

Associação entre Terapia Fotodinâmica antimicrobiana e Nanotecnologia: Revisão Sistemática e Meta-Análise

Association between Antimicrobial Photodynamic Therapy and Nanotechnology: Systematic Review and Meta-Analysis

Asociación entre Terapia Fotodinámica Antimicrobiana e Nanotecnología: Revisión Sistemática y Metanálisis

Iago **RAMIREZ**

Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia Restauradora, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP) 14040-904 Ribeirão Preto – SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-2691-1411>

Lélio Fernando Ferreira **SOARES**

Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas (PPGCO), Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) 37130-001 Alfenas – MG, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-4174-2943>

Victor Alves **NASCIMENTO**

Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Prótese Dentária, Faculdade de Odontologia de Araçatuba,

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) 16015-050 Araçatuba – SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-8190-2297>

Caio Luiz Bitencourt dos **REIS**

Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Odontopediatria, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)

14040-904 Ribeirão Preto – SP, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-0606-1632>

Ana Cláudia Pedreira de **ALMEIDA**

Professora Associada, Departamento de Clínica e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) 37130-001 Alfenas – MG, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-3740-3834>

Daniela Silva Barroso de **OLIVEIRA**

Professora Associada, Departamento de Clínica e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) 37130-001 Alfenas – MG, Brasil

<https://orcid.org/0000-0003-2691-1411>

Resumo

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) tem se apresentado como uma terapia complementar de grande eficiência no contexto odontológico. Em diferentes especialidades odontológicas tem se mostrado útil como fator de redução de carga microbiana. Recentemente foi sugerida a associação entre essa terapia e a utilização de nanopartículas e nanotecnologia em geral. Assim, essa revisão sistemática buscou avaliar qual o desfecho geral dessa associação no contexto odontológico. Foi realizada busca em oito bases de dados virtuais, foram estabelecidos critérios de elegibilidade conforme estratégia PICO, e confeccionado fluxograma PRISMA para apresentação da seleção da amostra narrativa e quantitativa. De 930 resultados foram selecionados 27 para síntese narrativa e 4 para a quantitativa. O risco de viés foi acessado por meio de adaptação da ferramenta SYRCL, e foi confeccionada uma tabela agrupando os dados de interesse para as sínteses. O delineamento mais incidente foi de ensaios *in vitro*, em que se percebeu também diferentes protocolos de utilização da aPDT, e uma grande variedade de nanotecnologias associadas. O risco de viés apontou algumas respostas inconclusivas, devido à própria ferramenta SYRCL e sua relação deficiente com os diferentes delineamentos incluídos. A síntese narrativa e a síntese quantitativa apresentaram desfecho favorável à associação entre aPDT e a nanotecnologia, especialmente na redução de microrganismos de interesse endodôntico e periodontal comuns em casos de infecções persistentes e/ou recorrentes. Contudo, mesmo com resultados promissores, mais estudos são necessários para trazer robustez necessária para a inferência dessa relação satisfatória à prática odontológica clínica.

Descritores: Nanotecnologia; Terapia Fotodinâmica; Odontologia; Microbiologia.

Abstract

Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) has been presented as a highly efficient complementary therapy in the dental treatment context. Different specialties have benefited from this therapy as a microbial load reduction factor. Recently, the association between this therapy and the use of nanoparticles and nanotechnology has been suggested. Thus, this systematic review sought to assess the general outcome of this association, in the dental treatment context. A search was performed in eight virtual databases, eligibility criteria were established according to the PICO strategy, and a PRISMA flowchart was created to present the selection of the narrative and quantitative sample. Out of 930 results, 27 were selected for narrative synthesis and 4 for quantitative. The risk of bias was accessed through an adaptation of the SYRCL tool, and a table was created grouping the data of interest for the summaries. The most incident design was *in vitro* assays, in which different protocols for the use of aPDT were also perceived, and a wide variety of associated nanotechnologies. The risk of bias pointed to some inconclusive answers, due to the SYRCL tool itself and its deficient relationship with the different designs included. The narrative synthesis and the quantitative synthesis showed a favorable outcome for the association between aPDT and nanotechnology, especially in the reduction of endodontic and periodontal microorganisms of interest, common in cases of persistent and/or recurrent infections. However, even with promising results, further studies are needed to bring the necessary robustness to the inference of this satisfactory relationship to clinical dental practice.

Descriptors: Nanotechnology; Photochemotherapy; Dentistry; Microbiology.

Resumen

La terapia fotodinámica antimicrobiana (aPDT) se ha presentado como una terapia complementaria de alta eficacia en el contexto odontológico. En diferentes especialidades dentales se ha demostrado que es útil como factor de reducción de carga microbiana. Recientemente, se ha sugerido la asociación entre esta terapia y el uso de nanopartículas y nanotecnología en general. Por lo tanto, esta revisión sistemática buscó evaluar el resultado general de esta asociación en el contexto dental. Se realizó una búsqueda en ocho bases de datos virtuales, se establecieron criterios de elegibilidad según la estrategia PICO y se elaboró el diagrama de flujo PRISMA para presentar la selección de la muestra narrativa y cuantitativa. De 930 resultados, 27 fueron seleccionados para síntesis narrativa y 4 para cuantitativos. Se accedió al riesgo de sesgo mediante una adaptación de la herramienta SYRCL y se elaboró una tabla agrupando los datos de interés para los resúmenes. El diseño más incidente fueron los ensayos *in vitro*, en los que también se observaron diferentes protocolos para el uso de aPDT, y una amplia variedad de nanotecnologías asociadas. El riesgo de sesgo apuntaba a algunas respuestas no concluyentes, debido a la propia herramienta SYRCL y su deficiente relación con los diferentes diseños incluídos. La síntesis narrativa y la síntesis cuantitativa demostraron un resultado favorable para la asociación entre aPDT y nanotecnología, especialmente en la reducción de infecciones endodónticas y periodontales, comunes en casos de infecciones persistentes y / o recorrentes. Sin embargo, incluso con resultados prometedores, se necesitan más estudios para aportar la solidez necesaria a la inferencia de esta relación con la práctica clínica dental.

Descriptores: Nanotecnología; Fotoquimioterapia; Odontología; Microbiología.

INTRODUÇÃO

A terapia fotodinâmica (PDT), consiste na exposição de células ou tecidos alvo a

corantes fotossensibilizadores (FS), seguida de irradiação luminosa¹. Esse processo promove excitação de moléculas fotossensíveis que

reagem gerando espécies reativas de oxigênio (EROs). Essas, por serem citotóxicas, geram subsequente destruição celular e tecidual². A partir disso, a literatura apresenta ações terapêuticas para condições de crescimentos celulares indesejados ou anormais, como em neoplasias, bem como abordagens de ação antimicrobiana no controle de infecções, denominada aPDT²⁻⁹.

As aplicações da aPDT na odontologia são amplas e se tornam uma alternativa viável aos tratamentos infecciosos persistentes. Esse fato torna-se ainda mais vantajoso em meio à crescente preocupação com o abuso de prescrição de antibióticos sistêmicos e a presença de superbactérias¹⁰. Dessa forma, o potencial de inibição de infecções orais, incluindo cáries, infecções endodônticas, periodontite e peri-implantite, assim como infecções fúngicas e maxilofaciais apresentam as possibilidades de intervenção da aPDT como uma terapia coadjuvante promissora em diferentes cenários terapêuticos^{10,11}.

Embora a literatura científica demonstre resultados favoráveis a aplicação da aPDT, ainda existem controvérsias relacionadas aos seus protocolos de aplicação, ou até mesmo a ausência destes para diferentes condições e situações clínicas¹². As maiores limitações observadas estão relacionadas às propriedades físico-químicas dos FS, dentre as quais a hidrossolubilidade, instabilidade em meio extracelular, dificuldade de passagem intracelular e, por consequência, baixa biodisponibilidade¹³⁻¹⁵. A fim de aprimorar esse cenário, pesquisas recentes têm avaliado a possibilidade promissora de encapsulamento e carregamento dos FSs por nanopartículas (NP), melhorando o seu desempenho e distribuição no tecido administrado^{2,10,16}.

A nanotecnologia (NTec) se trata de um inovador campo que aborda a caracterização, produção e aplicação de materiais por meio de controle de forma e tamanho em escala nanométrica (1-100 nm). Possuindo alta reatividade e interação exclusivas com sistemas orgânicos, devido às suas complexas características físico-químicas, é capaz de melhorar consideravelmente os mecanismos de penetração intracelular por diversas vias, bem como melhorar a performance de componentes bioativos¹⁷. Devido a essas propriedades de interesse para a saúde humana, principalmente quanto ao potencial de favorecer aumento de biodisponibilidade de vários compostos, bem como os mecanismos associados com

absorção, essa tem se tornado uma ferramenta cada vez mais buscada para associação terapêutica¹⁸.

Dessa forma, para a aPDT, as NPs atuam como partículas carreadoras contornando as propriedades hidrofóbicas de alguns FSs. O encapsulamento de FS hidrofóbicos em nanocarreadores hidrossolúveis pode aumentar a captação celular e biodisponibilidade¹³. Nesse sentido, é importante destacar também o papel das nanoemulsões, uma mistura coloidal de óleo, água e emulsificante, em que é possível controlar de forma mais eficiente o tamanho, distribuição e concentração das partículas incorporadas, bem como propiciar melhores características ao sistema todo (no que tange a alguns atributos específicos, como propriedades elétricas, relação massa-densidade, capacidade de escoamento, entre outros)¹⁹. Nessa opção de aplicação da nanotecnologia observa-se vantagens como estabilidade melhorada, redução de toxicidade, atividade da droga melhorada e promoção de uma liberação sustentada^{8,20,21}.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar, por meio de revisão sistemática e metanálise, a eficácia de diferentes substâncias atuantes como nanopartículas e seu potencial de uso para a aPDT.

MATERIAL E MÉTODO

o Estratégia de busca

Esta revisão foi realizada de acordo com os requisitos do guideline PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement)²² e foi registrada previamente na plataforma eletrônica PROSPERO (CRD42020222715). A questão norteadora da revisão foi “Qual o efeito da associação entre nanotecnologia e a aPDT no contexto odontológico?”, e foi utilizada a estratégia PICO. Os critérios de elegibilidade estão especificados na Tabela 1. Nenhuma restrição foi feita quanto ao idioma, data de publicação, análise estatística e delineamento do estudo. Foram incluídos estudos *in vitro*, *in vivo* e *ex vivo*. Em busca exploratória preliminar, nenhum estudo clínico foi encontrado na literatura. Todos os métodos de publicação diferentes de artigos originais com publicação em periódicos, como capítulos de livros, anais de eventos, manuscritos não publicados e editoriais foram excluídos. Revisões também foram excluídas.

A estratégia de busca está descrita na Tabela 2, com base em uma busca realizada em oito bases de dados eletrônicas, utilizando

os seguintes termos do *Medical Subject Heading* (MeSH) e *Emtree* combinados por conectores booleanos: (“Photodynamic therapy” (MeSH/Emtree) OR “Photochemotherapy” (MeSH/Emtree) AND “Dentistry” (MeSH/Emtree) AND (“Nanoparticles” (MeSH/Emtree) OR “Nanotechnology” (MeSH/Emtree)). Dos resultados obtidos, foram removidas as duplicatas, e os estudos restantes foram verificados para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sendo todo fluxograma de trabalho apresentado conforme a estratégia PRISMA²².

Tabela 1. Estratégia PICO

	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
População	Serão considerados modelos animais, linhagens celulares, e modelos de tecido que estejam infectados por pelo menos um tipo de microorganismo patológico recorrente no contexto odontológico.	-
Intervenção	Associação entre terapia fotodinâmica e nanotecnologia	Não serão aceitas micropartículas, nem laser de alta potência, e qualquer outro tipo de terapia que distoe do protocolo convencional da PDT
Comparações	Uso simultâneo de nano e PDT, e uso de cada componente dessa, separado	Não existência de pelo menos esses dois grupos.
Desfecho	Ação antimicrobiana	Avaliação de efeito cicatricial, bioestimulante tecidual, terapia anti-câncer e de modulação.
Delimitação dos estudos	Serão considerados todos os estudos que sejam experimentais e quase-experimentais, como: <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> , <i>ex vivo</i> , caso-controle e ensaios clínicos.	Não serão aceitas revisões de nenhum tipo, bem como publicações diferentes do modelo de artigo científico publicado em periódico

Tabela 2. Estratégia de busca

Bases de dados	Estratégias de busca
BVS	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)
EMBASE	('photodynamic therapy'/exp OR 'photodynamic therapy' OR 'photochemotherapy'/exp OR 'photochemotherapy') AND ('dentistry'/exp OR 'dentistry') AND ('nanotechnology'/exp OR 'nanotechnology' OR 'nanoparticle'/exp OR 'nanoparticle')
LILACS	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)
MEDLINE	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)
Scielo	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)
Scopus	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)
ScienceDirect	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)
Web of Science	(“Photodynamic therapy” OR photochemotherapy) AND dentistry AND (nanoparticles OR nanotechnology)

○ *Avaliação dos estudos*

A avaliação dos estudos para seleção foi realizada por três revisores (IR, LFS e VN) que de forma independente avaliaram todos os títulos e resumos dos resultados obtidos. Se um avaliador considerasse uma publicação compatível com os critérios de inclusão, o texto completo era acessado. Publicações potencialmente elegíveis e quaisquer diferenças

relativas à elegibilidade pelos revisores foram reservadas para avaliação do texto completo por um quarto revisor (DSBO), para uma decisão final.

○ *Estratégia de extração dos dados*

Foram coletados os dados de interesse e organizados por meio de confecção de tabela, agrupando-os. Os dados relativos às informações gerais de cada estudo, como autor e ano de publicação foram buscados, bem como informações específicas para contemplar os elementos definidos na estratégia: (i) grupos experimentais e tamanho da amostra, (ii) modelo experimental, (iii) nanopartícula/nanotecnologia utilizada, (iv) protocolo PDT, (v) método para avaliar o aumento ou diminuição da carga bacteriana, (vi) desenho do estudo.

○ *Avaliação de risco de viés*

O risco de viés foi obtido por meio da ferramenta RoB do software RevMan 5.4. Este foi avaliado através de adaptação na ferramenta SYRCLE RoB da Cochrane²³, com alguns itens modificados de acordo com os critérios de elegibilidade. Como os domínios “sequenciamento”, “cegamento” e “alocação aleatória” não são adequadamente aplicáveis aos estudos *in vitro*, muitas respostas “incertas” foram obtidas, sem, contudo, afetar a análise geral. Esses domínios da ferramenta não foram suprimidos por serem úteis na análise de outros tipos de estudos, como aqueles em modelos animais.

○ *Análise estatística*

A análise de meta-regressão (por modelo de efeitos randômicos) com avaliação de heterogeneidade obtida pela variação inversa de modelo de efeito fixo foram utilizadas para combinar a média e o desvio-padrão (Log 10 CFU/mL) dos estudos selecionado em três diferentes comparações. Então, todas análises foram realizadas pelo potencial de redução de formação de biofilme por uma variação de média carregada. A primeira análise avaliou a eficiência do grupo controle para luz versus o grupo controle negativo; a segunda análise investigou o grupo experimental (aPDT/NP) versus o grupo controle para luz (Laser diodo e/ou Diodo emissor de luz (LED)); por fim, a terceira comparação avaliou o grupo experimental (aPDT/NP) versus o grupo controle negativo.

A heterogeneidade foi avaliada pelo índice I²,²⁴ e a estatística Q da Cochrane (p<0,01). Os Forest Plots foram usados para ilustrar os desfechos das análises. Resultados

foram combinados por meio de meta-análise de efeitos randômicos, utilizando o Tau² (entre variância dos estudos incluídos na análise), que foi usado para calcular os intervalos de predição²⁵. A significância estatística foi determinada em P<0,05. Todas as análises foram realizadas através do RStudio (R Core Team (2021): R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

RESULTADOS

o Síntese narrativa

A Figura 1 traz o fluxograma do processo de seleção dos trabalhos para composição das amostras narrativas e quantitativas. Foram recuperados 930 estudos, sendo 347 descartados como duplicatas. Dos 583 restantes, 446 foram excluídos pela análise de título e resumo por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. Por fim, 27 compuseram a amostra final de estudos incluídos para revisão qualitativa, com mais 101 excluídos por análise de texto completo, devido a diferentes desfechos (n= 68), intervenções diferentes (n= 30) e três revisões. Os dados extraídos e agrupados dos estudos selecionados para a síntese narrativa estão apresentados na Tabela 3.

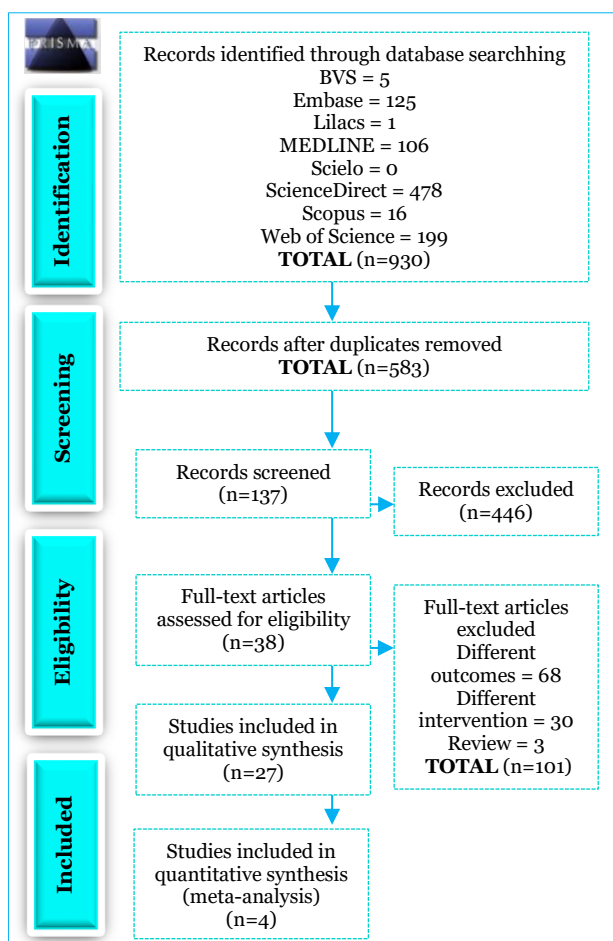


Figura 1: Fluxograma PRISMA

A partir da extração e compilação dos dados (Tabela 3), conclui-se que todos os trabalhos incluídos estão na língua inglesa, são todos experimentos laboratoriais, sem nenhum estudo clínico (relato de caso, séries de casos ou ensaio clínico randomizado) recuperado. O delineamento de estudo predominante foi o *in vitro* (n=18), seguido pelo *ex vivo* (n= 11) e por fim o *in vivo* (2). Quanto aos FS, os mais utilizados foram a curcumina (n=7) e a indocianina verde (n=7), dentre 8 citados. A maior variedade observada foi em relação às cepas microbiológicas utilizadas nos estudos, com um total de 16 cepas relatadas (sendo 12 bacterianas e 2 fúngicas), sendo as de maior prevalência *Streptococcus mutans* (n=8), *Candida albicans*, *Porphyromona gingivalis* e *Enterococcus faecalis* (n=6, cada). Por fim, 14 tipos diferentes de NP associadas ao FS foram relatados, de modo que as mais prevalentes foram a quitosana (n=6), às associadas ao grafeno e na forma de nanoemulsão (n=3).

Diferentes métodos de avaliação e quantificação da carga bacteriana após intervenção foram utilizados, desde ensaios (viabilidade celular, atividade metabólica e inibição de formação de biofilme, cristal de violeta, entre outros), microscopia eletrônica, PCR e contagem de unidades formadoras de colônia (CCUF). Esse último foi o mais recorrente e o selecionado como referência para execução da MA.

o Avaliação do risco de viés

O sumário dos resultados da análise do risco de viés está apresentado na Figura 2. Percebe-se que mesmo com a utilização de uma ferramenta adaptada, ainda foram obtidas muitas respostas como “incertas”. Contudo, esse resultado não parece interferir na avaliação geral dos estudos. Alguns desses apresentavam limitações quanto a todos os domínios avaliados pela ferramenta selecionada. Porém, a outras era cabível e adequada a avaliação desses mesmos domínios. Assim, todos os domínios foram avaliados e, posteriormente discutidos.

o Síntese quantitativa

Dos trabalhos que compuseram a amostra da síntese narrativa (27), 4 estudos compuseram a amostra da síntese quantitativa, devido à compatibilidade de modelo de avaliação de carga bacteriana, sob mesmas estatísticas descritivas e unidades de medida. Os forest plots referentes à MA estão presentes nas Figuras 3, 4 e 5. Para os estudos elegíveis para meta-análise (4), foram realizadas 2

análises pertinentes por trabalho, totalizando 8 avaliações de unidade formadora de colônia (CFU) incluídos para formação da amostra da síntese quantitativa dessa revisão.

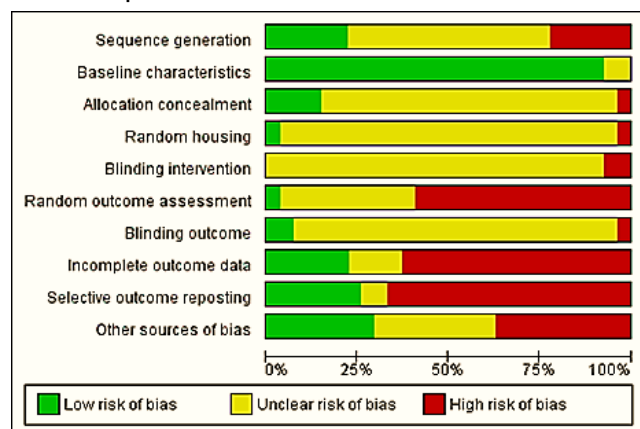


Figura 2: Risco de vies através do SYRCLE (Cochrane Collaboration Team)

o *Eficiência da luz isolada na redução de CFU*

O uso de LED ou luz diodo em comparação com a ausência de qualquer fonte de luz (controle negativo) parece induzir redução discreta na formação de biofilme. Contudo, como observado na Figura 3, não é observada diferença significativa entre os grupos. A WMD para essa análise foi -0.33 Log₁₀ CFU (95% CI = -0.74 to 0.07 Log₁₀ CFU, P = 0.10) pelo modelo de efeitos randômicos.

Tabela 3. Tabela de extração de dados

Autor/Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/ Microrganismo	Tipo de nanopartícula/ Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/ Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantitativo)	Conclusões
Pourhajabagher et al. 2020	(n = 60, 5 por grupo): I- Controle (biofilme periopatógeno sem tratamento); II- ICG; III- CNPs-ICG; IV- diode laser; V- aPDT/ICG; VI- aPDT/CNPs-ICG; VII- ultrasound; VIII- SACT/ICG; IX- SACT/CNPs-ICG; X- PSACT/ICG; XI- PSACT/CNPs-ICG e XII-0.2% clorexidina (CHX)	Implantes dentais (n=60), Biofilme formado por <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , e <i>P. intermedia</i> / Ex vivo	Nanopartículas de quitosana-indocianina verde	Viabilidade microbiana e análise de microscopia eletrônica de varredura/SIM	Redução significativa no log ₁₀ UFC / mL de periopatógenos foi observada em todos grupos, com exceção do IV, até quando comparado com o grupo controle (P < 0,05). PSACT / CNPs-ICG demonstrou capacidade significativamente maior em eliminar o biofilme periopatógeno em comparação com outros grupos (P < 0,05).	O tratamento com PSACT / CNPs-ICG leva a diminuições de bactérias crescimento para 0,92 log no biofilme periopatógeno. Esses resultados mostraram que o PSACT pode fornecer um meio de contornar as limitações de descontaminação das superfícies dos implantes dentários.
Pourhajabagher et al. 2019	Seis grupos (n=60, 10 para cada) com diferentes porcentagens de cCur / ZnONPs adicionado ao adesivo (1,2, 2,5, 5, 7,5 e 10%) e grupo controle (adesivo sem qualquer aditivo).	Primeiros pré-molares superiores humanos (n=60), Culturas de <i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i> , e <i>L. acidophilus</i> / Ex vitro	Nanopartículas de óxido de zinco dopadas com curcumina catiônica (cCur / ZnONPs),	Disco de difusão de ágar (DAD), inibição da formação de biofilme e ensaios de atividade metabólica/ NÃO	7,5% em peso de cCur / ZnONPs sob fotoativação não foi colonizada pelos microrganismos de teste e suprimiu 100% da atividade metabólica dos microrganismos por até 90 dias em comparação com o grupo de controle (cCur / ZnONPs livre de irradiação de LED; P < 0,05).	cCur / ZnONPs podem servir como um aditivo adesivo ortodôntico com propriedades antimicrobianas para controlar a formação de biofilmes multiespécies cariogênicos.
Afrasiabi et al. 2020	I- Control; II- PNP; III- PhotoActive+ TBO; IV- PhotoActive+-aPDT; V- TBO-aPDT; VI- PhotoActive+-aPDTplus; VII- TBO-aPDTplus	Célula de fibroblasto gengival humano, Cultura de <i>S. mutans</i> / In vitro	Nanopartícula de própolis (PNP)	Índice de concentração inibitória fracionada (FICI), método violeta de cristal, Fe- SEM, teste XTT e análise quantitativa de PCR do gene <i>gtfB</i> , <i>gtfC</i> e <i>ftf</i> expresso por <i>S. mutans</i> / NÃO	Quando os PSs foram examinados em combinação (sinérgico) efeito, índice FIC < 0,5), uma atividade inibidora do crescimento mais forte foi exibida do que os PSs individuais.	Os PSs com enriquecimento de concentração mínima com PNP pode melhorar as atividades fotodinâmicas antimicrobianas a um grau estatisticamente significativo contra <i>S. mutans</i> em formas de vida de biofilme.

Alto grau de heterogeneidade foi detectado (P<0,01 para I²).

o *Eficiência da aPDT (grupo experimental) comparada com o grupo controle para luz na redução de CFU*

A aplicação da terapia experimental promoveu uma diferença significativa se comparada ao grupo controle para luz, favorecendo a inibição a crescimento de biofilme. Os resultados, observados na Figura 4 mostram WMD of -2.82 Log₁₀ CFU (95% CI = -5.11 to -0.52 Log₁₀ CFU, P = 0.01) pelo modelo de efeitos randômicos, confirmando a diferença estatística significativa.

o *aPDT/NP comparado com o grupo controle negativo na redução de CFU*

A comparação oposta entre os grupos, como mostrado na Figura 5, representa o grupo experimental de interesse (aPDT/NP) em relação ao controle negativo. Essa análise confirmou a eficiência da terapia experimental na redução de biofilme pela inibição de crescimento, com diferença estatisticamente significativa. Os resultados para WMD foram -3.16 Log₁₀ CFU (95% CI = -5.00 to -1.31 Log₁₀ CFU, P = 0.00) pelo modelo de efeitos randômicos.

Tabela 3 (continuação). Tabela de extração de dados

Autor/ Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/ Microrganismo	Tipo de nanopartícula/ Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/ Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantitativo)	Conclusões
Rad et al. 2019	I- ICG; II- CS-NPs@ICG; III- Laser diodo; IV- ICG + laser diodo; V- CS-NPs@ICG + laser diodo; VI: Controle	Cultura de <u>A. actinomycetemcomitans</u> / <i>In vitro</i>	Nanopartículas de quitosana-indocianina verde	cDNAs foram usados para a quantificação dos níveis de mRNA do gene de virulência por qRT-PCR com LightCycler® 96 Real-Time Sistema PCR/ NÃO	Os resultados revelaram que CS-NPs @ aPDT mediada por ICG poderia diminuir significativamente a expressão do gene rcpA para 13,2 vezes (P <0,05). Houve uma diferença notável entre aPDT usando CSNPs @ ICG e ICG (P <0,05). O laser de diodo, ICG e CS-NPs @ ICG foram incapazes de diminuir significativamente a expressão do gene rcpA (P >0,05).	O tratamento de aPDT usando CS-NPs @ ICG significativamente regulou negativamente a expressão do gene rcpA que está envolvido na formação de biofilme de <u>A. actinomycetemcomitans</u> . Assim pode demonstrar um método versátil para controlar os periopatógenos.
Saafan et al. 2018	I- MB 0,02 mg / ml; II- Solução salina fisiológica estéril expostos a laser de diodo 650 nm com potência de 200 mW; III: Ag NPs com concentração de 200 µg / ml e tamanho de partícula de 19 ± 5 nm; IV: MB + laser de diodo 650 nm com potência de 200 mW foi varrido por 3 minutos a 0,5 cm de distância; V: MB + NPs de Ag + e laser de diodo 650 nm com potência de 200 mW aplicado por 3 minutos a 0,5 cm de distância; VI: Amostras com biofilme foram designadas como controle negativo	Discos de dentina de coroas de molares e pré-molares humanos extraídos sadios (n = 180), Cultura de <u>S. mutans</u> / <i>Ex vitro</i>	Nanopartículas de prata (Ag NPs) associados a azul de metileno (MB)	Contagem de colônias e microscopia eletrônica de varredura/ SIM	A comparação dos valores log10 médios de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC / ml) de cada um dos 5 grupos tratados e do grupo de controle foi considerada estatisticamente significativa (valor P <0,05). A combinação de MB, laser e NPs Ag registrou os maior redução (95,28%).	Em conclusão, este estudo in vitro reconhece que a adição de Ag NPs ao laser de diodo e MB aumenta sua eficiência antibacteriana contra <u>S. mutans</u> em modelos de cárie. Esta combinação terapêutica moderna tem um alto potencial para uso em odontologia operatória para erradicação de <u>S. mutans</u> .
Ahmadi et al. 2020	I -Controle; II- Laser; III- 7 % wt. Cur-PLGA-NPs; IV - Laser+ 7 % wt. Cur-PLGA-NPs	Primeiros pré-molares superiores humanos extraídos (n=50), Cultura de <u>S. mutans</u> / <i>Ex vivo</i>	Curcumina dopada de nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico	Ensaio de cristal violeta/ NÃO	Nos dias 15, 30, 60, 90 e 120 houveram diminuições consideráveis na densidade óptica (DO) de biofilmes pré-formados de <u>S. mutans</u> em superfícies de esmalte fotoexcitadas onde os braquetes foram colados usando MOA contendo 7% wt. Cur-PLGA-NPs, em comparação ao grupo controle (todos, P <0,05).	Apresentam evidências de que SBS e pontuação ARI de MOA contendo 7% em peso Cur-PLGA-NPs não tiveram diferenças significativas com o OA. Então, fotoativado 7% em peso Cur-PLGA-NPs pode servir como um ortodôntico aditivo adesivo com atividades anti-biofilme para controle de <u>S. mutans</u> formação de biofilme.
Wu et al. 2017	I- Control; II- TiO2; III- TiO2 + NaBr	Placas pretas de fundo transparente de 96 poços. Culturas de <u>Staphylococcus aureus</u> resistente à metilicina (MRSA), <u>Escherichia coli</u> e <u>Candida albicans</u> / <i>In vitro</i>	Nanopartículas de dióxido de titânio (TiO2) associadas a brometo de sódio (TiO2-P25)	Contagem do número de unidades formadoras de colônias (UFC)/mL/ NÃO	O brometo MRSA 1,5 mM foi suficiente para dar 2-3 logs de morte extra, enquanto para <u>E. coli</u> o brometo de 10 mM deu impressionantes 4 logs de morte extra, e para <u>C. albicans</u> o brometo de 10 mM também deu 4 logs de morte extra. As células MRSA foram adicionadas a uma suspensão de TiO2 que foi tratada com 40 J / cm2 de luz UVA na presença de brometo 10 mM ou 100 mM, houve cerca de 1,5 logs de morte, mas nenhuma morte sem brometo.	Aponta atividade antimicrobiana que permanece na solução remoção de luz por aproximadamente 30 min. O éster etílico de N-acetil tirosina foi bromado de uma maneira leve dependente da dose, no entanto, nenhum íon bromo ou tribrometo foi detectado por espectrofotometria ou LC-MS. Além disso, o mecanismo parece ter elementos em comum com o sistema antimicrobiano (mieloperoxidase + peróxido de hidrogênio + brometo
Gutierrez et al., 2018	I- Controle negativo; II- CIAIPc; III- radiação; IV- 16Um de PS + 39,3J/cm2; V- 31,8 e 68,8 Um de PS + 78,63J/cm2	<u>Candida albicans</u> , <u>Candida glabrata</u> , <u>Streptococcus mutans</u> em biofilme / <i>In vitro</i>	Chloroaluminium phthalocyanine (CIAIPc) em nanoemulsão catiônica (NE)	Contagem de unidades formadoras de colônia, sendo verde o albicans e rosa o glabrata. Uso de XTT. Quantificação de biomassa total por cristal de violeta. Observação em microscopia confocal após teste de viabilidade (SYTO-9 e PI)./ NÃO	Não foi percebida diferença estatística entre os grupos controle, apenas PS e apenas irradiação. Já o protocolo conjunto ofereceu redução de 1,30 para <u>C. albicans</u> , 1,39 para <u>C. glabrata</u> e 2,24 Ig10 para <u>S. mutans</u> . Foi percebida variação significativa na atividade metabólica do biofilme após exposição ao PDT (P < 0,001), apresentando redução total de 53,7%.	aPDT mediada por CIAIPc a 31.8 µM associada a 39.9 J/cm2 de luz promoveu redução de CFU/mL e atividade metabólica, mas não na biomassa total e no biofilme formado por multiespécies, com <u>C. albicans</u> , <u>C. glabrata</u> , e <u>S. mutans</u> .

Tabela 3 (continuação). Tabela de extração de dados

Autor/ Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/ Microrganismo	Tipo de nanopartícula/ Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/ Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantí)	Conclusões
Gutierrez et al., 2017	I I- C+L; II- CUR livre ou aniônico/catiônico CUR-NP; III- N; IV- 43,2 J/cm ² , C-L+; V- C-L-. Modelos mono, bi e multi-infecciosos em forma planctônica e em biofilme	<i>S. mutans</i> , <i>C. albicans</i> , e <i>MRSA</i> / <i>In vitro</i>	Polímeros de curcumina	Contagem de unidades formadoras de colônia. CSLM, Teste de viabilidade celular./ SIM	Depois da aPDT, as culturas planctônicas apresentaram reduções de 0,78 log ₁₀ para completa erradicação, enquanto os biofilmes não mostraram nenhum efeito ou redução até 4,44 log ₁₀ . CUR-NP aniônica mostrou fotoinativação reduzida de biofilmes.	A CUR-NP aniônica mostrou fotoinativação reduzida de biofilmes e nenhuma citotoxicidade, enquanto a catiônica e as NPs mostraram atividade antimicrobiana mesmo na ausência de luz, porém também apresentaram citotoxicidade.
Afkhami, et al., 2016	I- Controle; II- DL (apenas luz); III- AN (micropartículas de prata); IV- ICG/DL (PS + luz); V- DL+AN+ICG/DL (PS+Luz)	Dentes humanos extraídos, <i>Enterococcus faecalis</i> / <i>Ex vivo</i>	Nanopartículas de prata (Ag NPs) associado com ICG	Percentual de redução de contagem de colônia (%RCC)./ NÃO	Foi percebida grande redução de de contagem de <i>E. faecalis</i> , em todas intervenções. A maior %RCC foi percebida no grupo em que foi aplicado o protocolo completo de associação, e o menor aquele em que foi utilizado apenas ICG/DL.	AgNPs/ICG/810-nm DL foi bem sucedida na redução de contagem de <i>E. faecalis</i> intracanal. Desse modo esse método apresenta alto potencial para uso em tratamentos endodônticos para eliminação de <i>E. faecalis</i> .
Pietra et al., 2017	I- Controle; II- NP vazio; III- luz; IV- NP+CUR; V- NP+CUR+ Luz	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> / <i>In vitro</i>	Curcumina em preparado nanoparticulado)	Contagem de unidades formadoras de colônia (CFU), expressas em CFU/mL./ NÃO	A combinação PLGA+CUR+Luz foi mais eficiente na redução do crescimento microbiano (97%), do que PLGA+LUZ (71%). Entretanto, não foi percebida redução significativa de <i>C. neoformans</i> por PGLA+Luz. Os resultados mostraram que a aPDT inibiu completamente o crescimento de <i>S. epidermidis</i> .	Essas NP exibiram potencial para uso como carreadores, com a vantagem substancial de manter a atividade biológica da curcumina e aumentando sua solubilidade em água. Essa construção pode ser uma alternativa promissora para ensaios que usem aPDT contra diferentes espécies microbianas.
Perni et al., 2016	I- L+S+; II- L+S-; III- L-S+; IV- L-S- (0,5-1-2-3 minutos); V- L+S+; VI- L+S-; VII- L-S+; VIII- L-S-; IX- L+ TBO puro.	<i>E. coli</i> , <i>MRSA</i> e <i>S. epidermidis</i> / <i>In vitro</i>	TBO associado com nanopartículas de sílica.	CFU/ NÃO	Depois de 3 min de irradiação, <i>E. coli</i> exibiu uma redução na ordem de 2 log ₁₀ , enquanto <i>S. epidermidis</i> retornou ao mesmo nível de inativação após menos tempo de irradiação (2 min). A inativação de <i>MRSA</i> foi menor que <i>S. epidermidis</i> e maior que <i>E. coli</i> . Para os três, nenhuma inativação foi percebida na ausência de Si-TBO, ou sem irradiação.	A atividade antimicrobiana aumentada pelo conjugado Si-TBO, seguido de irradiação por laser, apareceu correlacionada com aumento de captação do corante pelas células bacterianas. As NPs fotoativáveis desenvolvidas oferecem um meio de entrega controlada de TBO por um mecanismo controlado por pH, para aplicações antimicrobianas
Nagahara et al., 2013	I- controle (Quitosana+coumarina); II- ICG; III- ICG+Luz; IV- ICG+Quitosana; V- ICG+Quitosana+Luz; VI- Luz.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> / <i>In vitro</i>	Nanoesferas cobertas com quitosana e carregadas de ICG	A viabilidade de <i>P. gingivalis</i> foi significativamente reduzida em todos os grupos irradiados (P<0,001), comparado com o grupo controle. Confirmou-se que o número de bactérias foi significativamente reduzido pela irradiação de ICG-NP (P<0,001).	A viabilidade de <i>P. gingivalis</i> foi significativamente reduzida em todos os grupos irradiados (P<0,001), comparado com o grupo controle. Confirmou-se que o número de bactérias foi significativamente reduzido pela irradiação de ICG-NP (P<0,001).	ICG-NP com irradiação de baixa intensidade de laser diodo (0,5W e 805nm) apresentou um efeito similar à aPDT, e pode ser um potencial novo FS para que a aPDT alcance uma grande diminuição de patógenos periodontais como <i>P. gingivalis</i> .
Sasaki et al., 2017	I- aPDT; II- ICG/nano apenas; III- apenas luz.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> em modelo gengival/ <i>Ex vivo</i>	ICG nano, com cobertura de quitosana	CFU em escala logarítmica./ NÃO	A viabilidade de <i>P. Gingivalis</i> diminuiu significativamente em todos os grupos com aplicação de PDT, comparado com o controle. E a desinfecção foi aprimorada de forma proporcional direta à duração da irradiação. A maior redução se deu na ordem de 4log ₁₀ , (99,99% de redução), em que a irradiação foi por 5 minutos. Em 3 minutos foi observada redução de 2log ₁₀ (equivalente à irradiação por 1 minuto).	Esse estudo apresentou uma nova estratégia para um método de irradiação com nanoesferas fotossensibilizáveis, ICG/Nano-o, através de entrega transgengival da energia emitida pelo laser, <i>in vitro</i> .
Qi et al., 2019	I - Controle negativo; II- baixa dose de UCNP (1mM) sem irradiação; III- Alta dose de UCNP (2mM) sem irradiação; IV- Baixa dose com irradiação; V- Alta dose com irradiação.	Fibroblastos de ratos com cepas de <i>S. sanguinis</i> , <i>P. gingivalis</i> and <i>F. nucleatum</i> ; formação de biofilme em dentina humana/ <i>In vitro</i> ; <i>Ex vivo</i>	UCNPs@TiO ₂	CFU, MTT./ NÃO	aPDT comercial utilizada como controle diminuiu CFU para as três espécies, por 1-2 log. A associação entre luz e UCNPs@TiO ₂ apresentou uma CFU consideravelmente menor para <i>S. sanguinis</i> , e <i>F. nucleatum</i> (P<0,05).	A curva que de relação tempo-morte apresenta que UCNPs@TiO ₂ teve grande efeito de inviabilidade contra as bactérias, e que a CFU de biofilme foi diminuída próximo a 3, 4 ordens de magnitude, para os três patógenos relacionados à periodontite.

Tabela 3 (continuação). Tabela de extração de dados

Autor/ Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/ Microrganismo	Tipo de nanopartícula/ Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/ Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantitativo)	Conclusões
Shrestha et al., 2013	I - controle negativo; II - glutaraldeído a 2,5% (controle positivo); III - RB 10 µM; CSRBnp 0.3 mg/mL	<i>E. faecalis</i> em meio de cultura; <i>E. faecalis</i> em dentina humana/ <i>In vitro</i> ; <i>Ex vivo</i>	Rose Bengal + Quitosana nanopartículas (CSRBnp)	CFU/ NÃO	CSRBnp apresentou excelente eficiência antibacteriana com eliminação completa das bactérias com 2J/cm ² . A espessura inicial de biofilme ficou entre 39,2 ± 7,3 µm, e foi significativamente reduzida para 23,1 ± 5,57 µm (P < 0,05) e 13,1 ± 4,3 µm (P < 0,05) depois do tratamento com RB e CSRBnp, respectivamente.	Como hipotetizado, a CSRBnp apresentou propriedades tanto de CS quanto de RB em uma nanoestrutura fotoativável que desenvolveu dupla função de eliminação de biofilme bacterianos e melhorou estabilidade química e mecânica da matriz orgânica da dentina.
Pourhajibagher et al., 2019a	I: Patógenos em biofilme+GQD; II: Patógenos em biofilme+Cur; III: Patógenos em biofilme+GQD-Cur; IV: Patógenos em biofilme+ LED azul; V: Patógenos em biofilme+GQD+LED azul; VI: Patógenos em biofilme+Cur+LED azul; VII: Patógenos em biofilme+GQD-Cur+LED azul; VIII: Patógenos em biofilme (controle)	<i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , e <i>P. intermedia</i> / <i>In vitro</i>	GQD-Cur (associação de curcumina como FS e NP à base de grafeno)	PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR) e expressão gênica./ NÃO	Os resultados sugerem que GQD+ LED azul, Cur+ LED azul e GQD+Cur+LED azul diminuíram significativamente a contagem de colônias de perio-patógenos misturados para 73,1%, 82,2% e 93%, respectivamente, comparados ao grupo controle (P<0,05). A porcentagem de redução de biofilme para GQD+LED azul, Cur+LED azul e GQD+Cur+LED azul foi de 56,4%, 61,3% e 76%, respectivamente (P<0,05).	Os achados sugerem que GQD-Cur mediando a aPDT pode ser uma opção terapêutica promissora para o tratamento de patógenos periodontais mistos organizados em biofilme, como demonstrado pelas explorações <i>in vitro</i> . O resultado não-citotóxico fotoexcitado da GQD-Cur mostra grande potencial para supressão de perio-patógenos nas formas planctônicas e em biofilme.
Zhang et al., 2019	I- Controle; II- NIR + NaYF ₄ @Ce6@silane; III- NIR + NaYF ₄ -Mn10%@Ce6@silane; IV- NIR + NaYF ₄ -Mn20%@Ce6@silane; V- NIR + NaYF ₄ -Mn30%@Ce6@silane	Molares humanos livres de cárie, <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> e <i>Fusobacterium nucleatum</i> / <i>In vitro</i> ; <i>Ex vivo</i>	Moléculas de fotossensibilizador Ce6 combinado com nanopartículas de conversão ascendente (UCNPs) NaYF ₄ : Yb, Er, com associação a diferentes concentrações de manganês (Mn).	CFU / NÃO	Alta permeabilidade celular favorecida pela UCNP modificada por silano foi a responsável pela geração eficiente de EROs. As UCNPs com crescente concentração de Mn associada apresentaram resultados crescentes também de bactérias comprometidas com sua viabilidade celular. O grupo controle apresentou o maior CFU, enquanto o tratamento com NP e irradiação de 980nm causou redução significativa de CFU, em comparação (P<0,05). Concentração de 30% de Mn associada alcançou redução de 2log ₁₀ de CFU.	A associação do FS com NP capaz de causar fotoconversão ascendente, com interesse para a aPDT foi um modelo desenvolvido para tratamento da doença periodontal. Essa conversão causada por material fluorescente pode sobressair às limitações quanto à penetração tecidual em relação ao espectro da luz visível.
Ribeiro et al., 2013	I-Controle negativo; II-Controle de luz; III-Controle escuro—NE-ClAlPc aniônico; IV-Controle escuro—NE-ClAlPc catiônico; V-Controle escuro—ClAlPc livre; VI-PDT + NE-ClAlPc aniônico com 15 J/cm ² ; VII-PDT + NE-ClAlPc catiônico com 15 J/cm ² ; VIII-PDT + ClAlPc livre com 15 J/cm ² ; IX-PDT + NE-ClAlPc aniônico com 25 J/cm ² ; X-PDT + NE-ClAlPc catiônico com 25 J/cm ² ; XI-PDT + ClAlPc livre com 25 J/cm ² ; XII-PDT + NE-ClAlPc aniônico com 50 J/cm ² ; XIII-PDT + NE-ClAlPc catiônico com 50 J/cm ² ; XIV-PDT + ClAlPc livre com 50 J/cm ² .	Inoculação de <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA e MRSA) em 5mL de caldo de soja triptico (TSB) / <i>In vitro</i>	Fotossensibilizador cloro-alumínio ftalocianina (CLALP) encapsulado em nanoemulsões catiônicas e aniônicas.	UFC / mL (log ₁₀) e ensaio XTT./ NÃO	Quando combinados com a fluência de luz de 15 J / cm ² , o NE-ClAlPc catiônico e o ClAlPc livre causaram uma redução de 5 e 6 log ₁₀ da sobrevivência das células bacterianas, respectivamente (p < 0,05). Apenas o catiônico NE-ClAlPc (C + NE) apresentou toxicidade significativa quando comparado com o controle negativo (p < 0,05). NE-ClAlPc aniônico e ClAlPc livre causaram uma diminuição significativa no metabolismo de biofilmes MSSA apenas quando irradiados com a maior fluência de luz. O NE-ClAlPc catiônico foi o mais eficaz contra biofilmes MRSA quando iluminados com fluências de luz de 25 e 50 J / cm ² . O NE-ClAlPc aniônico não foi capaz de reduzir o metabolismo do biofilme MRSA, independentemente da fluência da luz.	O aPDT com NE- catiônico ClAlPc reduziu o metabolismo de ambos os biofilmes de <i>S. aureus</i> . O catiônico NE-ClAlPc apresentou resultados promissores para o fotocondicionamento de culturas planctônicas e de biofilme de MSSA e MRSA, oferecendo maior estabilidade ao medicamento para uso clínico aplicação e maior permeação de biofilmes com mais ação eficiente contra os microrganismos.

Tabela 3 (continuação). Tabela de extração de dados

Autor/ Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/ Microorganismo	Tipo de nanopartícula/ Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/ Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantitativo)	Conclusões
Sakima et. al., 2018	I - controle (C - L-); II- PS; III- aPDT ; IV- nistatina (controle positivo). II e III envolveram CUR livre (C + L- e C + L +, respectivamente), CUR-NPs aniônicos (AC + L- e AC + L +, respectivamente), e CUR-NP catiônico (CC + L- e CC + L +, respectivamente)	235 camundongos swiss fêmeas inoculados com <u>Candida Albicans</u> / <i>In vivo</i>	Fotossensibilizador curcumina encapsulada em nanopartículas poliméricas	UFC / mL com logaritmos de base 10./ NÃO	Demonstraram que a aPDT mediada por CUR livre (grupo C + L +) resultou em uma redução significativa na viabilidade de <i>C. albicans</i> em comparação com o grupo controle (C - L-). Por outro lado, o CUR-NP catiônico promoveu uma redução significativa na presença (CC + L +) e ausência de luz (CC + L-) em comparação com o grupo controle. NYS1 apresentou a maior redução (CFU / mL) em comparação com aPDT mediada por CUR livre (C + L +). CUR-NP catiônico (CC + L-) demonstrou uma diferença significativa em comparação com aPDT mediada por CUR livre (C + L +), que foi semelhante a aPDT mediada por CUR-NP catiônico (C+L+).	CUR livre apresentou melhor efeito fotodinâmico do que CUR-NP, e nistatina uma vez ao dia em animais anestesiados apresentou melhor efeito antifúngico. A aPDT com CUR livre resultou na expressão de CK13 e CK14 do epitélio da língua próxima à observada em camundongos saudáveis, resultado não observado para a nistatina. Novos estudos devem ser desenvolvidos para melhorar a liberação de CUR de NP e seu efeito antimicrobiano, e para melhor compreender a expressão de CKs do tecido infectado após aPDT.
Carmello et. al., 2019	I- P + L + (constituído de animais tratados com aPDT = 31,7 µM de CLAIP-NE e iluminadas com uma dose leve equivalente a 100 J/cm ²); II- P + L - (FS); III- P - L + (luz); IV- controle positivo (suspensão oral de Nistatina, 100.000 UI); V- P-L- (inoculação de <u>C. albicans</u> , mas não recebeu nenhum tratamento); VI- NC (animais saudáveis). (n=12 para todos, exceto VI em que n=3)	126 camundongos swiss fêmeas inoculadas com <u>Candida albicans</u> / <i>In vivo</i>	Cloro-alumínio ftalocianina (fotossensibilizador) encapsulada em nanoemulsões catiônicas (CLAIP-NE)	UFC / mL em log 10 e análise do metabolismo celular por meio do ensaio XTT./ NÃO	A aPDT mediada por CLAIP-NE foi tão eficaz quanto o antifúngico Nistatina na redução da UFC / mL, mostrando redução na viabilidade celular em comparação com o grupo P-L- (p <0,0001). Os grupos submetidos a aPDT e NYS mostraram uma redução significativa no metabolismo celular quando comparado ao P-L-. Para a formação de biofilme, houve uma redução significativa na viabilidade celular dos grupos submetidos a aPDT e NYS, quando comparados com o grupo de controle. em ambos os períodos avaliados. Houve redução no metabolismo celular pelos grupos P + L + (aPDT) e NYS (sendo estatisticamente diferentes do grupo de controle).	CLAIP - NE parece ser um fotossensibilizador eficaz para usar em aPDT. A aPDT in vivo foi capaz de reduzir a capacidade de formação de biofilme na superfície abiótica diminuindo a célula viabilidade, metabolismo celular e biomassa total do biofilme. Tomados em conjunto, os resultados reforçam a ideia de que aPDT pode ser uma boa opção de inativar <u>C. albicans</u> , dificultando a disseminação da infecção para outros locais do corpo hospedeiro.
Gholibegloo et. al., 2018	I- suspensão bacteriana sem GO @ ICG, GO-Car @ ICG e GO-Car/HAp (controle positivo); II- BHI sem as suspensões bacterianas (controle negativo). III - ICG+NCS+irradiação	Formas planctônicas e biofilme de cepas de <u>S. mutans</u> / <i>In vitro</i>	Nanocarreador carregado com fotossensibilizador indocianina verde (ICG), incluindo óxido de grafeno (GO), GO-carnosina (Car) e GO-Car / Hidroxiapatita (HAp).	UFC / mL e análise de expressão gênica (gene gtfB), após aPDT contra <u>S. mutans</u> , via abordagem quantitativa de PCR em tempo real (qRT-PCR)/NÃO	GO @ ICG , GO-Car @ ICG e GO-Car / HAp @ ICG podem diminuir significativamente a sobrevivência bacteriana em comparação com o grupo controle e quando mediados por aPDT, reduziram a contagem de cepas de <u>S. mutans</u> em comparação com o grupo controle (P <0,05). Os grupos tratados com aPDT incluindo GO @ ICG , GO-Car @ ICG e GO-Car / HAp @ ICG suprimiram significativamente a formação de biofilme do <u>S. mutans</u> em comparação com o grupo controle (P <0,05). Após o tratamento com aPDT, GO @ ICG , GO-Car @ ICG e GO-Car / HAp @ ICG diminuíram significativamente o nível de expressão de <u>S. mutans</u> gtfB gene (P <0,05).	O efeito antibacteriano dos NCS carregados com ICG aumentou dramaticamente na presença de laser NIR do que o do ICG livre ou NCS carregados com ICG sem irradiação. NCS carregados com ICG exibiram adequada potencial de aplicação contra <u>S. mutans</u> por aPDT. Entre as CNs, GO-Car @ ICG indicou uma melhor capacidade de impedir o crescimento de <u>S. mutans</u> . Os NCS carregados com ICG tratados com aPDT diminuíram drasticamente a expressão gênica de gtfB de <u>S. mutans</u> . GO-Car @ ICG em aPDT tem alta capacidade para controlar a formação de biofilme e crescimento de bactérias <u>S. mutans</u>

Tabela 3 (continuação). Tabela de extração de dados

Autor/ Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/ Microrganismo	Tipo de nanopartícula/ Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/ Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantitativo)	Conclusões
Vasconcelos et. al., 2019	I- controle (FS- L-). II- MB+ L-; III- MB+bC: azul de metileno + nano (L-) IV- FS- L+ ; V- MB+ L+; VI- MB+bCL L+ (cada grupo foi avaliado em triplicatas).	Biofilmes cultivados em blocos de esmalte de incisivos bovinos com <u>Streptococcus mutans</u> (n = 12) ou em um modelo de microcosmo (microrganismos salivares, n = 12) / <i>In Vitro, Ex vivo</i>	Azul de metileno (fotossensibilizador) associado a nanopartículas de β-ciclodextrina	Registro 10 UFC / mL/ NÃO	A redução do log de <u>S. mutans</u> foi observada significativamente para todos os grupos na presença de luz e variou de 0,55 a 0,74. Em <u>Streptococcus mutans</u> , uma redução estatisticamente significativa do log do microrganismo, variando de 2,15 a 2,48, foi observada para o grupo MB + bCL (azul de metileno, nano e laser) em comparação com todos os grupos, exceto para o grupo MBL.	A terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno associada a b-ciclodextrina e luz laser vermelha foram capazes de promover redução de <u>S. mutans</u> em biofilmes de microcosmos. A presença de nanopartículas de b-ciclodextrina precisa de mais investigação para obter melhores parâmetros para potencializar o PACT (quimioterapia antimicrobiana fotodinâmica).
Cavalcante et. al., 2020	I- CHX (controle positivo); II- PBS (controle negativo); III- CSNPs; IV- aPDT ClAlPc; V- aPDT ClAlPc + CSNPs; VI- ClAlPc L-; VII- ClAlPc + CSNPs L-.	77 blocos de dentina bovina com biofilmes de <u>S. mutans</u> / <i>Ex vivo</i>	Fotossensibilizador Ftalocianina de cloroalúminio (ClAlPc) encapsulado em nanopartículas de quitosana (CSNPs).	UFC/mL e microscopia eletrônica de varredura (MEV)/ NÃO	A viabilidade bacteriana do biofilme de <u>S. mutans</u> demonstrou que o tratamento com aPDT ClAlPc + CSNPs foi estatisticamente semelhante ao CHX na redução da viabilidade bacteriana (p > 0,05). O aPDT ClAlPc + CSNPs resultou em uma viabilidade bacteriana mais baixa do que os tratamentos PBS, CSNPs, ClAlPc, ClAlPc + CSNPs e aPDT ClAlPc (p < 0,05). O aPDT ClAlPc foi diferente do aPDT ClAlPc + CSNPs (p < 0,05), com menor eficiência de morte celular e sem diferença significativa para os grupos controle (p > 0,05).	As nanopartículas de ClAlPc são consideradas estáveis e aPDT mediada pela nanoconjugação de ClAlPc + CSNPs foi eficaz contra o biofilme de <u>S. mutans</u> , incentivando seu uso em estudos clínicos
Da Silva et. al., 2013	(n = 6-8) I- Selante à base de OZE e Água deionizada estéril; II- Selante à base de OZE com NP de CS e Água deionizada estéril; III- PHCS: Selante à base de OZE com NP de CS e Quitosana fosforilada; IV- CSRB: Selante à base de OZE com NP de CS e Rosa de Bengala conjugada com quitosana; V- Selante à base de OZE com NP de CS e Rosa Bengala conjugada com quitosana seguida por quitosana fosforilada. Duas amostras adicionais preenchidas, não inoculadas, como controle negativo.	Canais padronizados de segmentos de raiz de 4 mm de incisivos bovinos recém-extraídos intactos (n = 35). Utilizou-se monoespécies de <u>Enterococcus faecalis</u> para avaliação de biofilme / <i>Ex vivo</i>	Nanopartículas de quitosana, na forma fosforilada ou não, incorporadas a selante a base de óxido de zinco e eugenol. Associação com Rosa Bengala	Microscópio eletrônico de varredura (MEV)./ NÃO	A maior área de biofilme na interface cimento-dentina foi observada no grupo controle OZE. Em comparação com o controle, as áreas médias de biofilme foram significativamente menores para todos os CS (p = 0,008), PHCS (p = 0,012) e RBPH (p = 0,034), sem diferenças significativas entre os três grupos. A porcentagem de interface coberta por biofilme foi significativamente menor do que no grupo controle ZOE, tanto para CS (p = 0,024) quanto para PHCS (p = 0,003), sem diferença significativa entre os dois grupos.	A incorporação de nanopartículas de quitosana ao selante de óxido de zinco e eugenol inibiu a formação de biofilme dentro da interface cimento-dentina. Este efeito inibitório foi mantido quando os canais foram tratados na superfície com quitosana fosforilada, mas foi moderado quando os canais foram tratados na superfície com o conjugado de quitosana Rosa Bengala seguido por PDT.
Schuenck-Rodrigues et. al., 2020	- ZnPc livre não irradiado; II- ZnPc livre irradiado; III- NE vazia não irradiado; IV- NE vazia irradiada; V- meio de cultura sem bactérias não irradiado; VI- meio de cultura sem bactérias irradiado; VII- meio de cultura+bactérias não irradiado; VIII- meio de cultura+bactérias irradiado; IX- ZnPc-NE irradiado; X- ZnPc-NE não irradiado.	Suspensões contendo <u>Enterococcus faecalis</u> e <u>Staphylococcus aureus</u> resistente à metilicina (MRSA) / <i>In Vitro</i>	Nanoemulsões contendo o fotossensibilizador ftalocianina de zinco (ZnPc)	Resazurina e metodologia de absorção fotométrica./ NÃO	A associação de ZnPc livre com luz visível não reduziu o valor de MIC para <u>E. faecalis</u> mas reduziu o valor MIC em 2 vezes para MRSA de 8,75 µg / mL (não irradiado) para 4,37 µg / mL (irradiado). A associação da nanoemulsão contendo ZnPc com a luz visível foi positiva com redução do MIC em 2 vezes quando comparado ao ZnPc-NE não irradiado, NE em branco (não irradiado ou irradiado) e NE / DMSO em branco (não irradiado ou irradiado) para <u>E. faecalis</u> .	O ZnPc-NE irradiado apresentou forte atividade fotobiológica para MRSA e atividade satisfatória para <u>E. faecalis</u> em comparação com ZnPc-NE não irradiado e amostras de controle. ZnPc-NE é um formulação promissora para o tratamento de infecções bacterianas por terapia fotodinâmica. Em casos de infecção persistente ou refratária, o uso de blank-NE, ZnPc-NE associado à luz pode ser usado para tratamento da infecção.

Tabela 3 (continuação). Tabela de extração de dados

Autor/Ano	Grupos experimentais e tamanho da amostra	Modelo experimental e Tipo de estudo/Microrganismo	Tipo de nanopartícula/Nanotecnologia	Forma de avaliação da redução de número de microrganismos ou carga microbiana/Elegível para Meta-Análise?	Principais resultados (Quali-quantitativo)	Conclusões
Pourhajibagher et al., 2020a	13 grupos (n = 5): I- N-CUR L-; II- ICG L-; III- Met L-; IV- N-CUR @ ICG L-; V- N-CUR @ ICG-Met L-; VI- Laser de diodo (810 nm e densidade de energia de 31,2 J / cm ²); VII- LED (450 nm e densidade de energia de 60 J / cm ²); VIII- aPDT / diodo (N-CUR @ ICGMet + Laser diodo); IX- aPDT / LED (N-CUR @ ICG-Met +LED). X- aPDT / diodo laser + LED (N-CUR @ ICG-Met); XI- aPDT / LED L- + laser de diodo (N-CUR @ ICG-Met, L- 5 min, LED); XII- NaOCl 2,5%; XIII- controle negativo (canais radiculares com biofilme de <i>E. faecalis</i>)	55 dentes pré-molares unirradiculares humanos com biofilme de <i>E. faecalis</i> / Ex vivo	Fotossensibilizante e indocianina verde - metformina (ICG - Met) dopada com nano-curcumina (N-CUR)	UFC / mL em log ₁₀ / SIM	Todos os grupos aPDT baseados em N-CUR @ ICG-Met teve efeitos antimicrobianos contra <i>E. faecalis</i> e pode diminuir estatisticamente as contagens bacterianas em estruturas de biofilme (P < 0,05) em comparação com o controle. O aPDT / LED + diodo laser mostrou uma atividade inibitória significativamente maior do que os outros grupos de tratamento (P < 0,05). Biofilmes de <i>E. faecalis</i> mostraram ser significativamente mais suscetível a aPDT / LED do que aPDT / diodo (20%; P < 0,05). Nos grupos tratados com N-CUR, N-CUR @ ICG	Apresentaram evidências de que o N-CUR @ ICG-Met como um novo fotossensibilizador no método de irradiação de dois comprimentos de onda representa um efeito antimicrobiano significativo contra <i>E. faecalis</i> em estruturas de biofilme. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados de alta qualidade com focos nos parâmetros padronizados de aPDT.

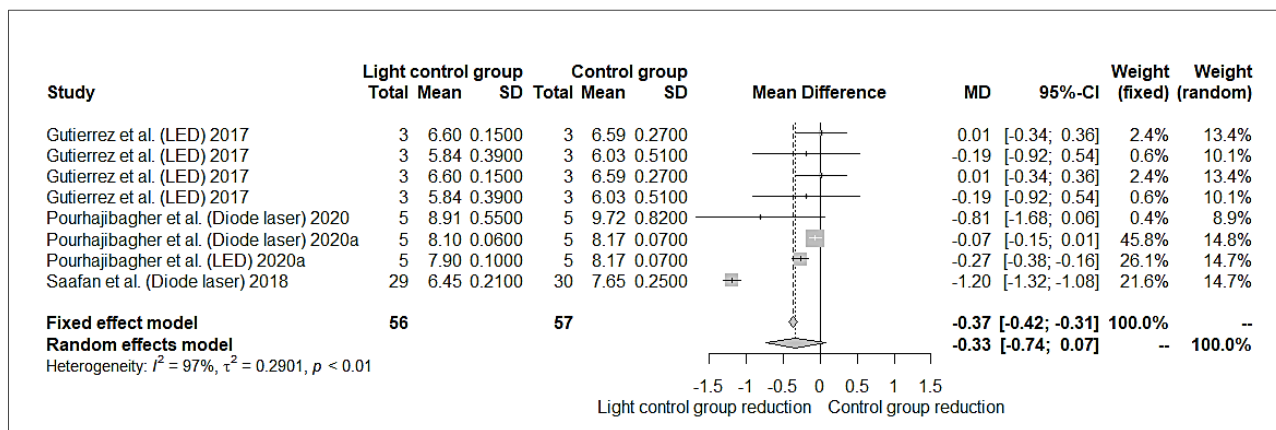


Figura 3. Grupo controle para luz VS Controle negativo

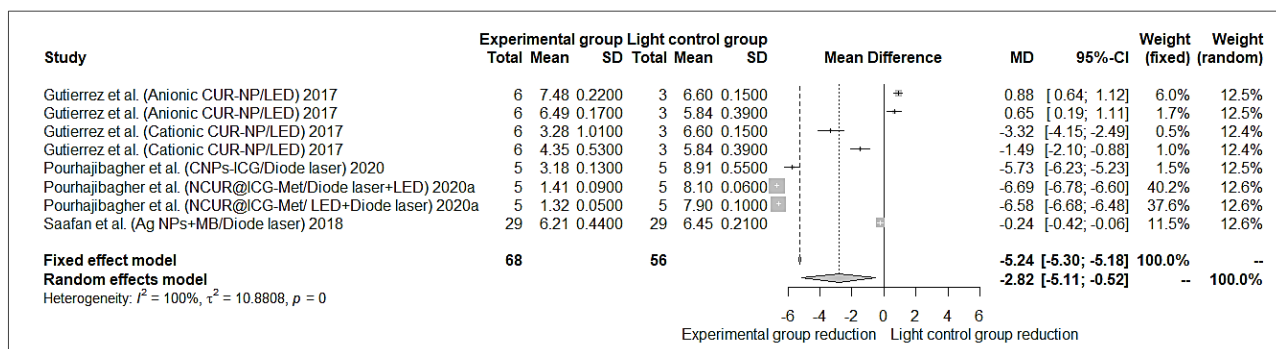


Figura 4. Grupo experimental (aPDT) VS Grupo controle para luz.

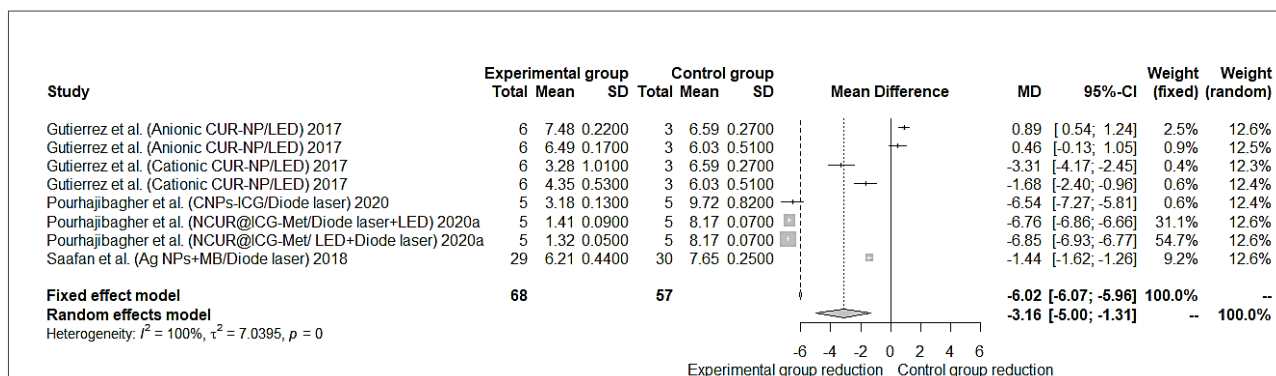


Figura 5. Grupo experimental (aPDT) VS Controle negativo.

DISCUSSÃO

A literatura é clara ao considerar a PDT como uma terapia complementar eficiente no controle de infecções e redução de contagem de microrganismos^{26,27}. Com diferentes protocolos de aplicação, com variados fotossensibilizadores, comprimentos de onda, forma de emissão de luz, padrões de movimentação e tempo de aplicação, constitui-se como uma intervenção dinâmica²⁸, podendo ser aplicada a diferentes desafios microbianos, aumentando consideravelmente a eficácia das terapias convencionais²⁹, seja qual for a especialidade odontológica na qual é utilizada (estomatologia, endodontia, cirurgia ou periodontia)³⁰. Contudo, alguns parâmetros da terapia ainda se mostram limitados, principalmente quanto à biodisponibilidade celular³¹, solubilidade³² e espectro máximo de aproveitamento do fotossensibilizador quanto à produção de EROs^{20,33}.

O que os resultados dessa revisão apontam é a possibilidade de superação dessas limitações ao associar o FS a NPs³⁴, com o objetivo principal de favorecer a passagem via membrana celular e aumentar o espectro de fotossensibilização³⁵ desses compostos, mesmo em meio extracelular³⁶, como também afirmam, Afriasabi et al.³⁷ (2020), Boluki, Pourhajbagher e Bahador³⁸ (2020), Schuenk-Rodrigues et al.²⁰ (2020), Zhang et al.³⁹ (2019) e T et al.²⁸ (2019). É importante ressaltar a condição potencial dessa associação, uma vez que todos os estudos incluídos são laboratoriais e não podem ser diretamente inferidos como utilizáveis para a saúde humana. Porém, os resultados são promissores, principalmente quanto à ampliação de espectro de utilização da PDT e da sua eficiência na redução de microrganismos relatados pela literatura como frequentemente associados a infecções persistentes, como *A. actinomyceteconmitans*, *Enterococcus faecalis*, *Porphyromonas spp.* e *Prevotella intermedia*^{20,29,33,34,39-44}.

Na cavidade bucal, o biofilme formado na superfície dentária é ocasionado principalmente devido a presença de *S. mutans*, o que acarreta na evolução para a instalação da doença cárie. A redução desse patógeno pode resultar em procedimentos menos invasivos e evitar o acometimento pulpar⁴⁵⁻⁴⁷.

Na endodontia, um dos microrganismos com maior dificuldade para ser eliminado é o *Enterococcus faecalis*, responsável por uma infecção persistente capaz de causar insucesso no tratamento, necessitando de outros meios de

descontaminação além do método químico-mecânico^{20,33,41}. Deve-se destacar também os patógenos encontrados em superfícies sintéticas associadas a ambientes vivos, como próteses, cateteres e biomateriais, especialmente o *S. aureus*, o que denota que as infecções relacionadas com o biofilme do mesmo são resistentes ao sistema imune³⁶. Além disso, é relatado como resistente a antibióticos, como a metilina, de modo que uma cepa comum de estudo em patógenos bacterianos com essa resistência é a cepa de *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), percebido em um número considerável de trabalhos incluídos na síntese qualitativa dessa revisão^{20,36}. O *Candida albicans*, importante causador de infecção fúngica no meio odontológico, depende de fatores locais e sistêmicos para que se instale e favoreça a ocorrência da doença, dentre eles a má higienização oral, associada a pacientes que fazem o uso de próteses e, em sua maioria, diabéticos. Dessa forma, nota-se que a formação de um biofilme aderido tem mostrado uma resistência aos medicamentos usados contra este patógeno, necessitando de novas terapias ou materiais (como as chaperonas moleculares)^{48,49,50}. Nos tecidos periodontais diversas bactérias descritas em complexos por Socransky⁵¹ (1998), podem influenciar nos quadros de periodontite, dentre elas *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, que devem ser controladas e tratadas para suprimir esses quadros de disbiose e debilitação periodontal²⁸.

Diante desse quadro, a PDT tem sido utilizada para controle desses patógenos devido a sua ocorrência na cavidade bucal, como também pela dificuldade de se instalar tratamentos eficazes que possam garantir uma redução da carga microbiana dos mesmos⁴⁵. Ainda assim, o uso da NTec veio como uma forma de garantir uma potencialização de diversos FS que são usados para tratamento, como a curcumina, quitosana, indocianina verde, azul de metileno e ftalocianina de cloroalumínio, por exemplo^{27,29,32,34,36,52}, o que vai diretamente de acordo com os resultados quantitativos da revisão, apresentados nas figuras B e C. Na presente revisão, as cepas utilizadas como amostras mais prevalentes mencionadas nos estudos foram *Candida albicans* (n=8), *Porphyromona gingivalis*, *Streptococcus mutans* e *Enterococcus faecalis* (n=6, cada). Uma provável razão para tanto é o

fato de que esses microrganismos são comumente relatados na cavidade bucal, associados a processos patológicos orais, como no caso do *S. mutans* e *C. albicans*^{32,53}.

As NP utilizadas nos estudos tiveram como objetivo o aumento do potencial antimicrobiano dos FS envolvidos. Sendo assim, obtiveram sucesso no encapsulamento dos compostos (conforme cada protocolo dos autores), melhorando as propriedades de agregação das moléculas, tornando-as com maior potencial de carga, maior estabilidade de tempo, menor instabilidade em soluções aquosas e melhor atividade inibitória de biofilme por maior permeabilidade^{47,35,36,54}. Com isso, há grande potencial nessa nova tecnologia, com capacidade para tornar os tratamentos mais promissores, quando associados a estes métodos farmacotécnicos. Entretanto, um obstáculo para se estabelecer protocolos e viabilizar testes clínicos é a ampla gama de procedimentos realizados em testes laboratoriais para se ter o encapsulamento desses compostos, de forma que possa favorecer a ocorrência de vieses nas terapias que seriam reproduzidas^{32,36,26,42,55}.

Nesse âmbito, destaca-se também os diversos tipos de lasers que foram aplicados nas PDT nos trabalhos analisados. A maioria dos trabalhos se baseou na utilização do laser de diodo, porém nota-se também o uso do laser de baixa potência (GaAIs) e do LED^{30,33,35,56}. Dentre os trabalhos que abordaram o laser de diodo, alguns se mantiveram utilizando propriedades semelhantes e com valores aproximados (com emissão de 810nm, 250mW e 31,2 J / cm²), mesmo fazendo associação com NP/FS diferentes^{8,33,35,41,42,47}. A utilização dessas propriedades não foi passível de análise e demonstram que foram utilizadas de acordo com os protocolos escolhidos pelos pesquisadores, de forma que não é possível estabelecer um protocolo para ser utilizado em cada situação com diferentes patógenos e NPs envolvidos. Porém, nota-se uma utilização maior do laser de diodo para este tipo de terapia antimicrobiana, e os resultados da MA apontam para a inexistência de diferença estatisticamente significativa com a utilização do LED, laser diodo ou, até mesmo, o controle negativo com a luz. Essa variação de protocolos ocorre devido à complexidade da dosimetria da PDT, uma vez que essa se dá com objetivo principal de relacionar FS, luz e oxigênio para obter algum efeito clínico. Dessa forma, aquilo que é pretendido clinicamente causa variação

em pelo menos um dos três fatores, alterando, conseqüentemente, os outros dois, o que também afeta o protocolo da terapia quanto a tempo de exposição à luz, método de administração do PS, associações do PS, parâmetros de aplicação da luz, e assim por diante⁵⁶.

Limitações observadas durante este trabalho apontam para os riscos de vieses dos estudos presentes até o momento. A aplicação da ferramenta de Qualidade e Risco de Vieses com adaptações, por si só, denota a ausência de ferramenta de análise específica para trabalhos *in vitro* ou *ex vivo*, valendo-se apenas para estudos com nível de evidência científica superior, assim como o adaptado a este trabalho, embora sejam estudos recentes e de maior evidência presente até o momento, e de potencial aplicação na saúde humana. Como consequência, observa-se recorrência na representação de Risco Incerto ou Alto Risco de viés dos estudos analisados, mesmo que não diretamente relacionado a questões metodológicas ou erros de condução do estudo.

Junto a isso e representado na meta-análise executada, a heterogeneidade de protocolos e resultados dos estudos incluídos apontam a característica dos trabalhos pré-clínicos. Assim, pesquisas comparativas e exploratórias acerca de novas terapêuticas e tecnologias possíveis de serem empregadas, atuam de forma fundamental para melhor entendimento, análise de segurança e eficácia de drogas e materiais, sendo essencial para a justificativa e plausibilidade de execução de trabalhos mais complexos e com maiores níveis de evidência científica que se aproximem da realidade clínica com seres humanos adiante.

Em suma, a aPDT têm se mostrado um campo promissor para aplicações odontológicas, capaz de estabelecer resultados satisfatórios para a diminuição de cargas virais e biofilmes aderidos em superfícies bucais quando associada a NP carregadas com FS. Assim, a realização desta revisão sistemática e MA possibilita o entendimento de uma terapia com resultados promissores e estímulo para a produção de mais estudos, com maiores níveis de evidência, a fim de que haja uma comprovação da eficácia deste método, estabelecendo-se protocolos de terapia para as diversas áreas da odontologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido às limitações presentes até o momento acerca da aPDT associada às NP, ainda não é possível apontar a utilização desta terapia para a prática clínica odontológica. Assim, a

realização deste trabalho direciona para a necessidade de ferramentas de análise de Risco de Viés mais específicas para estudos pré-clínicos *in vitro* ou *ex vivo*, a fim de servir como recurso da ciência na execução de trabalhos mais complexos ainda que pré-clínicos. Os resultados obtidos por meio de análises quantitativas e qualitativas apontaram para resultados satisfatórios, seguros e promissores entre a associação de NP aos FS na aPDT de interesse odontológico e possíveis outras áreas.

REFERÊNCIAS

1. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013;46(1):24-9.
2. Dharmaratne P, Sapugahawatte DN, Wang B, Chan CL, Lau KM, Lau CB, et al. Contemporary approaches and future perspectives of antibacterial photodynamic therapy (aPDT) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2020;200:112341.
3. Al-Shammery D, Michelogiannakis D, Ahmed ZU, Ahmed HB, Rossouw PE, Romanos GE, et al. Scope of antimicrobial photodynamic therapy in Orthodontics and related research: A review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;25:456-59.
4. Albaker AM, ArRejaie AS, Alrabiah M, Abduljabbar T. Effect of photodynamic and laser therapy in the treatment of peri-implant mucositis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:147-52.
5. Fumes AC, da Silva Telles PD, Corona SAM, Borsatto MC. Effect of aPDT on *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* present in the dental biofilm: Systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;21:363-66.
6. Joseph B, Janam P, Narayanan S, Anil S. Is Antimicrobial Photodynamic Therapy Effective as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Patients with Chronic Periodontitis? A Systematic Review. *Biomolecules.* 2017;7(4):79.
7. Li Y, Wang B, Zheng S, He Y. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;25:17-22.
8. Pourhajbagher M, Hosseini N, Boluki E, Chiniforush N, Bahador A. Photoelimination Potential of Chitosan Nanoparticles-Indocyanine Green Complex Against the Biological Activities of *Acinetobacter baumannii* Strains: A Preliminary In Vitro Study in Burn Wound Infections. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(2):187-92.
9. Romano A, Di Stasio D, Lauritano D, Lajolo C, Fiori F, Gentile E, Lucchese A. Topical photodynamic therapy in the treatment of benign oral mucosal lesions: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2021;50(7):639-48.
10. Qi M, Chi M, Sun X, Xie X, Weir MD, Oates TW, et al. Novel nanomaterial-based antibacterial photodynamic therapies to combat oral bacterial biofilms and infectious diseases. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:6937-6956.
11. Sabino CP, Wainwright M, Ribeiro MS, Sellera FP, Dos Anjos C, Baptista MDS, Lincopan N. Global priority multidrug-resistant pathogens do not resist photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2020;208:111893.
12. Mylona V, Anagnostaki E, Parker S, Cronshaw M, Lynch E, Grootveld M. Laser-Assisted aPDT Protocols in Randomized Controlled Clinical Trials in Dentistry: A Systematic Review. *Dent J (Basel).* 2020;8(3):107.
13. Daliri F, Azizi A, Goudarzi M, Lawaf S, Rahimi A. In vitro comparison of the effect of photodynamic therapy with curcumin and methylene blue on *Candida albicans* colonies. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019;26:193-98.
14. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, Kotlińska J, Michel O, Kotowski K, Kulbacka J. Photodynamic therapy - mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1098-107.
15. Plotino G, Grande NM, Mercade M. Photodynamic therapy in endodontics. *Int Endod J.* 2019;52(6):760-74.
16. Mondal D, Bera S. Porphyrins and phthalocyanines: Promising molecules for light-triggered antibacterial nanoparticles. *Adv Nat Sci Nanosci Nanotechnol.* 2014;5(3):033002.
17. Aziz ZAA, Mohd-Nasir H, Ahmad A, Mohd Setapar SH, Peng WL, Chuo SC, et al. Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care. *Front Chem.* 2019;7:739.
18. Ramos AP, Cruz MAE, Tovani CB, Ciancaglini P. Biomedical applications of nanotechnology. *Biophys Rev.* 2017;9(2):79-89.
19. Chen BH, Stephen Inbaraj B. Nanoemulsion and Nanoliposome Based Strategies for Improving Anthocyanin Stability and Bioavailability. *Nutrients.* 2019;11(5):1052.
20. Schuenck-Rodrigues RA, de Oliveira de Siqueira LB, dos Santos Matos AP, da Costa SP, da Silva Cardoso V, Vermelho AB, et al. Development, characterization and photobiological activity of nanoemulsion containing zinc phthalocyanine for oral infections treatment. *J Photochem Photobiol B;* 2020;211:112010, 2020.

21. Soemari YB, Sapri Maghfiroh F, Yuniarti, Achaditani NM, Varianti R, Tsabitah AF, et al. Fungsi – Fungsi Keluarga Dengan Hasil Pengobatan Tuberculosis Program Dots. *J Chem Inform Model*. 2020;2(1):5–7.
22. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4(1):1.
23. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:43.
24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
25. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5-18.
26. Trigo Gutierrez JK, Zanatta GC, Ortega ALM, Balastegui MIC, Sanitá PV, Pavarina AC, et al. Encapsulation of curcumin in polymeric nanoparticles for antimicrobial Photodynamic Therapy. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187418
27. Trigo-Gutierrez JK, Sanitá PV, Tedesco AC, Pavarina AC, Mima EGO. Effect of Chloroaluminium phthalocyanine in cationic nanoemulsion on photoinactivation of multispecies biofilm. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;24:212-219.
28. Zhang T, Ying D, Qi M, Li X, Fu L, Sun X, Wang L, et al. Anti-Biofilm Property of Bioactive Upconversion Nanocomposites Containing Chlorin e6 against Periodontal Pathogens. *Molecules*. 2019;24(15):2692.
29. Sasaki Y, Hayashi JI, Fujimura T, Iwamura Y, Yamamoto G, Nishida E, et al. M. New Irradiation Method with Indocyanine Green-Loaded Nanospheres for Inactivating Periodontal Pathogens. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):154.
30. Wilson M. Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(5):412-8.
31. Nagahara A, Mitani A, Fukuda M, Yamamoto H, Tahara K, Morita I, et al. Antimicrobial photodynamic therapy using a diode laser with a potential new photosensitizer, indocyanine green-loaded nanospheres, may be effective for the clearance of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res*. 2013;48(5):591-9.
32. Cisalpino PS, Magalhaes PP, Farias L de M, Pinotti M. Evaluation of polymeric PLGA nanoparticles conjugated to curcumin for use in aPDT. *Braz J Pharm Sci*, 2017;53(2).
33. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Bahador A. Antimicrobial properties of acrylic resins doped with *Undaria pinnatifida* exposed to light-emitting diode: In silico and in vitro assessments on multispecies biofilm-producing microbiota. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:210-215.
34. Perni S, Piccirillo C, Kafizas A, Uppal M, Pratten J, Wilson M, et al. Antibacterial Activity of Light-Activated Silicone Containing Methylene Blue and Gold Nanoparticles of Different Sizes. *J. Clust. Sci*. 2010; 21:427-38.
35. Pourhajibagher M, Rahimi Esboei B, Hodjat M, Bahador A. Sonodynamic excitation of nanomicelle curcumin for eradication of *Streptococcus mutans* under sonodynamic antimicrobial chemotherapy: Enhanced anti-caries activity of nanomicelle curcumin. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30: 101780.
36. Ribeiro AP, Andrade MC, Bagnato VS, Vergani CE, Primo FL, Tedesco AC, et al. Antimicrobial photodynamic therapy against pathogenic bacterial suspensions and biofilms using chloroaluminum phthalocyanine encapsulated in nanoemulsions. *Lasers Med Sci*. 2015;30(2): 549-59.
37. Afrasiabi S, Pourhajibagher M, Chiniforush N, Bahador A. Propolis nanoparticle enhances the potency of antimicrobial photodynamic therapy against *Streptococcus mutans* in a synergistic manner. *Scientific Reports*. 2020;10(1);1-16.
38. Boluki E, Pourhajibagher M, Bahador A. The combination of antimicrobial photocatalysis and antimicrobial photodynamic therapy to eradicate the extensively drug-resistant colistin resistant *Acinetobacter baumannii*. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101816.
39. Zhang T, Ying D, Qi M, Li X, Fu L, Sun X, et al. Anti-Biofilm Property of Bioactive Upconversion Nanocomposites Containing Chlorin e6 against Periodontal Pathogens. *Molecules*. 2019; 24(15):2692.
40. Nagahara A, Mitani A, Fukuda M, Yamamoto H, Tahara K, Morita I, et al. Antimicrobial photodynamic therapy using a diode laser with a potential new photosensitizer, indocyanine green-loaded nanospheres, may be effective for the clearance of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res*. 2013;48(5):591-99.
41. Afkhami F, Akbari S, Chiniforush N. *Enterococcus faecalis* Elimination in Root Canals Using Silver Nanoparticles, Photodynamic Therapy, Diode Laser, or Laser-activated Nanoparticles: An In Vitro Study. *J Endod*. 2017;43(2):279-82.
42. Rad MR, Pourhajibagher M, Rokn AR, Barikani HR, Bahador A. Effect of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green Doped with Chitosan Nanoparticles on

- Biofilm Formation-Related Gene Expression of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Front Dent*. 2019;16(3):187-93.
43. Pourhajibagher M, Rokn AR, Barikani HR, Bahador A. Photo-sonodynamic antimicrobial chemotherapy via chitosan nanoparticles-indocyanine green against polymicrobial periopathogenic biofilms: Ex vivo study on dental implants. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;31:101834.
44. Shrestha A, Hamblin MR, Kishen A. Photoactivated rose bengal functionalized chitosan nanoparticles produce antibacterial/biofilm activity and stabilize dentin-collagen. *Nanomedicine*. 2014;10(3):491-501.
45. Cavalcante LLR, Tedesco AC, Unten Takahashi LA, Curylofo-Zotti FA, Souza-Gabriel AE, Milori Corona SA. Conjugate of chitosan nanoparticles with chloroaluminium phthalocyanine: synthesis, characterization and photoinactivation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020:101709.
46. de Oliveira AB, Ferrisse TM, Marques RS, de Annunzio SR, Brighenti FL, Fontana CR. Effect of Photodynamic Therapy on Microorganisms Responsible for Dental Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3585.
47. Gholibegloo E, Karbasi A, Pourhajibagher M, Chiniforush N, Ramazani A, Akbari T, et al. Carnosine-graphene oxide conjugates decorated with hydroxyapatite as promising nanocarrier for ICG loading with enhanced antibacterial effects in photodynamic therapy against *Streptococcus mutans*. *J Photochem Photobiol B*. 2018;181:14-22.
48. Carmello JC, Alves F, Basso FG, de Souza Costa CA, Tedesco AC, Lucas Primo F, et al. Antimicrobial photodynamic therapy reduces adhesion capacity and biofilm formation of *Candida albicans* from induced oral candidiasis in mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;27:402-7.
49. Robbins N, Uppuluri P, Nett J, Rajendran R, Ramage G, Lopez-Ribot JL, et al. Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS Pathog*. 2011; 7(9):e1002257
50. Ellepola AN, Joseph BK, Khan ZU. Changes in the cell surface hydrophobicity of oral *Candida albicans* from smokers, diabetics, asthmatics, and healthy individuals following limited exposure to chlorhexidine gluconate. *Med Princ Pract*. 2013;22(3):250-4.
51. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134-44.
52. Vasconcelos MEOC, Cardoso AA, da Silva JN, Alexandrino FJR, Stipp RN, Nobre-Dos-Santos M, et al. Combined Effectiveness of β -Cyclodextrin Nanoparticles in Photodynamic Antimicrobial Chemotherapy on In Vitro Oral Biofilms. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(9):567-73.
53. Gao X, Guo L, Li J, Thu HE, Hussain Z. Nanomedicines guided nanoimaging probes and nanotherapeutics for early detection of lung cancer and abolishing pulmonary metastasis: Critical appraisal of newer developments and challenges to clinical transition. *J Control Release*. 2018;292:29-57.
54. DaSilva L, Finer Y, Friedman S, Basrani B, Kishen A. Biofilm formation within the interface of bovine root dentin treated with conjugated chitosan and sealer containing chitosan nanoparticles. *J Endod*. 2013;39(2):249-53.
55. Sakima VT, Barbugli PA, Cerri PS, Chorilli M, Carmello JC, Pavarina AC, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy Mediated by Curcumin-Loaded Polymeric Nanoparticles in a Murine Model of Oral Candidiasis. *Molecules*. 2018;23(8):2075.
56. Rad MR, Pourhajibagher M, Rokn AR, Barikani HR, Bahador A. Effect of Antimicrobial Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green Doped with Chitosan Nanoparticles on Biofilm Formation-Related Gene Expression of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Front Dent*. 2019;16(3):187-93.
57. Kim MM, Darafsheh A. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol*. 2020;96(2): 280-94.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Iago Ramirez

Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP)
14040-904 Ribeirão Preto – SP, Brasil
Email: iagoramirez01@gmail.com

Submetido em 27/04/2022

Aceito em 30/01/2023