

## TERAPIA FOTODINÂMICA NA REDUÇÃO DE CÁRIE. REVISÃO DE LITERATURA

Cortez L.R.<sup>1</sup>, Nicolau R.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento

<sup>2</sup>UNIVAP, Faculdade de Ciências de Saúde, Curso de Odontologia

Av. Shishima Hifumi 2911 Urbanova - 12244-000 São José dos Campos – SP Brasil.

[louisecortez@hotmail.com](mailto:louisecortez@hotmail.com), [rani@univap.br](mailto:rani@univap.br)

**Resumo-** Com a crescente preocupação com a prevenção das lesões cariosas, diversos estudos utilizando Terapia Fotodinâmica (TFD) estão sendo realizados para verificar a eficiência deste tratamento frente a estas lesões. O objetivo do presente estudo foi avaliar a partir de uma revisão de literatura a eficácia da TFD na cárie dental. Para tal realizou-se um levantamento a partir de bancos de dados *on line* (PubMed, Bireme, *Isi Web of Science*) entre os anos de 1995 e 2009. As palavras-chave empregadas foram terapia fotodinâmica, cárie dental, microrganismo cariogênico, nos idiomas: português e inglês. Com a revisão realizada foi verificado que agentes fotossensibilizantes associados à irradiação com diferentes fontes de luz é capaz de promover redução de microrganismos patogênicos acima de 95%, confirmando a eficácia desta terapia. Porém outros estudos são necessários para a aplicação desta terapia *in vivo* considerando o grau de variação de microrganismos relacionados à cárie dental, protocolos de TFD e resultados encontrados.

**Palavras-chave:** terapia fotodinâmica, cárie dental, microrganismo cariogênicos

**Área de concentração:** IV- Ciências da Saúde

### Introdução

A terapia fotodinâmica (TFD), do inglês *photodynamic therapy* (PDT), é um tratamento que engloba a ação simultânea de uma fonte de luz e de um agente fotossensibilizante (AF), na presença do oxigênio dos tecidos. Individualmente fontes de luz e AFs em doses terapêutica são inócuas e quando interagem são capazes de originar espécies citotóxicas que levam à morte celular (KONOPKA; GOSLINSKI, 2007).

A ação fotodinâmica se dá quando o AF absorve fótons de determinado comprimento de onda, compatível ao seu pico de absorção, e seus elétrons passam a um estado excitado (singleto) (GARCEZ et al., 2003). Subseqüentemente, o AF pode tanto voltar para seu estado inicial, com emissão de fluorescência, ou sofrer uma transição para um estado tripleto altamente energético (KONOPKA; GOSLINSKI, 2007). A interação do AF em seu estado tripleto excitado com o oxigênio endógeno das células alvo resulta em efeitos citotóxicos para microrganismos presentes no meio irradiado, sensibilizado por AF (O'RIORDAN; AKILOV; HASAN, 2005).

Como a maioria das espécies bacterianas não apresenta componentes fotossensíveis, a utilização de um fotossensibilizador que interaja com determinado comprimento de onda e inicie a formação de radicais livres é importante (WILSON et al., 1992).

Várias classes de compostos químicos têm sido efetivas na terapia fotodinâmica, tais como fenotiazinas, ftalocianinas e porfirinas, as quais apresentam propriedades fotoativas (MAISH et al., 2007). Um agente fototerapêutico, clinicamente adequado, deve possuir no seu estado tripleto excitado um tempo suficiente para reagir eficientemente tanto com moléculas vizinhas, como com o oxigênio. Deve também apresentar elevada absorvidade molar na região espectral compreendida entre 600 e 1000 nm e não causar dano ao tecido sadio (MACHADO, 2000).

Qualquer fonte de luz que tenha características espectrais apropriadas pode ser utilizada em TFD, tais como lâmpadas de tungstênio ou halogênio, laser ou LED (PAULINO et al., 2005). A fonte de luz deve ser centrada na banda de absorção do AF utilizado, isto é, na região do espectro na qual a luz pode excitar o mesmo, transferindo energia a fim de que a reação fotodinâmica seja desencadeada (FERREIRA, 2003).

Atualmente vários estudos têm demonstrado que a TFD também apresenta propriedades antimicrobianas (KONOPLA; GOSLINSKI, 2007).

O uso da TFD na Odontologia tem recebido considerável investigação. Vários estudos *in vitro* já foram conduzidos utilizando a terapia fotodinâmica com sucesso na eliminação de bactérias orais, como as responsáveis pela cárie e doença periodontal (ZANIN et al., 2006; ZANIN et

al., 2005a; WOOD et al., 2006; KOMERIC et al., 2003).

A TFD apresenta duas vantagens principais sobre o tratamento convencional com antibióticos. A primeira, é que a atividade bacteriana é confinada em áreas que foram tratadas com fotossensibilizador e luz, evitando assim a interrupção da microbiota local em locais distantes da área infectada. A segunda, é que o desenvolvimento de resistência ao O<sub>2</sub> pela bactéria é pouco provável devido ao seu modo não específico de ação (HOPE; WILSON, 2006).

Em virtude da possibilidade de aplicação tópica e de seu efeito localizado, a utilização da TFD para o tratamento de lesões de cárie tem sido bastante discutida na literatura. A TFD é uma alternativa promissora para o tratamento de infecções locais, pois se trata de uma técnica pouco invasiva, de baixo custo e fácil aplicação (GONÇALVES, 2009).

Historicamente a ação antimicrobiana da TFD começou a ser estudada sobre bactérias cariogênicas em 1993 (BURNS et al., 1993).

Imediatamente após a limpeza da superfície dental por um profissional inicia-se a deposição de uma camada acelular denominada película adquirida (NYVAD, 1993). Os microrganismos pioneiros na colonização da película adquirida são os estreptococos (*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus mitis*) e em proporções menores *Neisseria* e *Actinomyces*. (GIBBONS; HAY, 1988; LOESCHE, 1986). Para o desenvolvimento da cárie dental uma tríade de fatores é indispensável: placa bacteriana, presença de substrato e a susceptibilidade do hospedeiro. Segundo autores o controle da cárie pode ser obtido pela eliminação preventiva de bactérias cariogênicas, principalmente o *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), do meio bucal, bem como aumentar a resistência dental e modificar a dieta (VAN HOUTE, 1994).

Após a desmineralização do esmalte, a lesão progride lentamente em direção à dentina sendo caracterizada por uma área de dentina desmineralizada sob uma zona desmineralizada e infectada com bactérias (BURNS et al., 1994). Clinicamente a diferenciação entre estas zonas e a remoção apenas da dentina contaminada é extremamente crítica, de maneira que grande quantidade de tecido sadio desmineralizado é removido durante o preparo cavitário (BURNS et al., 1994). A dentina infectada e desorganizada poderia ser mais bem preservada, tornando o tratamento mais fácil tanto para o dentista quanto para o paciente, pois permitiria que as lesões fossem restauradas com remoção mínima de tecido e com um prognóstico de longo prazo mais favorável. A justificativa na realização desta terapêutica na clínica odontológica busca uma

simplificação de procedimentos curativos, promovendo supressão da doença de forma biológica e conservadora. Deste modo o desenvolvimento de terapias que aumentem a efetividade da eliminação microbiana, preservando estrutura dental sadia se fazem necessários.

Como as bactérias presentes na cárie dental podem ser menos susceptíveis à TFD devido à limitada penetração do agente fotossensibilizante ou devido à dificuldade da luz se propagar através da estrutura dentinária, torna-se imprescindível que os resultados satisfatórios encontrados nos estudos *in vitro* sejam confirmados a fim de se propor esta terapia como uma alternativa ao tratamento convencional das lesões de cárie.

ZANIN et al (2003) relatou que muitos trabalhos têm demonstrado a eficácia da terapia fotodinâmica em eliminar ou reduzir bactérias relacionadas ao desenvolvimento das lesões de cárie e doença periodontal em humanos.

Estudos têm sido realizados a fim de se utilizar não somente a luz laser, mas fontes de luz halógena, LED, etc. O objetivo do presente estudo foi a compilação de dados sobre a TFD com vistas a eliminação de microrganismos cariogênicos.

## Material e Método

Realizou-se um levantamento a partir de bancos de dados *on line* (PubMed, Bireme, *Isi Web of Science*) entre os anos de 1995 e 2009. As palavras-chave empregadas foram terapia fotodinâmica, cárie dental, microrganismo cariogênico, nos idiomas: português e inglês. Realizou-se a tabulação dos dados a fim de se observar os principais microrganismos cariogênicos, AF, comprimento de onda e fonte de luz investigados entre os anos estudados.

## Resultados

Os dados foram tabulados de forma permitir observação quantitativa sobre os principais microrganismos cariogênicos, AF, comprimento de onda e fonte de luz investigados entre os anos estudados (tabela 1).

Pode-se observar que 100% (n=11) dos estudos investigaram a ação da TFD sobre *S. mutans*. Os microrganismos menos investigados foram *S. sobrinus*, *S. sanguinis*, *Lactobacillus acidophilus* e *casei*.

Observou-se que a concentração dos agentes fotossensibilizantes interfere na efetividade da TFD, não devendo ser superior a 0,1% devido ao risco de toxicidade celular ou pigmentação irreversível da dentina (IVANONV et al., 2000).

Autor, Ano	MO	Fonte Luz	$\lambda$ (nm)	Potencia (mW)	AF	Redução microbiana (%)
GONÇALVES, 2009	<i>S. mutans</i>	Laser	660	40	AM AT	73 70
BEVILA-CQUA et al., 2007	<i>S. mutans</i>	LED	640	116	AT	100
METCALF et al., 2006	<i>S. mutans</i>	Luz Branca (filamento de tungstênio)	500-550	400x10 <sup>3</sup>	AT	98
PAULINO et al., 2005	<i>S. mutans</i>	Luz halógena	400-500	12.8	Rosa Bengal	100
ZANIN et al., 2005	<i>S. mutans</i>	Laser LED	632,8 640	32	AT	99,9
WILLIAMS et al., 2004	<i>S. mutans</i>	Laser	633	60 80	AT	NC
WILLIAMS et al., 2003	<i>S. mutans</i>	Laser	633	60	AT	100%
ZANIN et al., 2005	<i>S. mutans</i>	Laser LED	632.8 638.8	32 (ambos)	AT	99,99% (ambos)
O'NEILL et al., 2002	<i>S. Mutans</i>	Laser	632,8	60	AT	97,5
ZANIN et al., 2006	<i>S. mutans</i> <i>S. sobrinus</i> <i>S. sanguinis</i>	LED	640	32	AT	95 - 99
BURNS et al., 1995	<i>S. mutans</i>	Laser	632,8 660	7,3 11	AT	NC

MO – Microrganismo.  $\lambda$  - Comprimento de onda. AF – Agente fotossensibilizante. NC- Não consta. AT- Azul de toluidina. AM – Azul de metileno. S.- *Streptococcus*. L.- *Lactobacillus*

A efetividade da TFD é dose dependente e, desta forma, resultados semelhantes podem ser observados quando da utilização de Azul de toluidina ou Azul de metileno. Embora os estudos sobre TFD no tratamento da cárie e de outras doenças orais ainda estejam no início, há fortes indícios de que esta terapia se encaixa perfeitamente na filosofia de tratamento hoje preconizada, pois, a idéia de se eliminar os microrganismos dentro da lesão de cárie, sem remoção de tecido, preservando estrutura dental e propiciando ao organismo condições favoráveis para seu reparo nos parece bastante promissora (GONÇALVES, 2009).

### Discussão

Wood et al. (2006) utilizou lâmpada de filamento de tungstênio associado a diferentes corantes na TFD sobre biofilmes de *S. mutans*.

Já Paulino et al. (2005) utilizaram aparelho fotoiniciador com comprimento de onda de 400 a 500 nm associados ao corante Rosa Bengal em suspensões bacterianas de *S. mutans* e fibroblastos. Os resultados evidenciaram a eficácia do efeito antimicrobiano sobre o *S. mutans* sem alterar a viabilidade dos fibroblastos. Observa-se a possibilidade da mudança do espectro de emissão de luz pela troca do filtro do aparelho aumentando-se a aplicabilidade da terapia a uma ampla variedade de agentes fotossensibilizantes. Mantendo-se a mesma metodologia empregada para o emprego da fonte de luz laser.

Wilson (1993) descreve as vantagens dessa técnica em relação ao uso dos agentes antimicrobianos tradicionais. Primeiramente, a morte da célula bacteriana pode ser rápida, não sendo necessária a manutenção do agente químico em altas concentrações sobre as lesões por longos períodos de tempo como ocorre com o uso de antibióticos. Outro aspecto relevante é que o uso do fotossensibilizador ou da luz laser sozinhos não apresentam efeito significativo sobre a viabilidade das bactérias, de modo que a terapia pode ser confinada à área da lesão pela aplicação tópica cuidadosa do corante e restrição da irradiação por meio do uso de fibra ótica.

Além disso, o desenvolvimento de uma terapia eficiente para a obtenção de efeito bactericida sobre bactérias presentes em biofilmes orais e sobre a cárie dental, utilizando lasers de baixa potência, seria interessante principalmente no que

diz respeito ao custo reduzido quando comprada a obtenção de efeito antimicrobiano utilizando lasers de alta potência. Outro aspecto importante seria o caráter atraumático da terapia fotodinâmica que teria implicações lógicas principalmente no que diz respeito ao tratamento de pacientes especiais e pediátricos (ZANIN & GONÇALVES, 2003).

No entanto, embora esses dados sejam altamente promissores, outros estudos devem ser desenvolvidos a fim de tornar a utilização da terapia aplicável na clínica odontológica. Uma dessas limitações dessa técnica é a ausência de parâmetros definidos para que a terapia seja efetiva na eliminação das bactérias presentes em biofilmes e nas lesões de carie (ZANIN, et al., 2003)

Metcalfe et al., (2006) concluiu em seu estudo que o fracionamento da luz branca com eritrosina mediada por PDT aumentou a morte de células do biofilme *S. mutans* comparada com a aplicação de luz contínua.

Nesta revisão foi verificado que não houve diferença significativa no tipo de luz utilizada frente à morte dos microrganismos. Nem mesmo o comprimento de onda e a potência do aparelho. O corante mais utilizado nos estudos foi o azul de metileno.

Todas as técnicas revisadas obtiveram resultados satisfatórios frente à diminuição da microbiota.

### Conclusão

Concluiu-se desta revisão que TFD é uma técnica que vem demonstrado efetividade *in vitro* contra as bactérias cariogênicas.

Vários tipos de fotossensibilizantes estão sendo avaliados com diferentes composições e propriedades de absorção de luz. O tipo de luz utilizado também está sob avaliações.

TFD é proposto como um potencial redutor de infecções orais e está sendo estudado para deixar o tratamento clínico mais acessível e também determinar a eficácia do TFD nos dentes cariados *in vivo*.

No entanto, embora esses dados sejam altamente promissores, outros estudos devem ser desenvolvidos a fim de tornar a utilização da TFD aplicável na clínica odontológica. Uma das limitações dessa técnica é a ausência de parâmetros definidos para que a TFD seja efetiva

na eliminação das bactérias presentes em biofilmes e nas lesões de cárie onde as bactérias são mais resistentes do que aquelas crescidas em caldo de cultura.

### Referências

- BEVILACQUA IM, NICOLAU RA, KHOURI S, BRUGNERA JR. A, TEODORO GR, ZÂNGARO RA, PACHECO MTT. The Impact of Photodynamic Therapy on the Viability of *Streptococcus mutans* in a planktonic culture. *Photomed Laser Surg* 2007; 25: 513-518.
- BURNS, T.; WILSON, M.; PEARSON, G. J. Sensitisation of cariogenic bacteria to killing by light from a helium-neon laser. *J Med Microbiol*, London, v.38, n.6, p. 401-5, June 1993.
- BURNS, T.; WILSON, M.; PEARSON, G. J. Killing of cariogenic bacteria by light from gallium arsenide diode laser. *J Dent*, v.22, n.5, p.273-8, 1994
- FERREIRA, J. Análise na necrose em tecidos normais fotossensibilizados pós-terapia fotodinâmica- estudo in vivo. 2003. 108f. Dissertação (Mestrado em Ciências: Medicina)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.
- GARCEZ, A.S. et al. Terapia Fotodinâmica em Odontologia – Laser de Baixa Potência para Redução Bacteriana. *Revista APCD*, v.57, p. 223-226, 2003.
- GIBBONS, R.J.; HAY, D.I. Human salivary acidic proline-rich-proteins and statherin promote the attachment of *Actinomyces viscosus* LY7 to apatite surfaces. *Infect Immun*, Washington, v.56, n.2, p.439-45, Feb. 1988.
- GONÇALVES PVAJ. Aplicação da Terapia Fotodinâmica na redução de patógenos cariogênicos. 2009. Tese (Doutorado em Ciências: Odontologia) Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte Minas Gerais, 2009.
- HOPE CK, WILSON M. Induction of lethal photosensitization in biofilms using a confocal scanning laser as the excitation source. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1227–1230.
- IVANOV, K.N. Photodynamic action of laser radiation and methylene blue on some opportunistic microorganisms of oral cavity. In: Featherstone JDB, *Lasers in Dentistry VI*, Proc SPIE, p. 30-34, 2000.
- KOMERIC, N. et al. In vivo killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 47, p. 932-940, 2003.
- KONOPLA, K.; GOSLINSKI, T. Photodynamic Therapy in Dentistry. *J. Dent. Res.*, v.86, p. 694-707, 2007.
- MACHADO, A.E.H. Terapia fotodinâmica: Princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Química Nova*, v. 23, p. 237-243, 2000.
- MAISCH, T. et al. The role of singlet oxygen and oxygen concentration in photodynamic inactivation of bacteria. *PNAS*; v. 104, p. 7223-7228, 2007.
- METCALF D, ROBISON C, DEVINE D, WOOD S. Enhancement of erythrosine-mediated photodynamic therapy of *Streptococcus mutans* biofilms by light fractionation. *J antimicrob Chemother* 2006; 58: 190-192.
- NYVAD, B. Microbial colonization of human tooth surfaces. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl*, v. 32, n.1, p.1-45, 1993
- O'NEILL JF, HOPE CK, WILSON M. Oral bacteria in multi-species biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue. *Lasers Surg Med*, v. 31, n.2, p.86-90, 2002.
- O'RIORDAN, K.; AKILOV, O.E.; HASAN, T. The potential for photodynamic therapy in the treatment of localized infections. *Photodiag. and Photodynam. Ther.*, v. 2, p. 247-262, 2005.
- PAULINO TP, RIBEIRO KF, THEDEI JR. G, TEDESCO AC, CIANCAGLINI P. Use of hand held photopolymerizer to photoinactivate *Streptococcus mutans*. *Arch. Oral Biol.* 2005; 50: 353-359.
- VAN HOUTE J. Role of Micro-organisms in Caries Etiology. *J Dent Res* 1994; 73: 672-681.
- WAINWRIGHT M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 13-28.
- WOOD, S. et al. Erythrosine is a potential photosensitizer for the photodynamic therapy of

oral plaque biofilms. J. Antimicrob. Chemother. v. 57, p. 680-684, 2006.

– ZANIN, I.C. et al. Photosensitization of in vitro biofilms by toluidine blue O combined with a light-emitting diode. Eur. J. Oral Sci., v. 114, p. 64-9, 2006.

– ZANIN, I.C. et al. Susceptibility of Streptococcus mutans biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study. J. Antimicrob. Chemother., v. 56, p. 324–330, 2005.

– WILLIAMS JA, PEARSON GJ, COLLES MJ, WILSON M. The photo-activated antibacterial action of toluidine blue O in a collagen matrix and in carious dentine. Caries Res 2004; 38: 530–536.

– WILSON, M. Photolysis of oral bacteria and its potential use in the treatment of caries and periodontal disease. J Appl Bacteriol, Oxford, v.75, n.4, p.299-306, Oct. 1993.

– WILSON, M.; DOBSON, J.; HARVEY, W. Sensitization of oral bacteria to killing by low-power laser radiation. Curr Microbiol, New York, v.25, n.2, p.77-81, Ago. 1992.

– ZANIN I.C.J., BRUGNERA JUNIOR A., GONÇALVES R.B. Aplicação da Terapia Fotodinâmica na Descontaminação Bacteriana. Revista da APCD, v.56 SUPL., p. 7-11, junho 2002

– ZANIN I.C.J., BRUGNERA JUNIOR , ZANIN F, A., GONÇALVES R.B. Terapia Fotodinâmica na odontologia (T.F.D), RGO,51(3): 179-182,2003.

– ZANIN ICJ, GONÇALVES RB, BRUGNERA JR A, HOPE CK, PRATTEN J. Susceptibility of Streptococcus mutans biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study. J Antimicrob Chemother 2005a; 56: 324–330.

– ZANIN ICJ, Estudo da ação antimicrobiana da terapia Fotodinâmica sobre biofilmes orais.2005 Dissertação (Doutorado Ciências-Odontologia) Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas Campinas 2005b.

