

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

Rayssa Amaral Vieira

**Eficácia da Terapia Fotodinâmica no Controle da inflamação gengival em
Pacientes Ortodônticos: Um meta-análise em rede**

Juiz de Fora
2024

Rayssa Amaral Vieira

**Eficácia da Terapia Fotodinâmica no Controle da inflamação gengival em
Pacientes Ortodônticos: Uma meta-análise em rede**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Odontológica, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica. Área de concentração: Clínica Odontológica

Orientador: Prof. Dr. Rogério Lacerda dos Santos

Juiz de Fora

2024

Rayssa Amaral Vieira

Eficácia da Terapia Fotodinâmica no Controle da inflamação gengival em Pacientes Ortodônticos: Um meta-análise em rede

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Odontológica.

Aprovada em 25 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Lacerda dos Santos - Orientador e Presidente da Banca
Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares - UFJF (GV)

Prof. Dr. Marcio José da Silva Campos - Membro titular interno
Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF

Prof. Dr. Emanuel Braga Rêgo - Membro titular externo
Universidade Federal da Bahia - UFBA

Juiz de Fora, 01/03/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Rogério Lacerda dos Santos, Professor(a)**, em 25/03/2024, às 20:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

28/05/2024, 08:05 SEI/UFJF - 1727770 - PROPP 01.5: Termo de aprovação



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Jose da Silva Campos, Professor(a)**, em

25/03/2024, às 20:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Emanuel Braga Rego, Usuário Externo**, em 25/03/2024, às 21:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1727770** e o código CRC **E65B8C4A**.

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Vieira, Rayssa Amaral.

Eficácia da Terapia Fotodinâmica no Controle da Inflamação gengival em Pacientes ortodônticos : Uma meta-análise em rede / Rayssa Amaral Vieira. -- 2024.

65 p.

Orientador: Rogério lacerda Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica, 2024.

1. Terapia Fotodinâmica. 2. Ortodontia. 3. Inflamação Gengival. I. Santos, Rogério lacerda, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por toda força e perseverança que me deu por toda essa caminhada;

Agradeço aos meus pais e ao meu esposo por todo apoio de sempre e incentivo e por compreenderem minhas ausências, quando precisava faltar perante minhas atividades;

Um agradecimento em especial a meu orientador Prof. Dr. Rogério Lacerda dos Santos, por toda sua educação, paciência, dedicação e sabedoria, sempre pronto para me esclarecer qualquer dúvida e me direcionando com tanta destreza. Saiba que o Senhor é um exemplo de Professor a ser seguido. Sempre serei grata ao senhor;

Agradeço o Prof. Dr. Marcio José da Silva Campos pelas orientações, ensinamentos e oportunidades. Sou muito grata pela disponibilidade e atenção que o senhor teve comigo, principalmente no início desta jornada. O Senhor também é um exemplo de Professor a ser seguido;

Agradeço também às mestrandas do meu núcleo, que ingressaram comigo, que unidas, fomos nos ajudando e incentivando;

Agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida, que contribuíram por essa edificação;

Agradeço também a todos aos membros da banca que aceitaram a participar deste processo com suas contribuições e sabedorias;

E a todos que com uma palavra, atitude, oração me ajudaram de alguma forma, sou muito grata a todos vocês.

RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática e meta-análise de rede (NMA) foi verificar a eficácia da terapia fotodinâmica (TFD) comparada a outros tratamentos no controle da inflamação gengival de pacientes em tratamento com aparelho ortodôntico fixo. Uma busca eletrônica foi realizada em seis bases de dados eletrônicas, *PubMed (Medline)*, *Scopus*, *Web of Science*, *Medline Complete (EBSCO)*, *Cochrane (Database for Systematic Review, CENTRAL and Protocols)*, e literatura cinzenta através de ensaios clínicos, sem limitações de ano de publicação ou idioma. Foram avaliados artigos publicados até janeiro de 2024. Revisores pareados selecionaram independentemente os estudos, extraíram dados e realizaram avaliação de risco de viés. O desfecho de interesse foi a diminuição da inflamação gengival medida por meio de diferentes índices periodontais, cultura microbiológica e citocinas inflamatórias. Conduzimos uma meta-análise de rede bayesiana de efeitos aleatórios e fixo baseado no menor efeito residual, usando diferença média ou diferença de média padronizada e seus intervalos de credibilidade (IC) como medida de efeito para os diferentes desfechos. Avaliamos a certeza das evidências, usando a abordagem de Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (*GRADE*). Foram incluídos 6 ECRs (173 pacientes). Dados da MA demonstraram que o tratamento com TFD (OR, -0,10; IC 95%, -0,14 a -0,05), teve chance maior de eficácia na diminuição do Índice Gengival comparado ao Ultrassom (US) (certeza muito baixa). O tratamento TFD+US foi superior ou similar em comparação ao US (OR, -0,36; IC 95%, -0,87 a 0,14; com certeza muito baixa) para diminuição de *T. Forythia*. Na MNA, todos os tratamentos apresentaram certeza muito baixa, o que demonstra a falta de certeza quanto à sua eficácia. O IC cruzou a linha de efeito nulo para os tratamentos nos desfechos de índice de placa, índice de sangramento gengival e *P. Gingivalis*, na profundidade de sondagem isto ocorreu para o tratamento TFD+US (0.15: -0.09, 0.38) e no desfecho de *F. Nucleatum*, exceto para o tratamento TFD+US (0.65: 0.0, 1.29), demonstrando imprecisão muito grave. Pôde-se concluir com certeza muito baixa a baixa, que não há evidência forte para apoiar a TFD como um tratamento mais eficaz para controle da inflamação gengival em pacientes ortodônticos. Baseado nos presentes resultados, o paciente pode se beneficiar, tanto do US ou da TFD sozinho ou combinado a outras terapias. Nesta perspectiva, o mais econômico e simples (US) parece ser satisfatório.

Palavras-Chave: Terapia Fotodinâmica; Ortodontia; Agente Antimicrobiano; Inflamação; Gengiva.

ABSTRACT

The objective of this systematic review and network meta-analysis (NMA) was to verify the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) compared to other treatments in controlling gingival inflammation in patients undergoing treatment with fixed orthodontic appliances. An electronic search was performed in six electronic databases, PubMed (Medline), Scopus, Web of Science, Medline Complete (EBSCO), Cochrane (Database for Systematic Review, CENTRAL and Protocols), and gray literature through clinical trials, without limitations on year of publication or language. Articles published until January 2024 were evaluated. Paired reviewers independently selected studies, extracted data, and performed risk of bias assessment. The outcome of interest was the decrease in gingival inflammation measured using different periodontal indices, microbiological culture and inflammatory cytokines. We conducted a random and fixed effects Bayesian network meta-analysis based on the smallest residual effect using mean difference or standardized mean difference and their credibility intervals (CI) as effect measure for the different outcomes. We assessed the certainty of the evidence using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. 6 RCTs (173 patients) were included. MA data demonstrated that treatment with PDT (OR, -0.10; 95% CI, -0.14 to -0.05) had a greater chance of effectiveness in reducing the Gingival Index compared to Ultrasound (US) (certainty very low). PDT+US treatment was superior or similar compared to US (OR, -0.36; 95% CI, -0.87 to 0.14; very low certainty) for decreasing T. Forythia. In NMA, all treatments had very low certainty, which demonstrates the lack of certainty regarding their effectiveness. The CI crossed the line of null effect for the treatments in the outcomes of plaque index, gingival bleeding index, and P. Gingivalis, in probing depth this occurred for the PDT+US treatment (0.15: -0.09, 0.38), and in the outcome of F. Nucleatum, except for the PDT+US treatment (0.65: 0.0, 1.29) demonstrating very serious inaccuracy. It can be concluded with very low to low certainty that there is no strong evidence to support PDT as a more effective treatment for controlling gingival inflammation in orthodontic patients. Based on the present results, the patient may benefit from either US or PDT alone or combined with other therapies. From this perspective, the most economical and simple (US) seems to be satisfactory.

Keywords: Photodynamic Therapy; Orthodontics; Antimicrobial Agent; Inflammation; Gum

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma evidenciando a síntese da revisão sistemática, de acordo com as diretrizes PRISMA	24
Figura 2 - Resumo do Risco de viés dos ensaios randomizados incluídos na ferramenta Cochrane Risk of Bias Assessment Tool version 2 (<i>RoB2</i>).....	30
Figura 3 - Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da IL-6 entre a terapia fotodinâmica (TFD) com a terapia ultrassom (US).....	33
Figura 4 - Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da IL-6 entre a TFD+US com a terapia US.....	33
Figura 5 - Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da TNF- α entre a TFD com a terapia US.....	33
Figura 6 - Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da TNF- α entre a TFD+US com a terapia US.	34
Figura 7 - Forest plot mostrando a diferença de média (DM) para diminuição da P. intermedia entre a TFD com a terapia US.....	34
Figura 8 - Meta-análise comparando TFD com terapia US, para diminuição do IG.	35
Figura 9 - Meta-análise comparando a terapia TFD+US com terapia US, para diminuição da T. Forythia.....	35
Figura 10 - Geometrias de rede	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios para seleção dos estudos.....	17
Tabela 2 - Banco de dados e método de pesquisa	18
Tabela 3 – Principais características dos estudos incluídos.	27
Tabela 4 – Avaliações certas.....	31
Tabela 5 - Diferença média e certeza da evidência de tratamentos para desfechos primários e secundários.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ALA	Ácido 5-Aminolevulinico
AM	Azul de Metileno
AT	Azul de Toluidina
CHX	Clorexidina
CMO	Cultura Microbiológica Oral
FCG	Fluído Crevicular Gengival
FBM	Fotobiomodulação
IG	Índice Gengival
IP	Índice de Placa Dental
ISG	Índice de Sangramento Gengival
PS	Profundidade de Sondagem de Bolsa Periodontal
TFD	Terapia Fotodinâmica
TO	Tratamento Ortodôntico
US	Ultrassom

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
2.1 MECANISMO DE AÇÃO.....	12
2.2 EFEITO DA TFD NO TECIDO.....	14
2.3 VANTAGENS DA TFD.....	14
3. OBJETIVO E HIPÓTESES.....	16
4. MATERIAL E METÓDOS.....	17
4.1 QUESTÃO FOCO.....	17
4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	18
4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS.....	19
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E RISCOS DE VIÉS.....	19
4.5 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS.....	20
4.5.1 <i>Grade of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE).....	20
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	21
5. RESULTADOS.....	24
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	25
5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	25
5.3 RISCO DE VIÉS.....	29
5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	32
5.4.1 Estudos não elegíveis para Meta-análise.....	32
5.4.2 Certeza da Evidência da Síntese Narrativa.....	32
5.5 SÍNTESE E CERTEZA DE EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS EM GRÁFICOS FLORESTAIS.....	32
5.6 RESULTADOS DA META-ANÁLISE.....	34
5.6.1 Meta-Análise Pareada.....	34
5.6.2 Meta-Análise de Rede.....	35
6. DISCUSSÃO.....	39
6.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES.....	45
6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA E PESQUISAS FUTURAS.....	45
7. CONCLUSÃO.....	47
8. REFERÊNCIAS.....	48
9. MATERIAL SUPLEMENTAR.....	53

1. INTRODUÇÃO

O tratamento ortodôntico fixo envolve a correção das maloclusões dentárias, tanto de origem esquelética, quanto dentária, proporcionando ao paciente uma estabilidade oclusal e estética. Esse tipo de tratamento envolve o uso de dispositivos intraorais como bráquetes, com suas superfícies irregulares, fios e elásticos que dificultam o paciente para a realização de uma higiene bucal adequada, e conseqüentemente promovem um aumento significativo de biofilme bacteriano (KAMRAN, 2020).

A remoção insuficiente do biofilme bacteriano e o acúmulo de cálculo podem resultar no desenvolvimento de inúmeras enfermidades bucais, como a doença cárie, inflamação gengival e doença periodontal. Neste sentido, a manutenção de uma higiene bucal adequada representa um grande desafio para os pacientes que estão sob tratamento ortodôntico com os aparelhos fixos (KAMRAN, 2020; PANHOCA; ESTEBAN FLOREZ; CORREA; PAOLILLO *et al.*, 2016)

O biofilme bacteriano e o acúmulo de cálculo podem ser controlados, através da higienização mecânica, realizada pelo próprio indivíduo, através de escovações e o uso do fio dental adequados, sem causar efeitos colaterais para os dentes e periodonto, além de consultas odontológica para realização de profilaxia profissional regularmente, instruções e avaliação do profissional (KAMRAN, 2020; LIMA, 2009).

As profilaxias realizadas pelos profissionais são muito eficazes para remoção de cálculos, corrigindo as deficiências das escovações do dia a dia, sendo também muito utilizadas no período em que o auto-controle do paciente ou técnica de higienização, onde existe uma dificuldade extra, em especial durante o tratamento ortodôntico (LIMA.,2009)

Métodos para a remoção de cálculo pelo Cirurgião-Dentista, durante o procedimento de profilaxia bucal, são realizadas por meio de curetas periodontais, instrumentação mecânica, e ultrassom (US). Existem outros métodos que podem auxiliar também no controle microbiológico na cavidade bucal, como os agentes químicos, utilizados como enxaguatórios bucais antimicrobianos, em especial os enxaguatórios a base de clorexidina (CHX), que inibem o crescimento e colonização das bactérias orais, sendo bastante eficaz para diminuição e controle de inflamação

Gengival (ARAÚJO; CARVALHO; OLIVEIRA; PUPPIN-RONTANI *et al.*, 2019; PANARIELLO; CAVICHIOLI; SOCHACKI; GRANDINI JUNIOR *et al.*, 2022).

Entretanto, alguns efeitos colaterais têm sido demonstrados com o uso de longo prazo da clorexidina, como a alteração da coloração dos dentes e língua, alteração do paladar, sensação de queimação e genotoxicidade das células epiteliais bucais (AL-MAWERI; NASSANI; ALAIZARI; KALAKONDA *et al.*, 2019). Paralelamente, nos últimos anos, métodos como a irradiação a laser (USLU; ELTAS MARAKOGLU; DUNDAR *et al.*, 2018) e a terapia fotodinâmica (TFD) têm sido cada vez mais utilizadas no controle microbiológico do biofilme bacteriano sobre os dentes, periodonto e células epiteliais (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019).

Acredita-se que os lasers de diodo aumentam a fixação do tecido conjuntivo pela desepitelização do epitélio da bolsa e elimina bactérias nas bolsas periodontais. Apesar da utilização do laser de diodo estar em ascensão para tratamentos periodontais, a dificuldade em padronizar a higiene bucal e as diferenças individuais, traz incertezas nos resultados (USLU; ELTAS; MARAKOGLU; DUNDAR *et al.*, 2018).

Estudos têm relatado os efeitos da TFD como tratamento oral nos pacientes com uso de aparelho ortodôntico, pois esta terapia apresenta efeitos antimicrobianos, assim reduzindo potencialmente o risco de infecções na cavidade bucal, como doenças periodontais e cárie (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; PANHOCA; ESTEBAN FLOREZ; CORREA; PAOLILLO *et al.*, 2016; PASCHOAL; MOURA; JEREMIAS; SOUZA *et al.*, 2015; SHAFEE; AGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023).

Neste sentido, é importante avaliar o uso da TFD no controle microbiológico da cavidade bucal, em pacientes durante o tratamento ortodôntico, observando as melhoras nos parâmetros clínicos gengivais e periodontais e redução de bactérias periodontopatogênicas (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019;

PANHOCA; ESTEBAN FLOREZ; CORREA; PAOLILLO *et al.*, 2016; PASCHOAL; MOURA; JEREMIAS; SOUZA *et al.*, 2015;).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 MECANISMO DE AÇÃO

A TFD baseia-se em aplicação local ou sistêmica, empregando agente fotossensibilizante. O fotossensibilizador (FS), ao ser aplicado, acumula-se intensamente nos tecidos patológicos. As moléculas do FS irão absorver luz do comprimento de onda apropriado, assim serão iniciados os processos de ativação que levam as células a uma destruição seletiva, seja através de morte celular programada (apoptose) ou por necrose celular. As células destruídas são apenas aquelas que apresentam acúmulo seletivo do FS e que também receberam exposição a luz, pois assim elas foram danificadas pela reação fototóxica e danos oxidativos (KWIATKOWSKI; KNAP; PRZYSTUPSKI; SACZKO *et al.*, 2018; SHAFEE; AGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023). A TFD é bem tolerada pelos pacientes, devido à sua ação seletiva e é permitida sua aplicação com frequência, pois se trata de um procedimento não invasivo, que não causa toxicidade cumulativa (KWIATKOWSKI; KNAP; PRZYSTUPSKI; SACZKO *et al.*, 2018).

Três componentes são necessários para a ação fotodinâmica: fotossensibilizador, luz e oxigênio. Os FSs são definidos como moléculas orgânicas planas insaturadas com ampla deslocalização de elétrons e para realizar sua ativação é necessário a irradiação da luz no comprimento de onda adequado. O FS ativado reage com o oxigênio para formar espécies reativas de oxigênio, e a reação destrói as células alvo ou microorganismos (ALLISON; MOGHISSI, 2013; KWIATKOWSKI; KNAP; PRZYSTUPSKI; SACZKO *et al.*, 2018; OLEK; MACHOROWSKA-PIENIAZEK; STOS; KALUKIN *et al.*, 2021).

Os principais FSs utilizados na Odontologia são o azul de metileno (AM), azul de toluidina (AT), curcumina, rosa bengala e eritrosina. O AM e o AT são 100% sintéticos (PASCHOAL; MOURA; JEREMIAS; SOUZA *et al.*, 2015; ARAÚJO; CARVALHO; OLIVEIRA; PUPPIN-RONTANI *et al.*, 2019), esses dois corantes

demonstraram eficácia na ação contra *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Actinomyces viscosus* e também *Candida albicans*. O AM possui baixo peso molecular e carga positiva por ser hidrofílico, assim age precisamente contra bactérias Gram-negativas (PEREIRA; ANDRAUS; PEDRIALI; TIOSSI *et al.*, 2021).

O comprimento de onda visível é uma luz vermelha, sendo diretamente proporcional nas penetrações dos tecidos, que é facilmente transmitida através dos tecidos, com uso ideal em TFD. Na TFD a faixa de comprimento de onda utilizada pode variar entre 600–900 nm. Se essa faixa estiver abaixo de 600 nm, a terapia deixa de ser eficaz, pois as moléculas endógenas capturam a maioria dos fótons presentes, com isso não geram uma ação terapêutica efetiva sobre as bactérias periodontopatogênicas. O contrário também não é eficaz, se a faixa do comprimento de onda for acima de 900nm, o conteúdo energético de fótons é ineficiente para gerar O₂ (STÁJER; KAJARI; GAJDACS; MUSAH-EROJE *et al.*, 2020).

Na prática clínica, a maioria dos fotossensibilizadores são ativados por luz vermelha visível (comprimento de onda entre 630-700 nm), assim correspondendo a uma profundidade de penetração nos tecidos de 0,5-1,5cm, existindo uma limitação na profundidade da morte do tecido e sobre o efeito terapêutico (STÁJER; KAJARI; GAJDACS; MUSAH-EROJE *et al.*, 2020).

Alguns estudos, ao realizarem tratamentos com a TFD em paciente que desenvolveram bolsa periodontal, indicaram a ativação da luz no tecido alvo durante 60 segundos em cada sítio, semanalmente, e de acordo com a evolução do tratamento podendo estender até de 6 em 6 meses (SERRA-VIDAL; GUERRA-OJEDA; VALLES; LOPEZ-ROLDAN *et al* 2017; STÁJER; KAJARI; GAJDACS; MUSAH-EROJE *et al.*, 2020).

Estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018), realizados com TFD, utilizando o AM em pacientes ortodônticos com aparelho fixo a um período mínimo de 12 meses, seguiram um protocolo de 60 segundos de ativação por dente, divididos em 4 sessões quinzenais,

e subsequentes sessões trimestrais de manutenção e verificaram eficácia da terapia na diminuição da inflamação gengival induzida pelos aparelhos.

2.2 EFEITO DA TFD NO TECIDO

Os tecidos saudáveis podem permanecer intactos se o fotossensibilizador, o comprimento de onda, a energia da luz e o tempo de espera entre aplicação do laser forem selecionados corretamente (ALLISON; MOGHISSI, 2013; KWIATKOWSKI; KNAP; PRZYSTUPSKI; SACZKO *et al.*, 2018; OLEK; MACHOROWSKA-PIENIAZEK; STOS; KALUKIN *et al.*, 2021).

A fotossensibilização sistêmica residual é o principal efeito colateral da TFD, pode durar vários dias ou até mesmo semanas, isto pode variar de acordo com a administração do fotossensibilizador. A fotossensibilidade da pele pode ocorrer se administrado sistematicamente. Assim, o fotossensibilizador pode ser ativado com a luz do dia, gerando queimadura de primeiro ou segundo grau (GURSOY; OZCAKIR-TOMRUK; TANALP; YILMAZ, 2013).

Inicialmente, a TFD foi trazida na odontologia para tratamento do câncer bucal, promovendo morte seletiva das células tumorais, através de fotossensibilizadores sistémico, que são injetados por via venosa ou oral, um exemplo é o Ácido 5-Aminolevulínico (5-ALA), sendo que, este pode ser aplicado topicamente também (GURSOY; OZCAKIR-TOMRUK; TANALP; YILMAZ, 2013). No entanto, o 5-ALA tópico apresenta pouca penetração na região aplicada, sendo indicados apenas para tumores superficiais, ao contrário dos 5-ALA injetáveis, exemplo para esses casos são as lesões pré-malignas na mucosa bucal, labial e gengival. A vantagem do 5-ALA com aplicação tópica por ser um fotossensibilizante não aplicado sistematicamente é que não precisa evitar exposição a luz solar pós-tratamento, evitando possíveis queimaduras na pele (GURSOY; OZCAKIR-TOMRUK; TANALP; YILMAZ, 2013).

2.3 VANTAGENS DA TFD

Os procedimentos realizados para ação da TFD não geram dor aos pacientes e apresentam uma simples aplicação, podendo ser realizados em âmbitos ambulatoriais.

Essa terapia é utilizada no tratamento de inflamações crônicas de forma moderna e não invasiva, ela também é utilizada nos tratamentos de infecções bacterianas resistentes a drogas (KWIATKOWSKI; KNAP; PRZYSTUPSKI; SACZKO *et al.*, 2018).

O benefício da TFD em relação aos antimicrobianos convencionais é um amplo espectro de ação (a capacidade de promover a atividade citotóxica contra uma ampla variedade de microorganismos), baixo potencial mutagênico em células expostas e morte rápida do microorganismo alvo. Os efeitos antimicrobianos podem ser confinados ao local da lesão pela aplicação tópica cuidadosa de fotossensibilizador e a área de irradiação pode ser ainda mais restrita usando uma fibra óptica (GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018).

Este procedimento pode ser realizado em consultório e pode ser administrado doses repetidas sem a necessidade de limitações de dose total. Outra grande vantagem é que este tratamento não causa resistência ao ser repetido (GURSOY; OZCAKIR-TOMRUK; TANALP; YILMAZ, 2013).

A TFD é eficaz na erradicação de colônias bacterianas ou biofilme e pode intensificar os resultados do tratamento mecânico convencional. A TFD, associada ao tratamento periodontal, tem se mostrado eficaz no tratamento dos sinais inflamatórios da gengiva (gengivite) e hiperplasia gengival, causada pela má higiene associada ao aparelho ortodôntico em pacientes jovens e saudáveis (ROSA; MURAKAMI-MALAQUIAS-SILVA; TEIXEIRA *et al.*, 2020).

3. OBJETIVO E HIPÓTESES

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com meta-análise em rede, sobre a eficácia da TFD no controle da inflamação gengival de pacientes em tratamento com aparelho ortodôntico fixo e verificar as seguintes hipóteses:

- 1) Verificar a hipótese de que o tratamento com TFD é mais eficaz no controle da inflamação gengival em pacientes ortodônticos comparado a tratamentos não a base de TFD;
- 2) Verificar a hipótese nula de que não há diferença no controle da inflamação gengival em pacientes ortodônticos, utilizando o tratamento com TFD comparado a tratamentos não a base de TFD.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 QUESTÃO FOCO

Esta revisão sistemática foi realizada a fim de responder à seguinte pergunta clínica: Existe alguma evidência científica da eficácia da terapia fotodinâmica (TFD) no controle da saúde gengival em pacientes ortodônticos em comparação aos pacientes que receberam tratamentos não a base de TFD? *PICO question* e os critérios de elegibilidade estão detalhados na Tabela 1.

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com os itens de referência para avaliação de artigos na revisão sistemática e meta-análise (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis - PRISMA*), e declaração de extensão para relatórios de NMAs (HUTTON; SALANT; CALDWELL; CHAIMANI *et al.*, 2015). O protocolo desta revisão NMA foi registrado na plataforma PROSPERO (crd.york.ac.uk/prospero) sob o número ID: CRD42024504640.

Tabela 1- Critérios (PICOS, Inclusão e Exclusão) para seleção dos estudos

PICOS	
Participante (P)	Pacientes ortodônticos com idade mínima de 13 anos
Intervenção (I)	Terapia Fotodinâmica (TFD)
Comparação (C)	Submetido a um tratamento não a base de TFD
Resultado (O)	Desfecho Primário: Diminuição da inflamação gengival (PS, IP, ISG, IG) Profundidade de sondagem de bolsa periodontal (PS) Diminuição do Índice de placa dental (IP) Diminuição do Índice de sangramento gengival (ISG) Diminuição do índice gengival (IG) Desfecho Secundário: Avaliação da cultura microbiológica oral (CMO) Avaliação bioquímica da inflamação no fluido crevicular gengival (FCG)
Estudo (S)	Ensaio Clínicos randomizados e Não-Randomizados (ECR e N-ECR)
CRITÉRIOS	
Inclusão	Artigos que avaliaram a influência da TFD em microrganismos patogênicos. Relatar a condição gengival e periodontal, mínimo de 3 meses de tratamento ortodôntico fixo em ambas as arcadas, não ter recebido terapia anti-inflamatória e antimicrobiana nos últimos 30 dias.
Exclusão	Pacientes com uso de medicamentos sistêmicos e doença sistêmica, não ter recebido instruções de higiene oral e limpeza dental prévia ao ensaio clínico, uso de enxaguatórios bucais nos últimos 30 dias, retratamento ortodôntico, fumantes, gestantes, dentes permanentes em erupção, estudos sem

grupo controle ou sem avaliação microbiana. Relatos de casos, série de casos, estudos em animais, estudos *in vitro*, cartas ao editor, revisão da literatura e editoriais.

4.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca eletrônica nas seguintes bases de dados até 15 de janeiro de 2024, sem limitação de ano ou idioma: *PubMed (Medline)*, *Scopus*, *Web of Science*, *Medline Complete (EBSCO)*, *Cochrane (Database for Systematic Review, CENTRAL and Protocols)* e *literatura cinzenta* através de ensaios clínicos. Foi realizada uma busca manual em revistas da área (*Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, *Lasers in Surgery and Medicine*, *Photomedicine and Laser Surgery*, *Lasers in Medical Science*) e na lista de referências dos artigos selecionados. As estratégias de busca estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Banco de dados e método de pesquisa

Banco de Dados		Estratégia de Pesquisa
Pubmed (Medline)		((orthodontics [MeSH Terms] OR orthodontic [Title/Abstract] OR "orthodontic patients" [Title/Abstract] OR "orthodontic treatment" [Title/Abstract] OR "periodontal index" [MeSH Terms] OR "periodontal diseases" [MeSH Terms] OR periodontitis [MeSH Terms] OR periodontics [MeSH Terms] OR "periodontal patients" [Title/Abstract] OR periodontal [Title/Abstract] OR "periodontal treatment" [Title/Abstract] OR gingivitis [MeSH Terms] OR gingiva [MeSH Terms] OR "periodontitis patients" [Title/Abstract] OR caries [MeSH Terms] OR "cariou dentin" [MeSH Terms] OR "caries disease" [MeSH Terms] OR "streptococcus mutans" [MeSH Terms] OR streptococcus [MeSH Terms]) AND (photochemotherapy [MeSH Terms] OR "photodynamic therapy" [Title/Abstract]) AND ("anti-infective agents" [MeSH Terms] OR antimicrobial [Title/Abstract] OR bactericidal [Title/Abstract] OR bacteriostatic [Title/Abstract] OR "anti-inflammatory agents" [MeSH Terms] OR "antiviral agents" [MeSH Teraams] OR "antifungal agents" [MeSH Terms] OR "cariogenic biofilm" [Title/Abstract] OR biofilms [MeSH Terms] OR apoptosis [MeSH Terms] OR efficacy [Title/Abstract] OR "side effects" [Title/Abstract] OR "adverse effects" [MeSH Terms] OR "collateral effects" [Title/Abstract]))
Medline (EBSCO)	Complete	TX ((orthodontics OR orthodontic OR "orthodontic patients" OR "orthodontic treatment" OR "periodontal index" OR "periodontal diseases" OR periodontitis OR periodontics OR "periodontal patients" OR periodontal OR "periodontal treatment" OR gingivitis OR gingiva OR "periodontitis patients" OR caries OR "cariou dentin" OR "caries disease" OR "streptococcus mutans" OR streptococcus) AND TX (photochemotherapy OR "photodynamic therapy") AND TX ("anti-infective agents" OR antimicrobial OR bactericidal OR bacteriostatic OR "anti-inflammatory agents" OR "antiviral agents" OR "antifungal agents" OR "cariogenic biofilm" OR biofilms OR apoptosis OR efficacy OR "side effects" OR "adverse effects" OR "collateral effects"))
Web of Science (Clarivate Analytics)		TS=((orthodontics OR orthodontic OR "orthodontic patients" OR "orthodontic treatment" OR "periodontal index" OR "periodontal diseases" OR periodontitis OR periodontics OR "periodontal patients" OR periodontal OR "periodontal treatment" OR gingivitis OR gingiva OR "periodontitis patients" OR caries OR "cariou dentin" OR "caries disease" OR "streptococcus mutans" OR streptococcus) AND (photochemotherapy OR "photodynamic therapy") AND ("anti-infective agents" OR antimicrobial OR bactericidal OR bacteriostatic OR "anti-inflammatory agents" OR "antiviral agents" OR "antifungal agents" OR "cariogenic biofilm" OR biofilms OR apoptosis OR efficacy OR "side effects" OR "adverse effects" OR "collateral effects"))

Scopus (Elsevier)	TITLE-ABS-KEY ((orthodontics OR orthodontic OR "orthodontic patients" OR "orthodontic treatment" OR "periodontal index" OR "periodontal diseases" OR periodontitis OR periodontics OR "periodontal patients" OR periodontal OR "periodontal treatment" OR gingivitis OR gingiva OR "periodontitis patients" OR caries OR "cariou dentin" OR "caries disease" OR "streptococcus mutans" OR streptococcus) AND TITLE-ABS-KEY (photochemotherapy OR "photodynamic therapy") AND TITLE-ABS-KEY ("anti-infective agents" OR antimicrobial OR bactericidal OR bacteriostatic OR "anti-inflammatory agents" OR "antiviral agents" OR "antifungal agents" OR "cariogenic biofilm" OR biofilms OR apoptosis OR efficacy OR "side effects" OR "adverse effects" OR "collateral effects"))
Cochrane (Database for Systematic Reviews, CENTRAL, Trials, Protocols)	#1 orthodontics OR #2 orthodontic OR #3 "orthodontic patients" OR #4 "orthodontic treatment" OR #5 "periodontal index" OR #6 "periodontal diseases" OR #7 periodontitis OR #8 periodontics OR #9 "periodontal patients" OR #10 periodontal OR #11 "periodontal treatment" OR #12 gingivitis OR #13 gingiva OR #14 "periodontitis patients" OR #15 caries OR #16 "cariou dentin" OR #17 "caries disease" OR #18 "streptococcus mutans" OR #19 streptococcus AND #20 photochemotherapy OR #21 "photodynamic therapy" AND #22 "anti-infective agents" OR #23 antimicrobial OR #24 bactericidal OR #25 bacteriostatic OR #26 "anti-inflammatory agents" OR #27 "antiviral agents" OR #28 "antifungal agents" OR #29 "cariogenic biofilm" OR #30 biofilms OR #31 apoptosis OR #32 efficacy OR #33 "side effects" OR #34 "adverse effects" OR #35 "collateral effects" #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 AND #20 OR #21 AND #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
Trials (http://www.isrctn.com)	Central Photodynamic Therapy
Clinical (https://clinicaltrials.gov/)	Trials orthodontics AND Photodynamic Therapy

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS

Dois pesquisadores (R.A.V. e R.L.S.) fizeram as seleções de forma independente dos resumos e título e dos textos completos, de acordo com os critérios de elegibilidade (Tabela 1). As discrepâncias foram decididas por discussão e consenso. Nas divergências entre os dois avaliadores que não se atingiu um consenso, um terceiro avaliador (C.C.M.P.) foi consultado.

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E RISCO DE VIÉS

Dois revisores independentes avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos usando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias for Non-Randomized Controlled Trials guidelines (ROBINS-I)* e o *Cochrane Risk of Bias for Randomized Controlled Trials (RoB2)* (SCHUNEMANN; CUELLO; AKL; MUSTAFA *et al.*, 2019; ZECHNER; WATZAK; GAHLEITNER; BUSENLECHNER *et al.*, 2003).

O risco de viés para os estudos clínicos não-randomizados (ECNR) avaliados pelo ROBINS-I analisou os seguintes 7 domínios: viés devido confundimento; viés na seleção dos participantes do estudo; viés na classificação das intervenções;

viés devido a desvios da intervenção pretendida; viés por falta de dados; viés na medição dos resultados; e viés na seleção do resultado relatado. O risco geral de viés dos estudos individuais foi classificado como baixo (se todos os domínios forem considerados com baixo risco de viés), moderado (se um ou mais domínios apresentarem risco moderado de viés), grave (se um ou mais domínios apresentarem risco grave de viés), crítico (se um ou mais domínios apresentarem risco crítico de viés).

Os estudos clínicos randomizados (ECR) avaliados pelo *RoB2* analisaram 5 domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes do resultado, medição do resultado e seleção do resultado relatado) como “baixo risco”, “risco não-claro” ou “alto risco”, e discordâncias foram novamente verificadas por um terceiro avaliador (C.C.M.P.).

4.5 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Dois revisores independentes extraíram os dados. As divergências foram resolvidas pela discussão até que se chegasse a um consenso. O desfecho primário foi a diminuição da inflamação, gengival abrangendo: diminuição da profundidade de sondagem de bolsa periodontal (PS), do índice de placa dental (IP), do índice de sangramento gengival (ISG), e do índice gengival (IG). Os desfechos secundários foram a diminuição da cultura microbiológica oral (CMO) e dos níveis de citocinas imunoinflamatórias no fluido crevicular gengival (FCG).

4.5.1 *Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*

Devido à baixa heterogeneidade dos dados e da metodologia dos estudos incluídos, foi possível reunir informações necessárias para uma meta-análise. Para dados heterogêneos, uma síntese narrativa foi abordada, através de tabela com resumo dos resultados de acordo com o sistema *GRADE pro. Grades of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, utilizando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias for Randomized Controlled Trials (RoB2)* para avaliação da certeza das evidências para síntese narrativa (ATKINS; BEST; BRISS;

ECCLES *et al.*, 2004; POVOA-SANTOS; LACERDA-SANTOS; ALVARENGA-BRANT; NOTARO *et al.*, 2024). A utilização dessas ferramentas foi importante para permitir uma melhor comparação das evidências e do grau de certeza para recomendação da tomada de decisão (ATKINS; BEST; BRISS; ECCLES *et al.*, 2004; POVOA-SANTOS; LACERDA-SANTOS; ALVARENGA-BRANT; NOTARO *et al.*, 2024).

A abordagem *GRADE* avaliou o número de estudos incluídos, os desenhos dos estudos, risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Dependendo da gravidade da limitação em cada uma dessas categorias, a evidência foi rebaixada em 1 ou 2 níveis. Com base nessa avaliação, a certeza da avaliação do resultado poderia ser: muito baixa, baixa, moderada ou de alta qualidade. Nos ECNRs, desfechos que demonstrassem efeito de grande magnitude tiveram upgrade em 1 ou 2 níveis. Para ECC e o nível de certeza inicial foi alto (ZECHNER; WATZAK; GAHLEITNER; BUSENLECHNER *et al* 2003; POVOA-SANTOS; LACERDA-SANTOS; ALVARENGA-BRANT; NOTARO *et al.*, 2024).

4.6 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para cada resultado contínuo, foi coletado a média e o desvio padrão (DP) no início do estudo e em cada momento. Foi calculado a diferença média (DM) para cada intervenção (linha de base do último momento). O DP foi calculado a partir do erro padrão (EP), obtido na calculadora Review Manager (desktop, versão 5.4) para cada intervenção. Com base no EP, obtive-se o DP para cada intervenção considerando a seguinte fórmula: $D=EP*\sqrt{N}$. (HIGGINS; LI; DEEKS, 2023)

Foram efetuados quatro tratamentos: US, TFD+US, FBM+US e TFD, sendo este último a intervenção de referência.

Primeiro, os dados foram inseridos no software Metalnsight online versão 5.1.0 para executar uma NMA Bayesiana para análise com simulação de Markov Chain Monte Carlo (MCMC) para os seguintes resultados: profundidade de sondagem, placa dentária, índice de sangramento, P. gingivalis e F. nucleatum. Considera-se a mudança de DM em relação ao valor basal e DP para cada

intervenção para calcular a estimativa do efeito final (EE): DM e respectivos intervalos de credibilidade (CrI de 95%) para comparação de duas intervenções, pois os estudos usaram a mesma escala para medir os desfechos. Foi obtido o *deviance information criteria (DIC)* de cada rede utilizando modelos fixos e aleatórios. O modelo final foi escolhido com base no menor *DIC* (Material Suplementar, Tabelas 2,4,6,8,10).

Para profundidade de sondagem, placa dental e *P. gingivalis*, foram utilizadas 4 cadeias com interações 1:20.000. Para o índice de sangramento e *F. nucleatum*, foram utilizadas 4 cadeias com 5.001: 25.000 interações. Primeiro, foi obtido a geometria para cada resultado. Em seguida, foi avaliado o modelo de convergência com base em gráficos de traços e gráficos de séries temporais. A incoerência foi testada comparando as estimativas diretas com as estimativas indiretas para cada comparação através da técnica de *node-splitting* (DIAS; WELTON; CALDWELL; ADESS, 2010). A técnica *node-splitting* não foi executada para a profundidade de sondagem e *F. nucleatum* devido à falta de evidências diretas e indiretas em circuito fechado.

Nestes casos, foi verificado a inconsistência através do gráfico de inconsistência global. Foram obtidas tabelas de classificação para cada resultado. A classificação foi calculada utilizando a superfície sob a classificação cumulativa (SUCRA), em que valores mais elevados de SUCRA significam maior chance de ser a melhor intervenção em comparação com as outras intervenções.

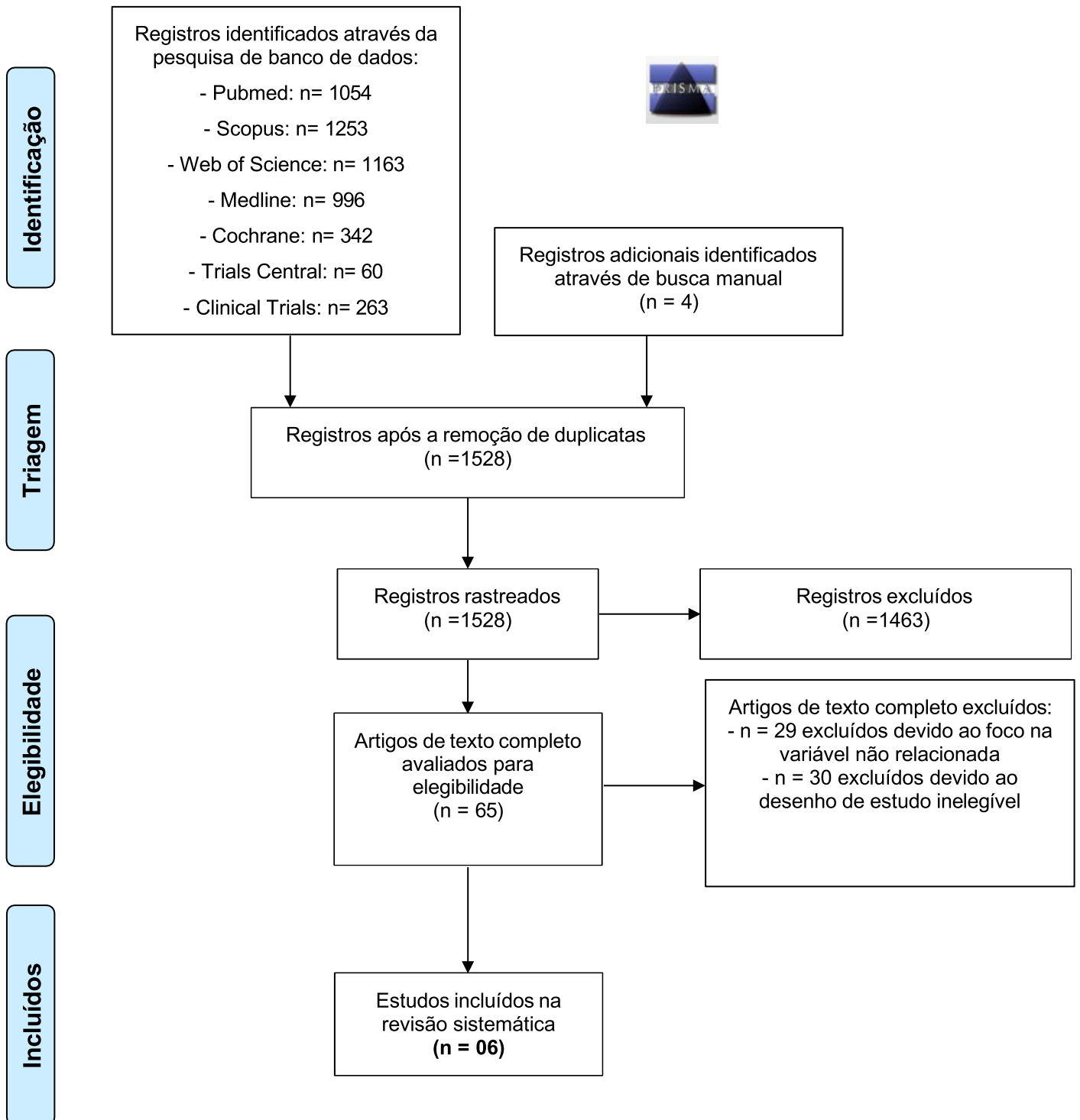
Como todos os estudos tinham um risco de viés alto ou pouco claro, não foi realizado uma análise sensível do risco de viés. O risco de viés foi considerado na avaliação da certeza da evidência. Em vez disso, a robustez dos resultados foi verificada, recalculando cada NMA, usando apenas o último ponto temporal de cada intervenção para evitar a introdução do DP para todas as intervenções. Ambas as NMAs apresentaram resultados semelhantes. Por fim, foi apresentado os resultados das NMAs calculadas usando apenas o último ponto de tempo. Os resultados da rede considerando o DM para a intervenção são apresentados no material suplementar, bem como os resultados para a mudança a partir da linha de base (Material Suplementar, Tabelas 3,5,7,9,11).

Foi efetuada uma meta-análise de modelo de efeitos randomizado em pares para os resultados que não tinham uma rede ligada: índice gengival e T. forythia. Foi utilizado o ponto de tempo final e o DP para calcular a DM e o IC 95% entre as intervenções. Uma meta-análise de modelo de efeito aleatório pareado foi executada para os resultados que não tinham uma rede conectada: índice gengival e T. forythia. Foi utilizado o momento final e o DP para calcular DM e IC95% entre as intervenções.

Por fim, três desfechos não tiveram pelo menos dois estudos comparando as mesmas intervenções: P. intermedia, IL6 e TNF α . Portanto, plotamos os EP dos estudos em uma série de gráficos florestais usando o modelo fixo. Como os autores usaram a mesma escala para todos os desfechos, foi considerado a DM como o EP final, exceto para IL6 e TNF α . As médias e DP destes dois desfechos variaram numa escala de 10 a 100. Nestes casos, foi calculado o EP final como diferença média padronizada (DMP) e IC 95% para tornar comparáveis os EP dos gráficos florestais. O Review Manager versão 5.4 foi utilizado para as comparações pareadas.

5. RESULTADOS

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos evidenciando a síntese da revisão sistemática, de acordo com as diretrizes PRISMA.



5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a triagem de títulos e resumos de 1528 artigos, foram selecionados 65 artigos potencialmente elegíveis para a análise do texto completo, dos quais 6 ECR (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) foram incluídos (Figura 1).

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os estudos avaliaram um total de 173 pacientes com idade média, variando entre 12 e 19 anos. Os estudos foram realizados entre 2015 e 2020, na Espanha (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018), e Arábia Saudita (AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHARANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020).

Todos os estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) avaliaram a diminuição da flora periodontopatogênica. Cinco ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018) avaliaram profundidade de sondagem da bolsa (PS), o índice de placa de boca inteira (IP) e índice de sangramento gengival de boca inteira (ISG). Três ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQUERBAN, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020) avaliaram índice gengival (IG).

No fluido crevicular gengival (FCG), foram avaliados biomarcadores inflamatórios em dois ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; BAESHEN *et al.* 2019).

Na avaliação do FCG, dois ECRs, foram avaliadas as citocinas IL-1, IL-6, IL-10, TNF (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019), IL-6 e TNF (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020), respectivamente.

A TFD em cinco ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) foi associada ao AM.

Como controle, três ECRs utilizaram Ultrassom (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018), um ECR utilizou Ultrassom e laser (ALQERBAN, 2020), dois ECRs utilizaram raspagem manual (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; ALNAZEH *et al.*, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020).

Todos os estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) utilizaram o sistema de boca completa para os tratamentos. E as durações dos tratamentos variaram em 4 semanas (AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020), 8 semanas (ALQERBAN, 2020), 6 meses (MALIK; ALKADHI, 2020), até 9 meses (GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018).

Tabela 3 – Principais características dos estudos incluídos

Autor (ano) País	Desenho do estudo	No. de pacientes tratados (P) Por grupo	Faixa Etária Gênero Critérios de Elegibilidade	Tratamento procedido	Conclusão	Diferença média em PPD entre linha base e acompanhamento final (mm) / Valor P	Diferença média do FMPI entre linha base e resultado final (%) / Valor P	Diferença média do FMBS entre Linha base e Resultado final (%) / Valor P	Diferença média do IG entre linha base e resultado final (%) / Valor P	Diferença média da cultura microbiológica entre a linha base e resultado final (CFU/ml) / Valor P	Diferença média do FCG entre linha base e resultado final (pg/ml) / Valor P
Gomez et al 2018 [Espanha]	ECR (boca toda) 270 dias	10P (T) 10P (C)	12-18 ♂7/♀3 (T) 15±1,8a ♂7/♀3 (C) 14,2±1,3a OT ≥15m	Dia 0; 15; 30; 45; 90; 180; 270 TFD 670nm; 60seg/dente; azul metileno 0,005% (T) US (Sonic Flex, Scaler n° 5); Boca toda (C)	Tanto a US quanto a TFD melhoraram de forma semelhante os resultados clínicos e as contagens microbiológicas durante o tratamento ortodôntico em adolescentes com aparelhos fixos. Não é esperada uma progressão da inflamação gengival ou da desmineralização do esmalte dentro de 9 e 6 meses, respectivamente, após a implementação repetida de procedimentos profiláticos quando há práticas suficientes de higiene oral.	0,90 ± 0,00 (T) P>0,05 0,40 ± 0,1 (C) P>0,05	24 ± 4 (T) P>0,05 35 ± 14 (C) P>0,05	9,8 ± 2,8 (T) P>0,05 6,9 ± 2,3 (C) P>0,05	NR	P. Gingivalis 1,63 ± 0,27 (T) P>0,05 0,67 ± 1,57 (C) P>0,05 P. Intermedia 1,30 ± 1,09 (T) P>0,05 0,99 ± 0,0 (C) P>0,05 S. Mutans 0,09 ± 0,06 (T) P>0,05 0,22 ± 0,04 (C) P>0,05	NR
Abellan et al 2019 [Espanha]	ECR (boca completa) 270 dias	10P (T) 10P (C)	12-18 (14,6±1,6) ♂14/♀6 OT ≥12m	Dia 0; 15; 30; 45; 90; 180; 270 TFD 670nm; 60seg/dente;	Tanto a TFD quanto a raspagem ultrassônica são métodos de tratamento seguros e eficazes para inflamação gengival	0,70 ± 0,00 (T) P>0,05 0,40 ± 0,15 (C) P>0,05	*0,59± 0,01(T) P>0,05 *0,59±0,08(C) P>0,05	NR	0,90 ± 0,28 (T) P>0,05 0,53 ± 0,05 (C) P>0,05	P. Gingivalis 1,63 ± 0,27 (T) P>0,05 0,67 ± 1,57 (C) P>0,05 P. Intermedia 1,30 ± 1,09 (T)	IL-1β 25,79 ± 33,95 (T) P>0,05 19,05 ± 13,07 (C) P>0,05

				azul metileno 0,005% (T) US (Sonic Flex, Scaler n° 5); Boca toda(C)	induzida por aparelhos ortodônticos fixos. Em termos de resultados clínicos, microbiológicos e anti-inflamatórios, a TFD foi ligeiramente mais eficaz do que a implementação dos US, permitindo a extensão dos benefícios por um período mais longo.		*Escala: Silness and Loe, (scores:0-3)			P>0,05 0,99 ± 0,0 (C) P>0,05 F. Nucleatum 0,45 ± 0,75 (T) P>0,05 0,03 ± 0,10 (C) P>0,05	IL-10 5,94 ± 3,28 (T) P<0,05 4,71 ± 1,76 (C) P<0,05 TNF-α 2,27 ± 0,94 (T) P>0,05 2,20 ± 0,89 (C) P>0,05
Alqerban 2020 [Arábia Saudita]	ECR (boca completa) 60 dias	15P (T) 15P (C1) 15P (C2)	12-19 ♂4/♀11(T) 14,7±0,8a ♂6/♀9(C1) 16,2±0,9a ♂3/♀12(C2) 15,8±0,7a OT ≥8m	Dia 0; 30; 60 TFD (670nm, 60seg/dente; azul metileno 0,005%)+US (T) FBM (Laser Diodo 810nm)+ US (C1) US+ Cureta Manual; boca toda(C2)	TFD e FBM mostraram melhora semelhante nos parâmetros inflamatórios e microbiológicos gengivais em comparação à US. A TFD ajudou em uma redução modesta de hBD-2 em pacientes submetidos a tratamento ortodôntico fixo.	0,78 ± 0,00 (T) P>0,05 0,31 ± 0,10 (C1) P>0,05 0,30 ± 0,0 (C2) P>0,05	39 ± 1 (T) P<0,05 39 ± 0 (C1) P>0,05 31 ± 0 (C2) P<0,05	12 ± 0 (T) P<0,05 14 ± 0 (C1) P<0,05 15 ± 2 (C2) P<0,05	NR	T. Denticola 0,60 ± 0,60 (T) P<0,05 0,42 ± 0,20 (C1) P>0,05 0,37 ± 0,10 (C2) P>0,05 F. Nucleatum 0,23 ± 0,20 (T) P<0,05 0,26 ± 0,10 (C1) P<0,05 0,10 ± 0,30 (C2) P>0,05	hBD-2 25 ± 1 (T) P<0,05 17 ± 2 (C1) P>0,05 6 ± 1 (C2) P>0,05
Baeshen et al 2020 [Arábia Saudita]	ECR (boca completa) 28 dias	15P (T) 15P (C)	14-19 ♂5/♀10(T) 16,1±1,4a ♂6/♀9(C) 15,9±1,3a OT ≥8m	Dia 0; 7; 28 TFD (670nm, 120seg/dente; azul metileno 0,005%) + US (T) US (Cavitron, Scaler); Boca toda(C)	A TFD tem um efeito positivo na redução significativa da carga microbiana periodontal na gengivite estabelecida em pacientes adolescentes submetidos a tratamento ortodôntico fixo.	0,60 ± 0,10 (T) P>0,05 0,70 ± 0,10 (C) P>0,05	25,5 ± 11,9 (T) P<0,05 25,3 ± 11,1 (C) P<0,05	42,6 ± 16,5 (T) P<0,05 30,3 ± 12,6 (C) P<0,05	NR	P. Gingivalis 0,98 ± 0,58 (T) P<0,05 0,60 ± 0,33 (C) P<0,05 F. Forsythia 0,83 ± 0,19 (T) P<0,05 0,41 ± 0,32 (C) P<0,05	TNF-α 19,9 ± 51,8 (T) P<0,05 51 ± 25,2 (C) P<0,05 IL-6 35,4 ± 18,0 (T) P<0,05 34,8 ± 4,9 (C) P<0,05

Malik and Alkadhi 2020 [Arábia Saudita]	ECR (boca completa) 180 dias	18P (T) 18P (C)	16-17 ♂10/♀8(T) 16,6±0,5a ♂9/♀9(C) 16,8±0,4a OT ≥9m	Dia 0; 180 TFD (660nm, 60seg/dente; azul metileno 0,005%) (T) US (W Denta, Scaler); Boca toda (C)	A TFD é um adjuvante útil da US na redução da contagem de leveduras orais salivares totais entre adolescentes submetidos a tratamento ortodôntico. Em última análise, a US com e sem TFD é útil na redução do IG em adolescentes submetidos a tratamento ortodôntico.	NR	NR	NR	1,8 ± 0,22 (T) P<0,05 1,6 ± 0,05 (C) P<0,05	TOTAL 81,8 ± 5,9 (T) P<0,05 24,2 ± 0,0 (C) P<0,05	NR
Al Nazeh et al 2020 [Arábia Saudita]	ECR (boca completa) 28 dias	11P (T) 11P (C)	16-18 (17,5a) ♂4/♀7(T) ♂5/♀6(C) OT ≥9m	Dia 0; 7; 28 TFD (670nm, 60seg/dente; azul metileno 0,005%) + US (T) US (Scaler); Boca toda (C)	TFD foi eficaz na redução significativa de patógenos periodontais em lesões de gengivite estabelecidas em pacientes adolescentes submetidos a tratamento ortodôntico fixo em curto prazo.	NR	41,1 ± 19,8 (C) P<0,05 35,4 ± 14,8 (T) P<0,05	39,8 ± 23,5 (C) P<0,05 48 ± 9,6 (T) P<0,05	NR	P. Gingivalis 1,19 ± 0,62 (T) P<0,05 0,26 ± 0,50 (C) P>0,05 F. Forsythia 1,11 ± 0,10 (T) P<0,05 0,48 ± 0,35 (C) P>0,05	NR

ECR: Estudo Clínico Randomizado

TO: Tratamento Ortodôntico

T: Tratamento

C: Controle

TFD: Terapia Fotodinâmica

US: Ultrassom

FBM: Fotobiomodulação

PS: Profundidade de sondagem da Bolsa

IP: Índice de Placa bacteriana em toda a boca (% , escala: dicotômica)

PSFM: Pontuação de sangramento em toda a boca (% , escala: dicotômica)

IG: Índice Gengival (% , escala: dicotômica)

NR: Não Reportado

FCG: Fluido Crevicular Gengival

5.3 RISCO DE VIÉS

Dois estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018) apresentaram risco não-claro de viés, e quatro estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020) foram identificados como alto risco de viés (Figura 3). Nos estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2019; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018) com risco não-claro de viés, a preocupação observada foi pela falta de informação de desvios das intervenções pretendidas.




Estudos com alto risco de viés (AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQUERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020) ocorreram principalmente pela falta de informação de desvios das intervenções pretendidas, como cegamento de pacientes e operador. Risco de viés na medição dos resultados, como cegamento do avaliador foi outra preocupação nos estudos de alto risco de viés.

	Viés recorrente do processo de randomização	Viés devido desvios das intervenções pretendidas	Viés devido a falta de dados de resultados	Viés na medição de resultados	Viés na seleção do resultado relatado	Risco geral de Viés
Gomez et al (2018)(GOMEZ; ABELLAN;PALMA, 2018)	+	-	+	+	+	-
Abellan et al (2019)(ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019)	+	-	+	+	+	-
Alqerban (2020)(ALQUERBAN, 2020)	+	--	+	--	+	--
Baeshen et al (2020)(BAESHEN; ALSHRANI; KAMRAN; AL NAZER <i>et al.</i> , 2020)	+	--	+	--	+	--
Malik and Alkadhi (2020) (MALIK; ALKADHI, 2020)	+	--	+	--	+	--
Al Nazeh et al (2020)(AL NAZEH; ALSHAHRANI; ALMOAMMAR; KAMRAN <i>et al.</i> , 2020)	+	--	+	-	+	--

Figure 2. Resumo do Risco de viés dos ensaios randomizados incluídos na ferramenta Cochrane Risk of Bias Assessment Tool version 2 (*RoB2*).

+	Risco baixo
-	Risco pouco claro
--	Risco Alto

Tabela 4 - Summary of findings (SoF) tabela de acordo com a abordagem de Grades of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) para síntese narrativa.

Avaliação de Certeza								
N. dos estudos	Desenho dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Indiretividade	Imprecisão	Publicação de viés	Conclusões	Certeza
Diminuição da Inflamação Gengival (IP, CM, FCG)								
Diminuição do Índice de Placa Dental (IP)								
1 ^a	ECR (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019)	Não-sério	Não-sério	Não-sério	Sério ^f	Não-suspeito	A TFD demonstrou eficácia semelhante a raspagem com US no controle do índice de placa dental	 Moderada
Diminuição da Cultura Microbiológica (CM)								
3 ^b	ECRs (ALQERBAN, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020)	Muito sério ^d	Não-sério	Não-sério	Muito Sério ^g	Não-suspeito	A TFD demonstrou eficácia semelhante a raspagem com US no controle do Streptococcus mutans (Gomez et al 2018), mas a evidência é muito incerta. A TFD pode demonstrar eficácia superior a raspagem com US no controle da contagem total de microrganismos (Malik and Alkadhi 2020), e superior a raspagem com US e/ou Laser Diodo 810nm no controle do Treponema denticola (Alqerban 2020), mas a evidência é muito incerta.	 Muito baixa
Avaliação Bioquímica da Inflamação no Fluido Crevicular Gengival (FCG)								
2 ^c	ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020)	Sério ^e	Não-sério	Não-sério	Sério ^f	Não-suspeito	A TFD (Abellan et al 2019) pode demonstrar eficácia semelhante a raspagem com US no controle dos mediadores inflamatórios IL-1b, IL-1ra, e do fator de crescimento de fibroblastos PGF-2, e pode ter uma eficácia superior para a IL-10. A TFD (Alqerban 2020), pode demonstrar eficácia superior a raspagem com US e/ou Laser Diodo 810nm no controle dos peptídeos antimicrobianos β-defensinas humanas (hBD-2).	 Baixa

^a 1 estudo: (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019); ^b 3 estudos: (ALQERBAN, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020); ^c 2 estudos: (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020).

^d O estudo possui problemas como: falta de cegamento de participantes, operador e avaliadores de resultados, e problemas em relação a efeito de confundidores.

^e O estudo possui problemas como: falta de cegamento de participantes, operador e avaliadores de resultados.

^f Com base no tamanho ideal da informação (OIS), o número de eventos foi inferior a 400 para a variável contínua.

^g O estudo possui problemas como: ausência de cálculo amostral, e com base no tamanho ideal da informação (OIS) o número de eventos foi inferior a 400 para a variável contínua.

ECR: Estudo Clínico Controlado Randomizado; TFD: Terapia Fotodinâmica US: Ultrassom.

5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

5.4.1 Estudos Não Elegíveis Para Meta-Análise

A *summary of finding* da tabela 4 descreve os resultados e a certeza da evidência, usando a abordagem *GRADE* para síntese narrativa dos estudos não incluídos nem na meta-análise pareada nem na NMA para redução da inflamação gengival nos desfechos IP, CM, FCG.

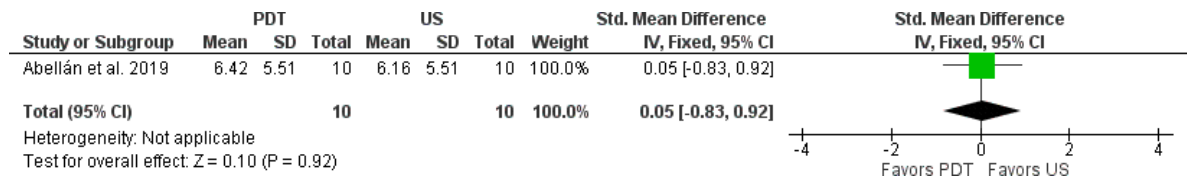
Quatro estudos ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADH, 2020) foram avaliados. Um ECR (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019) avaliou a eficácia da TFD sobre o controle do IP com certeza da evidência moderada. Três ECR (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020) avaliaram a eficácia da TFD sobre o controle da cultura microbológica, mas a evidência foi muito incerta. Dois ECRs (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020) avaliaram a eficácia da TFD sobre o controle da IL-1b, IL-1ra, PGF-2, IL-10, e hBD-2 mas a certeza da evidência é baixa.

5.4.2 Certeza da Evidência da Síntese Narrativa

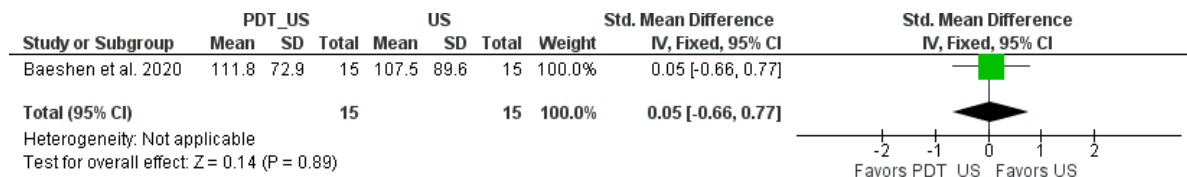
Na abordagem *GRADE* para síntese narrativa, a certeza da evidência foi de muito baixa a moderada devido a problemas de risco de viés e imprecisão (Tabela 4).

5.5 SÍNTESE E CERTEZA DE EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS EM GRÁFICOS FLORESTAIS

Três desfechos não tiveram pelo menos dois estudos, comparando as mesmas intervenções: P. intermedia, IL6 e TNF α . Portanto, plotamos a final estimativa de efeito (EE) dos estudos em uma série de gráficos florestais usando modelo fixo.

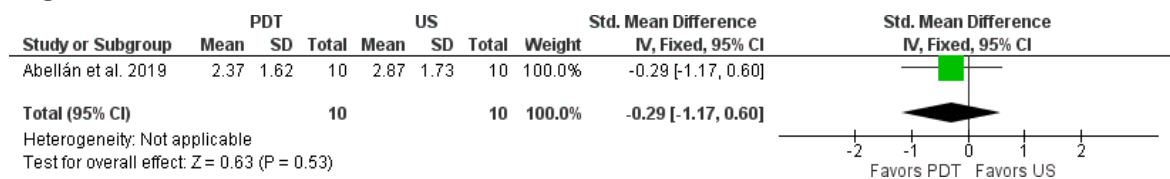
Figura 3

Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da IL-6 entre a terapia fotodinâmica (TFD) com a terapia ultrassom (US).

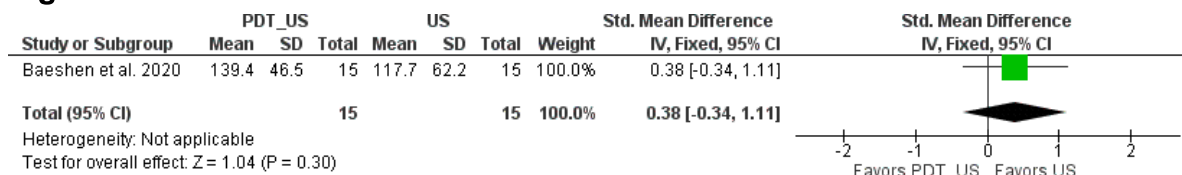
Figura 4

Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da IL-6 entre a TFD+US com a terapia US.

As Figuras 3 e 4 mostram a diferença de média padronizada (DMP) do estudo único para IL-6. A eficácia foi semelhante para a comparação entre os tratamentos TFD vs. US (DMP, 0,05; IC 95%, -0,83 a 0,92; com certeza muito baixa) (Figura 3, Tabela 5); e entre os tratamentos TFD+US vs. US (DMP, 0,05; IC 95%, -0,66 a 0,77; com certeza muito baixa) para diminuição da IL-6 (Figura 4, Tabela 5).

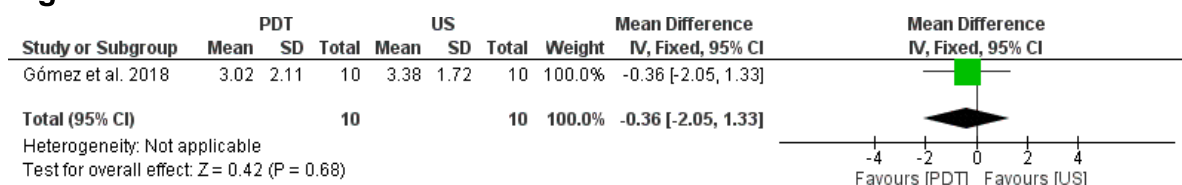
Figura 5

Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da TNF- α entre a TFD com a terapia US.

Figura 6

Forest plot mostrando a diferença de média padronizada (DMP) para diminuição da TNF- α entre a TFD+US com a terapia US.

As Figuras 5 e 6 mostram a DMP do estudo único, demonstrando que pacientes ortodônticos submetidos a comparação entre os tratamentos TFD vs. US (DMP, -0,29; IC 95%, -1,17 a 0,60; com certeza muito baixa) (Figura 5, Tabela 5); e entre os tratamentos TFD+US vs. US (DMP, 0,38; IC 95%, -0,34 a 1,11; com certeza muito baixa) para diminuição do TNF- α , demonstraram a incerteza na eficácia do TFD (Figura 6, Tabela 5).

Figura 7

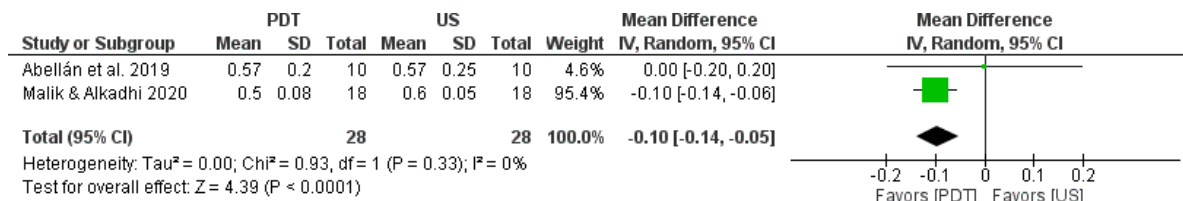
Forest plot mostrando a diferença de média (DM) para diminuição da P. intermedia entre a TFD com a terapia US.

A Figura 7 mostra a diferença de média (DM) para estudo único para diminuição de P. intermédia. O tratamento TFD teve eficácia superior ou semelhante em relação ao US (DM, -0,36; IC 95%, -2,05 a 1,33; com certeza muito baixa (Figura 7, Tabela 5).

5.6 RESULTADOS DA META-ANÁLISE

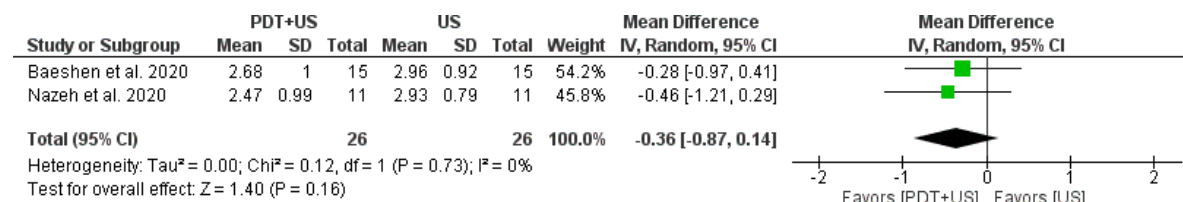
5.6.1 Meta-análise pareada

Uma meta-análise de modelo de efeito aleatório pareado foi executada para os resultados que não tinham uma rede conectada: índice gengival e T. forythia. Utilizamos o momento final e o DP para calcular MD e IC95% entre as intervenções.

Figura 8

Meta-análise comparando TFD com terapia US, para diminuição do IG.

As Figuras 8 e 9 mostram a DM dos estudos pareados para índice gengival. O tratamento com TFD (razão de chances, -0,10; IC 95%, -0,14 a -0,05), teve chance maior de eficácia na diminuição do IG comparado ao tratamento com US (certeza muito baixa) (Figura 8, Tabela 5).

Figura 9

Meta-análise comparando a terapia TFD+US com terapia US, para diminuição da T. Forythia.

TFD+US foi superior ou similar em comparação a US (razão de chances, -0,36; IC 95%, -0,87 a 0,14; com certeza muito baixa) para diminuição de T. Forythia (Figura 9, Tabela 5).

5.6.2 Meta-Análise de Rede

A Tabela 5 e a Figura 10 apresentam a tabela “resumo dos achados” as geometrias de rede com os 4 grupos de tratamentos para os desfechos primários (PS, IP, ISG), e secundários (P. gingivalis, F. nucleatum). Todos os tratamentos, apresentaram certeza muito baixa, o que mostra a falta de certeza quanto à sua eficácia. Além disso, os IC de 95% cruzam a linha de efeito nulo (demonstrando assim ausência de diferenças significativas) para os tratamentos nos desfechos de índice de placa, índice de sangramento gengival, e P. Gingivalis, na profundidade de sondagem isto ocorre para o tratamento US- TFD (0.15: -0.09, 0.38), e no desfecho de F. Nucleatum, exceto para o tratamento US-TFD (0.65: 0.0, 1.29) demonstrando imprecisão muito grave.

Tabela 5. Diferença Média (IC de 95%) e certeza da evidência de tratamentos para desfechos primários (PS, IP, ISG), e secundários (P. gingivalis, F. nucleatum).

			NMA	
Profundidade de Sondagem (4 ensaios) *			DM (95% IC) [#]	Certeza da Evidência
Comparação de Tratamentos				
A	Vs.	B		
TFD	Vs.	TFD-US	-0.45 (-0.74, -0.17)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	FBM-US	-0.06 (-0.31, 0.19)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	US	0.15 (-0.09, 0.38)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	FBM-US	0.39 (0.23, 0.55)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	US	0.6 (0.44, 0.76)	Muito baixo ^{ac}
FBM-US	Vs.	US	0.21 (0.13, 0.29)	Muito baixo ^{ac}
Índice de Placa (5 ensaios) **				
TFD	Vs.	TFD-US	-2.78 (-9.02, 3.51)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	TFD-US	-0.8 (-10.45, 8.73)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	US	-4.24 (-12.11, 3.69)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	FBM-US	1.94 (-5.65, 9.49)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	US	-1.5 (-6.96, 4.04)	Muito baixo ^{ac}
FBM-US	Vs.	US	-3.45 (-10.6, 3.77)	Muito baixo ^{ac}
Índice de Sangramento Gengival (4 ensaios)***				
TFD	Vs.	TFD-US	1.39 (-7.09, 10.32)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	FBM-US	3.35 (-7.05, 15.02)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	US	1.68 (-5.29, 10.18)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	FBM-US	1.99 (-6.15, 10.81)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	US	0.42 (-5.67, 7.18)	Muito baixo ^{ac}
FBM-US	Vs.	US	-1.65 (-10.17, 7.08)	Muito baixo ^{ac}
Porphyromonas Gingivalis (4 ensaios)****				
TFD	Vs.	TFD-US	-0.47 (-1.47, 0.53)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	US	0.03 (-1.17, 1.23)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	US	0.5 (-0.44, 1.44)	Muito baixo ^{ac}
Fusobacterium Nucleatum (2 ensaios)*****				
TFD	Vs.	TFD-US	0.57 (-0.22, 1.36)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	FBM-US	0.62 (-0.18, 1.41)	Muito baixo ^{ac}
TFD	Vs.	US	0.65 (0, 1.29)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	FBM-US	0.05 (-0.38, 0.48)	Muito baixo ^{ac}
TFD-US	Vs.	US	0.08 (-0.38, 0.54)	Muito baixo ^{ac}
FBM-US	Vs.	US	0.03 (-0.43, 0.49)	Muito baixo ^{ac}

Os dados são apresentados pela NMA. Foi usado o Modelo de efeito fixo, exceto índice de sangramento que usou modelo de efeito aleatório

*4 Ensaios: (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018).

**5 Ensaios: (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018).

***4 Ensaios: (AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; ALQERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018).

****4 Ensaios: (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018).

*****2 Ensaios: (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020).

Nenhuma das estimativas foi rebaixada por intransitividade.

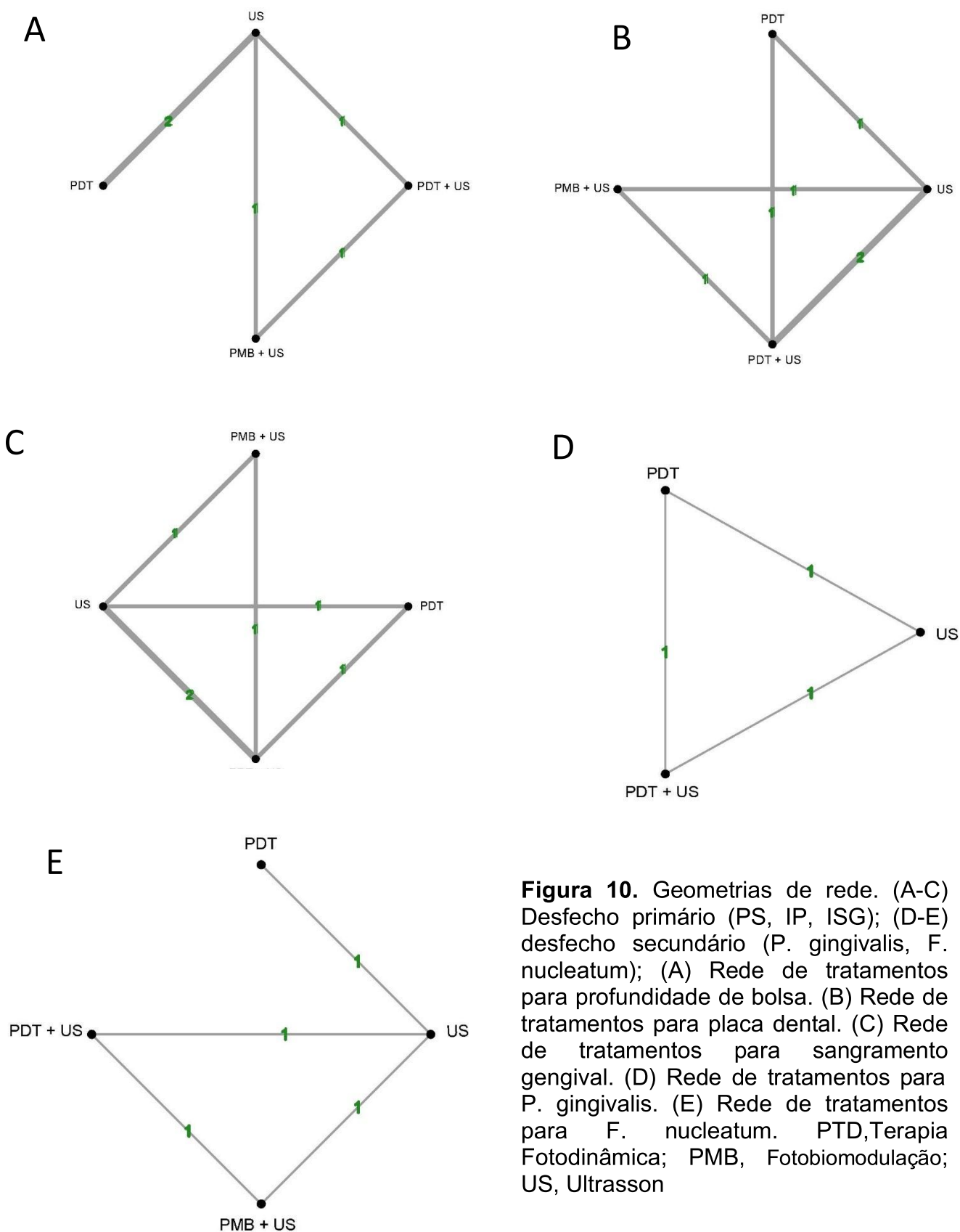
TFD, Terapia Fotodinâmica; TFD-US, Terapia Fotodinâmica – Ultrassom; FBM-US, Fotobiomodulação - Ultrassom; US, Ultrassom; DM, Diferença Média; IC, intervalo de confiança; NMA, metanálise em rede.

#valores positivos favorecem o tratamento A, e valores negativos favorecem o tratamento B.

^aCerteza na evidência rebaixada em 2 níveis devido ao muito sério risco de viés.

^bCerteza na evidência rebaixada em 1 nível devido ao sério risco de viés.

^cCerteza na evidência rebaixada em 2 níveis devido a muito séria imprecisão.



6. DISCUSSÃO

Os estudos elegíveis que demonstraram metodologias distintas (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019) ou desfechos de estudo único (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) foram avaliados na abordagem *GRADE* (ATKINS; BEST; BRISS; ECCLES *et al.*, 2004). Um estudo (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019) utilizou a escala numérica (escore: 0-3) de Silness e Loe (SILNESS; LOE, 1964) para o índice de placa, distinto dos outros estudos (AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) que abordaram a escala dicotômica, a TFD demonstrou eficácia semelhante a terapia de US com certeza moderada devido a imprecisão. No desfecho de cultura microbiológica (ALQERBAN, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020), para *Streptococcus mutans* (GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018) a TFD demonstrou eficácia semelhante ao US; para *Treponema denticola* (ALQERBAN, 2020) e a contagem total de microrganismos (MALIK; ALKADHI, 2020) a TFD demonstrou eficácia superior a US (ALQERBAN, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020), estes achados não corroboram com revisão (SHAF AEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) anterior que relatou ausência de diferenças significativas entre os grupos de intervenção e de comparação para a *T. Denticola*, no entanto, a certeza da evidencia foi muito baixa (ALQERBAN 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020), pelo risco de viés e imprecisão (tamanho da amostra).

Estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020) com avaliação de citocinas (IL-1b, IL-1ra, PGF-2, IL-10, hBD-2) no fluído crevicular gengival (FCG), apresentaram avaliações únicas sem estudos comparativos. A TFD (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019) pode demonstrar eficácia semelhante ao US no controle de mediadores inflamatórios (IL-1b, IL-1ra) e fator de crescimento de fibroblastos (PGF-2); pode ter eficácia superior para a IL-10 (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019), e superior ao US e/ou Laser Diodo 810nm no controle

dos peptídeos antimicrobianos β -defensinas humanas (hBD-2) (ALQERBAN, 2020), mas com certeza baixa devido ao risco de viés (problemas metodológicos) e imprecisão (tamanho da amostra).

A análise da IL-6 demonstrou que os tratamentos TFD (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019), e TFD+US (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) tiveram eficácia semelhantes, ou seja, efeitos semelhantes para a diminuição desta citocina. Para diminuição do TNF- α , os tratamentos TFD, US (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019), US (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; ALQERBAN, 2020), e TFD+US (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) demonstraram incerteza nos tratamentos. Para a bactéria *P. Intermedia* (GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018), os tratamentos TFD e US tiveram eficácia similares, o que corrobora com os achados de revisão (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) que relatou ausência de diferenças significativas entre os grupos de intervenção e de comparação.

Em estudo (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023) anterior, os autores relataram que os níveis de patógenos microbianos como a *P. intermedia* (GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018), bem como as citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α (ALQERBAN, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) demonstraram uma significativa diminuição dos marcadores inflamatórios após tratamento com TFD comparado aos outros tratamentos. Outro estudo (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) com meta-análise não encontrou diferenças significativas entre os grupos de tratamentos para os desfechos de citocinas no FCG e para análise bacteriana. Estes achados não foram totalmente consistentes com o presente estudo ao apresentar a eficácia do tratamento com TFD e a certeza da evidência relacionada a estes desfechos e outros tratamentos. Autores (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023) têm relatado limitações que podem afetar os resultados, como variações em protocolos e técnicas (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) o que corrobora com nossos achados. Estudos

anteriores (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) que avaliaram as citocinas IL-6 e TNF- α relataram técnicas (TFD por 60seg/dente) (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019;) (TFD por 120seg/dente) (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020), frequência e acompanhamento (0,7,28 dias) (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) (0,15,30,45,90,180,270 dias) (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019) distintos. Neste estudo, a meta-análise demonstrou que a TFD teve maior eficácia para diminuir o índice gengival em comparação ao US (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; MALIK; ALKADHI, 2020), mas esta evidência é incerta. No entanto, a TFD+US e US foram semelhantes para redução da bactéria *T. forythia* (AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020). Estudo (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) recente não encontrou diferenças significativas entre os grupos de intervenção e de comparação para estes desfechos. Embora o presente estudo tenha encontrado uma chance maior de eficácia do tratamento com TFD para o índice gengival, a certeza da evidência foi muito baixa (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020; MALIK; ALKADHI, 2020).

Os resultados da meta-análise em rede (NMA) demonstraram que todos os tratamentos foram semelhantes para a redução do índice de placa (IP), índice de sangramento gengival (ISG), Profundidade de sondagem (PS), *Porphyromonas Gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*. Ao considerar a eficácia do tratamento com TFD comparado a outros tratamentos, o IC de 95% cruzou a linha de efeito nulo para os desfechos de IP, ISG, *P. Gingivalis*, e PS. Para *F. Nucleatum*, a comparação entre o tratamento TFD e US (0.65: 0.0, 1.29), favoreceu a TFD, mas com certeza da evidencia muito baixa, devido a imprecisão muito grave. Os achados do presente estudo corroboram com autores (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) que relataram não

ter observado diferença significativa entre os tratamentos de TFD e US, ou terapia com laser de baixa intensidade para a diminuição do IP, independentemente do tempo de avaliação. Em estudo (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) anterior, a TFD foi significativamente mais eficaz do que o US na redução da PS, no entanto, esta diferença parecia ser clinicamente insignificante. O presente estudo de NMA evidenciou que os dados demonstraram incerteza nos tratamentos, com chances de eficácia para TFD e também para US. Para o ISG e P. Gingivalis, os achados deste estudo corroboram com estudo (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) que não encontrou diferença significativa para o TFD comparado aos outros tratamentos.

No geral, os desfechos da presente NMA apresentaram algumas divergências de uma revisão (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023) e um MA (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) anterior, o que creditamos as diferentes análises realizadas e ao rigor dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos elegíveis avaliados. As revisões anteriores (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) tiveram como foco avaliar lesões de mancha branca e gengivite. Um estudo sem meta-análise (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023), restringiu os critérios apenas a língua inglesa, pacientes acima de 15 anos, não relataram sobre pacientes fumantes, gestantes, dentes em erupção, retratamento ortodôntico, uso de antibióticos, e anti-inflamatórios. Em outro estudo com MA (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023), os autores também não foram suficientemente claros com os critérios de inclusão e exclusão, especificando apenas inclusão de laser de baixa intensidade, TFD, raspadores, enxaguatórios, tratamentos profiláticos e vernizes. Entende-se que os critérios de inclusão e exclusão são itens importantes para diminuir os fatores de confusão e heterogeneidade elencados por estes estudos (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023). O estudo de MA (SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*,

2023) reportou que o desenho dos estudos de Al Nazez et al. 2020 e Alqerban 2020 foram de boca dividida, mas considerando a metodologia dos estudos e sua distribuição de grupos evidenciamos que eles foram grupos de avaliação de boca toda por tratamento, o que pode impactar de algum modo os resultados.

A capacidade terapêutica da TFD é atribuída ao foto-dano causado por espécies reativas de oxigênio (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEZ *et al.*, 2020; BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023), que são substâncias citotóxicas que podem danificar a membrana celular bacteriana e o DNA, levando à morte celular (CHAMBRONE; WANG; ROMANOS, 2018; TEYMOUKI; FARHAD; GOLESTANEH, 2016). O AM foi o fotossensibilizador utilizado nos estudos elegíveis desta revisão, ele possui uma carga catiônica específica que lhe permite ligar-se a membranas bacterianas gram-negativas, conferindo-lhe alta especificidade para matar microrganismos (MALIK; ALKADHI, 2020; MORO; DE CARVALHO; GODOY-MIRANDA; KASS *et al.*, 2021), não é possível afirmar se outros fotossensibilizadores teriam resultados mais eficazes em pacientes ortodônticos.

Os resultados desta NMA demonstraram que o paciente pode se beneficiar tanto do US quanto da TFD, associados ou não a outros tratamentos para controle da inflação gengival, no entanto, com certeza baixa a muito baixa em sua maioria para os desfechos elencados, o que significa que a estimativa poderia mudar em estudos futuros e não corrobora com autores de revisão (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023) que relataram que todos os protocolos de TFD investigados foram eficazes.

A análise SUCRA realizada neste estudo evidenciou uma probabilidade de melhor tratamento para a TFD na diminuição da F. Nucleatum e do ISG; para o tratamento com TFD+US na diminuição da PS e da P. Gingivalis e do tratamento com US na diminuição do IP. Entretanto, com a probabilidade apresentada pelas outras terapias não foi possível certificar o melhor tratamento (Material Suplementar, tabela 1 e figura 1). Na análise de coerência, os estudos demonstraram coerência global (Material Suplementar, figuras 2-11) e coerência

entre as estimativas diretas e indiretas através do teste de divisão de nós (HU; ZHENG; LIN; YANG *et al.*, 2019).

Em relação aos grupos de comparação, os estudos incluídos empregaram protocolos semelhantes de tratamento para a TFD (60seg/dente), exceto o estudo de Baeshen *et al.* 2020 (BAESHEN; ALSHAHRANI; KAMRAN; AL NAZEH *et al.*, 2020) que utilizou 120seg/dente, variando de uma única sessão (MALIK; ALKADHI, 2020) de radiação a seis sessões (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018) distribuídas ao longo de nove meses de acompanhamento. Um protocolo distinto foi encontrado em revisões (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) que relataram uma maior variabilidade no protocolo encontrado dos estudos avaliados, como 60seg (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) 180seg (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) 294seg (SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) até 10 min (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023).

Todos os estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) desta NMA empregaram a TFD com o laser diodo (Diodo Emissor de Luz-LED) como fonte de luz com comprimento de onda entre 660nm e 670nm diferente de outros estudos que avaliaram conjuntamente comprimentos de onda de 450nm (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023) e 640nm (SHAFABEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023), que pode implicar em heterogeneidade entre os estudos e intransitividade nos dados das revisões anteriores.

Todos os estudos (ABELLAN; GOMEZ; IGLESIAS-LINARES; PALMA, 2019; AL NAZEH; ALSHARANI; ALMOAMMAR; KAMRAN *et al.*, 2020; GOMEZ; ABELLAN; PALMA, 2018; MALIK; ALKADHI, 2020) relataram uma simetria de

faixa etária. A idade dos participantes variou de um mínimo de 12 anos a um máximo de 19 anos e os mesmos não foram rebaixados por intransitividade. Dados de estudos anteriores também englobaram majoritariamente esta faixa etária (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023). Embora esta faixa etária tenha englobado apenas adolescentes e adultos jovens, considera-se não ser possível afirmar com clareza se estes resultados são aplicáveis a adultos em geral, preocupação não relatada por outros autores (BAHRANI; POURHAJIBAGHER; GHARIBPOUR, 2023; SHAFEE; ASGARI; BARDIDEH; RANGRAZI *et al.*, 2023).

6.1 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

A força desta NMA reside na nossa rigorosa metodologia, critérios de inclusão/exclusão bem definidos para reduzir o impacto da heterogeneidade. Este é o primeiro relatório NMA sobre a TFD em pacientes ortodônticos e seus desfechos que permitiu comparar múltiplos tratamentos. Além disso, a qualidade das evidências foi avaliada pelo sistema *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)* e todos os estudos incluídos foram randomizados. Houve impossibilidade de realizar uma MA, comparando os tratamentos para alguns desfechos, mas avaliados no *GRADE*, devido ao número limitado de estudos que exploram estes tratamentos. Dentre as limitações, não se consegue fazer meta-regressão por tempo de acompanhamento pelo limitado número de estudos. Não fizemos teste de sensibilidade, excluindo estudos com alto risco de viés, pela insuficiência de estudos, mas contornamos este problema ao rebaixar a certeza por risco de viés.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA E PESQUISAS FUTURAS

Espera-se novos ensaios clínicos randomizados focados em informações mais detalhadas sobre a implementação da randomização, ocultação da alocação, cegamento, inclusão de amostras maiores e utilização de ferramentas de avaliação validadas e suficientemente claras para os diferentes desfechos.

Buscar novas terapias de tratamento ou combinações delas, como por ex: o controle caseiro de escova e dentifrício.

7. Conclusões

A hipótese de que o tratamento com TFD é mais eficaz no controle da inflamação gengival não foi confirmada. A hipótese nula foi confirmada parcialmente.

Com certeza muito baixa a baixa, não há evidência forte para apoiar a TFD como um tratamento mais eficaz para controle da inflamação gengival em pacientes ortodônticos. Sendo assim, baseado nos presentes resultados, o paciente pode se beneficiar tanto do US ou da TFD sozinho ou combinado a outras terapias. Nesta perspectiva, o mais econômico e simples (US) parece ser satisfatório.

8. REFERÊNCIAS

ABELLAN, R.; GOMEZ, C.; IGLESIAS-LINARES, A.; PALMA, J. C. Impact of photodynamic therapy versus ultrasonic scaler on gingival health during treatment with orthodontic fixed appliances. **Lasers Surg Med**, 51, n. 3, p. 256-267, Mar 2019.

AL-MAWERI, S. A.; NASSANI, M. Z.; ALAIZARI, N.; KALAKONDA, B. *et al.* Efficacy of aloe vera mouthwash versus chlorhexidine on plaque and gingivitis: A systematic review. **Int J Dent Hyg**, 18, n. 1, p. 44-51, Feb 2020.

AL NAZEH, A.; ALSHAHRANI, A.; ALMOAMMAR, S.; KAMRAN, M. A. *et al.* Application of photodynamic therapy against periodontal bacteria in established gingivitis lesions in adolescent patients undergoing fixed orthodontic treatment. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 31, p. 101904, Sep 2020.

ALLISON, R. R.; MOGHISSI, K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. **Clin Endosc**, 46, n. 1, p. 24-29, Jan 2013.

ALQERBAN, A. Efficacy of antimicrobial photodynamic and photobiomodulation therapy against *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* and human beta defensin-2 levels in patients with gingivitis undergoing fixed orthodontic treatment: A clinic-laboratory study. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 29, p. 101659, Mar 2020.

ARAÚJO, I. J. S.; CARVALHO, M. S.; OLIVEIRA, T. R.; PUPPIN-RONTANI, R. M. *et al.* Antimicrobial activity of mouth rinses against bacteria that initially colonizes dental's surface. **Rev Odontol UNESP**, 48, p. e20180130, 2019.

ATKINS, D.; BEST, D.; BRISS, P. A.; ECCLES, M. *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, 328, n. 7454, p. 1490, Jun 19 2004.

BAESHEN, H. A.; ALSHAHRANI, A.; KAMRAN, M. A.; ALNAZEH, A. A. *et al.* Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in restoring clinical, microbial, proinflammatory cytokines and pain scores in adolescent patients having generalized gingivitis and undergoing fixed orthodontic treatment. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 32, p. 101998, Dec 2020.

BAHRAMI, R.; POURHAJIBAGHER, M.; GHARIBPOUR, F. Antimicrobial photodynamic therapy for the management of gingivitis and white spot lesions in fixed orthodontic patients: A systematic review. **Int Orthod**, 22, n. 1, p. 100821, Nov 21 2023.

CHAMBRONE, L.; WANG, H. L.; ROMANOS, G. E. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. **J Periodontol**, 89, n. 7, p. 783-803, Jul 2018.

DIAS, S.; WELTON, N. J.; CALDWELL, D. M.; ADES, A. E. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Stat Med**, 29, n. 7-8, p. 932-944, Mar 30 2010.

GOMEZ, C.; ABELLAN, R.; PALMA, J. C. Efficacy of photodynamic therapy vs ultrasonic scaler for preventing gingival inflammation and white spot lesions during orthodontic treatment. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 24, p. 377-383, Dec 2018.

GURSOY, H.; OZCAKIR-TOMRUK, C.; TANALP, J.; YILMAZ, S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. **Clin Oral Investig**, 17, n. 4, p. 1113-1125, May 2013.

HIGGINS, J. P. T.; LI, T.; DEEKS, J. J. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. . 2023:Available from www.training.cochrane.org/handbook. 2023.

HU, M. L.; ZHENG, G.; LIN, H.; YANG, M. *et al.* Network meta-analysis on the effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity. **J Dent**, 88, p. 103170, Sep 2019.

HUTTON, B.; SALANTI, G.; CALDWELL, D. M.; CHAIMANI, A. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Ann Intern Med**, 162, n. 11, p. 777-784, Jun 2 2015.

KAMRAN, M. A. Clinical, microbiological and immunological outcomes with photodynamic therapy as an adjunct to full-mouth scaling in patients

undergoing fixed orthodontic treatment. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 29, p. 101585, Mar 2020.

KWIATKOWSKI, S.; KNAP, B.; PRZYSTUPSKI, D.; SACZKO, J. *et al.* Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. **Biomed Pharmacother**, 106, p. 1098-1107, Oct 2018.

LIMA, J. E. O. Dental caries prevention program based on the mechanical control of the bacterial plaque in children, through the periodic professional prophylaxis: Results after 25 years of attendance. **Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial**, 14, n. 3, p. 44-51, Nov-Dec 2009.

MALIK, N. K. A.; ALKADHI, O. H. Effectiveness of mechanical debridement with and without antimicrobial photodynamic therapy against oral yeasts in children with gingivitis undergoing fixed orthodontic therapy. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 31, p. 101768, Sep 2020.

MORO, M. G.; DE CARVALHO, V. F.; GODOY-MIRANDA, B. A.; KASSA, C. T. *et al.* Efficacy of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) for nonsurgical treatment of periodontal disease: a systematic review. **Lasers Med Sci**, 36, n. 8, p. 1573-1590, Oct 2021.

OLEK, M.; MACHOROWSKA-PIENIAZEK, A.; STOS, W.; KALUKIN, J. *et al.* Photodynamic Therapy in Orthodontics: A Literature Review. **Pharmaceutics**, 13, n. 5, May 14 2021.

PANARIELLO, B. H. D.; CAVICHIOLI, E. A. M.; SOCHACKI, S. F.; GANDINI JUNIOR, L. G. *et al.* Effect of blue light plus chlorhexidine therapy on *Streptococcus mutans* biofilm and its regrowth in an in vitro orthodontic model. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, 161, n. 1, p. 103-114, Jan 2022.

PANHOCA, V. H.; ESTEBAN FLOREZ, F. L.; CORREA, T. Q.; PAOLILLO, F. R. *et al.* Oral Decontamination of Orthodontic Patients Using Photodynamic Therapy Mediated by Blue-Light Irradiation and Curcumin Associated with Sodium Dodecyl Sulfate. **Photomed Laser Surg**, 34, n. 9, p. 411-417, Sep 2016.

PASCHOAL, M. A.; MOURA, C. M.; JEREMIAS, F.; SOUZA, J. F. *et al.* Longitudinal effect of curcumin-photodynamic antimicrobial chemotherapy in adolescents during fixed orthodontic treatment: a single-blind

randomized clinical trial study. **Lasers Med Sci**, 30, n. 8, p. 2059-2065, Nov 2015.

PEREIRA, I. L.; ANDRAUS, L. P. M.; PEDRIALI, M. B. B. P.; TIOSSI, P. P. C. *et al.* Photodynamic therapy as an adjunct to periodontal treatment: literature review. **Research, Society and Development**, 10, n. 13, p. e585101321534, 2021.

POVOA-SANTOS, L.; LACERDA-SANTOS, R.; ALVARENGA-BRANT, R.; NOTARO, S. Q. *et al.* Ankyloglossia and malocclusion: A systematic review and meta-analysis. **J Am Dent Assoc**, 155, n. 1, p. 59-73 e59, Jan 2024.

ROSA, E. P.; MURAKAMI-MALAQUIAS-SILVA, F.; SCHALCH, T. O.; TEIXEIRA, D. B. *et al.* Efficacy of photodynamic therapy and periodontal treatment in patients with gingivitis and fixed orthodontic appliances: Protocol of randomized, controlled, double-blind study. **Medicine (Baltimore)**, 99, n. 14, p. e19429, Apr 2020.

SCHUNEMANN, H. J.; CUELLO, C.; AKL, E. A.; MUSTAFA, R. A. *et al.* GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. **J Clin Epidemiol**, 111, p. 105-114, Jul 2019.

SEGARRA-VIDAL, M.; GUERRA-OJEDA, S.; VALLES, L. S.; LOPEZ-ROLDAN, A. *et al.* Effects of photodynamic therapy in periodontal treatment: A randomized, controlled clinical trial. **J Clin Periodontol**, 44, n. 9, p. 915-925, Sep 2017.

SHAFEE, H.; ASGARI, R.; BARDIDEH, E.; RANGRAZI, A. *et al.* The effects of low-level laser therapy and photodynamic therapy on oral health of fixed orthodontics patients. A systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, 44, p. 103759, Dec 2023.

SILNESS, J.; LOE, H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. **Acta Odontol Scand**, 22, p. 121-135, Feb 1964.

SPIEGELHALTER, D. J.; BEST, N. G.; CARLIN, B. P.; VAN DER LINDE, A. Bayesian Measures of Model Complexity and Fit. **Journal of the Royal Statistical Society. Series B** 64, n. 4, p. 583-639, Jun 2002.

STAJER, A.; KAJARI, S.; GAJDACS, M.; MUSAH-EROJE, A. *et al.* Utility of Photodynamic Therapy in Dentistry: Current Concepts. **Dent J (Basel)**, 8, n. 2, May 7 2020.

TEYMOURI, F.; FARHAD, S. Z.; GOLESTANEH, H. The Effect of Photodynamic Therapy and Diode Laser as Adjunctive Periodontal Therapy on the Inflammatory Mediators Levels in Gingival Crevicular Fluid and Clinical Periodontal Status. **J Dent (Shiraz)**, 17, n. 3, p. 226-232, Sep 2016.

USLU, M. O.; ELTAS, A.; MARAKOGLU, I.; DUNDAR, S. *et al.* Effects of diode laser application on inflammation and mpo in periodontal tissues in a rat model. **J Appl Oral Sci**, 26, p. e20170266, Jul 16 2018.

ZECHNER, W.; WATZAK, G.; GAHLEITNER, A.; BUSENLECHNER, D. *et al.* Rotational panoramic versus intraoral rectangular radiographs for evaluation of peri-implant bone loss in the anterior atrophic mandible. **Int J Oral Maxillofac Implants**, 18, n. 6, p. 873-878, Nov-Dec 2003.

9. MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela 1. Superfície ajustada sob a classificação cumulativa (*Adjusted Surface under the cumulative ranking-SUCRA*) para os diferentes tratamentos e desfechos. *SUCRA* mais alto indica maior probabilidade de ser o melhor tratamento e 0 indica maior probabilidade de ser o pior.

*Chance de ser o melhor tratamento em porcentagem.

SUCRA fixo					
Tratamento	Desfecho Primário			Desfecho Secundário	
	Profundidade de Sondagem	Índice de Placa Dental	Índice de Sangramento gengival	P. Gingivalis	F. Nucleatum
	%*	%	%	%	%
TFD	39,81	25,84	71,83	34,8	94,44
TFD + US	99,93	59,91	54,79	83,79	43,57
FBM + US	56,44	34,80	26,75	-----	34,17
US	3,82	79,46	46,64	31,42	27,83

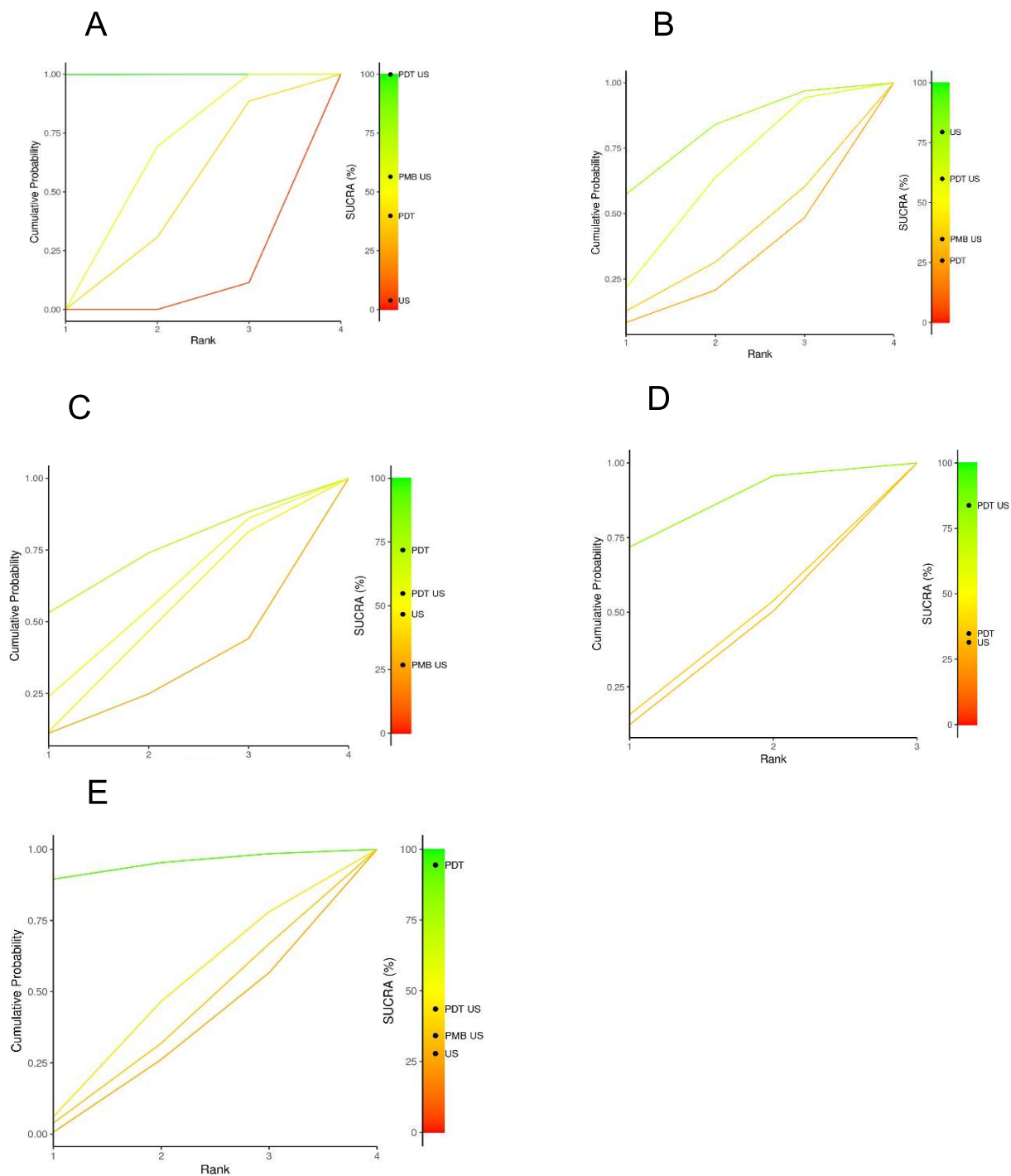


Figura 1: SUCRA dos tratamentos para diminuição da profundidade de sondagem (A), diminuição do Índice de Placa Dental (B), diminuição do Índice de Sangramento Gengival (C), diminuição da P. Gingivalis (D), diminuição do F. Nucleatum (E).

Consistência Global

O gráfico representa a contribuição de cada ponto de dados para o desvio residual para o NMA com consistência (eixo horizontal) e os modelos de inconsistência (ume) de efeito médio não relacionado (eixo vertical) junto com a linha de igualdade. Os pontos na linha de igualdade significam que não há melhoria no ajuste do modelo ao utilizar o modelo de inconsistência, sugerindo que não há evidência de inconsistência. Os pontos acima da linha de igualdade significam que têm um desvio residual menor para o modelo de consistência, indicando um melhor ajuste no modelo de consistência NMA e os pontos abaixo da linha de igualdade significam que têm um melhor ajuste no modelo de inconsistência ume (DIAS et al 2010).

Desvio residual

O gráfico de alavancagem mostra a alavancagem média entre os braços para cada estudo versus a raiz quadrada do desvio residual médio entre os braços para cada estudo. A alavancagem para cada ponto de dados é calculada como a média posterior do desvio residual, menos o desvio na média posterior dos valores ajustados. O gráfico de alavancagem pode ser usado para identificar estudos influentes e/ou mal ajustados e pode ser usado para verificar como cada estudo está afetando o ajuste geral do modelo e o DIC. Curvas da forma $x^2 + y = c$, $c = 1, 2, 3$, onde x representa a raiz quadrada do desvio residual e y representa a alavancagem, estão marcadas no gráfico. Cada ponto situado nessas parábolas contribui com uma quantidade c para o DIC (SPIEGELHALTER et al 2002).

Os pontos que ficam fora da linha com $c = 3$ geralmente podem ser identificados como contribuindo para o mau ajuste do modelo. Os pontos com alta alavancagem são influentes, o que significa que têm forte influência nos parâmetros do modelo que geram seus valores ajustados (DIAS et al 2010; SPIEGELHALTER et al 2002)

PROFUNDIDADE DE SONDAGEM

Tabela 2. Desvio residual do modelo randomizado e fixo (*Residual Deviance - DIC*) da NMA, para a profundidade de sondagem.

Ajuste de Modelo			
RANDOMIZADO		Fixo	
Dbar	6,538	Dbar	6,238
pD	6,497	Pd	6,069
DIC	13,035	DIC	12,308*
data points	7,000	data points	7,000

*Foi usado o modelo com menor DIC para a NMA.

Table 3. Classificação da tabela de mudanças na linha de base para profundidade de sondagem

Classificação da tabela*: Ajuste de modelo			
TFD	-0.45 (-0.74, -0.17)	-0.06 (-0.31, 0.19)	0.15 (-0.09, 0.38)
0.45 (0.17, 0.74)	TFD_US	0.39 (0.23, 0.55)	0.6 (0.44, 0.76)
0.06 (-0.19, 0.31)	-0.39 (-0.55, -0.23)	FBM_US	0.21 (0.13, 0.29)
-0.15 (-0.38, 0.09)	-0.6 (-0.76, -0.44)	-0.21 (-0.29, -0.13)	US

* valores negativos favorecem o tratamento na coluna; valores positivos favorecem o tratamento na linha.

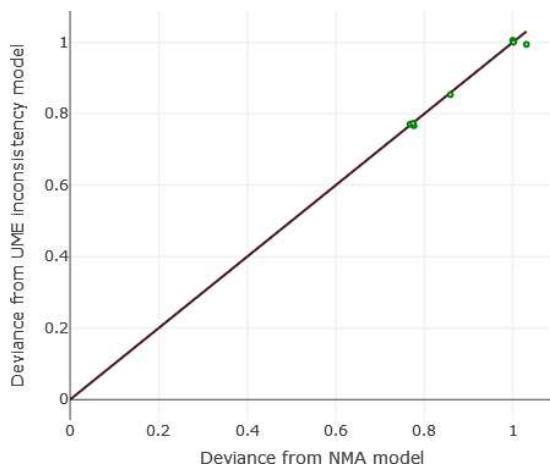


Figura 2: Modelo de inconsistência UME para profundidade de sondagem.

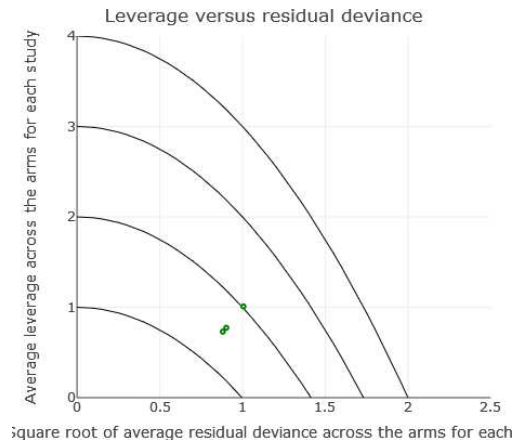


Figura 3: Desvio residual do modelo NMA para profundidade de sondagem.

ÍNDICE DE PLACA DENTAL

Tabela 4. Desvio residual do modelo randomizado e fixo (*Residual Deviance - DIC*) da NMA para o índice de Placa Dental.

Juste de Modelo			
RANDOMIZADO		Fixo	
Dbar	8,883	Dbar	9,380
pD	8,133	Pd	7,004
DIC	17,016	DIC	16,384*
data points	9,000	data points	9,000

* Foi usado o modelo com menor DIC para a NMA.

Table 5. Classificação da tabela de mudanças da linhas base para índice de placa dental

Classificação da tabela*: Ajuste de modelo			
TFD	-2.78 (-9.02, 3.51)	-0.8 (-10.45, 8.73)	-4.24 (-12.11, 3.69)
2.78 (-3.51, 9.02)	TFD_US	1.94 (-5.65, 9.49)	-1.5 (-6.96, 4.04)
0.8 (-8.73, 10.45)	-1.94 (-9.49, 5.65)	FBM_US	-3.45 (-10.6, 3.77)
4.24 (-3.69, 12.11)	1.5 (-4.04, 6.96)	3.45 (-3.77, 10.6)	US

* valores negativos favorecem o tratamento na coluna; valores positivos favorecem o tratamento na linha.

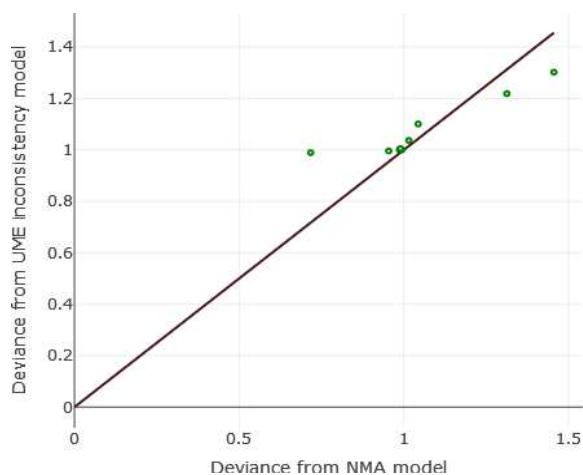


Figura 4: Modelo de inconsistência UME para Índice de Placa Dental.

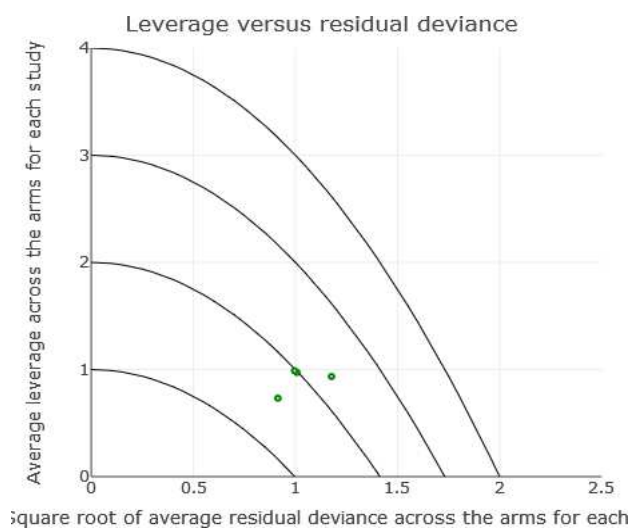


Figura 5: Desvio residual do modelo NMA para Índice de Placa Dental.

ÍNDICE DE SANGRAMENTO GENGIVAL

Tabela 6. Desvio residual do modelo randomizado e fixo (*Residual Deviance - DIC*) da NMA para o índice de sangramento gengival.

AJUSTE DO MODELO			
RANDOMIZADO		FIXO	
Dbar	9,468	Dbar	12,202
pD	8,231	Pd	7,012
DIC	17,700*	DIC	19,213
data points	9,000	data points	9,000

* Foi usado o modelo com menor DIC para a NMA.

Table 7. Classificação da Tabela de mudança da linha de base para pontuação de sangramento

Classificação da Tabela*: Randomizado			
TFD	1.39 (-7.09, 10.32)	3.35 (-7.05, 15.02)	1.68 (-5.29, 10.18)
-1.39 (-10.32, 7.09)	TFD_US	1.99 (-6.15, 10.81)	0.42 (-5.67, 7.18)
-3.35 (-15.02, 7.05)	-1.99 (-10.81, 6.15)	FBM_US	-1.65 (-10.17, 7.08)
-1.68 (-10.18, 5.29)	-0.42 (-7.18, 5.67)	1.65 (-7.08, 10.17)	US

* valores negativos favorecem o tratamento na coluna; valores positivos favorecem o tratamento na linha.

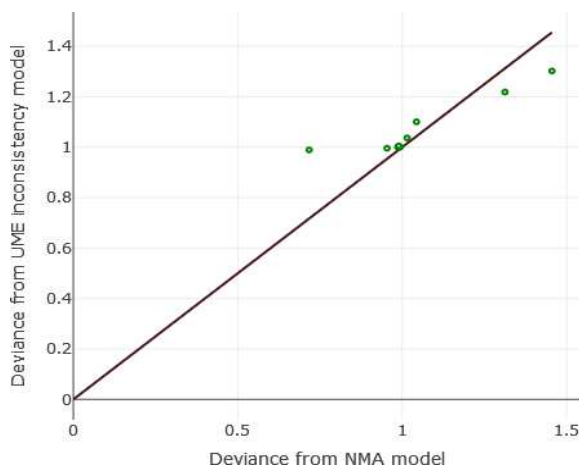


Figura 6: Modelo de inconsistência UME para Índice de Sangramento Gengival.

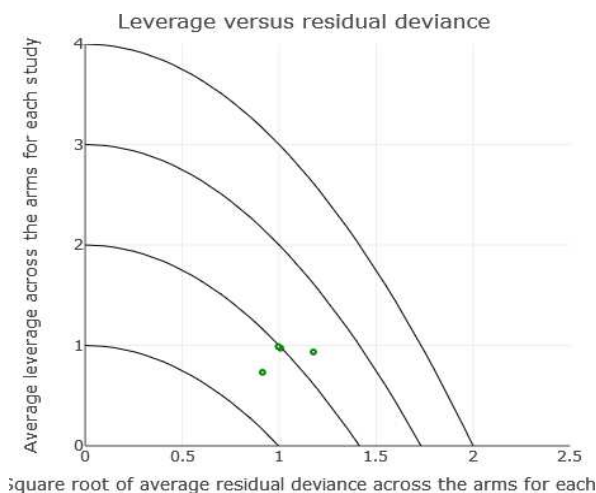


Figura 7: Desvio residual do modelo NMA para Índice de Sangramento Gingival.

P. GINGIVALIS

Tabela 8. Desvio residual do modelo randomizado e fixo (*Residual Deviance - DIC*) da NMA para a P. Gingivalis.

MODEL FIT			
RANDOMIZADO		FIXO	
Dbar	5,871	Dbar	6,070
pD	5,239	Pd	4,998
DIC	11,111	DIC	11,068*
data points	6,000	data points	6,000

*Foi usado o modelo com menor DIC para a NMA.

Table 9. Classificação da tabela de mudança da linha de base para P. Gingivalis

Classificação da Tabela*: Ajuste de modelo		
TFD	-0.47 (-1.47, 0.53)	0.03 (-1.17, 1.23)
0.47 (-0.53, 1.47)	TFD_US	0.5 (-0.44, 1.44)
-0.03 (-1.23, 1.17)	-0.5 (-1.44, 0.44)	US

* valores negativos favorecem o tratamento na coluna; valores positivos favorecem o tratamento na linha.

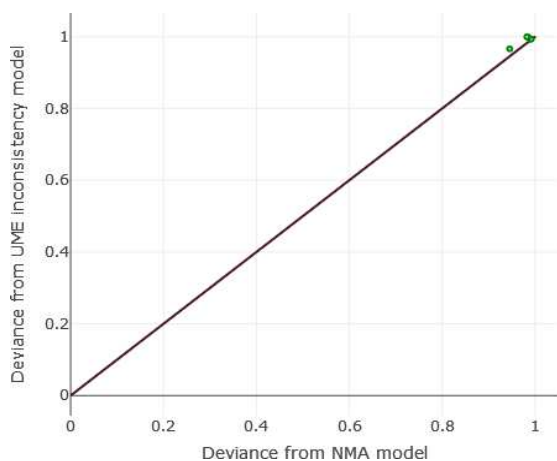


Figura 8: Modelo de inconsistência UME para a P. Gingivalis.

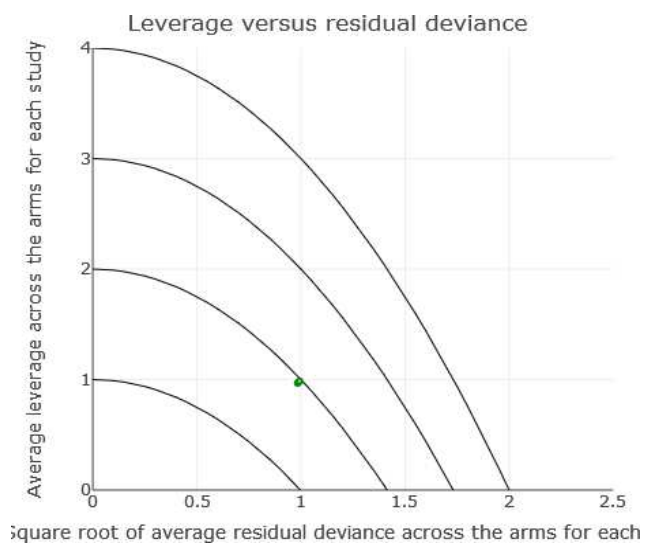


Figura 9: Desvio residual do modelo NMA para a P. Gingivalis.

F. NUCLEATUM

Tabela 10. Desvio residual do modelo randomizado e fixo (*Residual Deviance – DIC*) da NMA para o F. Nucleatum.

Ajuste de Modelo			
RANDOMIZADO		FIXO	
Dbar	5,010	Dbar	4,971
pD	5,010	Pd	4,971
DIC	10,020	DIC	9,943*
data points	5,000	data points	5,000

* Foi usado o modelo com menor DIC para a NMA.

Table 11. Classificação de tabela de mudança da linha de base para F. Nucleatum

Classificação da tabela *: Ajuste de modelo			
TFD	0.57 (-0.22, 1.36)	0.62 (-0.18, 1.41)	0.65 (0, 1.29)
-0.57 (-1.36, 0.22)	TFD_US	0.05 (-0.38, 0.48)	0.08 (-0.38, 0.54)
-0.62 (-1.41, 0.18)	-0.05 (-0.48, 0.38)	FBM_US	0.03 (-0.43, 0.49)
-0.65 (-1.29, 0)	-0.08 (-0.54, 0.38)	-0.03 (-0.49, 0.43)	US

* valores negativos favorecem o tratamento na coluna; valores positivos favorecem o tratamento na linha.

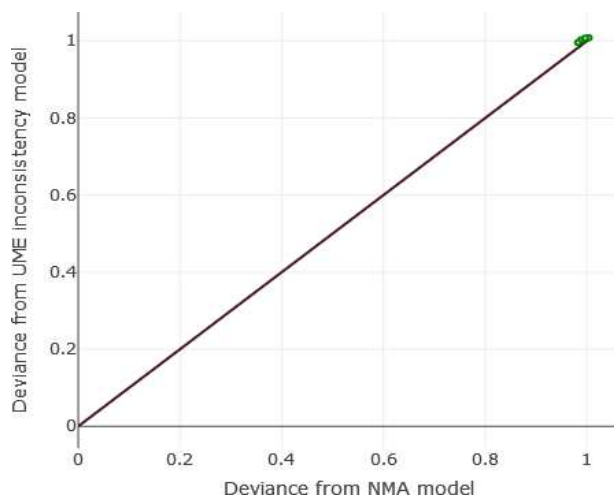


Figura 10: Modelo de inconsistência UME para o F. Nucleatum.

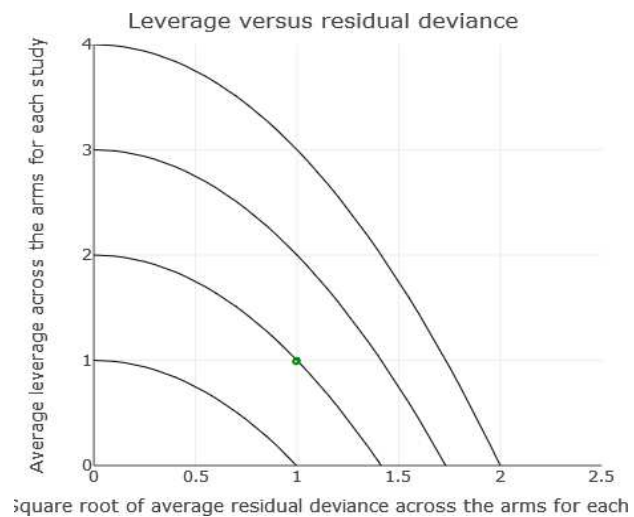


Figura 11: Desvio residual do modelo NMA para o F. Nucleatum.