

O uso da terapia fotodinâmica comparada com o hidróxido de cálcio reduz os microrganismos intracanal em dentes com necrose pulpar? uma revisão sistemática e meta-análise

Does the use of photodynamic therapy compared to calcium hydroxide reduce intracanal microorganisms in teeth with pulp necrosis? a systematic review and meta-analysis

¿El uso de la terapia fotodinámica en comparación con el hidróxido de calcio reduce los microorganismos intracanal en los dientes con necrosis pulpar? una revisión sistemática y un metanálisis

Recebido: 31/08/2021 | Revisado: 09/09/2021 | Aceito: 14/09/2021 | Publicado: 15/09/2021

Milena Stuber

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3175-2323>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: milenastuber@hotmail.com

Paulo Fernando Otoni da Fonseca Filho

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1950-8491>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: fonsecafilhop@gmail.com

Carlla Sloane Alberton

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8802-4362>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: carllaalberton@gmail.com

Valéria Custódio dos Santos

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5911-5695>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: valeriacustodiow@gmail.com

Bruno Marques da Silva

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6227-4125>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: brunoendodontia@gmail.com

Marina da Rosa Kaizer

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6308-6089>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: marinakaizer@gmail.com

Letícia Maíra Wambier

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9696-0406>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: lemwambier@hotmail.com

Flávia Sens Fagundes Tomazinho

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5553-6943>
Universidade Positivo, Brasil
E-mail: flavia.tomazinho@gmail.com

Resumo

Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar a redução de microrganismos intracanal em dentes com necrose pulpar com o uso da terapia fotodinâmica (TFD) comparada ao hidróxido de cálcio (HC). A pesquisa buscou ensaios clínicos randomizados que empregaram a TFD para auxiliar na desinfecção intracanal em dentes com necrose pulpar comparada com o uso do HC. A busca foi realizada no PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, BBO, Cochrane Library e literatura cinzenta. Resumos do IADR, registros de ensaios inéditos, dissertações e teses também foram pesquisados. A ferramenta de análise de risco de viés da Cochrane Collaboration foi aplicada para a avaliação da qualidade dos estudos e a qualidade de evidência com o GRADE. Foram identificados 121 artigos. Apenas 5 estudos permaneceram na síntese qualitativa, sendo que um foi considerado de “baixo” risco de viés e 4 considerados com risco de viés “indefinido” nos domínios-chaves. Os 5 artigos foram incluídos na meta-análise. A redução de microrganismos em dentes com necrose pulpar comparando a TFD em relação ao HC foi de 0,01 (intervalo de confiança [CI] = -0,04 a 0,07, p = 0,59). A qualidade de evidência foi classificada como moderado para os

tratamentos. Esse resultado demonstra que não houve diferença entre as terapias. Pode-se concluir que não houve diferença entre o uso da TFD ou do HC na desinfecção intracanal de dentes com necrose pulpar.

Palavras-chave: Dentição permanente; Meta-análise; Necrose pulpar; Revisão sistemática; Tratamento do canal radicular.

Abstract

A systematic review was performed to assess the reduction of intracanal microorganisms in teeth with pulp necrosis using photodynamic therapy (PDT) compared to calcium hydroxide (CH). The research sought randomized clinical trials that used PDT to assist in intracanal disinfection in teeth with pulp necrosis compared with the use of CH. The search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, BBO, Cochrane Library and gray literature. IADR abstracts, records of unpublished essays, dissertations and theses were also searched. The Cochrane Collaboration Risk of Bias Analysis Tool was applied to assess the quality of the studies. 121 articles were identified. Only 5 studies remained in the qualitative synthesis, with one being considered to have "low" risk of bias and 4 considered to have an "undefined" risk of bias in the key domains. The 5 articles were included in the meta-analysis. The reduction of microorganisms in teeth with pulp necrosis comparing PDT to CH was 0.01 (confidence interval [CI] = -0.04 to 0.07, $p = 0.59$). This result demonstrates that there was no difference between the therapies. It can be concluded that there was no difference between the use of PDT or CH in the intracanal disinfection of teeth with pulp necrosis.

Keywords: Dentition, permanent; Meta-analysis; Pulp necrosis; Systematic review; Root canal therapy.

Resumen

Se realizó una revisión sistemática para evaluar la reducción de microorganismos intracanal en dientes con necrosis pulpar mediante terapia fotodinámica (TFD) en comparación con hidróxido de calcio (HC). La investigación buscó ensayos clínicos aleatorios que utilizaran la TFD para ayudar en la desinfección intracanal en dientes con necrosis pulpar en comparación con el uso de HC. La búsqueda se realizó en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, BBO, Cochrane Library y literatura gris. También se realizaron búsquedas en resúmenes de IADR, registros de ensayos inéditos, disertaciones y tesis. Se aplicó la herramienta de análisis de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane para evaluar la calidad de los estudios. Se identificaron 121 artículos. Sólo 5 estudios permanecieron en la síntesis cualitativa, uno de los cuales se consideró con riesgo de sesgo "bajo" y 4 se consideró que tenían un riesgo de sesgo "indefinido" en los dominios clave. Los 5 artículos se incluyeron en el metanálisis. La reducción de microorganismos en dientes con necrosis pulpar comparando TFD con HC fue de 0,01 (intervalo de confianza [IC] = -0,04 a 0,07, $p = 0,59$). Este resultado demuestra que no hubo diferencia entre las terapias. Se puede concluir que no hubo diferencia entre el uso de TFD o HC en la desinfección intracanal de dientes con necrosis pulpar.

Palabras clave: Dentição permanente; Metaanálisis; Necrosis pulpar; Revisión sistemática; Tratamiento del conducto radicular.

1. Introdução

O sucesso do tratamento endodôntico está diretamente relacionado com a descontaminação do sistema de canais radiculares que é conseguida, principalmente, durante o seu preparo (Schilder 1974, Dalton et al., 1998; Shuping et al., 2000; Metzger et al., 2013; Rôças et al., 2013). A anatomia complexa desse sistema, com a presença de istmos e canais acessórios, além da presença de contaminação no interior dos túbulos dentinários, e do preparo inadequado, são os principais fatores que permitem a sobrevivência de microrganismos mesmo após o preparo químico-mecânico (Nair et al., 2005; Pagonis et al., 2010; Prada et al., 2019; Meirinhos et al., 2020).

As estratégias para a desinfecção do sistema de canais radiculares incluem a instrumentação, a irrigação com agentes antimicrobianos e a medicação intracanal (Siqueira et al., 1999; Siqueira et al., 2002; Brito et al., 2009; Ruiz-Linares et al., 2017; Krug et al., 2017; Zavattini et al., 2020). Novos procedimentos vêm sendo desenvolvidos para potencializar a eliminação de microrganismos dos canais radiculares, dentre os quais o uso da terapia fotodinâmica (TFD) (Seal et al., 2002; Bonsor et al., 2006; Fonseca et al., 2008; Garcez et al., 2008; Souza et al., 2010).

A TFD é um método adjunto para a inativação de microrganismos (Shrestha et al., 2010). É um tratamento realizado em duas etapas, a primeira é a aplicação de um fotossensibilizador, normalmente azul de metileno ou azul de toluidina, que então é ativado por uma luz com um comprimento de onda de absorção entre 600-660 nm (Sharwani et al., 2006; Calzavara-Pinton et al., 2012) (segunda etapa). A reação entre luz e o fotossensibilizador gera espécies reativas de oxigênio, oxigênio

singleto, e causa dano oxidativo às células bacterianas, vírus e fungos (Calzavara-Pinton et al., 2012; Siddiqui et al., 2013; de Carvalho Leonel et al., 2019). A TFD causa dano a membrana citoplasmática das bactérias levando a inativação do sistema de transporte, inibição de atividades enzimáticas e peroxidação lipídica (Takasaki et al., 2009). O fotossensibilizador aplicado tem muito menos afinidade com células humanas; portanto, efeitos colaterais negativos não foram relatados por testes toxicológicos (Wainwright, 1998; Shrestha et al., 2010).

Na Endodontia estudos demonstram que a TFD reduz significativamente as contagens de *Enterococcus faecalis* e demais microrganismos, como vírus, fungos e protozoários em canais radiculares infectados em comparação com os protocolos tradicionais de instrumentação endodôntica e irrigação (da Frota et al., 2015; Afkhami et al., 2017; Zorita-Garcia et al., 2019), apesar de resultados contrários também terem sido relatados, onde com a TFD não se obteve a desinfecção dos canais radiculares (Hecker et al., 2013).

Apesar dos resultados promissores com a TFD não há um protocolo estabelecido para seu emprego como auxiliar na descontaminação dos canais radiculares. Esse pode ser um dos motivos para a medicação intracanal com Hidróxido de cálcio (HC) ainda ser muito utilizada.

Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi responder à seguinte pergunta PICO: O uso da terapia fotodinâmica comparada com o hidróxido de cálcio reduz a quantidade de microrganismos intracanal em dentes com necrose pulpar?

2. Metodologia

Protocolo e Registro

Este protocolo de estudo foi registrado na base de dados PROSPERO (CRD42021238464) e seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2009; Zorzela et al., 2016), sendo realizado de julho a dezembro de 2020, na Universidade Positivo (UP), Curitiba, Paraná, Brasil.

Fontes de informação e estratégia de busca

O vocabulário controlado (termos no MeSH) e palavras-chave livres na estratégia de busca foram definidos com base na pergunta que segue o acrônimo PICOS, onde:

1. População (P): dentes permanentes com necrose pulpar.
2. Intervenção (I): terapia fotodinâmica.
3. Comparação (C): Medicação intracanal com pasta de hidróxido de cálcio.
4. Resultado primário (O): redução dos microrganismos presentes no sistema de canais radiculares.
5. Desenho do estudo (S): ensaios clínicos randomizados.

A busca da pesquisa incluiu as bases de dados eletrônicas MEDLINE via PubMed, Scopus, Web of Science, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Brasileira em Odontologia (BBO) e Cochrane Library (Tabela 1). A estratégia de pesquisa foi desenvolvida primeiro no PubMed, sendo modificada para os outros bancos de dados para identificar os estudos elegíveis.

Também foi realizada pesquisa manual verificando as listas de referência de todos os estudos primários para outras publicações relevantes, bem como os *links* de artigos relacionados para cada estudo primário na base de dados PubMed. Não foram aplicadas restrições quanto à data de publicação ou idiomas.

Foram utilizados resumos da conferência anual da Associação Internacional de Pesquisa Odontológica (*International Association for Dental Research - IADR*) e suas divisões regionais (1990-2019). A literatura cinzenta foi explorada utilizando o banco de dados de dissertações e teses, pesquisadas utilizando as bases de dados ProQuest e a base de dados Periódicos Capes.

Tabela 1 - Bases de dados eletrônicas e estratégia de busca.

PubMed - 111 (09/07/2019)		
#1 Dentition, Permanent[MeSH Terms] OR periapical periodontitis[MeSH Terms] OR dental pulp necrosis[MeSH Terms] OR root canal therapy[MeSH Terms] OR endodontics[MeSH Terms] OR periapical abscess[MeSH Terms] OR "Dentition Permanent"[Title/Abstract] OR "periapical periodontitis"[Title/Abstract] OR "dental pulp necrosis"[Title/Abstract] OR "root canal therapy"[Title/Abstract] OR endodontics[Title/Abstract] OR "periapical abscess"[Title/Abstract] OR "periapical lesion"[Title/Abstract] OR "endodontic retreatment"[Title/Abstract] OR "infected root canal"[Title/Abstract] OR "endodontic treatment"[Title/Abstract] OR "pulp necrosis"[Title/Abstract]	#2 lasers[MeSH Terms] OR laser therapy[MeSH Terms] OR reactive oxygen species[MeSH Terms] OR photochemotherapy[MeSH Terms] OR photosensitizing agents[MeSH Terms] OR methylene blue[MeSH Terms] OR lasers[Title/Abstract] OR "laser therapy"[Title/Abstract] OR "reactive oxygen species"[Title/Abstract] OR photochemotherapy[Title/Abstract]) OR "photosensitizing agents"[Title/Abstract] OR "methylene blue"[Title/Abstract] OR "photodynamic therapy"[Title/Abstract] OR "toluidine blue"[Title/Abstract] OR PDT[Title/Abstract] OR "light activated"[Title/Abstract] OR "polyethylenimine chlorin"[Title/Abstract] OR "diode laser"[Title/Abstract]	#3 calcium hydroxide[MeSH Terms] OR "calcium hydroxide"[Title/Abstract] OR "antibiotic therapy"[Title/Abstract] OR "calcium hydroxide paste"[Title/Abstract]
#4 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw] OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw] AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR comparative study[pt] OR evaluation studies as topic[mh] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR control*[tw] OR prospective*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))		
#1 AND #2 AND #3		
Scopus - 78 (06/08/2019)		
#1 (TITLE-ABS-KEY ("dentition permanent") OR TITLE-ABS-KEY ("periapical periodontitis") OR TITLE-ABS-KEY ("dental pulp necrosis") OR TITLE-ABS-KEY ("root canal therapy") OR TITLE-ABS-KEY (endodontics) OR TITLE-ABS-KEY ("periapical abscess") OR TITLE-ABS-KEY ("periapical lesion")OR TITLE-ABS-KEY ("Endodontic retreatment") OR TITLE-ABS-KEY ("infected root canal") OR TITLE-ABS-KEY ("Endodontic treatment") OR TITLE-ABS-KEY ("pulp necrosis")	#2 (TITLE-ABS-KEY (laser*) OR TITLE-ABS-KEY ("laser therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("reactive oxygen species") OR TITLE-ABS-KEY (photochemotherapy) OR TITLE-ABS-KEY ("photosensitizing therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("toluidine blue") OR TITLE-ABS-KEY ("methylene blue") OR TITLE-ABS-KEY ("photodynamic therapy") OR TITLE-ABS-KEY (pdt) OR TITLE-ABS-KEY ("light activated") OR TITLE-ABS-KEY ("polyethyleniminechlorin") OR TITLE-ABS-KEY ("diode laser")	#3 (TITLE-ABS-KEY ("calcium hydroxide") OR TITLE-ABS-KEY ("antibiotic therapy") OR TITLE-ABS-KEY ("calcium hydroxide paste")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")
#1 AND #2 AND #3		
Web of Science- 69 (06/08/2019)		
#1 TOPIC: ("dentition permanent") OR TOPIC:("periapical periodontitis") OR TOPIC: ("dental pulp necrosis") OR TOPIC: ("root canal therapy") OR TOPIC:(endodontic\$) OR TOPIC: ("periapical abscess") OR TOPIC: ("periapical lesion") OR TOPIC: ("endodontic retreatment") OR TOPIC: ("infected root canal") OR TOPIC: ("Endodontic treatment") OR TOPIC: ("pulp necrosis")	#2 TOPIC: (laser\$) OR TOPIC: ("laser therapy") OR TOPIC: ("reactive oxygen species") OR TOPIC:(photochemotherapy) OR TOPIC: ("photosensitizing therapy") OR TOPIC: ("toluidine blue") OR TOPIC: ("methylene blue") OR TOPIC: ("photodynamic therapy") OR TOPIC: (pdt) OR TOPIC: ("light activated") OR TOPIC: ("polyethyleniminechlorin") OR TOPIC: ("diode laser")	#3 TOPIC: ("calcium hydroxide") OR TOPIC:("antibiotic therapy") OR TOPIC: ("calcium hydroxide paste") AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "dentistry oral surgery medicine")
#1 AND #2		
Lilacs and BBO - 3 (27/08/2019)		
#1 (MH: Dentition,Permanent OR MH: periapical periodontitis OR MH: root canal therapy OR MH: dental pulp necrosis OR MH: root canal therapy OR MH: endodontics OR MH: periapical abscess OR "Dentition Permanent" OR "periapical periodontitis" OR "dental pulp necrosis" OR "root canal therapy" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "periapical lesion" OR "endodontic retreatment" OR "infected root canal" OR "endodontic treatment" OR "pulp necrosis" OR "Dentición Permanente" OR "periodontitis periapical" OR "necrosis de la pulpa dental" OR "terapia de conducto radicular" OR endodoncia OR "absceso periapical" OR "lesión periapical" OR "retratamientoendodóntico" OR "conducto radicular infectado" OR "tratamientoendodóntico" OR "necrosis pulpar" OR "dentição permanente" OR "periodontite periapical" OR "necrose da polpa dental" OR "terapia do canal radicular" OR endodontia OR "abcesso periapical" OR "lesão periapical" OR "retratamientoendodóntico" OR "infecção do canal radicular" OR "tratamientoendodóntico"	#2 (MH: lasers OR MH: laser therapy OR MH: reactive oxygenspecies OR MH: photochemotherapy OR MH: photosensitizingagents OR MH: methylene blue OR lasers OR "laser therapy" OR "reactive oxygenspecies" OR photochemotherapy OR "photosensitizingagents" OR "methylene blue" OR "photodynamictherapy" OR "toluidine blue" OR PDT OR "light activated" OR "polyethyleniminechlorin" OR "diode laser" OR láseres OR "terapia con láser" OR "especies reactivas de oxígeno" OR fotoquimioterapia OR "agentes fotosensibilizantes" OR "azul de metileno" OR "terapia fotodinámica" OR "azul de toluidina" OR "activado por luz" OR "polietileniminaclorina" OR "láser de diodo" OR "terapia com laser" OR "espéciesreativas de oxigênio" OR "agentes fotossensibilizantes" OR "terapia fotodinámica" OR "ativado por luz" OR	#3 (MH: calciumhydroxide OR "calciumhydroxide" OR "antibiotictherapy" OR "calciumhydroxide paste" OR "hidróxido de cálcio" OR "terapia antibiótica" OR "tratamiento con antibiótico" OR "pasta de hidróxido de cálcio")

OR "necrose pulpar")	"laser de diodo" OR TFD)	
#1 AND #2 AND #3		
Cochrane Library - 29 (27/08/2019)		
#1 MeSH descriptor: [Dentition, Permanent] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Periapical Periodontitis] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Dental Pulp Necrosis] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Root Canal Therapy] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Endodontics] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Periapical Abscess] explode all trees #7 ("Dentition Permanent"):ti,ab,kw OR (periapical next periodontitis):ti,ab,kw OR ("dental pulp necrosis"):ti,ab,kw OR ("root canal therapy"):ti,ab,kw OR (endodontics):ti,ab,kw #8 (periapical near abscess):ti,ab,kw OR ("periapical lesion"):ti,ab,kw OR ("endodontic retreatment"):ti,ab,kw OR ("infected root canal"):ti,ab,kw OR ("endodontic treatment"):ti,ab,kw #9 ("pulp necrosis"):ti,ab,kw #10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	#11 MeSH descriptor: [Lasers] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Laser Therapy] explode all trees #13 MeSH descriptor: [Reactive Oxygen Species] explode all trees #14 MeSH descriptor: [Photochemotherapy] explode all trees #15 MeSH descriptor: [Photosensitizing Agents] explode all trees #16 MeSH descriptor: [Methylene Blue] explode all trees #17 (laser?):ti,ab,kw OR ("laser therapy"):ti,ab,kw OR ("reactive oxygen species"):ti,ab,kw OR (photochemotherapy):ti,ab,kw OR (photosensitizing near agents):ti,ab,kw #18 ("methylene blue"):ti,ab,kw OR ("photodynamic therapy"):ti,ab,kw OR ("toluidine blue"):ti,ab,kw OR (PDT):ti,ab,kw OR ("light activated"):ti,ab,kw #19 ("polyethylenimine chlorin"):ti,ab,kw OR ("diode laser"):ti,ab,kw #20 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	#21 MeSH descriptor: [Calcium Hydroxide] explode all trees #22 ("calcium hydroxide"):ti,ab,kw OR ("antibiotic therapy"):ti,ab,kw OR ("calcium hydroxide paste"):ti,ab,kw #23 #21 OR #22
#10 AND #20 AND #23		

Fonte: Autores.

Critério de Elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs) com desenhos paralelos realizados em humanos e que compararam a eficácia da TFD na redução de microrganismos presentes nos canais radiculares de dentes com necrose pulpar com o uso do HC. Os artigos e textos que atendiam aos critérios de inclusão foram recuperados para posterior avaliação e extração de dados. O desfecho primário foi a redução de microrganismos presentes em canais radiculares em dentes com necrose pulpar.

Os estudos ECRs foram excluídos se: 1) não verificassem a redução de microrganismos; 2) a TFD não era comparada com HC; 3) o HC com outros tratamentos.

Seleção dos estudos e Processo de Coleta de Dados

Os artigos foram selecionados por títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade descritos. Aqueles que apareceram em mais de um banco de dados foram considerados apenas uma vez. Foram obtidos os textos completos dos artigos quando as informações apresentadas nos resumos eram insuficientes para uma tomada de decisão mais precisa.

Posteriormente, os artigos com o texto completo foram adquiridos e dois revisores independentes (F.S.F.T. e L.M.W.) classificaram os que preenchiam os critérios de inclusão. Foi criado um ID para cada estudo elegível, combinando o primeiro autor com o ano de publicação. As informações relevantes sobre o projeto do estudo, os participantes, as intervenções e os resultados foram extraídos usando formulários de extração personalizados por três autores (F.S.F.T., C.S.A. e P.F.O.F.F.) (Tabela 2 e 3).

Tabela 2.1 – Resumo dos estudos selecionados para esta revisão sistemática.

ID do Estudo	Desenho do estudo	Idade idade \pm DP [intervalo] (anos)	% homens	Grupo dental	N Total (pacientes) ou [dentes]	Número no grupo TFD [perdas]	Número no grupo HC [perdas]	Isolamento absoluto	Preparo radicular	Solução Irrigadora	EDTA 17%	ODT	Coleta da amostra bacteriana
Ahangari et al., 2017	Desenho paralelo	n.r.	n.r.	Pré-molares inferiores	(20)	10 [0]	10 [0]	sim	ProTaper Universal F3 + Lima tipo K 35	NaOCl 2,5%	n.r.	Radiográfica + localizador	Pontas de papel absorvente nº 30 e ProTaper Universal F3
Asnaashari et al., 2017	Desenho paralelo	n.r.	n.r.	Molares	(20)	10 [0]	10 [0]	sim	Hedström + ProTaper Universal F2	NaOCl 2,5%	sim	Localizador + radiográfica	ProTaper Universal F2 e pontas de papel absorvente nº 30
da Silva et al., 2018	Desenho paralelo	(17-65)	n.r.	Unirradiculares	[10]	6 [0]	4 [0]	sim	Limas tipo K	NaOCl 2,5%	sim	radiográfica	Pontas de papel absorvente nº 15
Dostálová et al., 2002	Desenho paralelo	n.r.	n.r.	Pré-molares e molares	[44]	22 [0]	10 [12]	n.r.	Limas tipo K	NaOCl 5,25%	n.r.	n.r.	Meio de transporte RTF
Rabello et al., 2017	Desenho paralelo	(40.3 \pm 14.3)	62.5	Unirradiculares	[24]	12 [0]	12 [0]	sim	Reciproc R25, R40 e R50	NaOCl 2,5%	sim	Localizador + radiográfica	Pontas de papel absorvente nº 15

ID – identificação; n.r. – não reportado; ODT – odontometria. Fonte: Autores.

Tabela 2.2 – Resumo dos estudos selecionados para esta revisão sistemática.

ID do estudo	Grupo TFD					Grupo HC		
	Fonte de Luz (fabricante)	Fotossensibilizador (concentração)	Volume do fotossensibilizador	Tempo de irradiação	Comprimento de onda	Intensidade [densidade de energia]	MIC	Tempo de ação
Ahangari et al., 2017	Diodo Laser (Dr. Smite, Lambda Scientifica, Itália)	Azul de metileno (50mg/ml)	0,5ml	10 s	810 nm	0,2 W [n.r.]	Pasta de HC	1 semana
Asnaashari et al., 2017	LED Fotosan 630 (MDD, CMS Dental Denmark, Coreia)	Azul de toluidina (0,1mg/ml)	0,5ml	60 s	620-640 nm	2-4 mW/cm ² [1,2-4,4 mJ/cm ²]	Pasta de HC	2 semanas
da Silva et al., 2018	Laser DUO (MMOptics, Brasil)	Azul de metileno (100 µg ml ⁻¹)	n.r.	40 s	660 nm	100mW [4J]	Pata de HC + PMC	1 semana
Dostálová et al., 2002	Er: YAG (n.r.)	n.r.	n.r.	250 µseg	2,94 µm	0,6 [100 mJ]	Pasta de HC	1-3 semanas
Rabello et al., 2017	Diodo Laser (MMOptics, Brasil)	Azul de metileno (0,1mg/ml)	0,5ml	120 s	660 nm	60mW [129J/cm ²]	Pasta de HC	2 semanas

ID – identificação; n.r. – não reportado; MIC – medicação intracanal. Fonte: Autores.

Tabela 3 - Resumo dos resultados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

ID do Estudo	UFC - TFD (média± DP)	N Total	Redução de bactérias após TFD	UFC – Hidróxido de cálcio (média± DP)	N Total	Redução de bactérias após HC (%)
	[mediana/ valores de intervalo]		(%)	[mediana/ valores de intervalo]		
Ahangari et al., 2017	Antes: (11,44) Depois: (4,81)	10 10	42,0	Antes: (11,12) Depois: (7,66)	10 10	68,8
Asnaashari et al., 2017	Antes: $(7,8 \times 10^{11} \pm 2,23 \times 10^{11})$ Depois: $(7,95 \times 10^7 \pm 2,15 \times 10^9)$	10 10	98,9	Antes: $(6,9 \times 10^{11} \pm 1,74 \times 10^{12})$ Depois: $(4,5 \times 10^9 \pm 1,15 \times 10^{12})$	10 10	93,5
da Silva et al., 2018	n.r. n.r.	6 6	100	n.r. n.r.	4 4	50
Dostálová et al., 2002	n.r. n.r.	22 22	100	n.r. n.r.	22 10	80
Rabello et al., 2017	Antes: $[1,94 \times 10^5 / 1,09 \times 10^4 - 4,39 \times 10^6]$ Depois: $[1,16 \times 10^2 / 0 - 1,35 \times 10^2]$	12 12	98,7	Antes: $[2,01 \times 10^5 / 1,27 \times 10^4 - 5,38 \times 10^6]$ Depois: $[1,22 \times 10^2 / 0 - 1,93 \times 10^2]$	12 12	99

ID – identificação; n.r. – não reportado; UFC - unidade formadora de colônia; % - porcentagem; DP – desvio padrão. Fonte: Autores.

Risco de viés dos estudos individuais

As avaliações da qualidade dos ensaios incluídos foram feitas por dois revisores independentes (L.M.W. e F.S.F.T.), utilizando a ferramenta Cochrane Collaboration para avaliar o risco de viés dos ECRs. Os critérios de avaliação continham cinco itens: geração de sequências (randomização), ocultação da alocação, avaliadores cegos para os dados, dados de resultados incompletos e relatórios de resultados seletivos. Em caso de divergências entre os revisores, elas foram resolvidas por meio de discussão e, quando necessário, consultando um terceiro revisor (M.R.K.).

Para cada dado na avaliação da qualidade, o risco de viés foi pontuado seguindo as recomendações descritas no Manual Cochrane de Avaliações Sistemáticas de Intervenções 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>). O julgamento para cada dado consistia em registrar "sim" (baixo risco de viés), "não" (alto risco de viés) ou "indefinido" (falta de informação ou incerteza sobre o potencial de viés).

Somente se o estudo apresentasse todos os dados bem explicados era classificado como baixo risco de viés; caso não reportasse um dos tópicos era julgado com indefinido; na falta de informações ou não realização de um dos tópicos era julgado como alto risco de viés.

Síntese dos resultados

Os dados dos estudos elegíveis foram dicotômicos (redução bacteriana). Estudos que apresentassem dados incomuns foram levados à meta-análise. Calculamos a diferença do risco e o intervalo de confiança (IC) de 95%.

Os modelos de efeitos aleatórios foram empregados (randômicos). A heterogeneidade foi avaliada usando o teste Cochran Q e a estatística I^2 . Todas as análises foram conduzidas usando Revman 5.3 (Review Manager versão 5.3, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca). Nenhuma análise de subgrupo foi realizada.

Qualidade da evidência usando a classificação de recomendações

A qualidade da evidência foi classificada para cada resultado nos estudos (corpo de evidências) usando a Classificação de Recomendações: Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) para determinar a força geral da evidência para cada meta-análise. A abordagem GRADE é usada para contextualizar ou justificar recomendações de intervenção com quatro níveis de qualidade de evidência, variando de alta a muito baixa.

A abordagem GRADE começa com o desenho do estudo (ECRs) e, em seguida, aborda cinco razões (risco de viés, imprecisão, inconsistência, indireta da evidência e viés de publicação) para possivelmente diminuir a qualidade da evidência (1 ou 2 níveis) e três para possivelmente avaliar a qualidade (grande efeito; gerenciamento de fatores de confusão; gradiente de dose-resposta). Cada um desses tópicos foi avaliado como “sem limitação”; “limitações sérias” e “limitações muito sérias” para permitir a categorização da qualidade da evidência para cada resultado em alta, moderada, baixa e muito baixa. A “alta qualidade” sugere que estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo da estimativa do efeito. No outro extremo, “qualidade muito baixa” sugere que temos muito pouca confiança na estimativa do efeito e a estimativa relatada pode ser substancialmente diferente do que foi medido.

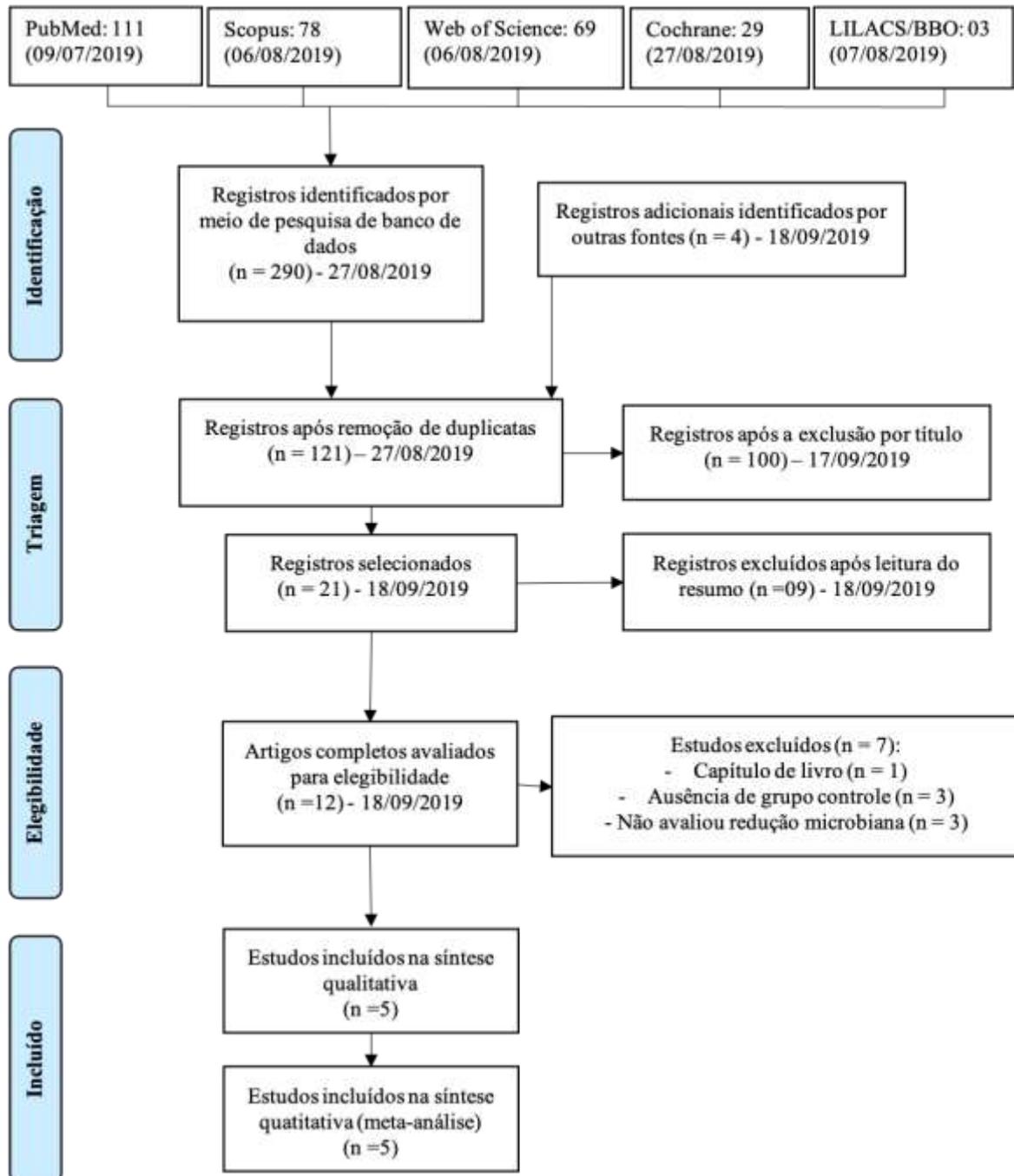
3. Resultados

Seleção dos estudos

Após o rastreio nas bases de dados e remoção das duplicatas, foram identificados 121 estudos, usando o EndNote (figura 1). Após a remoção por títulos, permaneceram 21 estudos. Esse número foi reduzido para 12 após a leitura dos resumos e os textos completos foram avaliados para verificar a elegibilidade. Entre eles, sete foram excluídos pelos motivos: um capítulo de livro (Silva et al., 2014), três por ausência de grupo controle (Bonsor et al., 2006; Garcez et al., 2008; Garcez et al.,

2010) e três por não avaliar redução de microrganismos (Martins et al., 2013; Martins et al., 2014; Karakow et al., 2018).

Figura 1 – Fluxograma do estudo.



Fonte: Autores.

Características dos estudos incluídos

Todos os artigos selecionados foram ECRs com desenho paralelo (Dostálová et al., 2002; Rabello et al., 2017; Ahangari et al., 2017; Asnaashari et al., 2017; da Silva et al., 2018). A média de idade dos pacientes incluídos foi relatada somente em um dos estudos (Rabello et al., 2017) e foi de 40 anos; em outro foi relatado que a idade estava entre 17 e 65 anos (da Silva et al., 2018). A amostra de todos os estudos era composta por dentes permanentes.

O estudo de Asnaashari et al. (2017) a amostra era composta apenas por molares, no estudo de Dostálová et al. (2002)

por molares e pré-molares, no estudo de Ahangari et al. (2017) por pré-molares inferiores e, nos estudos de da Silva et al. (2018) e Rabello et al. (2017) não foi especificado o grupo dental, os dentes foram somente classificados como unirradiculares.

Em três dos cinco estudos incluídos nesta revisão sistemática foi relatado o número de dentes incluídos nos estudos (da Silva et al., 2018; Dostálová et al., 2002; Rabello et al., 2017), que variou de 10 a 44 dentes. Nos outros dois estudos foram relatado o número de pacientes que participaram da pesquisa, foram 20 pacientes em cada estudo (Ahangari et al., 2017; Asnaashari et al., 2017).

A TFD foi utilizada com diferentes protocolos, variando tanto o laser como o fotossensibilizador utilizado em cada um dos estudos selecionados. O estudo de Ahangari et al. (2017) utilizou o Diodo Laser (Dr. Smite, Lambda Cientifica, Itália), com cone de fibra optica (20 μm de diâmetro), produzindo luz com comprimento de onda de 810 nm, intensidade de 0,2 W por 10 s, o fotossensibilizador foi azul de metileno 50 mg/ml. O estudo de Asnaashari et al. (2017) utilizou o LED Fotosan 630 (MDD, CMS Dental Denmark, Korea), com Endo tip (1mm² de diâmetro), produzindo luz com comprimento de onda de 620-640 nm com pico de 630 μm , intensidade de 2-4 mW/cm² para 60s e a densidade de energia era de 1,2-4,4 mJ/cm² e, o fotossensibilizador foi azul de toluidina 0,1 mg/ml. O estudo de da Silva et al. (2018) utilizou laser de fosfato de índio-gálio-alumínio (InGaAIP) (Laser Duo, MMOptics, São Carlos, SP, Brasil) com 660 nm de comprimento de onda, 100 mW de potência de saída, 4 J de energia de saída e tempo de exposição de 40 s com uma fibra óptica descartável de 55 mm (MMOptics). O fotossensibilizador foi a solução de azul de metileno 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹. Já no estudo de Dostálová et al. (2002) foi utilizado o laser Er:YAG, com ponta de vidro revestida de prata (COP/Ag) com diâmetro interno de 700 μm e comprimento de 0,1 m, produzindo luz com comprimento de onda de 2,94 μm , intensidade de 0,6J para dose de 30 pulsos em torno de 250s. E densidade de energia de 100 mJ (taxa de repetição 4Hz) e não relatou qual o fotossensibilizador foi utilizado. E o de Rabello et al. (2017) utilizou o Diodo Laser (MMOptics, São Paulo, Brasil), a fibra com 300 μm de diâmetro foi colocada na porção apical do canal radicular, produzindo luz com comprimento de onda de 660 nm, intensidade de 60 mW por 120s e a densidade de energia era de 129 J/cm² e o fotossensibilizador foi o azul de metileno 0,1 mg/ml.

Os estudos de Ahangari et al. (2017) e da Silva et al. (2018) utilizaram a pasta de HC por um período de sete dias. Nos estudos Asnaashari et al. (2017) e no de Rabello et al. (2017) a pasta de HC foi utilizada por um período de 14 dias e Dostálová et al. (2002) utilizaram a pasta por um período de 1-3 semanas.

Todos os estudos selecionados avaliaram a redução microbiana após a TFD e após o uso do HC como medicação intracanal mas não há uma padronização na análise dos dados e na apresentação dos resultados (Tabela 3). Nos cinco estudos selecionados foi observada uma redução significativa no número de microrganismos presentes no canal radicular quanto utilizadas ambas as terapias: TFD e o HC. Somente o estudo de Asnaashari et al. (2017) comparou os dois tipos de tratamento e demonstrou que a TFD foi mais efetiva que a terapia com o HC na eliminação de microrganismos no interior do canal radicular. Os outros estudos (Dostálová et al., 2002; Rabello et al., 2017; Ahangari et al. (2017); da Silva et al., 2018) não fizeram esta análise que compara o grupo com TFD e o grupo HC, somente a redução microbiana após o uso de cada terapia.

Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos artigos selecionados está apresentada na figura 2. Dos cinco trabalhos incluídos, um foi considerado de baixo risco de viés (Rabello et al., 2017) e quatro foram julgados como "indefinidos" (Ahangari et al., 2017; Asnaashari et al., 2017; da Silva et al., 2018; Dostálová et al., 2002). O maior problema observado nos estudos foi a falta de descrição do método de alocação, apenas um estudo estava bem delineado esse passo (Rabello et al., 2017).

Figura 2 - Resumo da avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta Cochrane Collaboration.

	Adequada Randomização?	Ocultação da alocação?	Cegamento do avaliador?	Dados dos resultados incompletos?	Resultados esperados de acordo com os objetivos?
Ahangari et al. 2017	?	?	+	+	+
Asnaashari et al. 2017	+	?	+	+	+
da Silva et al. 2018	+	?	?	+	+
Dostálová et al. 2002	?	?	+	+	+
Rabello et al. 2017	+	+	+	+	+

Fonte: Autores.

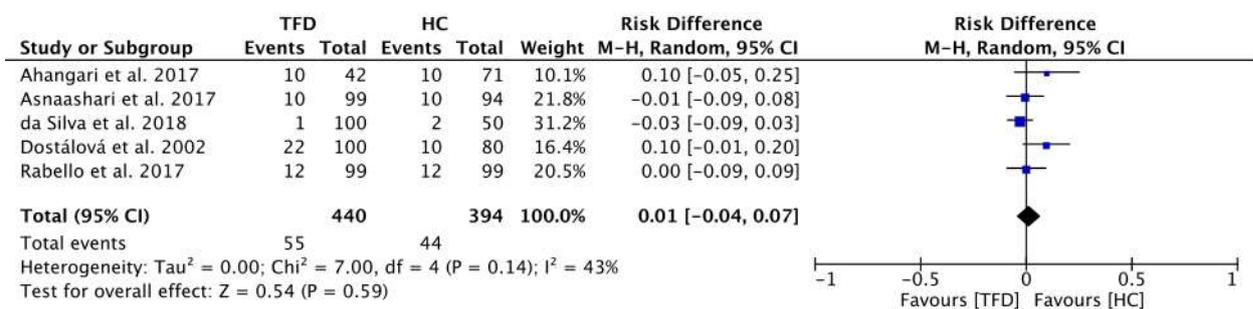
Meta-análise

Todas as meta-análises foram realizadas em estudos classificados como de risco “incerto” de viés nos domínios e dos quais as informações poderiam ser extraídas.

Taxa de redução bacteriana

Essa análise foi baseada em cinco estudos (Dostálová et al., 2002; Rabello et al., 2017; Ahangari et al., 2017; Asnaashari et al., 2017; da Silva et al., 2018). Para a meta-análise utilizamos um modelo randômico com a diferença do risco de 0,01 e com intervalo de confiança de 95% de -0,04 a 0,07 ($p = 0,59$). Os dados apresentam heterogeneidade moderada (teste do χ^2 $p = 0,14$; $I^2 = 43\%$; Figura 3), não apresentando diferença significativa entre os tratamentos.

Figura 3 - Florest Plot dos dados de redução microbiana do uso do HC e da TFD.



Fonte: Autores.

Avaliação da qualidade da evidência

Na tabela de resumo dos achados (Tabela 4), a meta-análise foi classificada como moderada na qualidade da evidência para redução bacteriana. As razões para rebaixar as evidências foram que os ECRs estão sob risco "incerto" de viés e imprecisão de presença com um intervalo de confiança de 95% alto, o que não exclui dano ou benefício importante.

Tabela 4 - Resumo dos achados.

Pacientes ou população: dentes permanentes com necrose pulpar

Intervenção: TFD

Comparação: Medicação intracanal com HC

Resultados	Efeitos absolutos previstos †(95% IC)		Efeito relativo (95% IC)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)
	TFD	HC			
Redução bacteriana	440 por 1000	394 por 1000	DR 0.01 DP lower (-0,04 to 0,07)	99 (5 ECRs)	⊕⊕⊕○○ MODERADO‡

†O risco no grupo de intervenção (e seu IC de 95%) é baseado no risco assumido no grupo de comparação. ‡ Imprecisão e alto risco de viés. IC, intervalo de confiança; RCT, ensaios clínicos randomizados; DR, diferença de risco; DP, desvio padrão. Fonte: Autores.

4. Discussão

Essa revisão sistemática e meta-análise mostrou que não houve diferença entre o uso da TFD ou do HC na redução microbiana do sistema de canais radiculares.

A TFD foi sugerida como um método auxiliar na desinfecção do canal radicular e segundo alguns estudos tem se mostrado eficaz (Nagayoshi et al., 2011; Garcez et al., 2015). Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado uma redução do número de microrganismos no interior dos canais radiculares quando essa terapia foi empregada após o preparo biomecânico (Asnaashari et al., 2017; Rabello et al., 2017; Garcez et al., 2010; Tennert et al., 2015; Pourhajibagher & Bahador, 2018).

A TFD tem ação sobre todos os microrganismos inclusive quando organizados em biofilme, isso porque o fotossensibilizador se liga a superfície da membrana citoplasmática dos microrganismos, absorve a energia da luz aplicada a ele que resulta na liberação dessa energia para o oxigênio, transformando-os em espécies de oxigênio altamente reativo e radicais livres. Essas moléculas interagem instantaneamente e de forma eficaz com várias estruturas celulares e vias metabólicas, levando a ruptura de biofilmes orais e causando danos no funcionamento e na estrutura da membrana citoplasmática das células bacterianas (Konopka & Goslinski, 2007; Plotino et al., 2019). Segundo Konopka & Goslinski (2007) o princípio da TFD não é apenas eficaz contra bactérias, mas também contra outros microrganismos incluindo vírus, fungos e protozoários.

Entretanto alguns aspectos devem ser observados quando se utiliza a TFD. Um deles está relacionado com o fotossensibilizador, ele é uma substância viscosa que penetra na parede de dentina e pode promover a obliteração dos túbulos dentinários, e isso pode interferir no selamento do canal radicular no momento da obturação (Shahravan et al., 2007). Também com relação ao fotossensibilizador, existe a possibilidade de manchamento da estrutura dental, principalmente quando o azul de metileno é utilizado. Essa alteração pode ser minimizada reduzindo de 10 min para 5 min o tempo de pré-irradiação e limitando o preenchimento do canal radicular com fotossensibilizador até o limite amelo-cementário (Ramalho et al., 2017). A obliteração dos túbulos dentinários e o manchamento da estrutura podem ser minimizados pela completa remoção do fotossensibilizador com a abundante irrigação com hipoclorito de sódio 2,5% (Figueiredo et al., 2014).

Outro aspecto está relacionado com a fonte de luz. Uma maior potência de energia está associada ao uso do LASER (Burns et al., 1993; Zanin et al., 2006), provavelmente porque esta luz concentra grande energia em uma pequena área (Takasaki et al., 2009), entretanto gera aumento da temperatura e podem causar danos aos tecidos circundantes do dente causando alterações irreversíveis. Para minimizar o risco a esse dano o LASER deve ser substituído pelo uso de LED já que

este também tem alta dose de energia sem causar aumento da temperatura (Nagata et al., 2012).

Além desses fatores, para se utilizar a TFD o operador deve ter um treinamento prévio, adquirir uma fonte de luz (laser de baixa potência ou LED), um fotosensibilizador específico para a fonte de luz, em caso de controle microbiano intraradicular também é necessário adquirir uma fibra ótica específica que deve ser descartada a cada paciente, e isso gera um maior custo ao tratamento endodôntico.

Esse conjunto de fatores pode justificar o porquê da medicação com o HC ainda ser mais utilizada na prática clínica do que a TFD. A maioria dos cirurgiões dentistas conhecem as propriedades do HC (Mohammadi et al., 2012). Porém suas propriedades antimicrobianas podem ser limitadas, visto que há a necessidade do contato direto entre a medicação e as bactérias. O HC possui baixa solubilidade e difusibilidade, e o seu pH alcalino não é mantido na presença de *E. faecalis*, portanto, pode ser ineficaz frente a esse microrganismo (Haapasalo et al., 2000). Além disso, há a necessidade de realizar mais de uma sessão do tratamento porque o HC precisa de um tempo de ação de no mínimo 07 dias (Sjögren et al., 1991; Zancan et al., 2016; Barbosa-Ribeiro et al., 2019). Já a TFD pode ser utilizada em tratamento endodônticos em sessão única uma vez que sua ação sobre os microrganismos é imediata (Konopka & Goslinski, 2007; Plotino et al., 2019).

Entretanto não há um protocolo estabelecido para o uso da TFD na Endodontia e na realização e análise dos resultados em ECRs. Entre os estudos que avaliaram a redução microbiana com TFD alguns apresentam o número de unidades formadoras de colônias (UFC) antes e depois do uso das terapias (Ahangari et al., 2017; Asnaashari et al., 2017; Rabello et al., 2017), outros avaliaram a redução mas não apresentam os valores de antes e depois (Garcez et al., 2008; da Silva et al., 2018; Dostálová et al., 2002; Garcez et al., 2010) e outros avaliaram sinais radiográficos, como a redução do tamanho da lesão periapical (Karakov et al., 2018; Martins et al., 2013; Martins et al., 2014). Uma dificuldade encontrada nesta revisão sistemática foi a falta de padronização dos estudos e da apresentação dos resultados dos ECRs.

Há poucos ECRs que comparam a redução microbiana quando o HC e a TFD foram utilizados (Dostálová et al., 2002; Ahangari et al., 2017; Rabello et al., 2017; Asnaashari et al., 2017, da Silva et al., 2018). Nesse tipo de pesquisa normalmente são apresentados o número de UFC microbianas antes e após cada terapia. Então, após o preparo do canal radicular e também após o uso da terapia a ser avaliada é feita a coleta de amostra bacteriana com cone de papel absorvente ou de raspas de dentina. Esse material é diluído e então semeado em placa com meio de cultura, armazenado em estufa bacteriológica e, depois feita a contagem das UFC e o valor multiplicado pelo fator de diluição que foi utilizado. Desta forma é possível comparar a redução microbiana após o uso das terapias.

Nos estudos selecionados por essa revisão sistemática não houve padronização na análise e apresentação dos dados. Dois estudos apresentaram a porcentagem de redução microbiana (Dostálová et al., 2002; da Silva et al., 2018) e os outros três estudos (Ahangari et al., 2017; Asnaashari et al., 2017; Rabello et al., 2017) apresentaram o número de UFC antes e após o uso do HC e da TFD. Com os dados do número de UFC foi calculado a porcentagem de redução microbiana nesses estudos e isso possibilitou a realização da meta-análise de dados dicotômios, uma vez que as meta-análises de dados contínuos não foi possível ser realizada devido a falta de padronização dos estudos.

Em ECRs também é importante avaliar a randomização e a alocação, nos estudos selecionados nesta revisão sistemática somente o estudo de Rabello et al. (2017) descreveu a randomização e alocação, nos estudos de Asnaashari et al. (2017) e da Silva et al. (2018) a alocação não foi detalhada e nos estudos de Dostálová et al. (2002) e Ahangari et al. (2017) a randomização e a alocação não foram reportadas, sendo essas as principais falhas metodológicas dos ECRs.

Pesquisas futuras são necessárias sobre a eficácia da TFD para aumentar a evidência em relação à efetividade dos tratamentos e para se estabelecer os parâmetros (tipo de fonte e potência da fonte de luz, tempo de exposição, fotossensibilizador) que devem ser utilizados.

5. Conclusão

A comparação entre os tratamentos na redução da quantidade de microrganismos intracanal em dentes com necrose pulpar mostrou resultados semelhantes entre o uso da TFD e do HC.

Referências

- Afkhami, F., Akbari, S., & Chiniforush, N. (2017). Enterococcus faecalis Elimination in Root Canals Using Silver Nanoparticles, Photodynamic Therapy, Diode Laser, or Laser-activated Nanoparticles: An In Vitro Study. *Journal of Endodontics*, 43(2), 279–282. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.029>
- Ahangari, Z., Mojtahed Bidabadi, M., Asnaashari, M., Rahmati, A., & Tabatabaei, F. S. (2017). Comparison of the Antimicrobial Efficacy of Calcium Hydroxide and Photodynamic Therapy Against *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in Teeth With Periapical Lesions; An In Vivo Study. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 8(2), 72–78. <https://doi.org/10.15171/jlms.2017.13>
- Asnaashari, M., Ashraf, H., Rahmati, A., & Amini, N. (2017). A comparison between effect of photodynamic therapy by LED and calcium hydroxide therapy for root canal disinfection against *Enterococcus faecalis*: A randomized controlled trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 17, 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.12.009>
- Barbosa-Ribeiro, M., Arruda-Vasconcelos, R., de-Jesus-Soares, A., Zaia, A. A., Ferraz, C., de Almeida, J., & Gomes, B. (2019). Effectiveness of calcium hydroxide-based intracanal medication on infectious/inflammatory contents in teeth with post-treatment apical periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 23(6), 2759–2766. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2719-0>
- Bonsor, S. J., Nichol, R., Reid, T. M., & Pearson, G. J. (2006). Microbiological evaluation of photo-activated disinfection in endodontics (an in vivo study). *British Dental Journal*, 200(6), 337–329. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4813371>
- Brito, P. R., Souza, L. C., Machado de Oliveira, J. C., Alves, F. R., De-Deus, G., Lopes, H. P., & Siqueira, J. F., Jr (2009). Comparison of the effectiveness of three irrigation techniques in reducing intracanal *Enterococcus faecalis* populations: an in vitro study. *Journal of Endodontics*, 35(10), 1422–1427. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.07.001>
- Burns, T., Wilson, M., & Pearson, G. J. (1993). Sensitisation of cariogenic bacteria to killing by light from a helium-neon laser. *Journal of Medical Microbiology*, 38(6), 401–405. <https://doi.org/10.1099/00222615-38-6-401>
- Calzavara-Pinton, P., Rossi, M. T., Sala, R., & Venturini, M. (2012). Photodynamic antifungal chemotherapy. *Photochemistry and Photobiology*, 88(3), 512–522. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01107.x>
- da Frota, M. F., Guerreiro-Tanomaru, J. M., Tanomaru-Filho, M., Bagnato, V. S., Espir, C. G., & Berbert, F. L. (2015). Photodynamic therapy in root canals contaminated with *Enterococcus faecalis* using curcumin as photosensitizer. *Lasers in Medical Science*, 30(7), 1867–1872. <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1696-z>
- da Silva, C. C., Chaves Júnior, S. P., Pereira, G., Fontes, K., Antunes, L., Póvoa, H., Antunes, L. S., & Iorio, N. (2018). Antimicrobial Photodynamic Therapy Associated with Conventional Endodontic Treatment: A Clinical and Molecular Microbiological Study. *Photochemistry and Photobiology*, 94(2), 351–356. <https://doi.org/10.1111/php.12869>
- Dalton, B. C., Orstavik, D., Phillips, C., Pettiette, M., & Trope, M. (1998). Bacterial reduction with nickel-titanium rotary instrumentation. *Journal of Endodontics*, 24(11), 763–767. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(98\)80170-2](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(98)80170-2)
- de Carvalho Leonel, L., Carvalho, M. L., da Silva, B. M., Zamuner, S., Alberto-Silva, C., & Silva Costa, M. (2019). Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy (PACT) using methylene blue inhibits the viability of the biofilm produced by *Candida albicans*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 26, 316–323. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.026>
- Dostálová, T., Jelínková, H., Housová, D., Sulc, J., Nemeč, M., Dusková, J., Miyagi, M., & Krátky, M. (2002). Endodontic treatment with application of Er:YAG laser waveguide radiation disinfection. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 20(3), 135–139. <https://doi.org/10.1089/104454702760090218>
- Figueiredo, R. A., Anami, L. C., Mello, I., Carvalho, E., Habitante, S. M., & Raldi, D. P. (2014). Tooth discoloration induced by endodontic phenothiazine dyes in photodynamic therapy. *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(8), 458–462. <https://doi.org/10.1089/pho.2014.3722>
- Fonseca, M. B., Júnior, P. O., Pallota, R. C., Filho, H. F., Denardin, O. V., Rapoport, A., Dedivitis, R. A., Veronezi, J. F., Genovese, W. J., & Ricardo, A. L. (2008). Photodynamic therapy for root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Photomedicine and Laser Surgery*, 26(3), 209–213. <https://doi.org/10.1089/pho.2007.2124>
- Garcez, A. S., Arantes-Neto, J. G., Sellera, D. P., & Fregnani, E. R. (2015). Effects of antimicrobial photodynamic therapy and surgical endodontic treatment on the bacterial load reduction and periapical lesion healing. Three years follow up. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(4), 575–580. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.06.002>
- Garcez, A. S., Nuñez, S. C., Hamblin, M. R., Suzuki, H., & Ribeiro, M. S. (2010). Photodynamic therapy associated with conventional endodontic treatment in patients with antibiotic-resistant microflora: a preliminary report. *Journal of Endodontics*, 36(9), 1463–1466. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.06.001>
- Garcez, A. S., Nuñez, S. C., Hamblin, M. R., & Ribeiro, M. S. (2008). Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. *Journal of Endodontics*, 34(2), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.10.020>
- Haapasalo, H. K., Sirén, E. K., Waltimo, T. M., Ørstavik, D., & Haapasalo, M. P. (2000). Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an in vitro study. *International Endodontic Journal*, 33(2), 126–131. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2000.00291.x>

- Hecker, S., Hiller, K. A., Galler, K. M., Erb, S., Mader, T., & Schmalz, G. (2013). Establishment of an optimized ex vivo system for artificial root canal infection evaluated by use of sodium hypochlorite and the photodynamic therapy. *International Endodontic Journal*, 46(5), 449–457. <https://doi.org/10.1111/iej.12010>
- Karakov, K. G., Gandylyan, K. S., Khachaturyan, E. E., Vlasova, T. N., Oganyan, A. V., & Eremenko, A. V. (2018). Comparative Characteristics of the Methods of Treatment of Chronic Periodontitis Using Antibacterial Photodynamic Therapy (Per One Visit) and Calasept Preparation. *Journal of the National Medical Association*, 110(1), 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2017.01.013>
- Konopka, K., & Goslinski, T. (2007). Photodynamic therapy in dentistry. *Journal of Dental Research*, 86(8), 694–707. <https://doi.org/10.1177/154405910708600803>
- Krug, R., Krastl, G., & Jahreis, M. (2017). Technical quality of a matching-taper single-cone filling technique following rotary instrumentation compared with lateral compaction after manual preparation: a retrospective study. *Clinical Oral Investigations*, 21(2), 643–652. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1931-z>
- Martins, M. R., Carvalho, M. F., Pina-Vaz, I., Capelas, J. A., Martins, M. A., & Gutknecht, N. (2014). Outcome of Er,Cr:YSGG laser-assisted treatment of teeth with apical periodontitis: a blind randomized clinical trial. *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(1), 3–9. <https://doi.org/10.1089/pho.2013.3573>
- Martins, M. R., Carvalho, M. F., Vaz, I. P., Capelas, J. A., Martins, M. A., & Gutknecht, N. (2013). Efficacy of Er,Cr:YSGG laser with endodontical radial firing tips on the outcome of endodontic treatment: blind randomized controlled clinical trial with six-month evaluation. *Lasers in Medical Science*, 28(4), 1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1172>
- Meirinhos, J., Martins, J., Pereira, B., Baruwa, A., Gouveia, J., Quaresma, S. A., Monroe, A., & Ginjeira, A. (2020). Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration - a cross-sectional study. *International Endodontic Journal*, 53(4), 573–584. <https://doi.org/10.1111/iej.13256>
- Metzger Z, Solomonov M, Kfir A. (2013). The role of mechanical instrumentation in the cleaning of root canals. *Endodontic Topics*. 46(7):681-7.
- Mohammadi, Z., Shalavi, S., & Yazdizadeh, M. (2012). Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review. *Chonnam Medical Journal*, 48(3), 133–140. <https://doi.org/10.4068/cmj.2012.48.3.133>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Nagata, J. Y., Hioka, N., Kimura, E., Batistela, V. R., Terada, R. S., Graciano, A. X., Baesso, M. L., & Hayacibara, M. F. (2012). Antibacterial photodynamic therapy for dental caries: evaluation of the photosensitizers used and light source properties. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 9(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.11.006>
- Nagayoshi, M., Nishihara, T., Nakashima, K., Iwaki, S., Chen, K. K., Terashita, M., & Kitamura, C. (2011). Bactericidal effects of diode laser irradiation on enterococcus faecalis using periapical lesion defect model. *ISRN Dentistry*, 2011, 870364. <https://doi.org/10.5402/2011/870364>
- Nair, P. N., Henry, S., Cano, V., & Vera, J. (2005). Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after "one-visit" endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 99(2), 231–252.
- Pagonis, T. C., Chen, J., Fontana, C. R., Devalapally, H., Ruggiero, K., Song, X., Foschi, F., Dunham, J., Skobe, Z., Yamazaki, H., Kent, R., Tanner, A. C., Amiji, M. M., & Soukos, N. S. (2010). Nanoparticle-based endodontic antimicrobial photodynamic therapy. *Journal of Endodontics*, 36(2), 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.10.011>
- Plotino, G., Grande, N. M., & Mercade, M. (2019). Photodynamic therapy in endodontics. *International Endodontic Journal*, 52(6), 760–774. <https://doi.org/10.1111/iej.13057>
- Pourhajbagher, M., & Bahador, A. (2018). An in vivo evaluation of microbial diversity before and after the photo-activated disinfection in primary endodontic infections: Traditional phenotypic and molecular approaches. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 22, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.02.016>
- Prada, I., Micó-Muñoz, P., Giner-Lluesma, T., Micó-Martínez, P., Collado-Castellano, N., & Manzano-Saiz, A. (2019). Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 24(3), e364–e372. <https://doi.org/10.4317/medoral.22907>
- Rabello, D., Corazza, B., Ferreira, L. L., Santamaria, M. P., Gomes, A., & Martinho, F. C. (2017). 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 and Photodynamic Therapy*, 19, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.06.005>
- Ramalho, K. M., Cunha, S. R., Mayer-Santos, E., Eduardo, C. P., Freitas, P. M., Aranha, A., & Moura-Netto, C. (2017). In vitro evaluation of methylene blue removal from root canal after Photodynamic Therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 20, 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.10.024>
- Rôças, I. N., Lima, K. C., & Siqueira, J. F., Jr (2013). Reduction in bacterial counts in infected root canals after rotary or hand nickel-titanium instrumentation - a clinical study. *International Endodontic Journal*, 46(7), 681–687. <https://doi.org/10.1111/iej.12045>
- Ruiz-Linares, M., Aguado-Pérez, B., Baca, P., Arias-Moliz, M. T., & Ferrer-Luque, C. M. (2017). Efficacy of antimicrobial solutions against polymicrobial root canal biofilm. *International Endodontic Journal*, 50(1), 77–83. <https://doi.org/10.1111/iej.12598>
- Schilder H. (1974). Cleaning and shaping the root canal. *Dental Clinics of North America*, 18(2), 269–296.
- Seal, G. J., Ng, Y. L., Spratt, D., Bhatti, M., & Gulabivala, K. (2002). An in vitro comparison of the bactericidal efficacy of lethal photosensitization or sodium hypochlorite irrigation on *Streptococcus intermedius* biofilms in root canals. *International Endodontic Journal*, 35(3), 268–274. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2002.00477.x>

- Shahnavan, A., Haghdoost, A. A., Adl, A., Rahimi, H., & Shadifar, F. (2007). Effect of smear layer on sealing ability of canal obturation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 33(2), 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2006.10.007>
- Sharwani, A., Jerjes, W., Salih, V., MacRobert, A. J., El-Maaytah, M., Khalil, H. S., & Hopper, C. (2006). Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 83(1), 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2005.11.007>
- Shrestha, A., Shi, Z., Neoh, K. G., & Kishen, A. (2010). Nanoparticulates for antibiofilm treatment and effect of aging on its antibacterial activity. *Journal of Endodontics*, 36(6), 1030–1035. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.02.008>
- Shuping, G. B., Orstavik, D., Sigurdsson, A., & Trope, M. (2000). Reduction of intracanal bacteria using nickel-titanium rotary instrumentation and various medications. *Journal of Endodontics*, 26(12), 751–755. <https://doi.org/10.1097/00004770-200012000-00022>
- Siddiqui, S. H., Awan, K. H., & Javed, F. (2013). Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* in infected root canals: a systematic literature review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 10(4), 632–643. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.07.006>
- Silva, L. A. B. D., Silva, R. A. B. D., Nelson-Filho, P., & Cohenca, N. (2014). Intracanal Medication in Root Canal Disinfection. *Disinfection of Root Canal Systems: The Treatment of Apical Periodontitis*, 247–276.
- Siqueira, J. F., Jr, Lima, K. C., Magalhães, F. A., Lopes, H. P., & de Uzeda, M. (1999). Mechanical reduction of the bacterial population in the root canal by three instrumentation techniques. *Journal of Endodontics*, 25(5), 332–335. [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(06\)81166-0](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81166-0)
- Siqueira, J. F., Jr, Rôças, I. N., Santos, S. R., Lima, K. C., Magalhães, F. A., & de Uzeda, M. (2002). Efficacy of instrumentation techniques and irrigation regimens in reducing the bacterial population within root canals. *Journal of Endodontics*, 28(3), 181–184. <https://doi.org/10.1097/00004770-200203000-00009>
- Sjögren, U., Figdor, D., Spångberg, L., & Sundqvist, G. (1991). The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *International Endodontic Journal*, 24(3), 119–125. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1991.tb00117.x>
- Souza, L. C., Brito, P. R., de Oliveira, J. C., Alves, F. R., Moreira, E. J., Sampaio-Filho, H. R., Rôças, I. N., & Siqueira, J. F., Jr (2010). Photodynamic therapy with two different photosensitizers as a supplement to instrumentation/irrigation procedures in promoting intracanal reduction of *Enterococcus faecalis*. *Journal of Endodontics*, 36(2), 292–296. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.041>
- Takasaki, A. A., Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Wang, C., & Izumi, Y. (2009). Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology 2000*, 51(1), 109–140.
- Tennert, C., Drews, A. M., Walther, V., Altenburger, M. J., Karygianni, L., Wrbas, K. T., Hellwig, E., & Al-Ahmad, A. (2015). Ultrasonic activation and chemical modification of photosensitizers enhances the effects of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* root-canal isolates. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 12(2), 244–251. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.02.002>
- Wainwright M. (1998). Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 42(1), 13–28. <https://doi.org/10.1093/jac/42.1.13>
- Zancan, R. F., Vivan, R. R., Milanda Lopes, M. R., Weckwerth, P. H., de Andrade, F. B., Ponce, J. B., & Duarte, M. A. (2016). Antimicrobial activity and physicochemical properties of calcium hydroxide pastes used as intracanal medication. *Journal of Endodontics*, 42(12), 1822–1828. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.08.017>
- Zanin, I. C., Lobo, M. M., Rodrigues, L. K., Pimenta, L. A., Höfling, J. F., & Gonçalves, R. B. (2006). Photosensitization of in vitro biofilms by toluidine blue O combined with a light-emitting diode. *European Journal of Oral Sciences*, 114(1), 64–69. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00263.x>
- Zavattini, A., Cowie, J., Niazi, S., Giovannuscio, M., Sauro, S., & Foschi, F. (2020). Reduction of an in vitro Intraradicular Multispecies Biofilm Using Two Rotary Instrumentation Sequences. *European Journal of Dentistry*, 14(1), 1–7. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701541>
- Zorita-García, M., Alonso-Ezpeleta, L. Ó., Cobo, M., Del Campo, R., Rico-Romano, C., Mena-Álvarez, J., & Zubizarreta-Macho, Á. (2019). Photodynamic therapy in endodontic root canal treatment significantly increases bacterial clearance, preventing apical periodontitis. *Quintessence International* 50(10), 782–789. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a43249>
- Zorzela, L., Loke, Y. K., Ioannidis, J. P., Golder, S., Santaguida, P., Altman, D. G., Moher, D., Vohra, S., & PRISMAHarms Group (2016). PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 352, i157. <https://doi.org/10.1136/bmj.i157>