



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CAMILA BASILIO LOPES

**“Protocolo para prática clínica da terapia fotodinâmica em endodontia:
avaliação da qualidade do *guideline* por meio do instrumento agree II.”**

SÃO PAULO, SP

2021



CAMILA BASILIO LOPES

**“PROTOCOLO PARA PRÁTICA CLÍNICA DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM
ENDODONTIA: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO *GUIDELINE* POR MEIO
DO INSTRUMENTO AGREE II.”**

Tese apresentada ao Programa de Doutorado
de Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde,
para obtenção do título de doutor.

Orientadora: Profa. Dra Lara Jansiski Motta.

SÃO PAULO, SP

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

Lopes, Camila Basilio.

Protocolo para prática clínica da terapia fotodinâmica em endodontia: avaliação da qualidade do Guideline por meio do instrumento Agree II. / Camila Basilio Lopes. 2021.

74 f.

Tese (Doutorado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2021.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Lara Jansiski Motta.

1. Terapia fotodinâmica antimicrobiana. 2. Dentes permanentes. 3. Protocolos clínicos. 4. Diretrizes terapêuticas. 5. Laser.

I. Motta, Lara Jansiski. II. Título.

CDU 615.831

São Paulo, 09 de março de 2021.

Aluno (a): Camila Basilio Lopes

Título da Tese: "Protocolos para prática clínica da terapia fotodinâmica em endodontia: avaliação da qualidade dos guidelines por meio do instrumento agree II".

Presidente: PROF^a. DR^a. LARA JANSISKI MOTTA



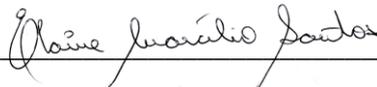
Membro: PROF^a. DR^a. SANDRA KALIL BUSSADORI



Membro: PROF^a. DR^a. ANNA CAROLINA RATTO TEMPESTINI HORLIANA



Membro: PROF^a. DR^a. ELAINE MARCÍLIO SANTOS



Membro: PROF. DR. RICARDO SCARPO NAVARRO



AGRADECIMENTOS

Estes três anos de pesquisa para conclusão desta tese, foram marcados por diversos desafios: de saúde, de relacionamento familiar, de crescimento pessoal e profissional.

Albert Einstein afirmou que “entre as dificuldades se esconde a oportunidade”. Assim sendo, nenhum ideal é realizado de forma fácil e sem esforço. Por esse motivo, agradeço a todos aqueles que contribuíram em diferentes níveis ao longo do desenvolvimento desta trabalho.

Não tenho palavras para agradecer a Profa. Dra. Lara Jansiski Motta, pela contribuição para o aperfeiçoamento do texto enriquecendo o conteúdo teórico em todas as etapas do estudo, pela amizade, apoio e convívio. Para mim foi uma honra ser sua orientanda neste Doutorado.

Sou grata a Profa. Dra. Sandra Kalil Bussadori, pelo convívio, pelo apoio, pela amizade e, sobretudo pela gentileza em participar das qualificações e por fim da banca examinadora final desta tese.

Meu agradecimento ao Prof. Dr. Renato Prates, pelos ensinamentos passados, pelas observações pertinentes e pelas recomendações oportunas. E em extensão, ressalvo o meu agradecimento pela participação de todos os membros da banca examinadora da defesa final desta tese.

Manifesto aqui a minha gratidão a todos os professores e funcionários do Programa de Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde.

Agradeço pelo apoio recebido pelo Programa de Suporte à Pós-Graduação de Instituições de Ensino Particulares /PROSUP.

Meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A escolha dos parâmetros como comprimento de onda, energia, tempo de aplicação e número de sessões podem variar de acordo com o problema e as características do procedimento e do paciente. Se faz necessário disponibilizar informações com evidência científica de maneira acessível ao clínico que não possui familiaridade com análise de evidência de trabalhos acadêmicos. Nesse contexto, a proposta do presente projeto é a elaboração da síntese de recomendação de protocolo clínico do uso da terapia fotodinâmica em endodontia em dentes permanentes. Para tanto, foram identificados os protocolos de alta qualidade metodológica a partir de busca sistemática da literatura e avaliação de qualidade por meio do instrumento validado, *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument* (AGREE-II). Seguida da identificação dos estudos, foi realizada a síntese das recomendações dos procedimentos estudados. A síntese foi submetida a um grupo de especialistas para avaliação e adaptação em um processo de consenso por meio da metodologia Delphi. A análise da literatura sobre a aplicação da aPDT em endodontia demonstrou que estão disponíveis ensaios clínicos com bons níveis de evidência e recomendação clínica, com dois estudos classificados como A1A de recomendação clínica e nível A de evidência. A redação do protocolo alcançou nível satisfatório e índice de validade de conteúdo apropriado após a segunda rodada de avaliação pelos juízes especialistas. Os estudos incluídos nessa pesquisa apresentaram nível predominantemente explicativo, demonstrando a necessidade de delineamentos pragmáticos para aumentar o grau de aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: terapia fotodinâmica antimicrobiana, dentes permanentes, protocolos clínicos, diretrizes terapêuticas, laser, laserterapia.

ABSTRACT

Parameters such as wavelength, energy, application time and number of sessions can vary according to the problem and the characteristics of the procedure and the patient. It is necessary to provide information with scientific evidence in an accessible way to the clinician who is not familiar with analyzing evidence of academic works. In this context, the proposal of the present project is the elaboration of the recommendation synthesis of clinical protocols for the use of photodynamic therapy in endodontics in permanent teeth. For this purpose, high methodological quality protocols will be identified based on systematic literature search and quality assessment using the validated instrument, Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument (AGREE-II). Following the identification of the studies, a synthesis of the recommendations of the studied procedures was carried out. The synthesis was submitted to a group of experts for evaluation and adaptation in a consensus process using the Delphi methodology. Analysis of the literature on the application of aPDT in endodontics has shown that clinical trials with good levels of evidence and clinical recommendation are available, with two studies classified as A1A of clinical recommendation and level A of evidence. The writing of the protocol reached a satisfactory level and an appropriate content validity index after the second round of evaluation by the expert judges. The studies included in this research showed a predominantly explanatory level, demonstrating the need for pragmatic designs to increase the degree of clinical applicability.

Keywords: antimicrobial photodynamic therapy, permanent teeth, clinical protocols, guidelines, laser, laser therapy.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados dos níveis de evidências dos artigos avaliados e classificados de acordo com as recomendações <i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidenc</i>	36
Tabela 2 - Parâmetros dos artigos que foram referências para confecção do protocolo.....	38
Tabela 3 - Pontuação dos juízes seguindo a metodologia Delphi, nas duas rodadas (R1 e R2)	43
Tabela 4 - Pontuação análise PRECIS-2.....	58

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Itens do Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II)	27
Quadro 2 - Os nove domínios PRECIS-2	30
Quadro 3 - Níveis de recomendação clínica (Oxford Center for Evidence-Based Medicine)	32
Quadro 4 - Níveis de evidência (Oxford Center for Evidence-Based Medicine)	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Versão 1 do Protocolo Clínico.....	39
Figura 2 - Link com as orientações e o material para avaliação dos juízes.....	41
Figura 3 ^a - Link do protocolo em pdf.....	42
Figura 3b - Início do questionário.....	42
Figuras 4 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.....	59
Figuras 5 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.....	60
Figuras 6 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.....	61
Figuras 7 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

LED	Light Emitting Diode
aPDT	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
FS	Fotossensibilizador
NaOCl	Hipoclorito de Sódio
nm	nanômetros
cm	centímetros
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
Nd: YAG	Neodímio YAG (ítrio-alumínio-granada)
µm	micrometros
mm	milímetros
mW	miliwatts
W	Watts
µs	microsegundos
min	minutos
mg	miligramas
ml	mililitros
EDTA	etilenodiaminotetracético
EQUATOR	Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research
RIGHT	Reporting Items for Practice Guidelines in HealThcare
AGREE	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument
OSF	Open Science Framework
RS	Revisão Sistemática
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses.
IVC	Índice de validade de conteúdo
Kappa	Concordância entre os juízes.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS	06
LISTA DE QUADROS.....	07
LISTA DE FIGURAS	08
LISTA DE ABREVIATURAS.....	09
1. CONTEXTUALIZAÇÃO.	11
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL.....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4. METODOLOGIA.....	25
4.1 SELEÇÃO DOS JUÍZES.....	28
4.2 ANÁLISE DOS DADOS	31
5. RESULTADOS	34
6. DISCUSSÃO.	63
7. CONCLUSÃO.....	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	68
APÊNDICE.....	73

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O emprego da luz por meio de dispositivos emissores de laser e LED (*light-emitting diode*) está cada vez mais presente na prática clínica odontológica. O avanço tecnológico demonstra uma ampla possibilidade de aplicação das luzes em baixa potência. Um dos avanços na área da laserterapia é o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), que consiste no processo que envolve um fotossensibilizador (FS) exposto à uma luz de comprimento de onda específico e resulta a geração de oxigênio singlete e espécies reativas de oxigênio (ROS) com o intuito de provocar a morte celular de microrganismos patogênicos¹⁻³.

O tratamento endodôntico é realizado na odontologia para tratar as alterações da polpa dental e dos tecidos periradiculares. Problemas como cáries, traumas dentários e procedimentos restauradores podem comprometer a integridade da polpa com possível consequência de mortificação e lesões periapicais^{4,5}.

O principal objetivo do tratamento endodôntico é remover ou reduzir microrganismos e seus produtos do sistema do canal radicular. A desinfecção mecânica e química dessas estruturas está entre os passos mais importantes para um tratamento de sucesso⁶. A descontaminação inadequada pode levar ao fracasso do tratamento e a lesões periapicais resistentes^{5,6}.

A limpeza do sistema do canal radicular é feita convencionalmente com produtos químicos como hipoclorito de sódio (NaOCl) e clorexidina; nos intervalos entre as sessões, se o conduto radicular estiver infectado, agentes antimicrobianos também são usados para controle bacteriano^{7,8}.

Com o avanço das pesquisas, observou-se o interesse em avaliar o uso da aPDT em conjunto com o preparo químico-mecânico no sentido de eliminar o maior número de microrganismos durante o tratamento endodôntico⁹.

A abordagem clínica da aPDT depende muito da escolha da luz apropriada em seu comprimento de onda, a entrega de luz para ativar o fotossensibilizador e a concentração do fotossensibilizador no tecido-alvo. A escolha da luz tem um papel importante para o sucesso do tratamento, no entanto, o comprimento de onda da luz é diretamente proporcional à penetração no tecido e a luz vermelha é transmitida facilmente através tecidos em intervalo que varia entre 600–900 nm¹⁰.

Na prática clínica, a maioria dos fotossensibilizadores é ativado por luz vermelha (entre 630-700 nm), que corresponde a uma faixa de profundidade de penetração de 0,5-1,5 cm¹¹.

Além da luz com comprimento de onda adequado, a escolha do fotossensibilizador em concentração ideal é fundamental. O oxigênio é o último componente necessário para que a reação fotodinâmica ocorra. A eficácia da aPDT é um processo dependente de oxigênio. Esta dependência é considerada necessária para a geração de oxigênio singleto e ROS, que se acredita serem responsáveis pela maioria dos processos fotodinâmicos em sistemas biológicos¹². O processo fotodinâmico tem início com a excitação do FS por uma fonte de luz, que leva a subseqüentes reações do FS excitado, com as estruturas celulares ou oxigênio molecular e resulta na morte celular¹³. Em seu estado fundamental, o fotossensibilizador tem dois elétrons com *spins* opostos nos orbitais moleculares de baixa energia^{14,15}. Quando a luz é absorvida, um desses elétrons é excitado para uma camada orbital de maior energia na molécula, sem alterar seu *spin*; isso é chamado de estado excitado do singleto¹⁶.

Para retornar ao estado fundamental, o FS excitado irá causar as seguintes reações: irradiar energia na forma de luz (fluorescência) ou liberar energia por conversão interna^{17,18}.

Durante as reações as espécies reativas de oxigênio reagem diretamente com as estruturas celulares pela transferência de elétrons e eventualmente produzirá oxigênio (reação Tipo I) ou irá transferir energia para oxigênio, levando à geração de espécies de oxigênio altamente reativas (reação Tipo II) dentro da estrutura^{13,19,20}.

O efeito biológico da aPDT na célula depende do tipo de reação que ocorre, as reações do tipo I geralmente resultam em morte celular súbita que afeta muitas células simultaneamente, sem poupar as células circundantes^{13,20}. As reações do tipo II resultam em apoptose e autofagia, que é considerado o mecanismo primário de morte celular em aPDT²⁰.

Estudos que avaliaram pacientes com pulpíte irreversível, abscesso dento-alveolar associado a secreção sinusal ou periodontite apical de dentes previamente tratados ou não tratados endodonticamente, analisaram amostras bacterianas coletadas antes e após o procedimento considerando as unidades formadoras de colônias bacterianas. Os lasers utilizados nesses estudos foram: o Er, Cr: YSGG e o Nd: YAG em comprimentos de onda que variaram entre 635 nm e 2780 nm. Os diâmetros das fibras ópticas usadas para transmissão da luz variaram entre 200 µm - 200 mm. Nestes estudos, a potência de saída variou entre 40 mW - 1,5 W. A duração da irradiação foi entre 140 microssegundos (µs) - 3 min (min). Os FS mais utilizados para aPDT foram o azul de metileno e o azul de toluidina, com tempo de pré irradiação entre 1 e 5 minutos²¹⁻²⁹.

Um ensaio clínico selecionou aleatoriamente 21 pacientes, com diagnóstico de periodontite apical crônica e história de tratamento endodôntico e utilizaram a aPDT como adjuvante no grupo experimental. Inicialmente, 14 espécies de bactérias (4,57 espécies por conduto) foram coletadas dos sistemas de canais. Os autores observaram uma redução estatisticamente significativa no número de espécies bacterianas por canal em relação ao grupo controle com tratamento convencional. No grupo com tratamento químico-mecânico convencional, a carga bacteriana foi reduzida para 2,57 espécies de bactérias por conduto e sem crescimento bacteriano em um deles. No entanto, após o tratamento químico-mecânico convencional combinado com aPDT, 11 dos 21 canais radiculares (52,4%) não apresentaram unidades formadoras de colônias. O comprimento de onda utilizado no estudo foi 660 nm (laser diodo), potência de 100mW e fenotiazina 10 mg/ml com tempo de pré irradiação de 2 minutos e 1 minuto de irradiação por conduto²⁴.

Outro estudo avaliou a diferença entre a aPDT e tratamento endodôntico convencional. Após irrigação abundante com 2,5% de hipoclorito de sódio

(NaOCl) durante toda a instrumentação e com 17% de etilenodiaminotetracético (EDTA) ao final, a aPDT foi realizada. Após 6 meses de acompanhamento, os autores relataram ausência da área radiolúcida na região periapical, formação óssea e tecido periapical reestruturado. Os parâmetros relatados foram 100mW, 660 nm (laser diodo) e azul de metileno com tempo de pré irradiação de 5 minutos, irradiando energia durante 2 minutos por conduto²³.

Em uma revisão sistemática da literatura, publicada por Bordea et al.³⁰ em 2020, foram incluídos 10 ensaios clínicos de avaliação da aplicação da aPDT no tratamento endodôntico, sendo 9 estudos em dentes permanentes e 1 em dentes decíduos. Os autores reportaram uma variação de parâmetros dosimétricos entre os estudos com comprimento de onda que variou entre 635nm, 660nm e 808nm (laser diodo) e potência de saída variando de 40mW, 60mW, 100mW e 220mW. Já o uso do LED, em um dos estudos²⁷ incluídos, foi aplicado com comprimento de onda de 635nm, 200mW de potência de saída. A utilização do Nd:YAG usou 1064nm como parâmetro de comprimento de onda e 1.5 W²⁸. Os dados desta revisão sistemática³⁰ mostraram que a combinação de aPDT com irrigantes antimicrobianos pode fornecer um efeito sinérgico e pode ser considerada como uma alternativa aos métodos convencionais de desinfecção para infecções persistentes. No entanto, a heterogeneidade dos estudos resultou na falta de um protocolo padronizado.

Uma outra revisão sistemática, também publicada em 2020, por Anagnostaki et al.⁹ avaliou as evidências clínicas da aPDT no tratamento endodôntico, considerando como desfechos a redução microbiológica e a dor pós-operatória. Após a busca e avaliação dos critérios de inclusão, os autores incluíram 17 artigos para análise na revisão. Em relação aos desfechos do tratamento, 14 dos 17 artigos apresentaram resultado positivo para a aPDT, com diferenças significativas observadas em relação ao respectivo controle. No entanto, os parâmetros apresentaram variação de comprimento de onda entre 635 nm e 970 nm. A maioria dos estudos utilizou azul de metileno como fotossensibilizador, um estudo utilizou o azul de toluidina e outro a indocianina verde.

Ao avaliar o detalhamento metodológico dos ensaios, os autores observaram que a maior deficiência foi no relato da energia empregada, parâmetros dosimétricos

e descrição não detalhada do protocolo. Considerando o risco de viés, a maioria dos artigos (70.5%) apresentaram baixo risco de viés³⁰. Como conclusão, os lasers podem ser sugeridos como modalidades de tratamento adjuvantes da endodontia.

Os estudos reportados anteriormente, são ensaios realizados em sua maioria em dentes permanentes, porém a utilização da aPDT no tratamento endodôntico de dentes decíduo, também está sendo estudada. Um ensaio clínico controlado e randomizado, realizado por nosso grupo de pesquisa, avaliou 30 dentes decíduos anteriores com diagnóstico de necrose pulpar. Os elementos foram alocados aleatoriamente em dois grupos da seguinte forma: Grupo I, pacientes submetidos à terapia de canal radicular convencional (n = 15) e Grupo II, pacientes submetidos à terapia de canal radicular convencional combinada com PDT antimicrobiana (n = 15). Utilizou-se o azul de metileno, na concentração de 0,005%, como agente fotossensibilizador, com irradiação de luz laser por 40 s (comprimento de onda: 660 nm, densidade de energia: 4 J / cm², potência: 100 mW), a redução bacteriana foi de 93% no Grupo I e 99% no Grupo II³¹.

Outros dois estudos, avaliaram a aPDT em dentes decíduos com azul de metileno e laser vermelho. O estudo que comparou a utilização da aPDT com a instrumentação convencional, resultou em uma redução bacteriana de 82.59% e após aPDT a redução observada foi 98.37%³². O ensaio que avaliou grupos de dentes decíduos tratados com instrumentos manuais, instrumentos rotatórios e a associação com aPDT em que a fonte luz foi o LED e o azul de toluidina como FS. Nessa comparação, os autores concluíram que tanto a instrumentação rotatória quanto a manual apresentou redução bacteriana com a associação da aPDT de maneira superior quando não aplicada, considerando esse protocolo como uma opção para auxiliar na redução microbiana em canais radiculares de molares decíduos³³.

Uma série de casos, apresentou o tratamento endodôntico de 10 incisivos centrais decíduos com a aPDT após a instrumentação convencional e foi observada uma redução bacteriana de 37.5% para 100%³⁴.

Um relato de caso de traumatismo dental em paciente diabético, demonstrou sucesso no tratamento endodôntico com aPDT de um incisivo central superior decíduo. Para descontaminação de canais radiculares foi aplicado o azul de metileno por 3 minutos e 40 J / cm^2 como densidade de energia³⁴.

Ao realizar o levantamento da literatura sobre a temática da aplicação da aPDT em endodontia, tanto em dentes decíduos como em permanentes, observou-se que a maior deficiência é a padronização da apresentação dos parâmetros dosimétricos. Essas informações, quando apresentadas de maneira não tão detalhada, podem gerar dúvidas para o clínico quando pretende utilizar a técnica em seus procedimentos.

A pesquisa na área da laserterapia é crescente e sua qualidade também aumenta com ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, porém ainda há uma lacuna entre a informação científica e o profissional clínico que atua na ponta do serviço de saúde. Determinar um protocolo seguro e eficaz com as informações da literatura pode ser um desafio para o cirurgião-dentista que não atua na área acadêmica e não tem um treinamento para avaliar a qualidade de evidências nos estudos para selecionar o protocolo ideal para seu paciente.

Na área da saúde vem crescendo a padronização dos procedimentos por meio de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. A necessidade da padronização resulta da heterogeneidade dos tratamentos realizados e deve atender a prática clínica de forma a homogeneizar suas condutas, tornando-as mais efetivas, com custos mais razoáveis³⁵. Essas recomendações surgem na forma de instrumentos de normatização com características pedagógicas e exigências de robustez científica, denominados Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos. Para a incorporação de uma prática clínica segura e com resultado evidente para o paciente é fundamental a avaliação dos procedimentos à luz da evidência científica.

Considerando a necessidade da padronização dos procedimentos clínicos, a rede EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research*) reúne checklists e instrumentos de avaliação de protocolos e recomendações clínicas para um uso mais amplo e robusto dos protocolos.

A qualidade das diretrizes clínicas nem sempre é clara e completa e não havia orientações ou padrões para protocolos na área de saúde. Um grupo de trabalho internacional RIGHT (*Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare*) foi estabelecido para abordar essa lacuna. Foi desenvolvida uma lista de verificação de itens essenciais para um bom protocolo clínico³⁶.

As diretrizes de práticas clínicas são publicações que incluem recomendações destinadas a otimizar o atendimento ao paciente que são informados por uma revisão sistemática das evidências e avaliação dos benefícios e malefícios das opções de cuidados alternativos³⁷.

Os protocolos são recomendações estruturadas de forma sistemática, com o propósito de orientar decisões dos profissionais de saúde e dos usuários a respeito da atenção adequada em circunstâncias clínicas específicas, tendo como base as evidências científicas, a avaliação tecnológica e econômica dos serviços de saúde e a garantia de qualidade ³⁸.

Para construção e validação de protocolos clínicos, o percurso metodológico é resultado da combinação de diversas metodologias que envolvem revisão crítica, minuciosa e exaustiva da literatura, avaliação e classificação das evidências científicas, análise do grau de recomendação dessas evidências e a redação de um protocolo. Seguindo as etapas de validação aplica-se a técnica do Método Delphi. Nessa técnica o protocolo desenvolvido é submetido a um grupo de especialistas para que seja julgado seu conteúdo por meio de concordância entre eles³⁹.

A fase de validação com a participação de juízes possibilita a expressão de opiniões e sugestões para uma construção participativa, mas sem contato face a face, configurando o anonimato uma das características deste método⁴⁰.

Diante da necessidade de padronização da avaliação da qualidade dos protocolos, o grupo internacional RIGHT desenvolveu uma lista de verificação de itens essenciais para um protocolo clínico. A lista de verificação deu origem ao instrumento AGREE.

O instrumento AGREE (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument*) é a ferramenta utilizada para avaliação dos protocolos e diretrizes

clínicas. O AGREE II é um instrumento validado usado para avaliar a qualidade metodológica e a transparência do desenvolvimento de diretrizes clínicas. Esta ferramenta foi publicada pela primeira vez em 2003⁴¹, e a versão mais recente (AGREE II) foi refinada e atualizada com melhores propriedades metodológicas. Ambas as versões do instrumento foram usadas em várias áreas da saúde^{41,42}. A aplicação desse instrumento no processo de construção e validação do protocolo é pautada na necessidade de utilizar instrumentos já validados, testados e recomendados para a avaliação da qualidade dos protocolos.

Na odontologia ainda são poucos os protocolos avaliados pelo AGREE. No entanto, observa-se a preocupação com a qualidade da evidência da prática clínica em algumas áreas da odontologia.

Com o intuito de desenvolver diretrizes de prática clínica baseadas em evidências para o manejo da saúde bucal para pacientes com doença de Parkinson, foi realizada uma extensa revisão da literatura, as evidências disponíveis foram avaliadas para inclusão no esboço inicial das diretrizes. O projeto foi então revisado para validação de conteúdo por especialistas nas áreas de odontologia, usando o método Delphi. Após consenso entre os especialistas de conteúdo, as diretrizes finais foram concluídas, desta maneira os procedimentos de cuidado em saúde bucal foram padronizados para os portadores da doença de Parkinson, promovendo maior efetividade no tratamento⁴³.

Ao observar que não havia um consenso em relação às recomendações sobre contenção ortodôntica após a conclusão do tratamento, um grupo de pesquisa desenvolveu um estudo para desenvolvimento de um protocolo clínico de recomendações baseado em evidências. Uma revisão sistemática com 15 estudos foi utilizada para a avaliação da qualidade de evidências. Após análise com especialistas, chegou-se a um consenso sobre as considerações e recomendações. Dentre as recomendações, alguns exemplos são: Uma das utilizações de contenção superior removível em pacientes com deficiência na higiene bucal, primeiro retorno para verificação da contenção dentro de três meses após a inserção, agendar entre 2 a 4 verificações de contenção em um período de 1 a 2 anos após a inserção das contenções⁴⁴.

Também foram apresentadas as diretrizes e consenso, avaliadas pelo AGREE II, protocolo de triagem e diagnóstico de câncer oral em 2019⁴⁵; a qualidade das diretrizes de prática clínica para prevenção de cárie dentária em crianças e adolescentes⁴⁶; as diretrizes sobre imagens radiográficas como parte do tratamento de canal radicular⁴⁷; o desenvolvimento de diretrizes consensuais por profissionais e pesquisadores para melhorar o tratamento clínico com implantes dentários⁴⁸.

O AGREE II é composto por 23 itens, dispostos em seis domínios: escopo e finalidade; envolvimento das partes interessadas; rigor do desenvolvimento; clareza e apresentação; aplicabilidade; e independência editorial. O quadro 1 apresenta os itens e seus domínios. A consulta das diretrizes para aplicação do instrumento segue as referências do *Equator- network*. A pontuação dos itens é realizada por meio de escala tipo Likert, e em cada domínio é calculada por meio da soma das pontuações atribuídas por cada avaliador para cada item individual do domínio em questão. Esse instrumento recomenda que a avaliação seja realizada por 2 a 4 avaliadores, que serão designados na equipe de trabalho. De acordo com o Manual do AGREE II, as pontuações de cada domínio devem ser determinadas pela porcentagem do total da pontuação do domínio em relação ao máximo de pontos possíveis para aquele domínio⁴¹.

Durante a avaliação da qualidade dos protocolos pelo AGREE II, a versão preliminar das recomendações e protocolos é analisada. Nesta fase, recomenda-se a revisão dos protocolos por pares por meio da técnica Delphi para análise da concordância entre os avaliadores especialistas e a redação e apresentação final do consenso para a prática clínica⁴⁹.

O Ministério da Saúde brasileiro já reúne uma coleção de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Os Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde são documentos elaborados para garantir que sejam ofertadas as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes. Os documentos incluem recomendações de condutas clínicas, medicamentos, produtos e procedimentos nas diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde. Na página do Ministério da Saúde estão disponíveis mais de cem protocolos e

diretrizes terapêuticas avaliados e sintetizados pelas recomendações científicas⁵⁰.

As evidências científicas e recomendações clínicas são fundamentais para a tomada de decisão e análise dos potenciais impactos na saúde da população⁵¹. De acordo com os modelos de avaliação de novas intervenções clínicas, os primeiros testes devem ocorrer primeiro sob condições ideais, ou seja, com o maior controle possível das variáveis para garantir a confiança no efeito observado da intervenção⁵².

Os ensaios clínicos randomizados e bem controlados são conhecidos como ensaios clínicos explicativos ou explanatórios. Os ensaios explicativos ou explanatórios, tem como propósito conhecer de maneira precisa os efeitos de uma intervenção ou tratamentos alternativos, quando realizados sob condições ideais⁵³ geralmente são caracterizados por seleção restritiva de amostra, entrega e protocolos de intervenção inflexíveis.

Estudos explanatórios avaliam "se" e "como" a intervenção funciona, quando aplicada nos participantes (eficácia). No entanto, é possível que os benefícios observados nas intervenções apresentem-se delimitados a uma categoria muito particular de participantes que atenderam aos critérios rigorosos de inclusão ou exclusão seletiva destes pacientes⁵³. Quando a intenção do estudo é avaliar efetividade, a intervenção, já com a eficácia comprovada anteriormente, deve ser testada em condições do "mundo real"⁵².

Os estudos de efetividade verificam o provável impacto de uma intervenção se for aplicada a uma comunidade. Esses estudos são conhecidos como ensaios clínicos pragmáticos. Nesse desenho metodológico, o estudo é conduzido em condições menos rígidas e mais próximas àquelas encontradas na prática clínica⁵⁴.

Nos ensaios explicativos, a seleção da amostra leva a um grupo mais homogêneo de participantes, que são tratados com protocolos rígidos. Nos estudos pragmáticos a amostra é mais heterogênea, e os protocolos de atendimento são mais flexíveis, atendendo às necessidades individuais dos

participantes dessa maneira, representam o mais próximo das como a intervenção se dará na prática^{52,53,54}.

Revisões sistemáticas que analisem evidências em ensaios clínicos explanatórios e pragmáticos, fazendo distinção entre eles, podem melhorar os achados da revisão e colaborar com a tomada de decisão clínica de maneira mais ampla e a transferência da tecnologia testada para a comunidade⁵⁵.

Considerando a relevância dos estudos de eficácia e efetividade como complementares, uma questão que pode ser levantada pelos investigadores é: Qual o desenho metodológico ideal para o ensaio clínico?

Nessa situação, um grupo de pesquisadores desenvolveu uma ferramenta para auxiliar investigadores a distinguir entre os desenhos de ensaio pragmático e explicativo, *The pragmatic–explanatory continuum indicator summary* (PRECIS)⁵⁶.

O PRECIS foi desenvolvido em 2005 por 25 especialistas internacionais em metodologia. A ferramenta pode ser utilizada de maneira prospectiva ou retrospectiva. Prospectiva quando é usada para desenvolver o protocolo metodológico do ensaio clínico e retrospectiva ao avaliar o grau de explanação-pragmatismo dos ensaios já publicados^{57,58,59}.

A classificação e distinção entre pragmático e explicativo não são observadas de maneira dicotômica, e sim um espectro contínuo. Além disso, é provavelmente impossível realizar um estudo puramente explicativo ou puramente pragmático. Com a ferramenta PRECIS é possível analisar a aplicabilidade da intervenção testada. O objetivo de um ensaio clínico altamente pragmático é maximizar essa aplicabilidade da intervenção para os cuidados clínicos habituais em diferentes localidades e situações⁵⁶.

A aplicabilidade é um *continuum* de resultados, portanto uma intervenção pode ser mais aplicável ou menos aplicável em determinadas situações da “vida real”

A análise do grau de pragmatismo por meio da ferramenta PRECIS é realizada por meio de um escore para 9 domínios. Os domínios são: 1- Elegibilidade; 2- Recrutamento; 3- Cenário; 4- Organização; 5- Flexibilidade (intervenção); 6- Flexibilidade (adesão do participante); 7- Follow-up; 8 - Desfecho primário e 9- Análise Primária. Cada domínio recebe uma nota de uma escala tipo Likert de 5 pontos: 1 - Completamente explicativo; 2- Bastante explicativo; 3- igualmente pragmático e explicativo; 4- Bastante pragmático e 5- Completamente pragmático. A partir da pontuação o ensaio clínico será considerado predominantemente explicativo com média de escore total entre 0 e 1.7; explicativo e pragmático combinado com escore >1.7 e ≤ 2.2 ou predominantemente pragmático > 2.2 ⁵⁶.

Não foi observada, até o momento, a avaliação dos protocolos clínicos para a aplicação da aPDT no tratamento endodôntico, mesmo com evidências clínicas de sua recomendação para uso, bem como a análise do grau de aplicabilidade, ou seja, grau de explanação e pragmatismo dos estudos.

Diante disso, a presente pesquisa tem como objetivo realizar a avaliação dos protocolos clínicos de aPDT para endodontia em dentes permanentes, baseado nas evidências publicadas até o momento, para propor um consenso entre os especialistas e pesquisadores das melhores recomendações clínicas para a realização da técnica.

2. JUSTIFICATIVA

A utilização de protocolos e consenso na prática clínica odontológica apresenta como vantagens a segurança durante o atendimento, melhor conduta profissional, maior aceitação da inserção de novas tecnologias e procedimentos, uso consciente dos recursos disponíveis e maior efetividade no tratamento.

As recomendações e as diretrizes clínicas avaliam e sintetizam as melhores evidências disponíveis para o cuidado do paciente.

Considerando não haver, até o momento, na literatura uma avaliação e uma síntese das recomendações relacionadas aos tratamentos endodônticos com aPDT. Torna-se relevante avaliar tais recomendações.

A utilização do laser e do LED na odontologia como terapia está cada vez mais presente nos procedimentos clínicos. Os profissionais que adquirem os equipamentos ficam na dependência dos protocolos apresentados pelas empresas, mas nem sempre são os mais indicados para todos os pacientes. A escolha dos parâmetros como comprimento de onda, energia, fotossensibilizador, tempo de aplicação e número de sessões são fundamentais para o sucesso clínico.

Se faz necessário disponibilizar essas informações com evidência científica em linguagem acessível ao clínico que não possui familiaridade com análise de evidência de trabalhos acadêmicos. Espera-se, portanto, que este trabalho reúna evidências do uso da aPDT em endodontia de dentes permanentes e de maneira metodológica apoiada em revisões sistemáticas e aplicação da ferramenta AGREE II.

A publicação das recomendações e análise por especialistas pode ser o primeiro passo para que as associações ligadas à laserterapia e endodontia discutam e desenvolvam diretrizes oficiais baseadas em evidências científicas e atualizadas constantemente.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sintetizar as recomendações e consenso sobre os protocolos e parâmetros dosimétricos para aplicação da aPDT no tratamento endodôntico de dentes permanentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a qualidade das evidências disponíveis até o momento (dezembro de 2020) sobre a utilização de aPDT na descontaminação do sistema de conduto radicular em dentes permanentes.
- Alcançar um nível satisfatório de consenso profissional sobre a descrição dos protocolos de aPDT para aplicação clínica na prática endodôntica.
- Realizar a validação de conteúdo do protocolo clínico.
- Descrever as recomendações clínicas após consenso dos juízes especialistas para a aplicação clínica na prática endodôntica.
- Analisar o grau de aplicabilidade dos estudos clínicos por meio da ferramenta PRECIS II.

4. METODOLOGIA

Os procedimentos metodológicos seguiram as orientações propostas pela rede internacional EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research). O projeto foi registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), Registration DOI: [10.17605/OSF.IO/GAJM2](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GAJM2). Motta, Lara J. 2020. *“Clinical Practice Recommendations for Photobiomodulation in Dentistry: Assessing Quality of Guidelines Using AGREE II for Information Dissemination Through Mobile Application.”*.

A plataforma OSF foi utilizada, segundo a orientação da plataforma PROSPERO, que no momento da submissão estava com grande demanda para os registros relacionados à COVID-19.

Trata-se de uma pesquisa de desenvolvimento de protocolos, também denominada tecnológica, pois abrange a elaboração de produtos e processos, gerando novos conhecimentos e tecnologia.

A busca bibliográfica seguiu o desenvolvimento de protocolo de Revisão Sistemática (RS) da literatura e as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses*), que fornece uma lista de verificação para transparência no processo de seleção dos artigos.

A pergunta da pesquisa (PICO) Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes / Desfecho foi pautada da seguinte maneira: Quais as evidências clínicas quanto à ação antibacteriana (O) do uso da aPDT(I) no tratamento endodôntico em dentes permanentes (P) quando comparado com o tratamento convencional (C)?.

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Cochrane e Scopus e foram utilizados os seguintes termos e combinações: (Endodontic OR root canal) AND (laser); (Endodontic OR root canal) AND (photodynamic therapy OR PBM OR LLLT OR photodynamic OR photoactivated therapy); (Endodontic OR root canal) AND (diode OR Nd:YAG OR erbium OR Er:YAG OR Er, Cr:YSGG).

Após a busca, os títulos e resumos dos artigos foram selecionados de forma independente por dois revisores, e no caso de discordância, um terceiro avaliador determinou a inclusão ou não.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão:

- apenas ensaios clínicos randomizados controlados;
- laser ou LED empregado como terapia adjuvante;
- Tratamento endodôntico convencional idêntico realizado para todos os grupos;
- Grupo de controle negativo;

Não foram incluídos artigos com as seguintes características:

- Cirurgia apical;
- Duplicatas ou estudos com o mesmo número de aprovação ética;
- Nenhum grupo de controle negativo;
- Estudos in vitro;

Após a realização da RS, foi realizada a redação do protocolo final com base nas informações da revisão sistemática, utilizando o método AGREE II. O AGREE II é composto por 23 itens, dispostos em seis domínios: escopo e finalidade; envolvimento das partes interessadas; rigor do desenvolvimento; clareza e apresentação; aplicabilidade; e independência editorial. O quadro 1 apresenta os itens e seus domínios a consulta das diretrizes para aplicação do instrumento seguem as referências do Equator- network (*Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research – equator-network.org*). A pontuação dos itens é realizada por meio de escala tipo Likert, e em cada domínio é calculada por meio da soma das pontuações atribuídas por cada avaliador para cada item individual do domínio em questão. Esse instrumento recomenda que a avaliação seja realizada por 2 a 4 avaliadores, que foram designados na equipe de trabalho. De acordo com o Manual do AGREE II, as pontuações de cada domínio devem ser determinadas pela porcentagem do total da pontuação do domínio em relação ao máximo de pontos possíveis para aquele domínio, seguindo a equação:

PONTUAÇÃO OBTIDA - PONTUAÇÃO MÍNIMA

X 100

PONTUAÇÃO MÁXIMA* - PONTUAÇÃO MÍNIMA

1. Escopo e finalidade	1.	O(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) está(ão) especificamente descrito(s).
	2.	A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s).
	3.	A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina está especificamente descrita.
2. Envolvimento das partes interessadas	4.	A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.
	5.	Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.).
	6.	Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.
3. Rigor do desenvolvimento	7.	Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.
	8.	Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.
	9.	Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.
	10.	Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.
	11.	Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.
	12.	Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.
	13.	A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação.
	14.	Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.
4. Clareza da apresentação	15.	As recomendações são específicas e sem ambiguidade.
	16.	As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas.
	17.	As recomendações-chave são facilmente identificadas.
5. Aplicabilidade	18.	A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para a sua aplicação.
	19.	A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.
	20.	Foram consideradas potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.
	21.	A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.
6. Independência editorial	22.	O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.
	23.	Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.

Quadro 1. Itens do *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II* (AGREE II).

Após a redação inicial do protocolo, foi realizada a avaliação do mesmo por especialistas. Nesta fase foi realizada a revisão dos protocolos por pares por meio da técnica Delphi para análise da concordância entre os avaliadores especialistas. Foi definida a média das proporções dos itens considerados relevantes pelos juízes”, ou seja, escores 6 – adequado e 7 – totalmente adequado. Foi então determinado o índice de validade de conteúdo (IVC) com a razão entre as notas dos pares. Um IVC igual a 1 indicará concordância plena, tendo valor mínimo aceitável de 0,85.

A consenso dos avaliadores foi avaliado por meio do teste de concordância Kappa, e foi considerado consenso com índice maior que 0,85.

O objetivo desta etapa foi receber o feedback dos especialistas sobre o protocolo com a oportunidade de realizar a revisão e adequação, com a possibilidade de o pesquisador corrigir os pontos apontados pelos juízes antes da sua finalização.

4.1 Seleção dos Juízes

Os avaliadores foram selecionados por meio de técnica de amostragem não probabilística, pois foram convidados conforme a formação e área de atuação clínica. Foram selecionados 12 juízes, pois, conforme recomendação das diretrizes do AGREE II, é determinado que pelo menos 2 e preferencialmente 4 especialistas participem para aumentar a confiabilidade. O número de 12 juízes foi determinado pelos pesquisadores, considerando a possibilidade de recusa ou perda.

A composição e a eleição do grupo de avaliadores, seguiu os seguintes critérios:

- Especialistas com pelo menos 5 anos de atuação na área de endodontia.
- Especialista e Mestre na área de endodontia.
- Especialista e Doutor na área de endodontia.

Para a localização e convite foram realizados contatos com as respectivas associações da especialidade e câmaras técnicas dos conselhos regionais de

odontologia para indicação dos profissionais das especialidades de endodontia, registrados no conselho de odontologia.

Após confirmar o aceite, o profissional recebeu via correio eletrônico ou aplicativo de mensagem, o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - APÊNDICE I), demonstrando concordância na participação. Seguido do consentimento, os juízes receberam um material de orientações sobre a atividade por meio da técnica Delphi.

Estipulou-se o máximo de 3 rodadas de avaliação pelo método, seguindo o proposto por Philips et al. (2016) ⁶¹. Na 1ª rodada, foi enviado por e-mail aos participantes do Delphi: uma carta orientadora e material de apoio, incluindo dados atuais e pesquisas sobre os itens propostos; o link do *Google Forms* para responder o questionário online.

Após receber a resposta da primeira rodada, foi organizado o material para enviar para a 2ª rodada com os mesmos juízes. Nesse momento foram enviados: carta de agradecimento e instruções para a 2ª rodada; comentários da equipe de pesquisa e dos avaliadores sobre as avaliações, link para o questionário online, incluindo itens sobre os quais não houve consenso e as adaptações.

Durante a primeira rodada, os juízes tiveram a oportunidade de sugerir itens que não foram incluídos na versão inicial, e foram encorajados a comentar os motivos da inclusão ou exclusão de itens. Em cada rodada, foi incluída uma caixa de texto para livre sugestões, para modificar os itens ou realizar comentários. Para minimizar possíveis vieses, as respostas foram analisadas de maneira cega por um estatístico e que foi cego às identidades dos membros do painel Delphi. Após a pesquisa de consenso em duas rodadas, foi obtida a versão final para a discussão dos resultados do processo Delphi.

Para a avaliação do grau de explanação e pragmatismo, utilizou-se a ferramenta PRECIS II e análise dos 9 domínios dos 19 artigos incluídos nas revisões sistemáticas. Os ensaios clínicos foram analisados por 2 avaliadores independentes em uma escala de 1 a 5, conforme apresentado no quadro 2.

Domínio	Critério
1-Elegibilidade	Em que medida os participantes do estudo são semelhantes aos que receberiam esta intervenção se ela fizesse parte dos cuidados clínicos habituais? Por exemplo, marque 5 critérios muito pragmáticos essencialmente idênticos aos do atendimento usual; pontuação 1 para uma abordagem muito explicativa com muitas exclusões.
2-Recrutamento	Quanto esforço extra foi feito para recrutar participantes além do que seria usado no ambiente de tratamento usual? Por exemplo, marque 5 para recrutamento muito pragmático por meio de consultas usuais ou clínicas; pontuação 1 para uma abordagem muito explicativa com cartas de convite direcionadas, publicidade em jornais, rádio mais incentivos e outras rotas que não seriam usadas no atendimento usual.
3- Cenário	Quão diferente é o ambiente do ensaio clínico e o ambiente de cuidados habituais? Por exemplo, marque 5 para uma escolha muito pragmática usando configurações idênticas ao cuidado usual; pontuação 1, para uma abordagem muito explicativa com apenas um único centro, ou apenas estudos especializados ou centros acadêmicos.
4- Organização	Quão diferentes são os recursos, a experiência do responsável e a organização da instituição de intervenção do estudo e aqueles disponíveis nos cuidados habituais? Por exemplo, marque 5 para uma escolha muito pragmática que usa uma organização idêntica ao cuidado usual; pontue 1 para uma abordagem muito explicativa se o protocolo necessita de treinamento adicional, ou mais recursos.
5- Flexibilidade da intervenção	Quão diferente é a flexibilidade do protocolo de tratamento e a flexibilidade provável no cuidado usual? Por exemplo, marque 5 para uma escolha muito pragmática com flexibilidade idêntica ao cuidado usual; pontuação 1 para uma abordagem muito explicativa se houver um protocolo rígido, monitoramento e medidas para melhorar a conformidade, com orientações específicas sobre co-intervenções e complicações.
6- Flexibilidade (adesão)	Quão diferente é a flexibilidade em como os participantes devem aderir à intervenção e a flexibilidade provável no tratamento usual? Por exemplo, marque 5 para uma escolha muito pragmática envolvendo não mais do que o encorajamento usual; escore 1 para uma abordagem muito explicativa que envolve exclusão com base na não adesão e medidas para melhorar a adesão.
7- Follow-up	Quão diferente é a intensidade do acompanhamento e mensuração das variáveis no ensaio e o provável acompanhamento no tratamento usual? Por exemplo, marque 5 para uma abordagem muito pragmática com não mais do que o acompanhamento habitual; pontuação 1 para uma abordagem muito explicativa com visitas mais frequentes e mais longas, desencadeadas desfechos primários ou coleta de dados mais extensa.
8- Desfecho primário	Em que medida o desfecho primário do estudo é relevante para os participantes? Por exemplo, marque 5 para uma escolha muito pragmática em que o resultado seja de óbvia importância para os participantes; escore 1 para uma abordagem muito explicativa usando um, resultado fisiológico, avaliação ou o resultado é medido em um momento mais cedo do que no tratamento usual.
9-Análise primária	Até que ponto todos os dados estão incluídos na análise do resultado primário? Por exemplo, marque 5 para uma abordagem muito pragmática usando a intenção de tratar com todos os dados disponíveis; pontuação 1 para uma análise muito explicativa que exclui participantes pós-randomização, inclui apenas participantes que completaram o tratamento ou aqueles que seguem o protocolo de tratamento.

Quadro 2. Os nove domínios PRECIS-2.

Os autores então se reuniram para discutir as variações na pontuação e alcançar um consenso onde havia discrepâncias. A partir da pontuação o ensaio clínico será considerado predominantemente explicativo com média de escore total entre 0 e 1.7; explicativo e pragmático combinado com escore >1.7 e ≤ 2.2 ou predominantemente pragmático > 2.2 .

4.2 Análise dos dados

Os artigos selecionados foram analisados e foram extraídos os seguintes dados: número da amostra, grupos de estudo, intervenções, dosimetria e métodos de mensuração da variável desfecho. A qualidade geral e metodológica foi avaliada de acordo com a declaração CONSORT (Padrões Consolidados de Ensaio de Relatórios). Para a análise da qualidade de evidência e nível de recomendação clínica foram utilizados os critérios da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* (March 2009) conforme descritos nos quadros 3 e 4. As pontuações de cada domínio pelo AGREE II foram determinadas pela porcentagem do total da pontuação do domínio em relação ao máximo de pontos possíveis para aquele domínio. O índice de validade de conteúdo (IVC) foi calculado pelo escore da soma de concordância dos itens que foram marcados por "6" ou "7" pelos especialistas divididos pelo número total de respostas. O coeficiente de kappa de concordância foi calculado pela razão da proporção de vezes que os juízes concordaram (corrigido por concordância devido ao acaso) com a proporção máxima de vezes que os juízes poderiam concordar (corrigida por concordância devido ao acaso). A análise pela ferramenta PRECIS II foi realizada pela média da pontuação dos escores de cada domínio.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" - última atualização maio de 2001.			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção - Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos diagnósticos nível 1 Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "Tudo ou Nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%.
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte.	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnóstico de nível >2.
	2B	Estudo de Coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados.
	2C	Observação de Estudos terapêuticos (outcome research) / Estudos Ecológicos.	
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de <u>caso-controle</u> .	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo <u>caso-controle</u>	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente.
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou <u>caso-controle</u> de menor qualidade).	Estudo <u>caso-controle</u> ; ou padrão de referência pobre ou não independente.
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudos fisiológicos ou com animais)	

Quadro 3. Níveis de recomendação clínica (Oxford Center for Evidence-Based Medicine).

Nível de evidência	
Nível A	Dados derivados de múltiplos estudos clínicos randomizados e metanálises.
Nível B	Dados derivados de um estudo clínico randomizado ou um grande estudo não randomizado.
Nível C	Consenso de especialistas, estudos pequenos, estudo retrospectivo e registros.

Quadro 4. Níveis de evidência (Oxford Center for Evidence-Based Medicine).

5. Resultados

Realizou-se a busca sistemática de ensaios clínicos relacionados à aPDT em endodontia para o embasamento do protocolo clínico. A revisão inicial indicou três revisões sistemáticas publicadas em 2019 e 2020 sobre o tema. Diante dessa situação não haveria justificativa para uma nova revisão sistemática no mesmo ano.

Para dar continuidade ao presente estudo, foram analisadas as três revisões sistemáticas e os artigos incluídos nas mesmas. A revisão sistemática mais recente foi a publicada por Anagnostaki et al. (2020). Os autores incluíram na revisão 17 artigos, destes 4 artigos utilizaram o laser no interior do conduto sem o fotossensibilizador, 8 estudos utilizaram a fotobiomodulação com aplicação pós-operatória para controle da dor e 5 artigos aplicaram a técnica aPDT com fotossensibilizador no interior do conduto para desinfecção complementar.

Os avaliadores analisaram a qualidade dos ensaios clínicos por meio do risco de viés baseados no *Cochrane Risk of Bias tool*. Considerando a necessidade de obter detalhes da avaliação dos artigos, realizou-se contato com a autora principal da revisão sistemática, Eugenia Anagnostaki da *Università degli studi di Genova, Italy - Laser Department*, que concordou em colaborar com o presente estudo nas análises dos protocolos de aplicação da aPDT apresentados nos estudos clínicos.

A revisão sistemática publicada por Bordea et al. (2020), também em 2020, incluiu 10 estudos clínicos e 17 pesquisas *in vitro*. No entanto, os autores não analisaram a qualidade e risco de viés das publicações.

O artigo publicado em 2019 por Pourhajibagher et al. (2019) apresentou uma revisão sistemática com meta-análise de 10 ensaios clínicos que apresentaram tratamento endodôntico com aPDT. Os autores realizaram uma síntese dos parâmetros do laser e do fotossensibilizador utilizado em cada pesquisa e o risco de viés, segundo a *Cochrane Risk of Bias tool*.

Após a identificação dos artigos incluídos nas revisões, realizou-se um *brainstorming* eletrônico, por meio de reuniões virtuais, para atividade

colaborativa entre os pesquisadores para organização e seleção das informações que foram utilizadas para a construção do protocolo. Participaram da técnica do *brainstorming* eletrônico 4 pesquisadores (C.B.L; E.A.; V.M e L.J.M).

A leitura detalhada e a discussão, comentários e sugestões dos pesquisadores resultou nos critérios de eleição dos estudos para base e síntese das evidências. O grupo determinou que os estudos deveriam ser avaliados e classificados de acordo com as recomendações *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* (Tabela 1); após a classificação, foram considerados os artigos com maior grau de recomendação (A) e nível de evidência (1A). As revisões sistemáticas de Bordea et al. (2020) e de Pourhajibaghara et al. (2019) obtiveram os maiores níveis de evidência.

	Recomendação Clínica	Níveis de evidência
Yeon-Jee Yoo et al. (2014)	A1B	Nível B
Sen et al. (2018)	A1B	Nível B
Rabello et al. (2017)	A1B	Nível B
Pourhajibagher et al. (2017)	B2B	Nível C
Pourhajibaghera et al. (2019)	A1A	Nível A
Pourhajibaghera et al. (2018)	A1B	Nível B
Nunes et al.(2019)	A1B	Nível B
Morsy et al. (2019)	A1B	Nível B
Lopes et al. (2018)	A1B	Nível B
Garcez et al. (2010)	A1C	Nível C
Sem et al. (2018)	A1B	Nível B
Yildiz et al. (2019)	A1B	Nível C
Yildiz et al. (2018)	A1B	Nível B
Miranda et al. (2017)	A1B	Nível B
Dagher et al. (2019)	A1B	Nível C
Silva et al. (2018)	B2B	Nível 4
Coelho et al. (2019)	A1B	Nível B
Chiniforush et al. (2016)	B2A	Nível A
Bordea et al. (2020)	A1A	Nível A
Asnaashari et al. (2017)	A1B	Nível B
Asnaashari et al. (2016)	B2B	Nível C
Arslan et al. (2018)	A1B	Nível B
Ahangari et al. (2017)	A1B	Nível C

Tabela 1. Resultados dos níveis de evidências dos artigos avaliados e classificados de acordo com as recomendações *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidenc.*

A partir das revisões, foram selecionados os artigos de ensaios clínicos e a análise dos parâmetros dosimétricos, fotossensibilizadores e métodos de aplicação. Os fotossensibilizadores mais utilizados foram o azul de metileno e

azul de toluidina, porém 85% (n=8) das pesquisas analisadas utilizou o azul de metileno. Quanto ao período de pré irradiação os ensaios com maior qualidade metodológica, utilizaram 5 minutos.

Tabela 2 - Parâmetros dos artigos que foram referências para confecção do protocolo.

Estudo	Tipo de ensaio e amostra	Grupos	Parâmetros dosimétricos	Follow-up
Coelho et al. (2019)	ECR com 60 pacientes, dentes unirradiculares sem mobilidade	G1 aPDT + Convencional n=30 G2 Tratamento convencional n=30	660 nm Azul de metileno (0.5 mg/mL) 2 minutos de pré-irradiação 100 mW 180 s irradiação 18 J 600 J/cm ² 1 sessão	7 dias
de Miranda et al. (2018)	ECR paralelo com 16 pacientes 32 Molares inferiores com periodontite apical	G1 aPDT + Convencional n=16 molares G2 Tratamento convencional n=16 molares	660 nm Azul de metileno (25 mg/mL) 5 minutos de pré-irradiação 100 mW 300 s irradiação 300 µm 1 sessão	6 meses
Pourhajibagher et al. (2017)	ECR 14 pacientes Retratamento de infecções secundárias recorrentes	G1 aPDT + Convencional n= 14 G2 Tratamento convencional n=14	635 nm Azul de toluidina (0.025 mg/mL) 5 minutos de pré-irradiação 220 mW 30 s irradiação 750 µm 1 sessão	Antes e depois do tratamento (avaliação microbiológica)
Juric et al. (2014)	ECR com 21 pacientes Retratamento endodôntico	aPDT + Convencional n= 21	660 nm Azul de metileno (10 mg/mL) 2 minutos de pré-irradiação 100 mW 60 s irradiação 450 µm tip 1 sessão	Antes e depois do tratamento (avaliação microbiológica)
Garcez et al. (2010)	EC com 21 pacientes Lesão periapical, retratamento endodôntico	Retratamento convencional + aPDT	660 nm polietilenimina clorina (3.6 mg/mL) 2 minutos de pré-irradiação 40 mW 240s irradiação 9.6 J 450 µm tip 1 sessão	Antes e depois do tratamento (avaliação microbiológica)

EC= ensaio clínico; ECR= ensaio clínico randomizado.

Quanto ao comprimento de onda, os mais utilizados foram 635nm e 660nm. Considerando que 77% (n=9) dos ensaios clínicos avaliados nas revisões sistemáticas empregaram 660nm e eles obtiveram maior pontuação na avaliação da qualidade metodológica, este comprimento de onda foi considerado com mais força de evidência (Tabela 1)

Após a primeira análise dos estudos, foram selecionados os que obtiveram melhor avaliação quanto ao risco de viés. Foram eles: Miranda et al. (2017) e Pourhajibaghara et al. (2018). Os pesquisadores realizaram novamente leitura detalhada do método de aplicação da aPDT e após mais uma atividade de *brainstorming online* foi criada a primeira versão do protocolo (Figura 1).

		Protocolo Clínico (PRC)	
Recomendações para prática clínica da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como adjuvante no tratamento endodôntico			
Versão	01		
Equipe envolvida:	Equipe de Pesquisa do Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde - UNINOVE. Profa. Dra. Lara Jansiski Motta Camila Basílio Lopes - UNINOVE Eugenia Anagnostaki (Università degli studi di Genova, Italy - Laser Department) Valina Mylona (Università degli studi di Genova, Italy - Laser Department)		
Estabelecido em:	Número da revisão: 00	Páginas: 1	
Controle histórico			
Tipo de documento	Data	Elaboração	Aprovação
Medicamentos e equipamentos necessários	- Aparelho emissor de luz laser no comprimento de onda vermelho (660nm) com 100mW de potência - fibra ótica de 0,3mm de diâmetro - azul de metileno a 0,01% - solução salina estéril a 0,85%		
Registros	---		

Figura 1 - Versão 1 do Protocolo Clínico.

Nesse momento foram convidados os juízes para a etapa de avaliação da qualidade do protocolo por meio da ferramenta AGREE II. Nove profissionais participaram como juízes, destes, 3 com nível doutorado na área de endodontia, 4 com especialização na área e títulos de mestre e doutor e 2 profissionais com título de especialista.

Os juízes receberam convite formal, e após aceite na participação receberam o link com as orientações e o material para avaliação (Figura 2). Os avaliadores não foram informados sobre a identidade dos demais participantes para evitar interferência.

Recomendações para prática clínica da
Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
como adjuvante no tratamento
endodôntico

*Obrigatório

Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument (AGREE-II) -
Instrumento de Avaliação

Orientações

Antes de responder ao Instrumento de Avaliação (AGREE II), leia atentamente às orientações.
O presente protocolo em avaliação tem como objetivo realizar uma síntese das evidências publicadas na literatura científica até dezembro de 2020.

Appraisal of Guidelines Research & Evaluation Instrument (AGREE-II) -
Instrumento de Avaliação

Orientações

Antes de responder ao Instrumento de Avaliação (AGREE II), leia atentamente às orientações.
O presente protocolo em avaliação tem como objetivo realizar uma síntese das evidências publicadas na literatura científica até dezembro de 2020.
Para tanto, realizou-se uma revisão sistemática dos estudos de aPDT aplicada ao tratamento endodôntico, últimos 10 anos. Os estudos incluídos foram avaliados e classificados segundo os Níveis de Evidência e Grau de Recomendação. Os dois artigos que obtiveram a maior pontuação foram utilizados para a redação do protocolo (informações detalhadas dos estudos no documento do protocolo disponível na próxima seção).

A pesquisa na área do laser é crescente e sua qualidade também aumenta com ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, porém ainda há uma lacuna entre a informação científica e clínico que atua na ponta do serviço de saúde. Determinar um protocolo seguro e eficaz com as informações da literatura pode ser um desafio para o cirurgião-dentista que não atua na área acadêmica e não tem um treinamento para avaliar a qualidade de evidências nos estudos para selecionar o protocolo ideal para seu paciente.

No protocolo será descrito apenas a aplicação da aPDT como adjuvante no tratamento endodôntico que deverá ser realizada após o tratamento convencional (manual ou mecanizado) realizado conforme a decisão do profissional.

Você irá avaliar o protocolo quanto ao escopo e finalidade, rigor científico, clareza na redação e apresentação e aplicabilidade.

*A avaliação deverá ser realizada para que o profissional clínico (e não pesquisador) compreenda e possa seguir os procedimentos do protocolo.
* Você poderá sugerir mudanças na redação e no conteúdo do protocolo.
* O objetivo do protocolo e de sua avaliação não é analisar a efetividade da aPDT na endodontia (esse ponto foi baseado nos estudos incluídos na revisão sistemática) e sim avaliar a clareza da síntese de informação.
*Caso haja discordância entre os juízes e muitas sugestões de mudança, poderão ser solicitadas outras rodadas (máximo 3) de avaliação após a adequação do protocolo.

Todos os itens a serem avaliados são compostos por uma escala de 7 pontos, em que o escore 1 significa "discordo totalmente" e o 7 "concordo totalmente".

Agradecemos a sua preciosa contribuição na pesquisa ao aplicar sua expertise e dedicar seu tempo.

Figura 2 - Link com as orientações e o material para avaliação dos juízes.

Realizou-se, então, a primeira rodada de avaliação (R1). Nessa rodada os juízes atribuíram pontuação a cada domínio e sugestões e validação de conteúdo. Durante a avaliação havia espaço para sugestões e observações dos profissionais (Figura 3a e 3b).

Recomendações para prática clínica da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como adjuvante no tratamento endodôntico

Protocolo Clínico para aplicação da terapia fotodinâmica como adjuvante no tratamento endodôntico.

O protocolo completo está disponível em pdf para sua leitura e análise no link: <https://drive.google.com/file/d/10BNGTE7mNH9WmtAV01oH75u6i8ENT64/view?usp=sharing>

Na próxima seção iniciará a avaliação do protocolo.

Voltar Próxima Página 3 de 10

Recomendações para prática clínica da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como adjuvante no tratamento endodôntico

*Obrigatório

Escopo e finalidade

O(s) objetivo(s) geral(is) do protocolo está(ão) especificamente descrito(s). *

1 2 3 4 5 6 7

Disordo totalmente Concorde totalmente

Comentários

Sua resposta

A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s). *

1 2 3 4 5 6 7

Disordo totalmente Concorde totalmente

Figura 3a - Link do protocolo em pdf Figura 3b - Início do questionário.

A pontuação obtida pelo AGREE II permite analisar os domínios e a recomendação ou não do protocolo. O método AGREE II não define pontuação mínima para os domínios. Essa decisão deve ser tomada pelos pesquisadores⁴¹ orientados pelo contexto do uso do protocolo. Dessa maneira, os pesquisadores estabeleceram como qualidade satisfatória o domínio que atingisse pontuação maior ou igual a 85%. Além dos parâmetros do AGREE II, calculou-se o IVC e a concordância (Kappa) nas respostas entre os juízes. Para o IVC a literatura recomenda uma taxa superior a 0,78⁶² e concordância maior que 0,75⁶³.

Observou-se que na primeira rodada (R1), todos os domínios obtiveram pontuação maior 85%, a independência editorial foi a que obteve a menor nota (85,2%), seguida da aplicabilidade. O IVC mais baixo foi conferido ao domínio da aplicabilidade (0,66) e foi o único que ficou abaixo do aceitável. Quanto à concordância entre os juízes, 3 domínios demonstraram discrepância na avaliação, foram eles o escopo, o rigor de desenvolvimento e a independência editorial (Tabela 2).

Domínios	Pontuação dos Itens		Índice de Validade de Conteúdo (IVC)		Concordância entre os Juízes (Kappa)	
	R1	R2	R1	R2	R1	R2
1. Escopo e finalidade	94,5	98,3	0,92	0,94	0,66	0,94
2. Envolvimento das partes interessadas	96	100	0,94	1	0,83	0,96
3. Rigor do desenvolvimento	89	98,5	0,77	1	0,60	0,93
4. Clareza da apresentação	90	97,4	0,88	0,96	0,83	1
5. Aplicabilidade	88,5	97,5	0,66	1	0,77	0,96
6. Independência editorial	85,2	100	0,77	1	0,66	1

Tabela 3 - Pontuação dos juízes seguindo a metodologia Delphi, nas duas rodadas (R1 e R2).

A metodologia Delphi, permite que além das notas os juízes colaborem com o desenvolvimento do documento. O domínio 1, apesar da pontuação satisfatória, recebeu recomendações específicas. Os avaliadores sugeriram que **“A redação do item Objetivos pode ser melhorada, apesar da leitura do texto e do protocolo proposto deixar claro o que se pretende”**, e recomendaram **“acrescentar que a aPDT é um tratamento adjuvante ao tratamento tradicional”**. Apesar de constar na primeira versão do protocolo a informação

que a aPDT é auxiliar à técnica endodôntica convencional, os pesquisadores entenderam que a redação e o destaque para estas informações poderiam ser melhorados para facilitar o entendimento de todos e assim novo texto foi formulado.

No domínio 3, observou-se o maior número de recomendações e sugestões, justificando as baixas pontuações, quando comparadas com domínios 1,2 e 5. Os avaliadores levantaram dúvidas como ***“Faltou definir e justificar o porquê da escolha do protocolo empregado para estas recomendações”, “as recomendações clínicas precisam de um ajuste: o diagnóstico inclui RX inicial e anamnese, depois plano de tratamento para a patologia encontrada; patologias de polpa viva ou necrosada. Limpeza da câmara pulpar, (início da irrigação/aspiração) e após localização das entradas dos canais. Último passo de irrigação e aspiração/secagem dos canais com papel absorvente. Qual a substância química utilizada durante o PQC e qual sua concentração? Após o PQC completo será utilizado o EDTA 17%? Isso fica a critério do operador, e “Após irradiação, remoção do azul de metileno com solução salina estéril 0,85%. Qual o volume mínimo para remoção? Existe um volume recomendado?”***

Ainda no domínio 3, um avaliador questionou ***“Quais os objetivos do trat. endodôntico indicado? fazer a limpeza e desinfecção dos sistemas de canais radiculares e devolver o elemento dental às suas funções: fonéticas, estéticas e mastigatórias. Os riscos à saúde? durante o tratamento endodôntico?”*** e outro pontuou ***“Foram abordados mais os benefícios do que efeitos colaterais e riscos”***.

Na pergunta “Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.”, também no domínio 3, um avaliador respondeu e comentou ***“Sim, em relação aos parâmetros da aPDT, mas e quanto às outras recomendações quanto a introdução tanto do FS como também da luz até o comprimento de trabalho? Ambos podem alcançar os tecidos periapicais? Fiquei com essa dúvida.”*** Ficou evidente que o domínio 3 deveria ser reescrito e revisado, incluindo tais informações.

Apesar de ter recebido a pontuação mais baixa e menores IVC e concordância, o domínio 6 não recebeu sugestões e recomendações, porém os pesquisadores entenderam que a informação deveria ser mais clara no protocolo.

Diante disso, o protocolo foi reescrito para inclusão das informações solicitadas e elucidar as dúvidas relativas a cada domínio. Após redação, realizou-se uma rigorosa revisão para checagem das inclusões e modificações necessárias.

As alterações no protocolo foram sinalizadas em amarelo e enviadas para avaliação pelo AGREE II em segunda rodada pelos mesmos juízes, seguindo a mesma metodologia.

Na segunda rodada, foi possível observar aumento da pontuação em todos os domínios que atingiram nota maior que 97%. Destaca-se que os domínios 2 e 6 atingiram 100% de qualidade. O domínio 3, que apresentou maior número de recomendações e sugestões, passou de 89% a 98,5% de qualidade.

Quanto ao IVC, o menor índice foi 0,94 e ainda 4 dos 6 domínios atingiram a pontuação máxima 1, o que confere validação do conteúdo apresentado (maior que 0,78).

A concordância entre os juízes demonstra se há ou não consenso entre eles. Na primeira rodada, essa concordância não se apresentou satisfatória, no entanto, a segunda versão do protocolo apresentou índices Kappa maior que 0,94. Esse resultado demonstra que é consenso entre os avaliadores a qualidade do protocolo e a validade do conteúdo. Considerando a pontuação dos itens, o IVC e a concordância entre os juízes, não houve necessidade da terceira rodada.

Após o consenso entre os juízes o protocolo final foi revisado e apresentado em sua última versão para adequações de formatação. O protocolo completo é apresentado a seguir:

	Protocolo Clínico (PRC)
Recomendações para prática clínica da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como adjuvante no tratamento endodôntico	

Versão	01		
Equipe envolvida:	Equipe de Pesquisa do Programa de Pós-graduação em Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde - UNINOVE. Profa. Dra. Lara Jansiski Motta Camila Basílio Lopes - UNINOVE Eugenia Anagnostaki (Università degli studi di Genova, Italy - Laser Department) Valina Mylona (Università degli studi di Genova, Italy - Laser Department)		
Estabelecido em:	Número da revisão: 03	Páginas: 11	
Controle histórico			
Tipo de documento	Data	Elaboração	Aprovação
Medicamentos e equipamentos necessários	- Aparelho emissor de luz laser no comprimento de onda vermelho (660nm) com 100mW de potência - Fibra ótica de 0,3mm de diâmetro - Azul de metileno a 0,01% - Solução salina estéril a 0,85%		
Registros	---		

1 - Introdução

O emprego da luz por meio de dispositivos emissores de laser e LED (light-emitting diode) está cada vez mais presente na prática clínica odontológica. O avanço tecnológico demonstra uma ampla possibilidade de aplicação das luzes em baixa potência. Um dos avanços na área da laserterapia e o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), que consiste no processo que envolve um fotossensibilizador (FS) exposto à uma luz de comprimento de onda específico e resulta a geração de oxigênio singleto e espécies reativas de oxigênio com o intuito de provocar a morte celular de microorganismos patogênicos¹⁻³.

O tratamento endodôntico é realizado na odontologia para tratar as alterações da polpa dental e dos tecidos perirradiculares. Diante de problemas como cáries, traumas dentários e procedimentos restauradores podem comprometer a integridade da polpa com possível consequência de mortificação e lesões periapicais. uma doença pulpar e periapical^{4,5}.

O principal objetivo do tratamento endodôntico é remover ou reduzir microrganismos e seus produtos do sistema radicular dental. A desinfecção mecânica e química dessas estruturas está entre os passos mais importantes para um tratamento de sucesso⁶. A descontaminação inadequada pode levar ao fracasso do tratamento e a lesões periapicais resistentes^{5,6}.

A limpeza do sistema do canal radicular é feita convencionalmente com produtos químicos como hipoclorito de sódio (NaOCl) e clorexidina; nos intervalos entre as sessões, se o conduto estiver infectado, agentes antimicrobianos também são usados para controle bacteriano^{7,8}.

Com o avanço das pesquisas, observou-se o interesse em avaliar o uso PDT em conjunto com o preparo químico-mecânico no sentido de eliminar o maior número de microrganismos durante o tratamento endodôntico⁹.

A abordagem clínica da aPDT depende muito da escolha da luz apropriada em seu comprimento de onda, a entrega de luz para ativar o fotossensibilizador e à concentração do fotossensibilizador no tecido-alvo. A escolha da luz tem um papel importante para o sucesso do tratamento. No entanto, comprimento de onda da luz é diretamente proporcional à penetração no tecido, a luz vermelha é transmitida facilmente através tecidos em intervalo que varia entre 600–900 nm¹⁰.

Na prática clínica, a maioria dos fotossensibilizadores são ativados por luz vermelha (entre 630-700 nm), que corresponde a uma faixa de profundidade de penetração de 0,5-1,5 cm¹¹.

Além da luz com comprimento de onda adequado, a escolha do fotossensibilizador em concentração ideal, o oxigênio é o último componente necessário para que a reação fotodinâmica ocorra. A eficácia da aPDT é um processo dependente de oxigênio. Esta dependência é considerada necessário para a geração de oxigênio singleto e ROS, que se acredita serem responsáveis para a maioria dos processos fotodinâmicos em sistemas biológicos¹². O processo fotodinâmico tem início com a excitação FS por uma fonte de luz, que leva a fotoquímica a subsequentes reações do FS excitado com as estruturas celulares ou oxigênio molecular e resulta na morte celular¹³. Em seu estado fundamental, o fotossensibilizador tem dois elétrons em spins opostos nos orbitais moleculares de baixa energia^{14,15}. Quando a luz é absorvida, um desses elétrons é excitado para uma camada orbital de maior energia na molécula, sem alterar seu spin; isso é chamado de estado excitado do singleto¹⁶.

Para retornar ao estado fundamental, o FS excitado irá causar as seguintes reações: irradiar energia na forma de luz (fluorescência) ou liberar energia por conversão interna^{17,18}.

Durante as reações as espécies reativas de oxigênio reagem diretamente com as estruturas celulares pela transferência de elétrons e eventualmente produzirá oxigênio (reação Tipo I) ou irá transferir energia para oxigênio, levando à geração de espécies de oxigênio altamente reativas (reação Tipo II) dentro da estrutura^{13,19,20}.

O efeito biológico da aPDT na célula depende do tipo de reação que ocorre, as reações do tipo I geralmente resultam em necrose morte celular súbita que afeta muitas células simultaneamente, sem poupar as células circundantes^{13,20}. As reações do tipo II resultarão em apoptose ou autofagia, que é considerado o mecanismo primário de morte celular em aPDT²⁰.

Estudos que avaliaram pacientes com pulpíte irreversível, abscesso dento-alveolar associado a secreção sinusal ou periodontite apical de dentes previamente tratados ou não tratados endodonticamente analisaram amostras bacterianas coletadas antes e após o procedimento considerando as unidades formadoras de colônias bacterianas. Os lasers utilizados nesses estudos foram: o Er, Cr: YSGG e o Nd: YAG em comprimentos de onda que variaram entre 635 nm e 2780 nm. Os diâmetros de as fibras ópticas usadas para transmissão da luz variaram entre 200 µm - 200 mm. Nestes estudos, a potência de saída variou entre 40 mWatts (mW) - 1,5 W (W). A duração da irradiação foi entre 140 microssegundos (µs) - 3 min (min). Os FS mais utilizados para aPDT foram o azul de metileno e o azul de toluidina, com tempo de pré irradiação entre 1 e 5 minutos²¹⁻²⁹.

Um ensaio clínico selecionou aleatoriamente 21 pacientes, com diagnóstico de periodontite apical crônica e história de tratamento endodôntico e utilizaram a aPDT como adjuvante no grupo experimental. Inicialmente, 14 espécies de bactérias (4,57 espécies por conduto) foram coletadas do sistema de conduto radicular. Os autores observaram uma redução estatisticamente significativa no número de bactérias espécies por canal em relação ao grupo controle com tratamento convencional. No grupo com tratamento químico-mecânico convencional, a carga bacteriana foi reduzida para 2,57 espécies de bactérias por conduto e sem crescimento bacteriano em um deles. No entanto, após o tratamento químico-mecânico convencional combinado com aPDT, 11 dos 21 canais radiculares (52,4%) não apresentaram unidades formadoras de colônias. O comprimento de onda utilizado no estudo foi 660 nm (laser diodo), potência de 100mW e fenotiazina 10 mg/ml com tempo de pré irradiação de 2 minutos e 1 minuto de irradiação por conduto²⁴.

Outro estudo avaliou a diferença entre a aPDT e tratamento endodôntico convencional. Após irrigação abundante com 2,5% de hipoclorito de sódio (NaOCl) durante toda a instrumentação e com 17% de etilenodiaminotetracético (EDTA) ao final, a aPDT foi realizada. Após 6 meses de acompanhamento, os autores relataram ausência da área radiolúcida na região periapical, formação óssea e tecido periapical reestruturado. Os parâmetros relatados foram 100mW, 660 nm (laser diodo) e azul de metileno com tempo de pré irradiação de 5 minutos, irradiando energia durante 2 minutos por conduto²³.

Em uma revisão sistemática da literatura, publicada por Bordea et al.³⁰ em 2020, foram incluídos 10 ensaios clínicos de avaliação da aplicação da aPDT no tratamento endodôntico, sendo 9 estudos em dentes permanentes e 1 em dentes decíduos. Os autores reportaram uma variação de parâmetros dosimétricos entre os estudos com comprimento de onda que variou entre 635nm, 660nm e 808nm (laser diodo) e potência de saída variando de 40mw, 60, mW, 100mW 2 220mW. Já o uso do LED em um dos estudos²⁷ incluídos, foi aplicado com comprimento de onda de 635nm, 200mW de potência de saída. A utilização do Nd:YAG usou 1064nm como parâmetro de comprimento de onda e 1.5 W²⁸. Os dados desta revisão sistemática³⁰ mostraram que a combinação de aPDT com irrigantes antimicrobianos pode fornecer um efeito sinérgico e pode ser considerada como uma alternativa aos métodos convencionais de desinfecção para infecções persistentes. No entanto, a heterogeneidade dos estudos resultou na falta de um protocolo padronizado.

Uma outra revisão sistemática, também publicada em 2020, por Anagnostaki et al.⁹ avaliou as evidências clínicas da aPDT no tratamento endodôntico, considerando como desfechos a redução microbiológica e a dor pós-operatória. Após a busca e avaliação dos critérios de inclusão, os autores incluíram 17 artigos para análise na revisão. Em relação aos desfechos do tratamento, 14 dos 17 artigos apresentaram resultado positivo para a aPDT, com diferenças significativas observadas em relação ao respectivo controle. No entanto, os parâmetros apresentaram variação de comprimento de onda entre 635 nm e 970 nm. A maioria dos estudos utilizou azul de metileno como fotossensibilizador, um estudo utilizou o azul de toluidina e outro a indocianina verde.

Ao avaliar o detalhamento metodológico dos ensaios, os autores observaram que a maior deficiência foi no relato da energia empregada, parâmetros dosimétricos e descrição não detalhada do protocolo. Considerando o risco de viés, a maioria dos artigos (70.5%) apresentou baixo risco de viés³⁰. Como conclusão, os lasers podem ser sugeridos como modalidades de tratamento adjuvantes da endodontia.

Ao realizar o levantamento da literatura sobre a temática da aplicação da aPDT em endodontia, observou-se que a maior deficiência é a padronização da apresentação dos parâmetros dosimétricos. Essas informações, quando apresentadas de maneira não tão detalhada, podem gerar dúvidas no clínico que pretende utilizar a técnica em seus procedimentos.

A pesquisa na área da laserterapia é crescente e sua qualidade também aumenta com ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, porém ainda há uma lacuna entre a informação científica e o clínico que atua na ponta do serviço de saúde. Determinar um protocolo seguro e eficaz com as informações da literatura pode ser um desafio para o cirurgião-dentista que não atua na área acadêmica e não tem um treinamento para avaliar a qualidade de evidências nos estudos para selecionar o protocolo ideal para seu paciente.

As recomendações, como o presente protocolo, surgem na forma de instrumentos de normatização com características pedagógicas e exigências de robustez científica, denominados Diretrizes Clínicas e Protocolos Clínicos. Para a incorporação de uma prática clínica segura e com resultado evidente para o paciente é fundamental a avaliação dos procedimentos à luz da evidência científica.

2 -Objetivos

Este protocolo tem como objetivo selecionar as evidências científicas do uso da aPDT como adjuvante do tratamento endodôntico e avaliar a qualidade de tais evidências. Após a avaliação da qualidade, o objetivo é sintetizar (resumir) as informações mais seguras e fidedelias relatadas nos artigos científicos de maior qualidade e descrever em linguagem clínica.

Essa síntese tem como propósito orientar o clínico que não é pesquisador e não tem familiaridade com ensaios clínicos no passo a passo da aPDT em endodontia.

Ressaltamos que o objetivo é sintetizar o que a literatura apresenta até o momento e não realizar um ensaio clínico.

Salientamos também, que como a aPDT é uma técnica adjuvante, não serão abordados os procedimentos do tratamento endodôntico propriamente dito. As evidências mostram que a ação da aPDT independe da técnica realizada no tratamento endodôntico (manual ou mecanizada).

3 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

Espera-se que o cirurgião-dentista tenha como apoio as presentes recomendações para aplicar em seus procedimentos clínicos a terapia fotodinâmica antimicrobiana de maneira segura e eficaz, tanto para o paciente, quanto para a sua prática profissional.

4 – PONTOS CRÍTICOS

*É importante ressaltar que as presentes recomendações seguem as evidências disponíveis até o mês de dezembro do ano de 2020. Sugere-se que a revisão do presente protocolo ocorra a cada 12 meses para verificar a necessidade de atualização ou modificações das evidências científicas.

*Ressalta-se que as evidências avaliadas são relacionadas somente a dentes permanentes. Para a aplicação da aPDT em dentes decíduos, protocolo específico deverá ser consultado.

*Destaca-se que este protocolo avaliou somente a aplicação da aPDT como adjuvante ao tratamento convencional. O tratamento convencional, técnicas, medicamentos e materiais utilizados não foram avaliados para esta recomendações.

Portanto, o profissional deverá realizar os procedimentos eleitos em sua prática profissional e aplicar os procedimentos da aPDT após o tratamento convencional.

* Os procedimentos de aPDT deverão ser realizados após instrumentação e irrigação/aspiração final em cada conduto do elemento dental.

*Se o tratamento é realizado em única sessão, somente uma aplicação da aPDT será realizada uma única vez.

*Em tratamentos realizados em mais de uma sessão, a aplicação da aPDT poderá ser realizada após a irrigação/aspiração final de cada sessão.

5 - METODOLOGIA

As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Cochrane e Scopus e serão utilizados os seguintes termos e combinações: (Endodontic OR root canal) AND (laser); (Endodontic OR root canal) AND (photodynamic therapy OR PBM OR LLLT OR photodynamic OR photoactivated therapy); (Endodontic OR root canal) AND (diode OR Nd:YAG OR erbium OR Er:YAG OR Er, Cr:YSGG).

As recomendações foram classificadas utilizando as recomendações da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Níveis of Evidence* (March 2009) conforme descritas nas tabelas abaixo:

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine" - última atualização maio de 2001.			
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/ Prevenção - Etiologia	Diagnóstico
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados.	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos diagnósticos nível 1 Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito.	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "Tudo ou Nada"	Sensibilidade e Especificidade próximas de 100%.
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte.	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível >2.
	2B	Estudo de Coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Coorte Exploratória com bom padrão de Referência Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados.
	2C	Observação de Estudos terapêuticos (<i>outcome research</i>) / Estudos Ecológicos.	
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de <i>caso-controle</i> .	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 3B
	3B	Estudo <i>caso-controle</i>	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente.
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou <i>caso-controle</i> de menor qualidade).	Estudo <i>caso-controle</i> ; ou padrão de referência pobre ou não independente.
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudos fisiológicos ou com animais)	

Nível de evidência	
Nível A	Dados derivados de múltiplos estudos clínicos randomizados ou metanálises.
Nível B	Dados derivados de um estudo clínico randomizado ou um grande estudo não randomizado.
Nível C	Consenso de especialistas, estudos pequenos, estudo retrospectivo e registros.

	Recomendação Clínica	Níveis de evidência
Yeon-Jee Yoo et al. (2014)	A1B	Nível B
Sen et al. (2018)	A1B	Nível B
Rabello et al. (2017)	A1B	Nível B
Pourhajibagher et al. (2017)	B2B	Nível C
Pourhajibaghera et al. (2019)	A1A	Nível A
Pourhajibaghera et al. (2018)	B2B	Nível C
Nunes et al.(2019)	A1B	Nível B
Morsy et al. (2019)	A1B	Nível B
Lopes et al. (2018)	A1B	Nível B
Garcez et al. (2010)	A1C	Nível C
Sem et al. (2018)	A1B	Nível B
Yıldız et al. (2019)	A1B	Nível C
Yıldız et al. (2018)	A1B	Nível B
Miranda et al. (2017)	A1B	Nível B
Dagher et al. (2019)	A1B	Nível C
Silva et al. (2018)	B2B	Nível C
Coelho et al. (2019)	A1B	Nível B
Chiniforush et al. (2016)	B2A	Nível A
Bordea et al. (2020)	A1A	Nível A
Asnaashari et al. (2017)	A1B	Nível B
Asnaashari et al. (2016)	B2B	Nível C
Arslan et al. (2018)	A1B	Nível B
Ahangari et al. (2017)	A1B	Nível C

Após a análise dos artigos e classificação das evidências, foram selecionados os estudos de Bordea et al. (2020) e Pourhajibaghera et al. (2019), pois receberam a maior pontuação nas recomendações clínicas e níveis de evidência (A1A, Nível A). O protocolo apresentado a seguir para a aPDT como adjuvante do tratamento endodôntico, foi baseado nos parâmetros dos artigos anteriores.

5 – SÍNTESE DE RECOMENDAÇÕES

RECOMENDAÇÕES CLÍNICAS

Os passos para o tratamento convencional deverão seguir o protocolo já utilizado pelo profissional.

- ✓ § Diagnóstico e plano de tratamento.
- ✓ § Exames complementares de imagem.
- ✓ § Anestesia e isolamento absoluto com dique de borracha.
- ✓ § Abertura coronária.
- ✓ § Limpeza da câmara pulpar.
- ✓ § Localização das entradas dos canais radiculares.
- ✓ § Determinação do comprimento de trabalho.
- ✓ § Instrumentação dos canais radiculares e irrigação e aspiração (conforme técnica escolhida pelo profissional).
- ✓ § Último passo de irrigação e aspiração.

***Ressaltamos que a técnica utilizada no tratamento endodôntico propriamente dito não faz parte do objetivo dessa recomendação, portanto, os passos clínicos, bem como as substâncias auxiliares e suas concentrações fica a critério do clínico.

INÍCIO DO PROTOCOLO DE aPDT

- ✓ § Irrigação final do(s) conduto(s) com 1 ml de solução salina 0,85%.
- ✓ § Secagem do(s) conduto(s) com cone de papel absorvente.
- ✓ § Preenchimento do(s) conduto(s) com seringa e agulha do fotossensibilizador azul de metileno a 25mg/mL e deixar agir por 3 minutos (tempo de pré-irradiação).
- ✓ *A agulha deverá estar calibrada em 2 a 3 mm aquém do comprimento de trabalho.
- ✓ § Após os três minutos de pré-irradiação, sem remover o azul de metileno, irradiar o(s) conduto(s) com fibra ótica (0,3mm de diâmetro) calibrada 2 a 3 mm aquém do comprimento de trabalho com laser no comprimento de onda de 660 nanômetros (nm) a uma potência de 100mW com de energia de 6.6 J por conduto. Durante a irradiação deverá ser realizado movimento circular e vertical de 3mm da fibra ótica no interior do conduto.
- ✓ § Após irradiação, remoção do azul de metileno com solução salina estéril 0,85% ou EDTA 17%.
- ✓ ***Não foi relato o volume mínimo das substâncias para a remoção total do azul de metileno.
- ✓ § Secagem do(s) conduto(s) com cone de papel absorvente.

Os passos a seguir para o tratamento convencional deverão seguir o protocolo já utilizado pelo profissional.

- ✓ § Obturação do canal radicular.
- ✓ § Acompanhamento clínico e de imagem.

* Em caso de tratamento em mais de uma sessão, preencher o conduto com material habitual de escolha do profissional.

* O uso da aPDT descrito na presente recomendação tem como benefício auxiliar o tratamento convencional na limpeza e desinfecção dos sistemas de canais de radiculares.

*Até o momento, as pesquisas não relataram riscos ou efeitos colaterais indesejados após a técnica da aPDT com os parâmetros descritos nessa recomendação.

5 – CONFLITO DE INTERESSE

Declaramos que não temos conflito de interesse relacionado à confecção do protocolo de **Recomendações para prática clínica da Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana como adjuvante no tratamento endodôntico.**

5 – BIBLIOGRAFIA

1. Stájer A, Kajári S, Gajdács M, Musah-Eroje A, Baráth Z. Utility of Photodynamic Therapy in Dentistry: Current Concepts. Dent.J.2020 May; 8(2):43.
2. Slavkin H.C, Evolution of the scientific basis for dentistry and its impact on dental education: Past, present, and future. J. Dent. Educ. 2012 Jan; 76(1): 28–35.
3. Polverini PJ, Krebsbach PH. Research and Discovery Science and the Future of Dental Education and Practice. J. Dent. Educ. 2017 Sep; 81(9): eS97–eS107.
4. Gutmann JL. The maturation of science within dentistry: The impact of critical milestones and visionary leaders on contemporary achievements. J. Hist. Dent. 2009; 57(3): 109–122.
5. Love RM. Intraradicular space: what happens within roots of infected teeth?. Ann R Australas Coll Dent Surg. 2000 Oct; 15(1):235-239.
6. de Oliviera BP, Aguiar CM, Câmara AC. Photodynamic therapy in combating the causative microorganisms from endodontic infections. Eur J Dent.2014 July;8(3):424-430.
7. Bahcall JK, Barss JT. Understanding and evaluating the endodontic file. Gen Dent. 2000 Dez;48(6):690-692.
8. Schäfer E, Bössmann K. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and two calcium hydroxide formulations against Enterococcus faecalis. J Endod. 2005 Jan;31(1):53-56.
9. Anagnostaki E, Mylona V, Parker S, Lynch E, Grootveld M. Systematic Review on the Role of Lasers in Endodontic Therapy: Valuable Adjunct Treatment?. Dent. J. 2020 June; 8:63.
10. Neugebauer J, Jozsa M, Kübler A. Antimicrobial photodynamic therapy for prevention of alveolar osteite and post-extraction pain. Mund. Kiefer Gesichtschir. 2004 Nov; 8: 350–355.
11. Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer. Curr. Oncol. Rep. 2002; 4: 87–96.
12. Foster TH, Murrant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL, Hilf R. Oxygen Consumption and Diffusion Effects in Photodynamic Therapy. Radiat. Res. 1991; 126(3): 296–303.

13. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem. Rec.* 2017 Aug; 17(8):775–802.
14. Kato H. History of photodynamic therapy—past, present and future. *Gan to Kagaku Ryoho.* 1996 Jan; 23(1): 8–15.
15. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J. Dent. Res.* 2007; 86: 694–707.
16. Sitnik TM, Hampton JA, Henderson BW. Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy in vivo: Effects of fluence rate. *Br. J. Cancer.* 1998 May;77(9):1386–1394.
17. Daicovicu D, Filip A, Ion RM, Clichici S, Decea N, Muresan A. Oxidative photodamage induced by photodynamic therapy with methoxyphenyl porphyrin derivatives in tumour-bearing rats. *Folia Biol. (Praha).* 2011; 57(1): 12–19.
18. Romiszewska A, Nowak-Stępniewska A. Photodynamic reaction and oxidative stress - influence of the photodynamic effect on the activity antioxidant enzymes. *Postepy Biochem.* 2014; 60(3): 355–364.
19. Mallidi S, Anbil S, Lee S, Manstein D, Elrington S, Kositratna G, Schoenfeld D, Pogue B, Davis SJ, Hasan T. Photosensitizer fluorescence and singlet oxygen luminescence as dosimetric predictors of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy induced clinical erythema. *J. Biomed. Opt.* 2014Feb; 19(2): 028001.
20. Baptista MS, Cadet J, Di Mascio P, Ghogare AA, Greer A, Hamblin MR, Lorente C, Nunez SC, Ribeiro MS, Thomas AH. et al. Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. *Photochem. Photobiol.* 2017 Jul; 93(4): 912–919.
21. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Parker S, Chiniforush N, Bahador A. The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2017 Jun;18: 198–203.
22. Garcez AS, Arantes-Neto JG, Sellera DP, Fregnani ER. Effects of antimicrobial photodynamic therapy and surgical endodontic treatment on the bacterial load reduction and periapical lesion healing. Three years follow up. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2015 Dec; 12(4):575–580.
23. Firmino RT, Brandt LM, Ribeiro GL, Dos Santos KS, Catão MHCV, Gomes DQC. Endodontic treatment associated with photodynamic therapy: case report, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016 Sep;15: 105–108.
24. Jurič IB, Plečko V, Pandurić DG, Anić I. The antimicrobial effectiveness of photodynamic therapy used as an addition to the conventional endodontic retreatment: a clinical study. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2014 Dec;11(4):549–555.
25. Moreira MSNA, FreitasArchilla JR, Lascala CA, Ramalho KM, Gutknecht N, Marques MM. Post-treatment apical periodontitis successfully treated with antimicrobial photodynamic therapy via sinus tract and laser phototherapy: report of two cases. *Photomed. Laser Surg.* 2015 Oct;33(10): 524–528.
26. 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. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2017 Sep;19:205–211.
27. Asnaashari M, Ashraf H Rahmati A, Amini N. A comparison between effect of photodynamic therapy by LED and calcium hydroxide therapy for root canal disinfection against *Enterococcus faecalis*: a randomized controlled trial, *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2017;17:226–232.
28. Lindström MG, Wolf E, Fransson H. The Antibacterial Effect of Nd:YAG Laser Treatment of Teeth with Apical Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J. Endod.* 2017 Jun; 43(6):857–863.
29. Martins MR, Carvalho MF, Pina-Vaz I, Capelas JA, Martins MA, Gutknecht N. Outcome of Er,Cr:YSGG laser-assisted treatment of teeth with apical periodontitis: a blind randomized clinical trial. *Photomed. Laser Surg.* 2014 Jan; 32 (1):3–9.
30. Bordea IR, Hanna R, Chiniforushd N, Grădinarue E, Câmpiana RS, Sîrbua A, Amarolib A, Benedictib S. Evaluation of the outcome of various laser therapy applications in root canal disinfection: A systematic review. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2020 Mar;29:101611.

A análise do grau de pragmatismo pode ser observada na tabela 4 em relação à média de pontuação. Dos 19 estudos analisados foi possível observar que a maioria (n=13) apresentou características predominantemente explicativo, 2 ensaios apresentaram equilíbrio entre o pragmatismo e explanação. Dos 4 estudos considerados predominantemente pragmático o que recebeu a maior pontuação foi o estudo de Yeon-Jee Yoo et al. (2014).

Nos estudos predominantemente pragmáticos foi possível observar que os domínios: ambiente, a flexibilidade do protocolo e aderência ao tratamento, bem como o tempo de acompanhamento, foram os que mais se aproximaram das características reais do atendimento clínico.

As pesquisas com características predominantemente explicativas, apresentaram os domínios ambiente e tempo de acompanhamento como os mais distantes da realidade clínica. As figuras 4, 5, 6, 7, ilustram a análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.

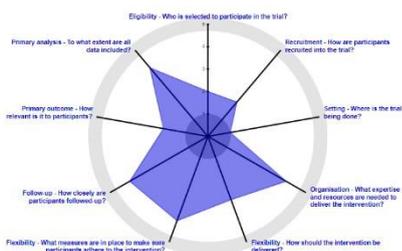
A representação gráfica pode ser analisada de acordo com a teia formada na imagem. Quanto maior a teia (mais longe do ponto central) mais pragmático o estudo se apresenta e quanto mais próxima a figura do centro da roda maior o grau de explicação do estudo.

Tabela 4 - Pontuação análise PRECIS-2.

	Média Pontuação PRECIS-2 tool	Classificação
Garcez et al. (2010)	2.5	Predominantemente Pragmático
Yeon-Jee Yoo et al. (2014)	2.8	Predominantemente Pragmático
Asnaashari et al. (2016)	2.0	Pragmático e Explicativo Combinado
Rabello et al. (2017)	1.5	Predominantemente Explicativo
Pourhajibagher et al. (2017)	1.7	Predominantemente Explicativo
Asnaashari et al. (2017)	2.7	Predominantemente Pragmático
Miranda et al. (2017)	1.0	Predominantemente Explicativo
Ahangari et al. (2017)	1.2	Predominantemente Explicativo
Genc Sen et al. (2018)	1.4	Predominantemente Explicativo
Pourhajibaghera et al. (2018)	2.4	Predominantemente Pragmático
Lopes et al. (2018)	1.6	Predominantemente Explicativo
Arslan et al. (2018)	1.2	Predominantemente Explicativo
Yıldız et al. (2018)	1.6	Predominantemente Explicativo
Silva et al. (2018)	1.0	Predominantemente Explicativo
Nunes et al. (2019)	2.0	Pragmático e Explicativo Combinado
Morsy et al. (2019)	1.5	Predominantemente Explicativo
Yıldız et al. (2019)	1.1	Predominantemente Explicativo
Dagher et al. (2019)	1.1	Predominantemente Explicativo
Coelho et al. (2019)	1.7	Predominantemente Explicativo

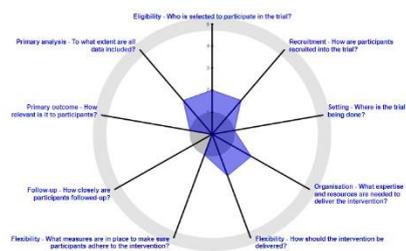
Yeon-Jee Yoo et al. (2014)

Trial	
Intervention	Health services delivery and reconfiguration - aPDT endodontia
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	20
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



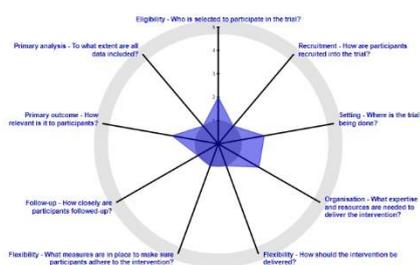
Rabello et al. (2017)

Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontia
Number of sites	2
Countries involved	1
Sample size	23
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



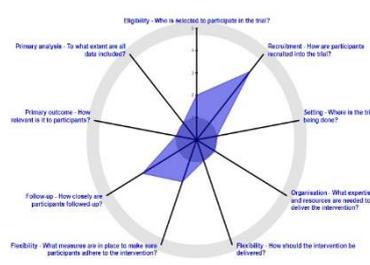
Genc Sen et al. (2018)

Trial	
Intervention	Other - aPDT
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	24
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



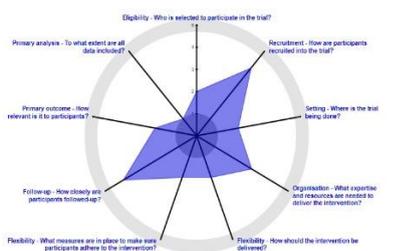
Pourhajibagher et al. (2017)

Trial	
Intervention	Other - aDT endocortia
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	14
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



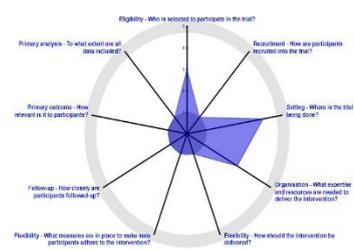
Pourhajibaghera et al. (2018)

Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontia
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	34
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



Nunes et al. (2019)

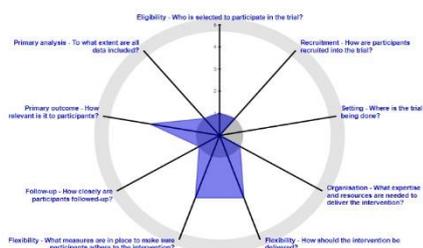
Trial	
Intervention	Other - aPDT
Number of sites	0
Countries involved	1
Sample size	76
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



Figuras 4 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.

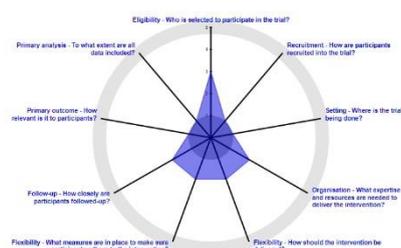
Morsy et al. (2019)

Trial	
Intervention	Other - aPDT
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	56
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



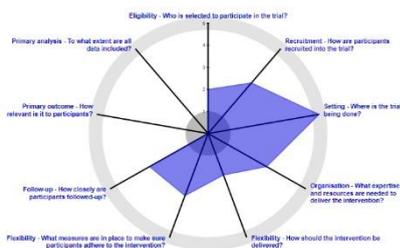
Lopes et al. (2018)

Trial	
Intervention	Other - aPDT
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	25
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



Garcez et al. (2010)

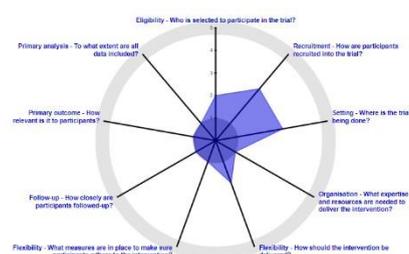
Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontia
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	29
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



Rony Scotti Borges

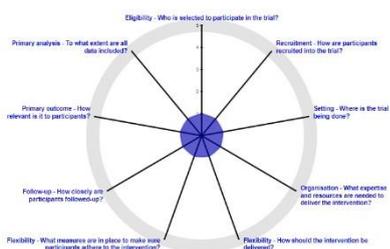
Yıldız et al. (2018)

Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontia
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	26
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



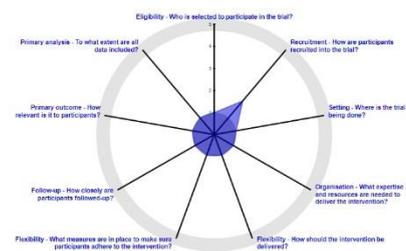
Miranda et al. (2017)

Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontic
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	32
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control

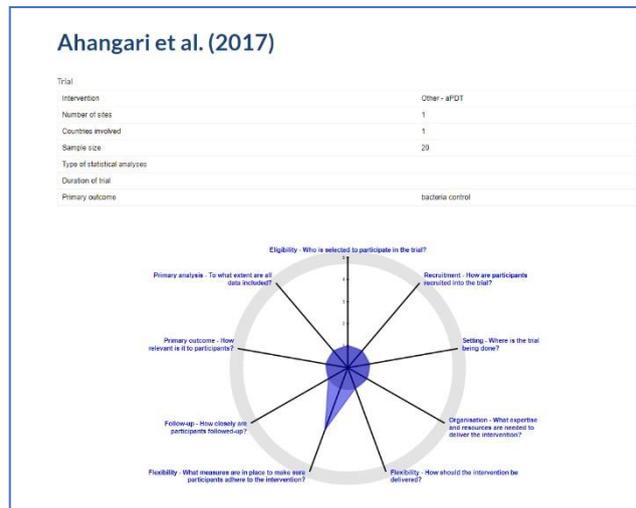
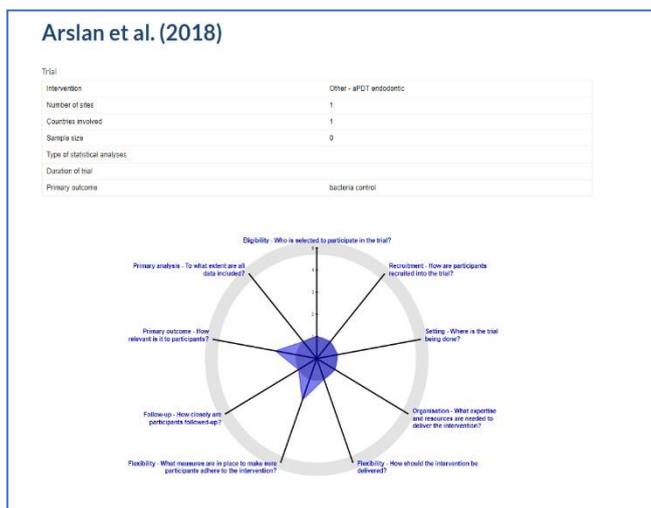
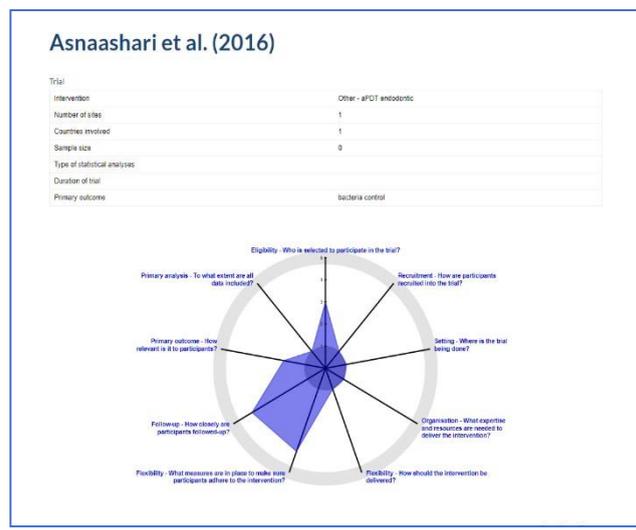
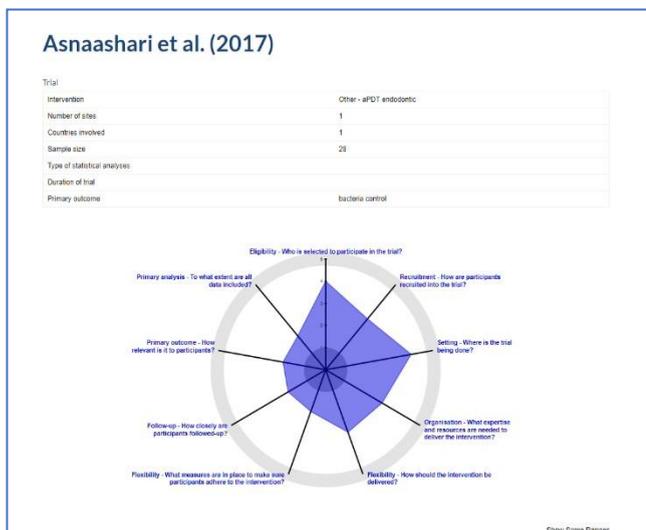
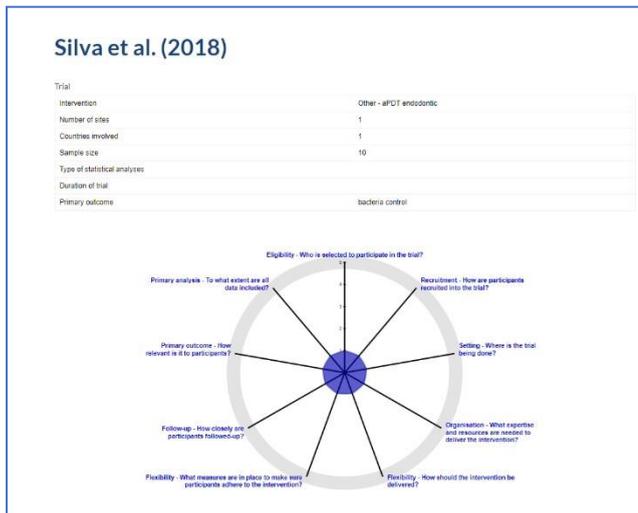


Dagher et al. (2019)

Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontic
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	22
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



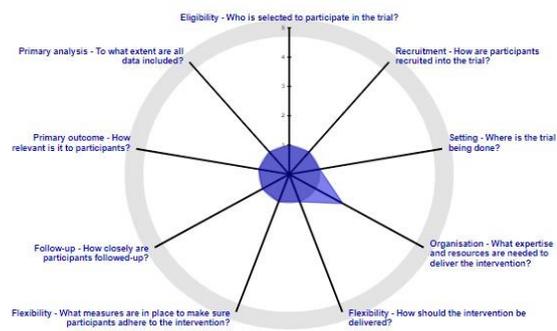
Figuras 5 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.



Figuras 6 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.

Yıldız et al. (2019)

Trial	
Intervention	Other - aPDT endodontic
Number of sites	1
Countries involved	1
Sample size	20
Type of statistical analyses	
Duration of trial	
Primary outcome	bacteria control



Show Score Ranges

Figuras 7 - Análise PRECIS-2 no gráfico de roda de cada estudo.

6. DISCUSSÃO

A literatura analisada na presente pesquisa, demonstra que o uso do laser como técnica complementar na aplicação da aPDT no tratamento endodôntico não pode substituir o tratamento convencional endodôntico ou até mesmo anular qualquer passo dos procedimentos convencionais²². No entanto, após a análise das revisões sistemáticas e classificação dos níveis de evidência, fica visível que os dados clínicos sustentam a eficácia²⁶ da aPDT como tratamento adjuvante. Apesar da busca incessante por evidências robustas para o desenvolvimento de recomendações clínicas, observou-se que os ensaios clínicos com laser na área da endodontia estão bem avançados e atualizados, uma vez que foi possível encontrar no ano de 2020 duas revisões sistemáticas com o tema.

No que diz respeito aos estudos que fizeram parte desta análise, os parâmetros dosimétricos relacionados ao comprimento de onda, fotossensibilizador e número de sessões variou pouco entre os protocolos (Bordea et al. 2020 e Pourhajibaher et al. 2017).

Observou-se que o comprimento de onda se concentrou na faixa do vermelho (635-660nm) com o azul de metileno como corante. Porém, a concentração do fotossensibilizador variou bastante nas descrições.

Considerando as análises e as variações, o processo para elaboração do protocolo de recomendação clínica adotado nessa pesquisa ponderou os achados clínicos da literatura com *brainstorming* para selecionar as informações com maior grau de evidência e qualidade metodológica.

O método do *brainstorming* favorece a seleção de parâmetros, pois, não leva em conta somente a análise tradicional e metodológica, mas também a realidade clínica e ambulatorial com diferentes visões de pesquisadores e clínicos.

A pré-seleção dos estudos seguiu as recomendações *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*, e como complemento para a escolha dos estudos que serviram como referência para redação das recomendações clínica, os pesquisadores realizaram discussões sobre os ensaios e sua qualidade na descrição do passo a passo clínico, que não é avaliado de maneira detalhada nas revisões sistemáticas com as ferramentas disponíveis.

Os estudos com maior nível de evidência e recomendação clínica foram as revisões sistemáticas, no entanto, as revisões não sintetizam um protocolo de aplicação clínica, cabendo ao leitor concluir quais os passos clínicos mais adequados dentre as diversas informações apresentadas.

O estudo de Coelho et al. (2019) analisou a aplicação da aPDT em elementos unirradiculares em comparação ao tratamento convencional, foi classificado com nível de evidência B e recomendação clínica A1B. Esse estudo, apesar de bem delineado e bem avaliado quanto ao risco de viés na revisão sistemática de Bordea et al. (2020) e Pourhajibaher et al. (2017) não foi considerado como o mais indicado durante o brainstorming dos pesquisadores. Essa decisão demonstra que mesmo com baixo risco de viés, os ensaios muitas vezes não apresentam descrição detalhada para o profissional no dia a dia de sua clínica e sim a preocupação em atender as exigências metodológicas.

Os dois estudos selecionados Miranda et al. (2017) e Pourhajibagher et al. (2017) e para suporte da criação das recomendações clínicas, tiveram recomendação A1B e nível de evidência B e durante a análise detalhada, foi possível observar que foram os estudos que apresentaram maior detalhe para apoiar a atividade clínica.

O estudo de Miranda et al. (2017) foi o que apresentou o menor risco de viés. Na descrição metodológica, apenas a energia aplicada não foi descrita pelos autores, no entanto, pode ser calculada a partir dos demais parâmetros apresentados. Os pesquisadores utilizaram o azul de metileno como FS na concentração 25mg/mL com 5 minutos de tempo de pré-irradiação. A luz foi aplicada em comprimento de onda de 660nm com potência de 100mW com fibra ótica por 300 segundos.

A pesquisa realizada por Pourhajibaher et al (2017), apesar de também exibir baixo risco de viés, não apresentou descrição adequada do cálculo amostral e nem a energia aplicada no protocolo. Nos procedimentos clínicos foi aplicada luz no comprimento de onda de 635 nm com o azul de toluidina como FS, na concentração de 0.025 mg/mL, o tempo de pré-irradiação também foi de 5 minutos em aparelho com 220mW de potência com 30 segundos de irradiação. Durante o *brainstorming*, houve discussão entre os avaliadores para e escolha entre os parâmetros no sentido de apontar o protocolo mais seguro e eficaz.

Seguindo esse critério para a recomendação do FS, foram considerados os desfechos relacionados ao controle microbiológico. O estudo que apresentou maior rigor metodológico utilizou o azul de metileno e o segundo com maior rigor utilizou o azul de toluidina. Apesar de ambos apresentarem bons resultados, os avaliadores consideraram também o FS aplicado nos outros 3 estudos selecionados da RS.

Dessa maneira, elegeu-se o azul de metileno como o FS recomendado, pois 4 dos 4 estudos o utilizaram. Quanto à concentração, foi adotada a de 25 mg/mL devido a maior frequência de utilização nos ensaios e os resultados positivos.

Com o mesmo raciocínio, a potência de 100mW foi selecionada. (Miranda et al., 2018; Coelho et al., 2019; Juric et al., 2014).

Em relação à energia, os avaliadores notaram que foi o parâmetro com maior variação entre os estudos, porém, ao considerar os desfechos, optou-se por incluir a energia de 6.6 J por conduto. Essa escolha se deu ao fato de que os ensaios que apresentaram os melhores resultados microbiológicos utilizaram entre 6 e 6.6 J por conduto. Estudos que aplicaram maior energia como 18 J e 30 J não especificaram se esta energia foi aplicada por conduto ou se foi a energia total. Ao examinar que essas pesquisas utilizaram molares que possuem de três a quatro condutos, acredita-se que esses parâmetros se referem à energia total (Juric et al., 2014; Moreira et al., 2015).

Após a redação das recomendações clínicas, o processo do método Delphi, demonstrou que os juízes participantes sentiram necessidade de informações mais detalhadas em relação ao rigor de desenvolvimento. Essa necessidade reflete que os clínicos se interessam em se apoiar em informações confiáveis e relevantes. As sugestões foram acatadas e em segunda rodada esse domínio foi considerado bastante satisfatório com alta concordância entre os avaliadores do protocolo.

Portanto, nota-se que uma metodologia que emprega a técnica Delphi pode ser favorável na preparação de recomendações clínicas, visto que as contribuições dos juízes são valiosas para a melhoria da redação final.

Quanto ao grau de pragmatismo dos estudos, avaliado pela ferramenta PRECIS-2, observou-se que o nível explanatório é maior nos dados relacionados a aPDT

em endodontia. Houve uma variação entre os estudos quanto aos domínios para aumento do pragmatismo.

Em alguns estudos (Asnaashari et al., 2016; Lopes et al., 2018; Nunes et al., 2019) houve aumento nos domínios de elegibilidade da amostra, outros na flexibilidade do tratamento ou no ambiente de tratamento. Nenhum dos ensaios clínicos foi totalmente pragmático, no entanto dois estudos (Miranda et al., 2017 e Silva et al., 2018) se apresentaram altamente explicativos, com todos os domínios bastante restritos e critérios de inclusão e ambientes bem controlados. Os ensaios explanatórios são essenciais para o entendimento do mecanismo de ação da terapia proposta. No caso dos estudos de aPDT em endodontia, foi possível encontrar bons níveis de evidência e de recomendação clínica em relação ao controle bacteriano, dor pós-operatória e reparo periapical nos ensaios explicativos (Coelho et al., 2019; Morsy et al., 2019; Lopes et al., 2018; Genc Sen et al., 2018).

Os ensaios explanatórios apresentam alto grau de controle das variáveis, do protocolo e do ambiente em que o tratamento é realizado, demonstrando a eficácia, mas não é possível afirmar que os mesmos resultados serão encontrados na prática clínica, com pacientes que podem divergir das características dos critérios de inclusão.

Com os resultados encontrados nessa pesquisa, em que apenas quatro estudos apresentaram um nível predominantemente pragmático (Garcez et al., 2010; Yeon-Jee Yoo et al., 2014; Asnaashari et al., 2017; Pourhajibaghara et al., 2018) acredita-se que os próximos estudos de avaliação da aPDT em endodontia podem ser delineados de maneira a mimetizar melhor as condições clínicas do dia a dia, ou seja, do mundo real.

Os ensaios predominantemente explicativos têm como objetivo assegurar a validade interna e demonstrar que a intervenção realmente alcança o resultado esperado. O objetivo dos ensaios pragmáticos é aumentar a validade externa, ou seja, generalizar os resultados para os procedimentos usuais da clínica.

Acredita-se que a continuidade da análise de dados clínicos em delineamentos pragmáticos na sequência dos desenhos explanatórios, possa complementar a evidência científica e as recomendações para a prática clínica.

Considera-se que os profissionais de saúde, ao utilizarem o protocolo clínico descrito, se sentirão mais seguros na realização do procedimento, já que se trata de uma ferramenta válida e de qualidade pautada em evidências científicas e em linguagem acessível ao clínico.

Ressalta-se a importância de serem realizadas atualizações periódicas das recomendações para que o protocolo acompanhe a evolução do conhecimento científico e obter os mais altos níveis de evidências e os melhores graus de recomendações disponíveis para nortear os procedimentos.

7. Conclusão

A análise da literatura sobre a aplicação da aPDT em endodontia demonstrou que estão disponíveis ensaios clínicos com bons níveis de evidência e recomendação clínica, com dois estudos classificados como A1A de recomendação clínica e nível A de evidência.

A redação do protocolo alcançou nível satisfatório e índice de validade de conteúdo apropriado após a segunda rodada de avaliação pelos juízes especialistas.

Os estudos incluídos nessa pesquisa apresentaram nível predominantemente explicativo, demonstrando a necessidade de delineamentos pragmáticos para aumentar o grau de aplicabilidade clínica.

8. Referências Bibliográficas

1. Stájer A, Kajári S, Gajdács M, Musah-Eroje A, Baráth Z. Utility of Photodynamic Therapy in Dentistry: Current Concepts. *Dent.J.* 2020; 8(2):43.
2. Slavkin H.C, Evolution of the scientific basis for dentistry and its impact on dental education: Past, present, and future. *J. Dent. Educ.* 2012; 76(1): 28–35.
3. Polverini PJ, Krebsbach PH. Research and Discovery Science and the Future of Dental Education and Practice. *J. Dent. Educ.* 2017; 81(9): eS97–eS107.
4. Gutmann JL. The maturation of science within dentistry: The impact of critical milestones and visionary leaders on contemporary achievements. *J. Hist. Dent.* 2009; 57(3): 109–122.
5. Love RM. Intraradicular space: what happens within roots of infected teeth?. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2000; 15(1):235-239.
6. de Oliveira BP, Aguiar CM, Câmara AC. Photodynamic therapy in combating the causative microorganisms from endodontic infections. *Eur J Dent.* 2014;8(3):424-430.
7. Bahcall JK, Barss JT. Understanding and evaluating the endodontic file. *Gen Dent.* 2000; 48(6):690-692.
8. Schäfer E, Bössmann K. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and two calcium hydroxide formulations against *Enterococcus faecalis*. *J Endod.* 2005; 31(1):53-56.
9. Anagnostaki E, Mylona V, Parker S, Lynch E, Grootveld M. Systematic Review on the Role of Lasers in Endodontic Therapy: Valuable Adjunct Treatment?. *Dent. J.* 2020; 8:63.
10. Neugebauer J, Jozsa M, Kübler A. Antimicrobial photodynamic therapy for prevention of alveolar osteitis and post-extraction pain. *Mund. Kiefer Gesichtschir.* 2004; 8: 350–355.
11. Biel MA. Photodynamic therapy in head and neck cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2002; 4: 87–96.
12. Foster TH, Murrant RS, Bryant RG, Knox RS, Gibson SL, Hilf R. Oxygen Consumption and Diffusion Effects in Photodynamic Therapy. *Radiat. Res.* 1991; 126(3): 296–303.
13. Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future. *Chem. Rec.* 2017; 17(8):775–802.
14. Kato H. History of photodynamic therapy—past, present and future. *Gan to Kagaku Ryoho.* 1996; 23(1): 8–15.
15. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J. Dent. Res.* 2007; 86: 694–707.
16. Sitnik TM, Hampton JA, Henderson BW. Reduction of tumour oxygenation during and after photodynamic therapy in vivo: Effects of fluence rate. *Br. J. Cancer.* 1998;77(9):1386–1394.
17. Daicoviciu D, Filip A, Ion RM, Clichici S, Decea N, Muresan A. Oxidative photodamage induced by photodynamic therapy with methoxyphenyl porphyrin derivatives in tumour-bearing rats. *Folia Biol. (Praha).* 2011; 57(1): 12–19.

18. Romiszewska A, Nowak-Stępniewska A. Photodynamic reaction and oxidative stress - influence of the photodynamic effect on the activity antioxidant enzymes. *Postepy Biochem.* 2014; 60(3): 355–364.
19. Mallidi S, Anbil S, Lee S, Manstein D, Elrington S, Kosiratna G, Schoenfeld D, Pogue B, Davis SJ, Hasan T. Photosensitizer fluorescence and singlet oxygen luminescence as dosimetric predictors of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy induced clinical erythema. *J. Biomed. Opt.* 2014; 19(2): 028001.
20. Baptista MS, Cadet J, Di Mascio P, Ghogare AA, Greer A, Hamblin MR, Lorente C, Nunez SC, Ribeiro MS, Thomas AH. et al. Type I and Type II Photosensitized Oxidation Reactions: Guidelines and Mechanistic Pathways. *Photochem. Photobiol.* 2017; 93(4): 912–919.
21. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Parker S, Chiniforush N, Bahador A. The evaluation of cultivable microbiota profile in patients with secondary endodontic infection before and after photo-activated disinfection. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2017;18: 198–203.
22. Garcez AS, Arantes-Neto JG, Sellera DP, Fregnani ER. Effects of antimicrobial photodynamic therapy and surgical endodontic treatment on the bacterial load reduction and periapical lesion healing. Three years follow up. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2015; 12(4):575–580.
23. Firmino RT, Brandt LM, Ribeiro GL, Dos Santos KS, Catão MHCV, Gomes DQC. Endodontic treatment associated with photodynamic therapy: case report, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016;15: 105–108.
24. Jurič IB, Plečko V, Pandurić DG, Anić I. The antimicrobial effectiveness of photodynamic therapy used as an addition to the conventional endodontic retreatment: a clinical study. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2014;11(4):549–555.
25. Moreira MSNA, Freitas Archilla JR, Lascala CA, Ramalho KM, Gutknecht N, Marques MM. Post-treatment apical periodontitis successfully treated with antimicrobial photodynamic therapy via sinus tract and laser phototherapy: report of two cases. *Photomed. Laser Surg.* 2015;33(10): 524–528.
26. 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. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2017; 19:205–211.
27. Asnaashari M, Ashraf H, Rahmati A, Amini N. A comparison between effect of photodynamic therapy by LED and calcium hydroxide therapy for root canal disinfection against *Enterococcus faecalis*: a randomized controlled trial, *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2017; 17:226–232.
28. Lindström MG, Wolf E, Fransson H. The Antibacterial Effect of Nd:YAG Laser Treatment of Teeth with Apical Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J. Endod.* 2017 Jun; 43(6):857–863.
29. Martins MR, Carvalho MF, Pina-Vaz I, Capelas JA, Martins MA, Gutknecht N. Outcome of Er,Cr:YSGG laser-assisted treatment of teeth with apical periodontitis: a blind randomized clinical trial. *Photomed. Laser Surg.* 2014; 32(1):3–9.
30. Bordea IR, Hanna R, Chiniforushd N, Grădinarue E, Câmpiana RS, Sîrbua A, Amarolib A, Benedictib S. Evaluation of the outcome of various laser therapy applications in root canal disinfection: A systematic review. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2020; 29:101611.

31. Okamoto CB, Motta LJ, Prates RA, da Mota ACC, Gonçalves MLL, Horliana ACRT, Mesquita Ferrari RA, Fernandes KPS, Bussadori SK. Antimicrobial Photodynamic Therapy as a Co-adjuvant in Endodontic Treatment of Deciduous Teeth: Case Series. *Photochem Photobiol.* 2018; 94(4):760-764.
32. Okamoto CB, Bussadori SK, Prates RA, da Mota ACC, Tempestini Horliana ACR, Fernandes KPS, Motta LJ. Photodynamic therapy for endodontic treatment of primary teeth: A randomized controlled clinical trial. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2020; 30:101732.
33. Pinheiro SL, Schenka AA, Neto AA, Souza CP, Rodriguez HMH, Ribeiro MC. Photodynamic therapy in endodontic treatment of deciduous teeth. *Lasers Med Sci.* 2009; 24(4):521-526.
34. Pinheiro SL, Silva JN, Gonçalves RO, Villalpando KT. Manual and rotary instrumentation ability to reduce *Enterococcus faecalis* associated with photodynamic therapy in deciduous molars. *Braz Dent J.* 2014; 25(6):502-507.
35. Sant'Anna G. Photodynamic Therapy for the Endodontic Treatment of a Traumatic Primary Tooth in a Diabetic Pediatric Patient. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2014; 8(1):56-60.
36. Ribeiro RC. The Mais Médicos program - a conceptual mistake. *Cien Saude Colet.* 2015; 20(2):421-424.
37. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Ann Intern Med.* 2017; 166(2):128-132.
38. Rosenfeld RM, Shiffman RN, Robertson P. Clinical Practice Guideline Development Manual, Third Edition: a quality-driven approach for translating evidence into action. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2013; 148(1): 1-55.
39. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi Technique: Making Sense of Consensus. *Practical Assess Res Eval.* 2007; 12(10):1–8.
40. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi Survey Technique. *Journal of Adv Nurs.* 2000; 32(4):1008–1015.
41. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) [online]. Canadá; 2013 [capturado 13 de junho de 2020] Disponível em: <http://www.agreertrust.org>
42. Coroneos CJ, Voineskos SH, Cornacchi SD, Goldsmith CH, Ignacy TA, Thoma A. Users' guide to the surgical literature: how to evaluate clinical practice guidelines. *Can J Surg.* 2014; 57(4):280-286.
43. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, Tort S, Bonfill X, Burgers J, Schunemann H. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010; 19(6):e58.
44. Gosnell R, Lazear J, Hemphill JC, Dotson D. Development of guidelines for improving oral health in individuals with Parkinson's disease. *Gerodontology.* 2019; 36(3):229-235.
45. Wouters C, Lamberts TA, Kuijpers-Jagtman AM, Renkema AM. Development of a clinical practice guideline for orthodontic retention. *Orthod Craniofac Res.* 2019; 22(2):69-80.
46. Madera M, Franco J, Solà I, Bonfill X, Alonso-Coello P. Screening and diagnosis of oral cancer: a critical quality appraisal of clinical guidelines. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(5):2215-2226.

47. Seiffert A, Zaror C, Atala-Acevedo C, Ormeño A, Martínez-Zapata MJ, Alonso-Coello P. Dental caries prevention in children and adolescents: a systematic quality assessment of clinical practice guidelines. *Clin Oral Investig*. 2018; 22(9):3129-3141.
48. Mahasneh SA, Horner K, Cunliffe J, Al-Salehi S, Sengupta A, AlHadidi A. Guidelines on radiographic imaging as part of root canal treatment: a systematic review with a focus on review imaging after treatment. *Int Endod J*. 2018; 51 Suppl 3:e238-e249.
49. Howe MS. What is the methodological quality of published dental implant guidelines?. *Evid Based Dent*. 2017; 18(2):35-36.
50. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1–8.
51. Waters E, de Silva-Sanigorski A, Burford BJ et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Ver*. 2011;(12):CD001871.
52. Yoong SL, Wolfenden L, Clinton-McHarg T, Waters E, Pettman, TL, Steele E, Wiggers J. Exploring the pragmatic and explanatory study design on outcomes of systematic reviews of public health interventions: a case study on obesity prevention trials. *Journal of Public Health*.2014; 36(1):170-176.
53. Coutinho ESF, Huf G, Bloch KV. Pragmatic clinical trials: an option in the construction of health-related evidence. *Cad. Saúde Pública*.2003; 19(4):1189-1193.
54. Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials—guides to better patient care?. *N Engl J Med*. 2011; 364:1685–1687.
55. Witt CM, Manheimer E, Hammerschlag R et al. How well do randomized trials inform decision making: systematic review using comparative effectiveness research measures on acupuncture for back pain. *PLoS One* 2012;7(2):e32399.
56. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD et al. A pragmatic2 explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(5):464–75.
57. Loudon K, Zwarenstein M, Sullivan F, et al. Making clinical trials more relevant: improving and validating the PRECIS tool for matching trial design decisions to trial purpose. *Trials*. 2013; 14(115):1-9.
58. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62:499-505.
59. Oxman AD, Lombard C, Treweek S, et al. Why we will remain pragmatists: four problems with the impractical mechanistic framework and a better solution. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62:485-488.
60. Riddle DL, Johnson RE, Jensen MP, Keefe FJ, Kroenke K, Bair MJ, Ang DC. The Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS) instrument was useful for refining a randomized trial design: Experiences from an investigative team. *J Clin Epidemiol*. 2010; 63(11):1271–1275.
61. Phillips AC, Lewis LK, McEvoy MP, Galipeau J, Glasziou P, Moher D, Tilson JK, Williams MT. Development and validation of the guideline for reporting evidence- based practice educational interventions and teaching (GREET). *BMC Med Educ*. 2016;16(1):237.
62. Polit DF, Beck CT. The content validity index: are you sure you know what's being reported? Critique and recomendationas. *Res Nurs Health*. 2006; 29:489-497.

63. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* .1977; 33:159-75.

APÊNDICE

APÊNDICE I – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - ONLINE (JUÍZES ESPECIALISTAS: BRAINSTORMING MÉTODO DELPHI).

Prezado (a) profissional,

Estamos convidando-o (a) para participar da pesquisa intitulada “PROTÓCOLO PARA PRÁTICA CLÍNICA DA TERAPIA FOTODINÂMICA EM ENDODONTIA: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS *GUIDELINES* POR MEIO DO INSTRUMENTO AGREE II” realizada sob minha responsabilidade. O objetivo deste estudo é realizar uma síntese de alguns protocolos clínicos para o tratamento com terapia fotodinâmica antimicrobiana em endodontia. Os participantes convidados serão cirurgiões-dentistas especialistas, mestres ou doutores da especialidade referente ao protocolo estudado.

Caso concorde em participar do estudo, você fará parte de um grupo que utilizará a técnica Delphi ou Brainstorming eletrônico para informar conteúdos que não podem deixar de ser contemplados no protocolo clínico em questão. Nesse processo também poderá nos indicar prioridades nesse tipo de atendimento, principais dificuldades, queixas e complicações observadas.

Garanto que as informações obtidas serão utilizadas apenas para a realização deste estudo. O senhor (a) terá o direito de sair do estudo a qualquer momento, se assim desejar, sem que sua desistência possa trazer-lhe qualquer prejuízo.

Sua identidade será preservada tanto durante a condução do estudo quanto em publicações posteriores. A participação no estudo não lhe trará nenhum custo. Sempre que desejar, terá acesso ao grupo de pesquisadores para se inteirar do andamento do projeto e ao final receberá um relatório do estudo.

Responder a esta pesquisa não envolverá quaisquer riscos significativos a você, além da expressão da sua opinião. Todas as informações obtidas serão sigilosas e seu nome não será identificado em nenhum momento. Os dados serão guardados por cinco anos em local seguro e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os participantes, focalizando o seu conteúdo geral e os resultados estatísticos.

Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas através do e-mail do pesquisador responsável: dra.camilabasilio@gmail.com (11-998999805), ou do Comitê de Ética, conforme dados a seguir: Universidade Nove de Julho – Comitê de Ética em Pesquisas Rua. Vergueiro nº 235/249 – Liberdade – SP -CEP. 01504-001 – 12º andar Telefones: (11) 3385-9010

Ao assinalar a opção “aceito participar”, a seguir, você atesta sua anuência com esta pesquisa,

Aceito Participar

Nome Completo:

CPF:

e-mail:

declarando que compreendeu seus objetivos, a forma como ela será realizada e os benefícios envolvidos, conforme descrição aqui efetuada.

