivas e gram-negativas. (2,3)

Os grupos de fotossensibilizadores utilizados com a PDT são os corantes sintéticos, onde está inserido o subgrupo das fenotiazinas, os tetrapirroles, os PS naturais e as nano estruturas que consistem em nanopartículas dos diferentes tipos de fotossensibilizadores. (2)

As fenotiazinas possuem uma carga catiónica intrínseca que as torna eficazes contra muitas bacterias, os tetrapirroles são um dos maiores e primeiros grupos de PS introduzidos na PDT, os PS naturais são compostos naturais extraídos de plantas e outros organismos que actuam como fotossensibilizadores ao absorverem a luz e as nano-estruturas foram introduzidas na última década para melhorar a eficácia da PDT, encapsulando e transportando o PS, melhorando os resultados em comparação com a aplicação de PS livre. Dentro destes grupos,



azul de metileno, azul de toluidina, verde de indocianina, curcumina, clorinas e nanopartículas são mais comumente utilizados na irrigação endodôntica. (30)

#### 5.3. Fotossensibilizadores (PS) usados na irrigação endodontica.

Os fotossensibilizadores são compostos que, quando expostos à luz num comprimento de onda específico, reagem com o oxigénio presente para produzir ROS que resultam na morte celular ou agente patogénico. (3)

Devem possuir características particulares tais como serem biologicamente estáveis, minimamente tóxicos para tecidos saudáveis, fotoquimicamente eficientes, facilmente disponíveis, meia-vida curta e activação com o comprimento de onda emitido pela fonte de luz.

Os fotossensibilizadores utilizados na PDT pertencem a diferentes grupos e são activados principalmente pela luz com um comprimento de onda entre 630 e 700 nm. (2,3)

## 5.3.1. Azul de Metileno

Pertence ás Fenotiazinas como corante sintético e tem sido utilizado como alvo para microrganismos da microbiota endodôntica. Em razão de sua natureza hidrofílica, acompanhada de baixo peso molecular e carga positiva, permite a passagem através dos canais de proteína-porina na membrana externa de bactérias gram-negativas. O azul de metileno interage predominantemente com macromoléculas lipopolissacárides aniônicas, participando, assim, do processo de fotossensibilização. A sua absorção máxima é de 660 nm. (3,31)

O MB tem sido utilizado como agente fotossensibilizante durante quase 9 décadas. Utilizado para a detecção de lesões pré-malignas da mucosa e como corante de marcador em cirurgia. (7)

O azul de metileno (MB) é um fotossensibilizador que tem sido utilizado na PDT em várias bactérias gram-positivas e gram-negativas orais, incluindo o seu efeito na desinfecção endodôntica. <sup>(5)</sup> Actualmente, é o mais utilizado no tratamento endodôntico com PDT. <sup>(17)</sup>



Raymond Ng *et al* em 2011 avaliaram os efeitos antimicrobianos da PDT mediada por MB no seu estudo, numa avaliação rigorosa e clinicamente relevante utilizando dentes humanos naturalmente infectados tratados *ex vivo* imediatamente após a extracção. A desinfecção químico-mecânica associada à PDT reduziu significativamente a presença de bactérias apenas em relação à desinfecção químico-mecânica. (7)

Sabino CP *et al* em 2014 avaliaram a eficácia da PDT endodôntica intracanalar mediada por MB (2 minutos de tempo pré-irradiação) para ver se poderia ser suficientemente potente para inactivar os biofilmes de *C. Albicans* em canais radiculares curvos, comparando dois sistemas de distribuição de luz vermelha e assim compreender o papel da distribuição da luz na eficácia da PDT. Por um lado, colocaram a ponta do laser sobre o acesso à câmara à entrada do canal e o outro método, inserindo uma fibra óptica difusora no canal radicular capaz de fornecer uma luz homogénea a 1,5 centímetros da sua extremidade distal. O seu estudo revelou que a utilização de uma fibra difusora proporciona uma melhor distribuição de luz dentro dos canais radiculares curvos e, por conseguinte, melhora os resultados da PDT. (14)

Ghinzelli G et al em 2014 avaliaram no seu estudo in vitro a influência da activação ultra-sónica na terapia fotodinâmica mediada por MB no sistema de canais radiculares infectados com *Enterococcus faecalis*. A sua hipótese era que a irrigação ultra-sónica passiva pode melhorar a distribuição do fotossensibilizador no sistema de canais radiculares durante a PDT. Nos seus resultados observou-se que a PDT combinada com a activação ultra-sónica mostrou os melhores resultados com uma contaminação média mais baixa. (9)

Niavarzi et al em 2019 também avaliaram no seu estudo o efeito da activação ultra-sónica na profundidade de penetração do fotossensibilizador azul de metileno em túbulos dentinários e a sua associação com a actividade antibacteriana da PDT contra *E. faecalis* em comparação com o NaOCI como irrigante na desinfeção do tratamento endodôntico. Como resultado do seu estudo, a profundidade de penetração foi maior quando o PS foi activado com ultrassom 20 segundos antes da irradiação PDT. Entre a irrigação com NaOCI



5,25% e a activação ultra-sónica do PS + PDT mediada com MB, não houve diferença significativa na redução da carga bacteriana. (18)

Camacho-Alonso F *et al* em 2016 avaliaram a eficácia antibacteriana da PDT e o PS azul de metileno mas sendo potenciado pelo quitosano, que foi aplicado topicamente após o PS, contra *E. faecalis* nos canais radiculares. O resultado mostrou que a combinação da PDT e o MB em associação com quitosano obteve um potencial antibacteriano mais elevado contra a infecção endodôntica por *E. faecalis*. (17)

Garcez AS *et al* em 2017 no seu estudo visavam avaliar diferentes parâmetros, tais como concentração e combinação de PS com peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) para redução microbiana intracanalar na PDT, propondo um protocolo para a PDT endodôntica. Para avaliar se uma concentração excessiva de PS poderia bloquear a luz e diminuir a sua penetração reduzindo a eficácia da PDT nos canais radiculares, foram testadas diferentes concentrações de MB. Para melhorar a eficácia da PDT, concluiu-se que a utilização de Peróxido de Hidrogénio antes da PDT mostra maiores resultados antimicrobianos e que a produção de ROS e a penetração da luz de irradiação foi maior em concentrações mais baixas de MB. (19)

Targino F *et al* em 2016 relatam um caso clinico em que o paciente foi submetido a um tratamento endodôntico em combinação com PDT. Um paciente de 16 anos apresentava fístula no vestíbulo da zona das coroas dos dentes 11 e 12 com extensas restaurações de classe IV de Black e resposta negativa aos testes térmicos. Na radiografia periapical foi observada uma imagem radiolúcida nos ápices do 11 e 12. Na irrigação foi utilizado NaOCI a 2,5%, depois irrigado com EDTA durante 3 minutos e novamente NaOCI a 2,5%, finalmente a PDT foi realizada mediada por MB com uma pré-irradiação de 5 minutos e irradiada com Diodo Laser durante 2 minutos por meio de uma ponta de fibra óptica. Após 15 dias o paciente estava assintomático, após 6 meses a radiografia periapical mostrou formação óssea e reestruturação dos tecidos periapicais. (25)

Da Silva C et al em 2017 no seu estudo avaliou por PCR, os efeitos antimicrobianos do tratamento endodôntico convencional seguido de PDT



usando MB como fotossensibilizador. Os resultados revelaram que a PDT pode ser uma terapia complementar à irrigação durante a endodontia, uma vez que resulta numa redução da incidência bacteriana. (27) Com o mesmo objectivo Rabello Diego GD *et al* em 2017 avaliaram no seu estudo a eficácia da PDT suplementar ao tratamento endodôntico com irrigação NaOCI a 2,5% para eliminação bacteriana dos canais radiculares infetados em uma e duas visitas. Os seus resultados mostram que a PDT suplementar foi eficaz na redução da carga bacteriana numa visita. (28)

Soares C *et al* em 2019 relataram um caso clínico sobre a aplicação de terapia fotodinâmica durante o tratamento endodôntico de dentes com lesões periapicais. A utilização de PDT, para além do tratamento endodôntico, permitiu a reparação dos tecidos periapicais. (29)

Asnaashari M *et al* em 2016 no seu estudo *in vivo* compararam a eficácia antibacteriana por um lado, do Diodo Laser de alta potência e por outro, a da PDT mediada por MB irradiado por Diodo Laser de baixa potência na redução da microflora bacteriana no retratamento de dentes com lesão periradicular. Os valores UFC foram significativamente reduzidos tanto no grupo PDT como no grupo Diodo Laser de alta potência, para além de que a PDT comporta menos risco térmico. (32)

## 5.3.2. Azul de Toluidina

É um fotossensibilizador que pertence às fenotiazinas e juntamente com o azul de metileno é um dos mais utilizados, não produz acção citotóxica em baixa concentração. Devido às suas propriedades físicas, químicas e hidrofílicas, afecta tanto bactérias gram-negativas como gram-positivas. O seu pico de absorção está a 635 nm. (3,30-31)

Ríos A *et al* em 2011 avaliaram no seu estudo *in vitro* o efeito antimicrobiano da PDT utilizando TBO após o protocolo de desinfecção convencional com NaOCl a 6% e os seus resultados revelaram que a taxa de sobrevivência de *E. faecalis* no grupo que combina NaOCl-TBO-Led foi significativamente mais baixa do que qualquer tratamento único aplicado nos restantes grupos. <sup>(6)</sup>



Muhammad O *et al* em 2014 avaliaram a capacidade da PDT mediada por TBO de reduzir o biofilme microbiano dentro do canal radicular num período de tempo clinicamente aplicável. Nos seus resultados mostraram que a irrigação ultrasónica com NaOCl 2.6% promoveu melhores resultados na redução bacteriana, além disso foi o tratamento mais económico e eficiente no tempo. Em 2017, Almenar A *et al* relatam um caso clínico (Figura 2) de um primeiro molar mandibular com um istmo permeável, necrose da polpa e periodontite apical crónica, em que o paciente foi submetido a um tratamento endodôntico em combinação com PDT. (11,33)

Tennert C *et al* em 2014 investigaram o efeito antibacteriano da PDT mediada por TBO nos canais radiculares infectados e concluiram que a aplicação exclusiva da PDT era menos eficaz em comparação com a irrigação de NaOCl 3% ou com a combinação de NaOCl e PDT. Em 2015, Tennert C *et al* num novo estudo *in vivo* avaliaram o efeito da PDT em biofilmes de canais infectados utilizando fotossensibilizadores modificados e activação ultra-sónica passiva de PS e demonstraram que o maior efeito antibacteriano foi alcançado com desinfecção de NaOCl 3%. No entanto, os efeitos antibacterianos da PDT aumentaram com a utilização do PS em associação com EDTA ou de ácido cítrico ou através da activação do TBO com ultra-sons. (12,24)

Prazmo E *et al* em 2017 investigaram a eficácia do PDT na remoção de biofilme e analisaram como a irradiação de luz repetida, a reposição de oxigénio e o fotossensibilizador afectam os resultados do protocolo de desinfecção fotodinâmica intracanalar. Nos seus resultados, concluíram que a aplicação de dois ciclos de PDT combinados com irrigação de NaOCl 5.25% foi significativamente mais eficiente do que um único ciclo de PDT. (21)

Pourhajibagher M et al em 2018 no seu estudo determinaram a composição e a carga da comunidade microbiana do canal radicular na infecção endodôntica primária utilizando cultura microbiológica e técnica molecular antes e depois do tratamento com PDT. Os seus resultados mostraram que a PDT mediada por TBO diminuiu significativamente o número de microrganismos cultiváveis com uma redução considerável do número de espécies microbianas e da carga total.

(34)



Moradi L *et al* em 2019 compararam os efeitos antimicrobianos do Ca(OH)<sub>2</sub>, pasta triantibiótica (TAP), PDT, Azul de Toluidina, Diodo Emissor de Luz (LED) e Laser de Diodo no biofilme do sistema de canais radiculares. Os seus resultados mostraram que a maior redução de biofilme foi observada no tratamento com pasta triantibiótica, no entanto, as diferenças com PDT e LED não foram significativas. (35)

# 5.3.3. Verde de Indocianina

É um corante verde, o seu efeito é principalmente a terapia fototérmica em vez da fotoquímica. A sua absorção máxima é de 810 nm. (3)

Beltes C *et al* em 2016 avaliaram no seu estudo, o efeito antimicrobiano da ICG usando PDT nos canais radiculares infectados. As amostras com PDT mostraram uma redução significativa nos níveis de E. Faecalis, UFC, do que as amostras que utilizaram apenas um laser ou fotossensibilizador e uma redução bacteriana semelhante à da irrigação NaOCI a 2.5%. A irrigação NaOCI combinada com PDT conseguiu uma redução adequada da UFC. (26)

#### 5.3.4. Curcumina

É um fotossensibilizador natural extraído da raiz da planta "Curcuma longa", tem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas. A curcumina é fotolabílica na sua acção fotodinâmica e fotodegrada-se rapidamente. É um PS fácil de usar e de baixo custo. Tem um amplo pico de absorção na faixa dos 300-500 nm. (3,30)

Da Frota M *et al* em 2014 avaliaram no seu estudo o efeito da Terapia Fotodinâmica nos canais radiculares contaminados com *E. Faecalis*. Na análise das amostras, o grupo que apresentou a maior redução microbiana deixou a curcumina no interior do canal durante 5 minutos (pré-irradiação) e 5 minutos de irradiação luminosa. Sete dias após o tratamento, o mesmo grupo apresentou uma redução significativa entre a amostra inicial e final, reduzindo a viabilidade bacteriana em aproximadamente 41%. <sup>(8)</sup>



Neelakantan P *et al* em 2014 compararam no seu estudo a actividade antimicrobiana da Curcumina e NaOCl a 3%, submetidos a fotoactivação ou activação ultra-sónica. A percentagem de morte bacteriana foi significativamente maior quando a curcumina foi activada com luz do que sem fotoactivação, contudo, a curcumina activada por ultra-sons mostrou uma percentagem significativamente menor de morte bacteriana do que o NaOCl activado por ultra-sons e concluiu que a activação por ultra-sons foi ineficaz para melhorar as propriedades antibacterianas da curcumina. (16)

Pourhajibagher *et al* em 2018 compararam a potência dos efeitos antimicrobianos e antibióticos da PDT pela Curcumina com diferentes fotossensibilizadores para encontrar um melhor procedimento de desinfecção endodôntica. Os seus resultados mostram a diminuição da carga bacteriana na contagem da UFC pela PDT com os diferentes fotossensibilizadores. CUR-99,6%, ICG- 98,2%, TBO- 85,1%, MB- 65% e a diminuição da capacidade de formação de biofilme CUR- 68,4%, ICG- 62,9%, TBO- 59% e MB- 47,6%. (23) Ghorbanzadeh R *et al* em 2020 investigaram a actividade anti-biofilme e antivirulência do rGO-Cur como fotossensibilizador irradiado por LED como método de desinfecção no tratamento endodôntico, em comparação com o NaOCI 2,5% como solução irrigante. A síntese do rGO-Cur-PDT mostrou efeitos inibidores duplos sobre a capacidade de formação de biofilmes e virulência do *E. faecalis*, pelo que poderia inibir o crescimento de *E. faecalis* em biofilmes rapidamente. No entanto, não houve diferença significativa em relação ao NaOCI. (36)

# 5.3.5. Cloruro de Fenotiazina

É um corante sintético pertencente às Fenotiazinas, estas têm uma carga catiónica intrínseca que as torna eficazes contra múltiplas bactérias. (30)

Juric I *et al* em 2014 avaliaram a eficácia antimicrobiana da PDT utilizada como coadjuvante do re-tratamento endodôntico em dentes monoradiculares com periodontite apical crónica. NaOCI a 2,5% foi utilizado como irrigante e depois foi aplicada a PDT com cloruro de fenotiazina como PS e irradiado com díodo laser. Os resultados indicaram que a PDT utilizada como coadjuvante da terapia endodôntica convencional consegue uma redução bacteriana adicional significativa. (13)



# 5.3.6. C-Ficocianina

Pertence ao grupo Tetrapirroles que é um dos maiores grupos de fotossensibilizadores e está presente em abundância na natureza. (30)

Pourhajibagher M *et al* em 2019 avaliaram os efeitos da PDT utilizando C-Ficocianina como fotossensibilizador natural nas actividades biológicas de *E. faecalis*. A aplicação de C-Ficocianina por si só e combinada com a PDT reduziu a viabilidade da cultura *de E. faecalis* em 38,1% e 89,45% respectivamente. Foi observada uma diferença significativa na contagem bacteriana entre C-P com PDT e outras amostras, excepto em NaOCI, com a qual não houve diferença significativa. (37)

# 5.3.7. Derivados da Clorofila, clorina y éster metílico

Pertencem ao extenso grupo de Tetrapirroles presentes na natureza. (30)

Diogo P *et al* em 2018 no seu estudo in vitro avaliaram os resultados citotóxicos antimicrobianos dos fotossensibilizadores baseados em clorofila, clorina e éster metílico, aplicados em discos dentinários infectados e blocos radiculares em comparação com a irrigação de NaOCI 3% e outros fotossensibilizadores tais como Rosa Bengala, Porfirina e Toluidina Azul. Nos discos dentinários os derivados da clorofila apresentaram resultados inferiores ao NaOCI, 59,1% e 68,1% respectivamente. Nos blocos radiculares, o grupo derivado da clorofila mostrou maior eficácia na remoção do biofilme (79,9%) e menor variação entre as três profundidades estudadas. Mostrou o melhor efeito antimicrobiano em relação à viabilidade das células microbianas. Além disso, mostrou uma maior biocompatibilidade e uma menor citotoxicidade. (22)

## 5.3.8. Nanopartículas

Nos últimos anos, a nanotecnologia tem tido um grande impacto na terapia fotodinâmica, pois as nanopartículas são utilizadas para administrar PS que não são solúveis na água por encapsulamento. Os seus resultados são mais



satisfatórios, uma vez que a produção de ROS está concentrada localmente, tornando-a mais eficaz. (30)

Pagonis T. *et al* em 2010 utilizaram nanopartículas de PLGA carregadas com MB para realizar avaliações in vitro contra *E. faecalis*. A sua hipótese é que o encapsulamento de MB em nanopartículas de PLGA (150-200 nm de diâmetro) pode oferecer um desenho para uma melhor entrega de fármacos no sistema de canais radiculares e uma fotodestruição dos biofilmes dos canais radiculares. As nanopartículas carregadas com MB e luz mostraram uma redução significativa dos níveis de UFC versus controlo e as nanopartículas carregadas apenas com MB sem aplicação de luz. <sup>(5)</sup>

Afkhami F *et al* em 2016 no seu estudo *in vitro* compararam a eficácia das nanopartículas de prata (AgNPs), um Laser de Diodo, PDT convencional usando ICG e Laser de Diodo, PDT modificado com o uso de AgNPs e um grupo de controlo com NaOCI a 2.5% para desinfecção do canal radicular. A maior percentagem de redução bacteriana foi observada na combinação AgNP-PDT com ICG, a mais baixa foi na PDT convencional e os grupos NaOCI e AgNPs não foram significativamente diferentes. Portanto, este método tem um elevado potencial a ser aplicado em tratamentos para a eliminação de *E. faecalis*. (10)

Golmohamadpour A et al em 2018 avaliaram e compararam a eficiência de três estruturas organometálicas (MOF) com elevada capacidade de produção de MOF-ICG como novos fotossensibilizadores para melhorar a carga de ICG, estabilidade e actividade antimicrobiana de PDT na desinfecção endodôntica. Os resultados concluíram que os **MOFs** sem **ICG** surpreendentemente suprimir a viabilidade do E. faecalis após irradiação laser até 18,1% (Al-101), 28,8% (Fe-88) e 38,3% (Fe-101), contudo, os MOFs carregados com ICG mediados pela PDT reduziram significativamente o E. faecalis. A formação do biofilme foi significativamente reduzida em 37,54% (Fe-88/ICG/PDT), 47,01% (Fe-101/ICG/PDT) e 53,68% (AI-101/ICG/PDT). (38)

Pourhajibagher M et al em 2019 avaliaram o efeito fotossensibilizador da N-Cur@ICG-Met utilizada coma um novo fotossensibilizador com irradiação de duplo comprimento de onda (Laser de Diodo e LED) por PDT em canais



radiculares infectados por *E. faecalis*. Os grupos foram divididos com diferentes modalidades de tratamento: 1- N-CUR, 2- ICG, 3- Met, 4- N-CUR@ICG, 5- N-CUR@ICG-Met, 6- Diodo laser, 7- LED, 8- aPDT/diodo, 9- aPDT/LED, 10-aPDT/diodo laser + LED, 11- aPDT/LED + diodo laser, 12- NaOCI 2,5%. A técnica de irradiação de duplo comprimento de onda, N-CUR@ICG-Met com irradiação laser de díodo e imediatamente a seguir com LED, bem como N-CUR@ICG-Met com irradiação LED e imediatamente a seguir com laser de díodo reduziu a contagem de *E. faecalis* mais do que as outras modalidades. (20)

# **CONCLUSÕES**

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (PDT) parece ser um método adjuvante eficaz durante a irrigação no tratamento endodôntico, uma vez que estudos demonstraram um maior grau de redução microbiana nos canais radiculares quando a PDT é utilizada após a preparação químico-mecânica. Contudo, nenhum dos estudos descritos nesta revisão da literatura foi capaz de fornecer uma melhoria significativa na desinfecção dos canais radiculares para a PDT como terapia de substituição dos métodos de desinfecção actuais. O que temos observado através destes estudos são as diferentes técnicas que nos ajudam a melhorar o potencial antimicrobiano da PDT para a tornar uma ferramenta adicional valiosa durante a irrigação no tratamento endodôntico.





# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Gursoy H, Ozcakir-Tomruk C, Tanalp J, Yılmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: A literature review. Clin Oral Investig. 2013;17(4):1113–25.
- de Oliveira BP, Aguiar CM, Câmara AC. Photodynamic therapy in combating the causative microorganisms from endodontic infections. Eur J Dent. 2014;8(3):424–30.
- 3. Chiniforush N, Pourhajibagher M, Shahabi S, Bahador A. Clinical approach of high technology techniques for control and elimination of endodontic microbiota. J Lasers Med Sci. 2015;6(4):139–50.
- 4. Chiniforush N, Pourhajibagher M, Shahabi S, Kosarieh E, Bahador A. Can antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) enhance the endodontic treatment? J Lasers Med Sci. 2016;7(2):76–85.
- Pagonis TC, Chen J, Fontana CR, Devalapally H, Ruggiero K, Song X, et al. Nanoparticle-based Endodontic Antimicrobial Photodynamic Therapy. J Endod [Internet]. 2010;36(2):322–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2009.10.011
- 6. Rios A, He J, Glickman GN, Spears R, Schneiderman ED, Honeyman AL. Evaluation of photodynamic therapy using a light-emitting diode lamp against enterococcus faecalis in extracted human teeth. J Endod [Internet]. 2011;37(6):856–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2011.03.014
- 7. Ng R, Singh F, Papamanou DA, Song X, Patel C, Holewa C, et al. Endodontic photodynamic therapy ex vivo. J Endod [Internet]. 2011;37(2):217–22. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2010.10.008
- 8. da Frota MF, Guerreiro-Tanomaru JM, Tanomaru-Filho M, Bagnato VS, Espir CG, Berbert FLCV. Photodynamic therapy in root canals contaminated with Enterococcus faecalis using curcumin as photosensitizer. Lasers Med Sci. 2015;30(7):1867–72.
- 9. Ghinzelli GC, Souza MA, Cecchin D, Farina AP, de Figueiredo JAP. Influence of ultrasonic activation on photodynamic therapy over root canal



- system infected with Enterococcus faecalis an in vitro study. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2014;11(4):472–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.07.004
- Afkhami F, Akbari S, Chiniforush N. Entrococcus faecalis Elimination in Root Canals Using Silver Nanoparticles, Photodynamic Therapy, Diode Laser, or Laser-activated Nanoparticles: An In Vitro Study. J Endod [Internet]. 2017;43(2):279–82. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.029
- 11. Muhammad OH, Chevalier M, Rocca JP, Brulat-Bouchard N, Medioni E. Photodynamic therapy versus ultrasonic irrigation: Interaction with endodontic microbial biofilm, an ex vivo study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014;11(2):171–81.
- Tennert C, Feldmann K, Haamann E, Al-Ahmad A, Follo M, Wrbas KT, et al. Effect of photodynamic therapy (PDT) on Enterococcus faecalis biofilm in experimental primary and secondary endodontic infections. BMC Oral Health. 2014;14(1):1–8.
- 13. Jurič IB, Plečko V, Pandurić DG, Anić I. The antimicrobial effectiveness of photodynamic therapy used as an addition to the conventional endodontic re-treatment: A clinical study. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014;11(4):549–55.
- Sabino CP, Garcez AS, Núñez SC, Ribeiro MS, Hamblin MR. Real-time evaluation of two light delivery systems for photodynamic disinfection of Candida albicans biofilm in curved root canals. Lasers Med Sci. 2015;30(6):1657–65.
- 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.
- Neelakantan P, Cheng CQ, Ravichandran V, Mao T, Sriraman P, Sridharan S, et al. Photoactivation of curcumin and sodium hypochlorite to enhance antibiofilm efficacy in root canal dentin. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2015;12(1):108–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.10.011
- Camacho-Alonso F, Julián-Belmonte E, Chiva-García F, Martínez-Beneyto
   Y. Bactericidal Efficacy of Photodynamic Therapy and Chitosan in Root



- Canals Experimentally Infected with Enterococcus faecalis: An in Vitro Study. Photomed Laser Surg. 2017;35(4):184–9.
- Niavarzi S, Pourhajibagher M, Khedmat S, Ghabraei S, Chiniforush N, Bahador A. Effect of ultrasonic activation on the efficacy of antimicrobial photodynamic therapy: Evaluation of penetration depth of photosensitizer and elimination of Enterococcus faecalis biofilms. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019;27(March):362–6.
- Garcez AS, Hamblin MR. Methylene Blue and Hydrogen Peroxide for Photodynamic Inactivation in Root Canal - A New Protocol for Use in Endodontics. Eur Endod J. 2017;2(1):1–7.
- 20. Pourhajibagher M, Plotino G, Chiniforush N, Bahador A. Dual wavelength irradiation antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green and metformin doped with nano-curcumin as an efficient adjunctive endodontic treatment modality. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2020;29(July 2019):101628. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101628
- 21. Prażmo EJ, Godlewska RA, Mielczarek AB. Effectiveness of repeated photodynamic therapy in the elimination of intracanal Enterococcus faecalis biofilm: an in vitro study. Lasers Med Sci. 2017;32(3):655–61.
- 22. Diogo P, Mota M, Fernandes C, Sequeira D, Palma P, Caramelo F, et al. Is the chlorophyll derivative Zn(II)e6Me a good photosensitizer to be used in root canal disinfection? Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2018;22(January):205–11. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.04.009
- 23. Pourhajibagher M, Kazemian H, Chiniforush N, Hosseini N, Pourakbari B, Azizollahi A, 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 Photodyn Ther [Internet]. 2018;24:206–11. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.09.014
- 24. Tennert C, Drews AM, Walther V, Altenburger MJ, Karygianni L, Wrbas KT, et al. Ultrasonic activation and chemical modification of photosensitizers enhances the effects of photodynamic therapy against Enterococcus faecalis root-canal isolates. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet].



- 2015;12(2):244–51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.02.002
- 25. Firmino RT, Brandt LMT, Ribeiro GL, dos Santos KSA, Catão MHC de V, Gomes DQ de C. Endodontic treatment associated with photodynamic therapy: Case report. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2016;15:105–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.06.001
- 26. Beltes C, Economides N, Sakkas H, Papadopoulou C, Lambrianidis T. Evaluation of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green and Near-Infrared Diode Laser Against Enterococcus faecalis in Infected Human Root Canals. Photomed Laser Surg. 2017;35(5):264–9.
- 27. da Silva CC, Chaves Júnior SP, Pereira GLD, Fontes KBF d. C, Antunes LAA, Póvoa HCC, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment: A Clinical and Molecular Microbiological Study. Photochem Photobiol. 2018;94(2):351–6.
- 28. Rabello DGD, Corazza BJM, Ferreira LL, Santamaria MP, Gomes APM, Martinho FC. Does supplemental photodynamic therapy optimize the disinfection of bacteria and endotoxins in one-visit and two-visit root canal therapy? A randomized clinical trial. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2017;19:205–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.005
- 29. Lopes CS, de Azevedo Moreira S, Nícoli GA, Ramirez I, Viola NV. Endodontical treatment of periapical tooth injury with photodynamic therapy: Case report. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2019;28(September):253–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.09.002
- 30. Ghorbani J, Rahban D, Aghamiri S, Teymouri A, Bahador A. Fotosensibilizadores en terapia fotodinámica antibacteriana: una descripción general. 2018;293–302.
- 31. Amaral RR, Nunes E, Soares JA, Silveira FF. Terapia fotodinâmica na endodontia revisão de literatura Photodynamic therapy in endodontics review of literature. 2010;207–11.
- 32. Asnaashari M, Godiny M, Azari-Marhabi S, Tabatabaei FS, Barati M. Comparison of the antibacterial effect of 810 nm diode laser and



- photodynamic therapy in reducing the microbial flora of root canal in endodontic retreatment in patients with periradicular lesions. J Lasers Med Sci [Internet]. 2016;7(2):99–104. Available from: http://dx.doi.org/10.15171/jlms.2016.17
- 33. Almenar A, Forner L, Llena C, París C, Aguilar M, Mira A. Terapia fotodinámica en un primer molar mandibular con periodontitis apical crónica e istmo intermesial permeable TT Photodynamic therapy of a first mandibular molar with chronic apical periodontitis and a permeable intermesial isthmus. Endod [Internet]. 2016;34(1):32–41. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-156842
- 34. Pourhajibagher M, Bahador A. An in vivo evaluation of microbial diversity before and after the photo-activated disinfection in primary endodontic infections: Traditional phenotypic and molecular approaches. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2018;22(September 2017):19–25. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.02.016
- 35. Moradi Eslami L, Vatanpour M, Aminzadeh N, Mehrvarzfar P, Taheri S. The comparison of intracanal medicaments, diode laser and photodynamic therapy on removing the biofilm of Enterococcus faecalis and Candida albicans in the root canal system (ex-vivo study). Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2019;26(July 2018):157–61. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.033
- 36. Ghorbanzadeh R, Assadian H, Chiniforush N, Parker S, Pourakbari B, Ehsani B, et al. Modulation of virulence in Enterococcus faecalis cells surviving antimicrobial photodynamic inactivation with reduced graphene oxide-curcumin: An ex vivo biofilm model. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2020;29(October 2019):101643. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101643
- Pourhajibagher M, Chiniforush N, Bahador A. Antimicrobial action of photoactivated C-Phycocyanin against Enterococcus faecalis biofilms: Attenuation of quorum-sensing system. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2019;28:286–91. Available from: https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.10.013
- 38. Golmohamadpour A, Bahramian B, Khoobi M, Pourhajibagher M, Barikani HR, Bahador A. Antimicrobial photodynamic therapy assessment of three



indocyanine green-loaded metal-organic frameworks against Enterococcus faecalis. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2018;23:331–8. Available from:

https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.08.004



## **ANEXOS**

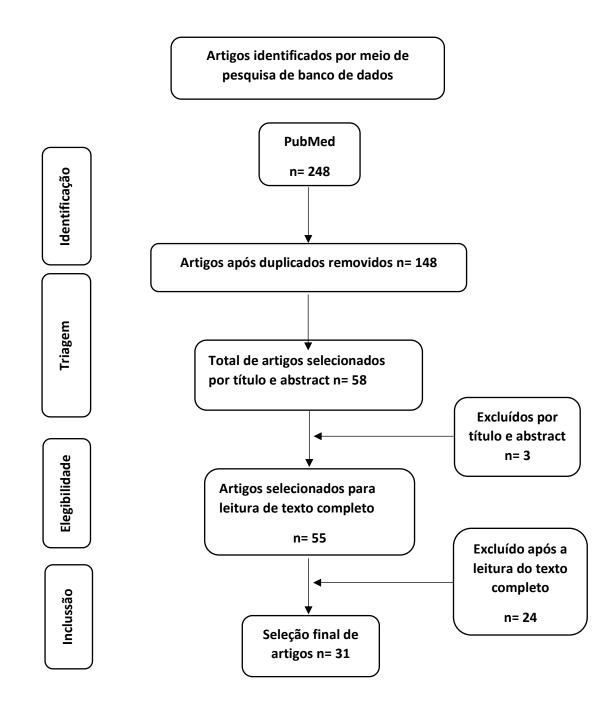
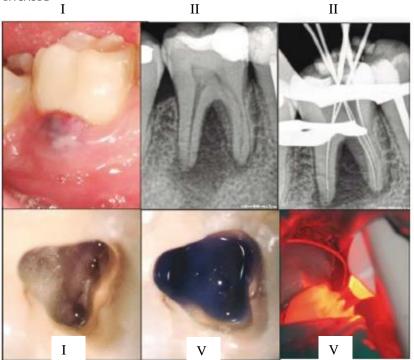


Figura 1. Fluxograma da estratégia de pesquisa usada neste estudo.





**Figura 2a.** Imagens tiradas cronologicamente na primeira consulta. I) Abscesso gengival. II) Raio-X préoperatório. III) Condutometria. IV) Canais mesiais após instrumentação e lavagem com soro. V) Câmara com azul de toluidina. VI) Lâmpada ativada com a ponta inserida. **Figura 2b**. I) Aspecto da gengiva. II) Controle radiográfico antes do inicio da segunda consulta. III) Radiografía final. IV) Controle clínico. V) Rx após 3 meses. VI) Controle radiográfico após 6 meses.

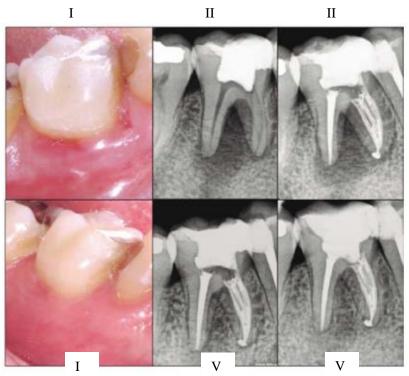


Figura 2. Descrição de um caso clínico. Terapia fotodinámica en un primer molar mandibular con periodontitis apical crónica e istmo intermesial permeable. Almenar A et al. (33)



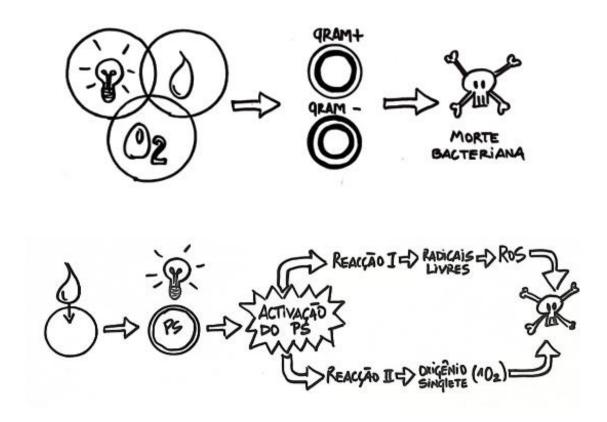


Figura 3. Desenho do mecanismo de ação da Terapia Fotodinâmica.



Autor/año	Tipo	Objetivo	Bacteria	PS	Longitud de onda	Resultados
Pagonis et al. 2010	In vitro	Estudar os efeitos de nanopartículas de PLGA.	Enterococcus Faecalis	Azul de Metileno	Láser de Diodo 665 nm	Nanopartículas carregadas com MB e luz mostraram uma redução significativa dos níveis de UFC frente controlo e as nanopartículas carregadas apenas com MB.
Ríos et al. 2011 <sup>(6)</sup>	In vitro	Avaliar o efeito antimicrobiano do PDT após o protocolo de desinfecção convencional do NaOCI ao 6%.	Enterococcus Faecalis	Azul de Toluidina	LED 628 nm	A análise revelou que a taxa de sobrevivência de E. faecalis do grupo NaOCI/TBO/LED era significativamente mais baixa do que qualquer um dos tratamentos sozinho.
Ng et al. 2011 (7)	In vitro	Avaliar os efeitos antimicrobianos do tratamento endodôntico convencional seguido de PDT com PCR.	Polibacteriano	Azul de Metileno	LED 665 nm	A desinfeção químico-mecânica em combinação com PDT reduziu significativamente a presença de bactérias que sem PDT.
Da Frota et al. 2014	In vitro	Avaliar o efeito da Terapia Fotodinâmica nos canais radiculares contaminados.	Enterococcus Faecalis	Curcumin a	LED 450 nm	Na análise das amostras, o grupo que apresentou maior redução microbiana deixou a curcumina dentro do conducto 5 minutos (pré-irradiação) e 5 minutos de irradiação de luz. Sete dias após o tratamento, o mesmo grupo apresentou uma redução significativa entre a amostra inicial e final, reduzindo a viabilidade bacteriana em aproximadamente 41%.
Ghinzelli et al. 2014	In vitro	Avaliar a influência da activação ultra-sónica em Terapia	Enterococcus Faecalis	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660-690 nm	Nenhum dos grupos foi capaz de promover a descontaminação completa do sistema de canais radiculares. O grupo que combinou a



(9)		Fotodinâmica no sistema de canais radiculares infectados.				PDT E activação ultra-sónica mostrou os mais baixos valores médios de contaminação.
Afkhami et al. 2016 (10)	In vitro	Comparar a eficácia das nanopartículas de prata (AgNP), um Laser de Diodo, PDT e PDT modificado com a utilização de AgNP para desinfecção de canais radiculares.	Enterococcus Faecalis	Verde de Indociani na	Láser de Diodo 810 nm	A maior percentagem de redução bacteriana foi observada na combinação AgNP e PDT com ICG, a mais baixa foi PDT e os grupos NaOCI e AgNPs não foram significativamente diferentes.
Muhamma d et al. 2014 (11)	In vitro	Avaliar a capacidade do PDT de reduzir o biofilme microbiano dentro do canal radicular num período de tempo clinicamente aplicável.	E. Faecalis S. Salivarius P. Gingivalis Prevotella	Azul de Toluidina	LED 635 nm Láser de Diodo 650 nm	A irrigação por ultra-sons promoveu melhores resultados. Foi o tratamento mais económico e eficiente em termos de tempo.
Tennert et al. 2014	In vitro	Investigar o efeito antibacteriano do PDT nos canais radiculares infectados.	Enterococcus Faecalis	Azul de Toluidina	LED 635 nm	Só a PDT foi menos eficaz em comparação com a irrigação NaOCI e a combinação NaOCI-PDT.
Juric et al. 2014 (13)	A Clinic al Study	Avaliar a eficácia antimicrobiana do PDT utilizado como coadjuvante de um retratamento endodôntico.	Polibacteriano	Cloruro de Fenotiazi na	Láser de Diodo 660 nm	A combinação de tratamento reendodôntico e PDT foi estatisticamente mais eficaz.



Sabino et al. 2014 (14)	In vitro	Para avaliar se o PDT poderia ser uma técnica suficientemente poderosa para inactivar o biofilme de C. Albicans em canais radiculares curvos e o tempo real de eficácia.	Candida Albicans	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660 nm	Houve uma redução significativamente maior na carga microbiana após a irradiação durante 2 minutos com a ponta difusora da fibra óptica inserida no canal radicular.
Neelakant an et al. 2014	In vitro	Para comparar a actividade antimicrobiana de Curcumina e Hipoclorito de Sódio submetido a fotoactivação ou activação ultra-sónica.	Enterococcus Faecalis	Curcumin a	LED 380-515 nm	A percentagem de morte bacteriana foi significativamente maior quando a curcumina foi activada com luz, no entanto, a activação ultra-sónica mostrou uma percentagem significativamente menor de morte bacteriana do que a NaOCI activada com ultra-sons. A activação ultra-sónica foi ineficaz para melhorar as propriedades antibacterianas da cúrcuma.
Camacho Alonso et al. 2016	In vitro	Avaliar a eficácia antibacteriana do PDT e do Chitosan e o possível efeito ameliorante do azul de metileno nos canais radiculares infectados.	Enterococcus Faecalis	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660 nm	A combinação de PDT e Chitosan mostrou maior potencial antibacteriano contra a infecção endodôntica por E. Faecalis.
Niavarzi et al. 2019 (18)	In vitro	Avaliar o efeito da activação ultra-sónica do fotossensibilizador sobre a eficácia do PDT e a profundidade de penetração.	Enterococcus Faecalis	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660 nm	A profundidade de penetração era maior quando a PS foi activada com ultra-sons 20s antes da PDT. Entre a irrigação com NaOCI 5,25% e a activação ultra-sónica de PS+PDT, não houve diferença significativa na redução da carga bacteriana.



Garcez et al. 2017 (19)	In vitro	Testar a concentração do fotossensibilizador e avaliar a blindagem óptica. A utilização de peróxido de hidrogénio e a irradiação mínima de energia para optimizar o PDT endodôntico para sugerir um novo protocolo clínico.	Pseudomonas Aeruginosa E. Faecalis	Azul de Metileno (50,100,1 50 y 300µm)	LED 660 nm	A produção de ROS foi inversamente proporcional à concentração de PS. Em concentrações elevadas, a penetração da luz é limitada. A utilização de peróxido de hidrogénio antes do PDT conseguiu uma maior desinfecção.
Pourhajiba gher et al. 2019 (20)	In vitro	Para avaliar o efeito fotossensibilizador do N-Cur@ICG-Met usado como um novo fotossensibilizador na irradiação de duplo comprimento de onda (Laser de Diodo e Diodo Emissor de Luz), PDT em canais radiculares infectados.	Enterococcus Faecalis	N- Cur@ICG -Met	Láser de Diodo 810 nm LED 450 nm	Todos os grupos PDT baseados em N-Cur@ICG-Met tinham efeitos antimicrobianos contra E. Faecalis e podiam diminuir significativamente a contagem bacteriana. A combinação PDT/Laser Diodo+LED e PDT/LED+Laser Diodo mostrou uma actividade inibitória significativamente mais elevada.
Prazmo et al. 2017 (21)	In vitro	Investigar a eficácia do PDT na remoção de biofilme e analisar como a irradiação de luz repetida, a reposição de oxigénio e o fotossensibilizador afectam os resultados do protocolo de	Enterococcus Faecalis	Azul de Toluidina	Láser de Diodo 635 nm	A aplicação de um único protocolo de desinfecção fotodinâmica resultou numa redução de 45% das colónias de E. faecalis. Dois ciclos de PDT foram significativamente mais eficientes e erradicaram 95% do biofilme bacteriano.



		desinfecção fotodinâmica.				
Diogo et al. 2018 (22)	In vitro	Para avaliar o resultados antimicrobianos citotóxicos de fotossensibilizadores derivados da clorofila, clorina e éster metílico, quando aplicados em discos dentinários e blocos radiculares infectados.	E. Faecalis C. Albicans	Rosa Bengala Clorina y Éster Metílico Porfirina Azul de Toluidina	LED Rojo 627 nm LED Verde 557 nm	Nos discos dentinários, o derivado da clorofila mostrou resultados inferiores ao NaOCI, 59,1% e 68,1% respectivamente. Em blocos radiculares o grupo derivado da clorofila mostrou maior eficácia na remoção do biofilme (79,9%) e menor variação entre as três profundidades estudadas. Mostrou o melhor efeito antimicrobiano em relação à viabilidade das células microbianas. Além disso, mostrou uma maior biocompatibilidade e uma menor citotoxicidade.
Pourhajiba gher et al. 2018 (23)	In vitro	Comparar a potência dos efeitos antimicrobianos e antibiofilme do PDT com diferentes fotossensibilizadores para encontrar um melhor procedimento de desinfecção endodôntica.	Enterococcus Faecalis	Azul de Metileno Azul de Toluidina Verde de Indociani na Curcumin a	Láser de Diodo 660 nm 635 nm 810 nm (LED) 450 nm	A PDT diminuiu significativamente a contagem de UFC em comparação com o grupo de controlo (p>0.05) CUR- 99.6% ICG- 98.2% TBO- 85.1% MB- 65% Disminución de la capacidad de formación de biofilm CUR- 68.4% ICG- 62.9% TBO- 59% MB- 47.6%



Tennert et al. 2015 (24)	In vivo	Avaliar o efeito do PDT nos biofilmes de canais radiculares infectados, utilizando fotossensibilizadores modificados e activação ultra-sónica passiva.	Enterococcus Faecalis	Azul de Toluidina	LED 635 nm	Os efeitos antibacterianos foram aumentados com a combinação da irrigação com EDTA ou ácido cítrico e PDT, em comparação com a irrigação apenas. Mais de 99% das bactérias foram eliminadas usando PDT com fotossensibilizadores modificados e activação ultra-sónica. A irrigação ultra-sónica passiva do PS em combinação com a fotoactivação eliminou o 99,9% de E. faecalis.
Targino et al. 2016 (25)	Repo rte de caso	Relatar um caso de tratamento endodôntico associado à Terapia Fotodinâmica em 2 sessões.	Polibacteriano	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660 nm	Na segunda consulta, o paciente estava assintomático. Aos 6 meses estava assintomático e a formação óssea foi observada na lesão anterior e na reestruturação dos tecidos periapicais.
Beltes et al. 2016 (26)	In vitro	Avaliar o efeito antimicrobiano do PDT nos canais radiculares infectados.	Enterococcus Faecalis	Verde de Indociani na	Láser de Diodo 600 nm	As amostras de PDT mostraram uma redução significativa nos níveis de UFC do que a laser ou PS só e uma redução semelhante à da irrigação NaOCl ao 2,5%. O tratamento combinado de irrigação NaOCl+PDT conseguiu uma redução adequada da UFC.
Da Silva et al. 2017	In vivo	Avaliar os efeitos antimicrobianos do tratamento endodôntico convencional seguido de PDT usando PCR.	E. Faecalis Candida Spp	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660 nm	A TDP pode ser uma terapia adjuvante eficaz, já que resulta numa redução da incidência bacteriana.
Rabello et al. 2017 (28)	Rand omiz ed Clinic	Avaliar a eficácia do PDT na optimização da eliminação bacteriana e endotoxínica dos canais	Polibacteriano y endotoxinas	Azul de Metileno	Láser de Diodo 660 nm	O PDT suplementar foi eficaz na redução da carga bacteriana numa única visita, mas não no tratamento de duas visitas após a utilização de Ca(OH) <sub>2</sub> . No entanto, foi encontrada uma redução significativa nos níveis médios de



	al Trial	radiculares infetados em 1-2 visitas.				endotoxinas no tratamento de duas visitas em comparação com o CMI apenas.
Soares et al. 2019 (29)	Repo rte de caso	Descrever a utilização de terapia fotodinâmica durante o tratamento endodôntico de dentes com lesões periapicais.	Polibacteriano	Azul de Metileno	Láser de Diodo 400-660 nm	A utilização de PDT para além do tratamento endodôntico proporcionou a reparação periapical do tecido.
Asnaashari et al. 2016 (32)	In vivo	Compara a eficácia antibacteriana do Laser de Diodo e do PDT na redução da microflora bacteriana no retratamento de dentes com lesão perirradicular.	E. Faecalis F. Nucleatum Prevotella P. Gingivalis	Azul de Metileno	Láser de Diodo (baja y alta potencia) 810 nm	Os valores da UFC foram significativamente reduzidos tanto no grupo PDT como no grupo de laser de diodo de alta potência. Não foram observadas diferenças significativas entre os outros grupos.
Pourhajiba gher et al. 2018 (34)	In vivo	Determinar a composição e o peso da comunidade microbiana do canal radicular na infecção endodôntica primária utilizando cultura microbiológica e técnica molecular antes e depois do tratamento PDT.	V. Parvula P. Gingivalis P. Acnes L. Acidophilus C. Rectus S. Exigua A. Actinomycet P. Aeruginosa A. Naeslundii L. Rhamnosus L. Casei C. Albicans	Azul de Toluidina	Láser de Diodo 635 nm	Dos 36 casos avaliados 11% e 89% revelaram infecções dimicrobianas e polimicrobianas, respectivamente. 45,4% eram anaeróbios estrictos e 45,4% eram anaeróbios facultativos. TBO-PDT reduziu significativamente o número de microrganismos cultiváveis com uma redução considerável do número de espécies microbianas e da carga total.



Moradi et al. 2019 (35)	In vitro	Para comparar os efeitos antimicrobianos de Ca(OH)2, pasta triantibiótica (TAP), PDT, Azul Toluidina, Diodo Emissor de Luz (LED) e Laser de Diodo no biofilme do sistema de canais radiculares.	E. Faecalis C. Albicans	Azul de Toluidina	LED 630 nm	A maior redução de biofilme foi observada no tratamento com pasta triantibiótica, no entanto, as diferenças com PDT e LED não foram significativas.
Ghorbanza deh et al. 2020 (36)	In vitro	Investigar as actividades anti-biofilme e anti-virulência do rGO-Cur após irradiação com díodo emissor de luz como método de desinfecção em comparação com o NaOCI.	Enterococcus Faecalis	Oxido de grafeno reducido - curcumin a (rGO-Cur)	LED	A síntese do rGO-Cur-PDT mostrou efeitos inibidores duplos na capacidade de formação de biofilme e virulência de E. faecalis.
Pourhajiba gher et al. 2019 (37)	In vitro	Avaliar os efeitos da desinfecção fotoactiva usando C-Ficocianina como fotossensibilizador natural nas actividades biológicas e expressão genética do sistema de detecção de quorum fsrB de E. Faecalis.	Enterococcus Faecalis	C- Phycocya nina	Láser de Diodo 635 nm	A C-Ficocianina por si só e combinada com a PDT reduziu a viabilidade da cultura de E. faecalis em 38,1% e 89,45% respectivamente. Foi observada uma diferença significativa na contagem bacteriana entre C-P/PDT e outras amostras, excepto em NaOCI. Além disso, o C-P fotoactivado em PDT poderia aumentar (3,8 vezes) a produção de ROS intracelulares em comparação com o grupo de controlo.
Golmoham adpour et al.	In vitro	Avaliar e comparar a eficiência de três estruturas	Enterococcus Faecalis	MOF (Al- 101, Fe-	Láser de Diodo 810 nm	Os MOF sem ICG poderiam surpreendentemente suprimir a viabilidade de E. Faecalis após irradiação laser em até 18,1%



2018	organometálicas (MOF)	88 e Fe-	(Al-101), 28,8% (Fe-88) e 38,3% (Fe-101). Os
(38)	com elevada	101)	MOFs mediados por PDT carregados com ICG
	capacidade de produção	cargados	poderiam reduzir significativamente E.
	de MOF-ICG como	con	Faecalis. A formação do biofilme foi
	novos	Verde de	significativamente reduzida em 37,54% (Fe-
	fotossensibilizadores	Indociani	88/ICG/PDT), 47,01% (Fe-101/ICG/PDT) e
	que melhoram a carga	na	53,68% (AI-101/ICG/PDT).
	de ICG, estabilidade e		
	actividade		
	antimicrobiana.		

Tabela 1. Dados relevantes recolhidos de estudos.



aula	exemplo	cobrar Excitação máximo	Amostra (bactéria)	Concentração de PS	Geral eficácia	Ref
Fenotiazínio	Azul de metileno	632nm catiônico	Amostras de placa dentária	25 µg /ml	8%	(11)
	Azul de toluidina	catiônico 410nm	S. mutans	100 mg / l	2-5 log10	(77, 78)
			E. coli	35 µM	0,08 log10	
	Rosa de bengala	532nm aniônico	E. faecalis	10 μM	4 log <sub>10</sub>	(79)
			P. aeruginosa		3 log₁₀	
	Dimetil azul de metileno	catiônico 635-652nm	A. baumannii	200 μM	2 log₁₀	(80, 81)
	Novo azul de metileno	catiônico 635-652nm	A. baumannii	800 μM	3.2 log11	(80, 81)
PSs naturais	Curcumina	neutro 547nm	S. mutans	0,75 a 5 g / l	≥3 log <sub>10</sub>	(41, 42)
			L. acidophilus			
	Hipericina	593nm neutro	S. aureus	100 nM	4-5 log10	(82-84)
			E. coli	1 µg / ml	≤ 0,2 log10	
	Derivados de flavina	450nm catiônico	MRSA	50 µM	5.1 log <sub>10</sub>	(85)
			EHEC *	50 µM	6,5 log11	
Tetra-	Porfirina	446nm catiônico	S. aureus	10 μM	1-2 log10	(32, 86, 87
pirrol estruturas			P. aeruginosa	225 µM	4 log10	
			E. faecalis	100 µM	Sem efeito	
	Ftalocianina	Neutro 670nm	A. hidrophila	2 mM	≤ 0,5 log101	22)
	Derivados Zink Pc	Catiônico 690 nm	S. aureus	64 ng / ml	5-6 log10	(88-90)
			P. aeruginosa	26 µg / ml	5-6 log10	
	Cloro	Neutro 660nm	S. aureus	10 µg / ml	5 log <sub>10</sub>	(91)
			E. coli	5 µg / ml	0,75 log10	
	Cloro	532nm catiônico	E. coli	5 µg / ml	0,77 log10	(92)
Nanoestruturas	Fulerenos	neutro 532nm	S. aureus	1 µg / ml	3 log10	(93, 94)
			E. coli		≥ 85%	
	Dióxido de titânio	luz quase ultravioleta neutra (400)	Tratamento de água	1 mg/ml	77-93%	(95)

Tabela 2. Fotossensibilizadores utlizados na PDT e as suas propriedades fotodinâmicas. (30)



## [A0177CF0C49C] - Ticket: 12956 - Assunto: [Autorização] - Atendimento Online da BIREME

Livezilla BIREME livezilla.bireme@gmail.com>

Jue 26/08/2021 23:03

Para: vanesapereira@hotmail.com <vanesapereira@hotmail.com>

12956 Olá Vanesa

Obrigado por entrar em contato conosco.

Recebemos sua mensagem e responderemos à sua pergunta o mais rápido possível.

.....

Data: 2021-08-26

-----

Nome: Vanesa

Email: vanesapereira@hotmail.com

Assunto: Autorização

Área de atuação profissional: Odontologia

Pais:Portugal Group: Atendimento

nome do site: https://contacto.bvsalud.org

Boa noite, gostaria de receber autorização para incluir imagens do caso clínico do artigo na minha tese final. Muito obrigada

Powered by LiveZilla Help Desk Software [https://www.livezilla.net]

Ticket Histórico:

 $\frac{https://contacto.bvsalud.org/ticket.php?id=12956\&hash=A0177CF0C49C\&salt=a310814a55c96c8c7d50682aa7c97cd7}{[A0177CF0C49C]}$