

Nanopartículas na desinfeção endodôntica

Emyly Katharyne Rodrigues Sousa

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 28 de Setembro de 2021



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Emyly Katharyne Rodrigues Sousa

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Nanopartículas na desinfeção endodôntica

Trabalho realizado sob a Orientação da Mestre Célia Marques

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar queria agradecer à minha mãe, Ecilene Santos, e ao meu irmão, William Sousa, por todo o sacrifício e pelo apoio que sempre tive ao longo deste percurso de 5 anos. Em segundo lugar quero agradecer ao Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS), pela qualidade do corpo docente e por ter tido a oportunidade de concretizar o objetivo de ser profissional de Medicina Dentária.

À minha binómia, Vanessa Pinhel, e colegas de curso, deixo aqui o meu agradecimento pelo enorme companheirismo e amizade que foi criado ao longo deste percurso académico.

À Dra. Sara Magalhães Gomes, deixo aqui o meu eterno agradecimento por toda ajuda prestada desde o início do curso, sendo sem dúvida uma das minhas melhores referências.

Por fim, quero agradecer à minha orientadora, Professora Célia Marques, por ter estado sempre disponível para a elaboração deste trabalho e por todo seu empenho e dedicação.

RESUMO

O principal objetivo do tratamento endodôntico é a eliminação completa e prevenção de microorganismos do sistema de canais radiculares, no entanto a complexidade anatômica do sistema de canais radiculares e a persistência de agentes patogênicos aos irrigantes convencionais dificulta o alcance desse objetivo.

Na irrigação convencional, o hipoclorito de sódio é o irrigante de eleição, porém existem desvantagens como a sua citotoxicidade, o risco de extrusão, bem como a impossibilidade do mesmo de atingir todas as áreas dos sistemas de canais radiculares.

As nanopartículas contribuem, direta e indiretamente, para melhorias na desinfecção dos canais radiculares, resultando numa diminuição da persistência de microorganismos e um aumento do alcance de áreas inacessíveis aos irrigantes convencionais. Deste modo, vários estudos têm vindo a demonstrar a eficácia das nanopartículas na irrigação endodôntica.

Esta revisão sistemática integrativa tem como objetivo revisar e comparar as principais nanopartículas utilizadas na desinfecção endodôntica bem como a sua eficácia antimicrobiana.

Discutiu-se os estudos existentes entre o uso de nanopartículas orgânicas, inorgânicas e bioativas não orgânicas na irrigação endodôntica, demonstrando a utilidade das suas propriedades antimicrobianas.

Conclui-se que as nanopartículas têm mostrado resultados promissores contra vários microorganismos patogênicos, uma vez que melhoram a eficácia do efeito terapêutico de produtos farmacêuticos pela produção de biodisponibilidade de drogas, estabilidade sérica, farmacocinética mais favorável, melhor penetração e permitem a libertação lenta e controlada dos compostos ativos nos locais-alvo, sendo estes os fatores mais eficazes no comportamento antimicrobiano quando comparados com seus equivalentes convencionais.

PALAVRAS-CHAVE

"Nanoparticles, Antimicrobial, Endodontics, Root canal, Disinfection"

ABSTRACT

The main objective of endodontic treatment is the complete elimination and prevention of microorganisms from the root canal system. However, the anatomical complexity of the root canal system and the persistence of pathogens in conventional irrigants makes it difficult to achieve this goal.

In conventional irrigation, sodium hypochlorite is the preferred irrigant, but there are disadvantages such as its cytotoxicity, the risk of extrusion, as well as its inability to reach all areas of the root canal systems.

For this reason, nanoparticles contribute directly and indirectly to improvements in the disinfection of root canals, which leads to a decrease in the persistence of microorganisms and a better reach of inaccessible areas to conventional irrigators. Therefore, several studies have been demonstrating the effectiveness of nanoparticles in endodontic irrigation.

This integrative systematic analysis aims to review and compare the main nanoparticles used in endodontic disinfection as well as their antimicrobial effectiveness.

For this review, existing studies on the use of organic, inorganic and non-organic bioactive nanoparticles in endodontic irrigation were discussed, demonstrating the usefulness of their antimicrobial properties.

It is concluded that nanoparticles have shown promising results against several pathogenic microorganisms as they improve the efficacy of the therapeutic effect of pharmaceuticals by producing drug bioavailability, serum stability, more favorable pharmacokinetics, better penetration and allow for slow and controlled release of active compounds at target sites, which are the most effective factors in antimicrobial behavior when compared to their conventional equivalents.

KEYWORDS

"Nanoparticles, Antimicrobial, Endodontics, Root canal, Disinfection"

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	1
II.	OBJETIVO	3
III.	MATERIAIS E MÉTODOS	4
IV.	RESULTADOS	5
V.	DISCUSSÃO	8
	1. Nanopartículas	8
	2. Aplicação das nanopartículas na irrigação endodôntica	10
	3. Classificação de Nanopartículas usadas na Endodontia	11
	3.1. Nanopartículas orgânicas ou poliméricas	11
	3.1.1 Quitosano	12
	3.1.2 PLGA (etilenoglicol-b-ácido láctico)	13
	3.1.3 Própolis	13
	3.2 Nanopartículas inorgânicas	14
	3.2.1 Nanopartículas de metal	14
	3.2.1.1 Prata e Ouro	14
	3.2.1.2 Platina	17
	3.2.1.3 Bismuto	18
	3.2.2 À base de óxidos metálicos.	18
	3.2.2.1 Óxido de Zinco e Prata	18
	3.2.2.2 Óxido de Ferro	19
	3.2.2.3 Óxido de Magnésio	20
	3.3 Nanopartículas bioativas não orgânicas	21
	3.3.1 Silicato de cálcio mesoporosa	21
	3.3.2 Sílica mesoporosa	22
VI.	CONCLUSÃO	23
VII.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

ABREVIATURAS E SIGLAS

Ag-MCSNs - Nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa de prata

AgNPs - Nanopartículas de prata

AgNPs-PVA - Nanopartículas de prata revestidas com poli (álcool vinílico)

ATP - Trifosfato de adenosina

AuNPs - Nanopartículas de ouro

Bi - Bismuto

BiNPs - Nanopartículas de bismuto

C₁₂ and C₁₈ - Comprimentos de cadeia alquil

CHX-AgNP - Solução combinada de clorhexidina e nanopartículas de prata

CHX - Clorhexidina

CS - Quitosano

CSNPs - Nanopartículas de quitosano

DL - Laser de diodo

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EDTA - Ácido etilendiamino tetra-acético

EPM - Matriz polimérica extracelular

FAR - Farnesol

Fe₂O₃ - Óxido de ferro

GMO - Monooleato de glicerol

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

ICG - Fotossensibilizador verde de indocianina

Im-Imidazólio

Py - Piridínio

IONPs - Nanopartículas de óxido de ferro

IONPs-CS-CHX - Nanossistema portador de clorhexidina baseado em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro e quitosano

LLC - Cristais líquidos liotrópicos

LPS - Lipopolissacarídeos

MCSNs - Nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa

MgONPs - Nanopartículas de óxido de magnésio

MSNs - Nanopartículas de sílica mesoporosa

Nano-MgO - Nanopartícula de óxido de magnésio

NaOCl - Hipoclorito de sódio

Nd-YAG – *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*

nm - Nanómetro

NPs - Nanopartículas

NPPs - Nanopartículas poliméricas

O₂⁻ - Superóxido

OH - Hidroxila

PDT - Terapia fotodinâmica convencional

pH - Potencial hidrogeniônico

PLGA – Poli etilenoglicol-b-ácido láctico

PN300 - Nanoformulação de própolis

PtNPs - Nanopartículas de platina

RITC - Corante fluorogênico de Isotiocianato de rodamina B

RNA - Ácido ribonucleico

ROS - Espécies que reagem ao oxigênio

SCR - Sistema de canais radiculares

TENC - Tratamento endodôntico não cirúrgico

TNP - Sistema de nanopartículas de três camadas

UFCs - Unidades formadoras de colônias

VA - Grupo 15 da tabela periódica

Zn-MCSNs - Nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa de zinco

ZnONPs - Nanopartículas de óxido de zinco

µg/ml - Micrograma/mililitros

I. INTRODUÇÃO

O tratamento endodôntico não cirúrgico (TENC) é composto por etapas individuais mas que formam um elo cuja finalidade é alcançar o objetivo maior do tratamento endodôntico, que consiste na desinfecção e limpeza de todo o sistema de canais radiculares (SCR), de forma a eliminar a carga bacteriana, remover todo o tecido necrótico e prevenir a reinfecção através da combinação da instrumentação, desinfecção química e posteriormente a obturação com um material inerte de forma a manter o dente na arcada, devolvendo a sua função e preservando a saúde dos tecidos periapicais¹.

No entanto, a principal causa na falha do TENC está na persistência de biofilmes microbianos devido à complexa anatomia, principalmente no terço apical, dos canais radiculares^{2,3,4}.

As infecções endodônticas primárias estão normalmente associadas a biofilmes onde as bactérias gram-negativas anaeróbias predominam, enquanto que nas infecções endodônticas secundárias predominam as bactérias gram-positivas².

A limpeza e desinfecção completas do SCR são requisitos fundamentais para o sucesso do tratamento endodôntico. Apesar dos desafios morfológicos da anatomia radicular interna, os irrigantes endodônticos têm um papel importante na otimização do preparo do canal radicular, que é essencialmente um processo químico-mecânico⁵.

Os irrigantes devem, idealmente, ter ações antimicrobianas, bem como outras propriedades, tais como, a desmineralização e a capacidade para remover a "*smear layer*"⁶.

No entanto, o irrigante precisa alcançar e romper a matriz do biofilme, mesmo em áreas menos acessíveis do sistema de canais radiculares⁷, portanto, vários métodos de agitação e ativação foram propostos para melhorar a sua eficácia, incluindo ativação sônica e ultrassônica, irrigação de pressão apical negativa e ativação de laser⁸.

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é a solução irrigante mais utilizada devido à sua ação antimicrobiana e capacidade de desintegrar, solubilizar tecido orgânico e toxinas^{9,10}.

No entanto, apesar do NaOCl ter já demonstrado uma eficaz capacidade antimicrobiana, possui algumas desvantagens desde efeitos cáusticos nos tecidos moles e periapicais^{11,12}, incapacidade na remoção da matéria inorgânica da "*smear layer*" bem como efeitos adversos nas propriedades mecânicas dos canais radiculares^{13,14}.

A incorporação de nanopartículas (NPs) nas estratégias de desinfecção tem estado no centro das atenções nas últimas décadas devido às suas propriedades inovadoras e funcionais. A resistência aos antibióticos e a prevalência de biofilmes são as principais ameaças, o que desencadeou a exploração de abordagens alternativas para minimizar a carga de infecções microbianas resistentes a medicamentos¹⁵.

As NPs, partículas à escala nanométrica, podem melhorar muito a eficácia do efeito terapêutico de produtos farmacêuticos pela produção de biodisponibilidade de drogas, estabilidade sérica e farmacocinética mais favoráveis¹⁶. De acordo com a literatura, as formulações baseadas em nanopartículas proporcionam melhor penetração e permitem a libertação lenta e controlada dos compostos ativos nos locais-alvo^{17,18,19}.

Em resumo, altas áreas de superfície das NPs e, conseqüentemente, maiores concentrações no local alvo são os fatores mais eficazes no comportamento antimicrobiano quando comparados com seus equivalentes convencionais^{20,21}

São vários os tipos de NPs que têm sido estudadas, tendo em conta a sua composição. Na pesquisa realizada para a elaboração deste trabalho, as NPs mais utilizadas nos estudos na desinfecção endodôntica pertencem essencialmente a 3 grupos: as orgânicas ou poliméricas, inorgânicas e bioativas não orgânicas.

II. OBJETIVO

Esta revisão sistemática integrativa tem como objetivo revisar e comparar as principais nanopartículas utilizadas na desinfecção endodôntica bem como a sua eficácia antimicrobiana, partindo da hipótese de que é expectável uma boa eficácia antimicrobiana das nanopartículas utilizadas na desinfecção endodôntica.

III. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa eletrónica na base de dados de publicações científicas *PUBMED* usando as combinações dos seguintes termos científicos, com conetor booleano AND: "*Nanoparticles AND antimicrobial AND endodontics*"; "*Nanoparticles AND endodontics disinfection*"; "*Nanoparticles AND root canal disinfection*".

Os critérios de inclusão usados para a pesquisa envolveram estudos "*in vivo*" e "*in vitro*", selecionado como limite temporal publicações de até 10 anos, compreendidos entre 2011 e 2021 na língua inglesa. Ao total de artigos foram removidos os duplicados usando o "*Mendeley citation manager*". Para a seleção de artigos foi feita uma avaliação preliminar ao título e "*abstract*" de forma a comprovar se os artigos iam ao encontro do estudo em questão. Relativamente aos critérios de exclusão, foram eliminados os artigos cuja a informação sobre o protocolo ou material e métodos utilizados era inadequada, bem como aqueles que saíam do âmbito do objetivo de estudo.

Os artigos selecionados foram lidos e avaliados de forma individual tendo em conta o objetivo deste estudo. Na seleção dos artigos para esta revisão foi dada relevância ao nome dos autores, ao ano de publicação, o tipo de estudo, o objetivo, as nanopartículas utilizadas e a eficácia antimicrobiana apresentada.

IV.RESULTADOS

A pesquisa literária identificou um total de 312 artigos na base de dados eletrônica de publicações científicas *PubMed* como ilustra o esquema da figura 1. Após a remoção de duplicados, obtivemos 202 artigos, dos quais 176 foram selecionados após a leitura do título. Foram excluídos 91 artigos após leitura do título e "abstract". Aos restantes 85 artigos, depois de uma leitura completa, 59 foram excluídos por não se enquadrarem considerando o objetivo do presente estudo. Deste modo foram selecionados 26 artigos para a realização desta revisão.

Dos 26 artigos selecionados, 4 artigos falam de NPs orgânicas ou poliméricas (15%)²²⁻²⁵, 19 artigos falam de NPs inorgânicas (73%)²⁶⁻⁴⁴, essencialmente de metal²⁶⁻³⁹ e à base de óxido de metal⁴⁰⁻⁴⁴ e 3 artigos falam sobre as NPs bioativas não orgânicas (12%)⁴⁵⁻⁴⁷.

Os principais resultados dos estudos avaliados são descritos da seguinte forma:

- O microrganismo mais utilizado nos artigos selecionados nesta revisão sistemática integrativa é o *Enterococcus faecalis*²²⁻⁴⁷.
- Entre as diferentes NPs estudadas verificou-se uma prevalência de artigos que avaliaram a ação antimicrobiana contra *E. faecalis*, nos quais foi possível observar que essas NPs são eficazes no que diz respeito ao seu efeito antimicrobiano²²⁻⁴⁷.
- As nanopartículas de quitosano (CSNPs) possuem não apenas capacidade antibiofilme contra *E. faecalis*, mas também um efeito imunomodulador em macrófagos, ao contrário dos produtos químicos convencionais²²
- A combinação de irrigação dos canais radiculares com nanopartículas de quitosano (CSNPs) seguida de irradiação de laser de diodo é eficaz na eliminação de *E. faecalis* do SCR²³.
- A distribuição de irrigantes antibacterianos de nanopartículas de etilenoglicol-b-ácido láctico (PLGA) por toda a matriz dentinária carregadas com diglocunato de CHX, utilizando o sistema de nanopartículas de três camadas (TNP), uma abordagem inovadora para prolongar a ação antimicrobiana da CHX por meio de encapsulamento do fármaco em NPs de PLGA, pode ser uma alternativa eficaz para melhorar a desinfecção do canal radicular²⁴.

- As NPs de própolis demonstraram a mesma eficácia quando comparadas com o NaOCl a 6% e CHX a 2% na redução de biofilmes de *E. faecalis* nos túbulos dentinários do canal radicular²⁵.
- De todos os artigos selecionados, a maior prevalência de NPs dizem respeito às nanopartículas de prata (AgNPs). Nestes estudos foi testada a eficácia antibacteriana das AgNPs em diferentes agentes patogênicos, mas maioritariamente contra *E. faecalis* demonstrando eficácia antibacteriana²⁶⁻³⁹.
- Soluções de AgNPs protegidas por líquido iônico com carga positiva tiveram excelente atividade antibacteriana contra *E. faecalis* em concentrações muito mais baixas em comparação com o NaOCl e a clorhexidina (CHX) e exibiram citocompatibilidade mais alta²⁶.
- A solução combinada CHX-AgNP exibiu maior eficácia em comparação com essas soluções usadas separadamente. O efeito antimicrobiano da CHX-AgNP, foi mais eficaz contra a *C. albicans*, quando comparada com outros microrganismos²⁷.
- A terapia fotodinâmica convencional (PDT) com fotossensibilizador verde de indocianina (ICG), um laser de diodo (DL) de 810 nm e AgNPs tem potencial para ser usado como um coadjuvante para a desinfecção do SCR³¹.
- Tanto AgNPs individualmente ou em conjunto com a irradiação com laser Nd: YAG demonstraram serem igualmente eficazes contra *E. faecalis*³².
- AgNPs revestidas com poli (álcool vinílico) (AgNPs-PVA) e farnesol (FAR) apresentaram baixa citotoxicidade e genotoxicidade³³.
- As AgNPs têm efeito supressor no crescimento de *E. faecalis* ao afetar as vias relacionadas ao processamento de informações ambientais, incluindo transporte de membrana e transdução de sinal e metabolismo nas células deste microrganismo³⁴.
- A aplicação de gel de AgNP a 0,02% como medicamento intracanal resultou na interrupção significativa da estrutura do biofilme de *E. faecalis* e na morte de bactérias residentes na estrutura do biofilme³⁵.
- Nenhuma toxicidade "in vitro" foi observada na avaliação de citotoxicidade da CHX-AgNP³⁶.

- Tanto a combinação de AgNPs & Nd: YAG como a combinação de nanopartículas de ouro (AuNPs) & Nd: YAG, utilizadas como desinfetantes dos canais radiculares, são eficazes no que diz respeito aos seus efeitos antimicrobiano contra *E. faecalis*³⁷.
- AgNPs & Nd: YAG apresentou maior eficácia antimicrobiana, contra os *Streptococcus mutans*, os *Enterococcus faecalis* e os *Porphyromonas gingivalis*, em comparação com AuNPs & Nd: YAG³⁸.
- A solução de AgNPs a 1% e a solução de nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) a 26% foram capazes de reduzir o biofilme de *E. faecalis* do SCR, de forma semelhante à solução de CHX a 2% e a solução de NaOCl a 5%⁴⁰.
- As NPs de óxido de ferro (IONPs) em junção com quitosano e clorhexidina (IONPs-CS-CHX) mostrou efeitos semelhantes à CHX em células planctônicas de *C. glabrata* e *E. faecalis*⁴².
- A desinfecção dos SCR com nanopartículas óxido de ferro (IONPs) com atividade semelhante à peroxidase para aumentar a atividade antibacteriana nas superfícies do canal radicular e nos túbulos dentinários demonstraram eficácia no tratamento endodôntico⁴³.
- As soluções aquosas de nanopartículas de óxido de magnésio (MgONPs) representam atividade antimicrobiana promissora tanto "in vitro" quanto "ex vivo" com toxicidade mínima⁴⁴.
- As nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa de prata (Ag-MCSNs) modeladas podem ser desenvolvidas num novo desinfetante intracanal para desinfecção dos SCR devido à sua capacidade antibacteriana e baixa citotoxicidade⁴⁵.
- Ag/Zn-MCSNs têm boa atividade antibiofilme, sendo possível atingir um equilíbrio adequado entre a atividade antibacteriana e a citotoxicidade ajustando a proporção de Ag e Zn⁴⁶.
- A infiltração de nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs) no sistema de canal radicular pode fornecer uma abordagem potencial para a aplicação adicional de antimicrobianos encapsulados pelas MSNs⁴⁷.

V. DISCUSSÃO

1. Nanopartículas

A nanotecnologia tornou-se um dos centros da atenção ao longo dos últimos anos. O componente fundamental da nanotecnologia são as nanopartículas. As NPs são partículas entre 1 e 100 nanómetros de tamanho e são compostas de carbono, metal, óxidos de metal ou matéria orgânica¹⁵. As nanopartículas exibem propriedades físicas, químicas e biológicas únicas em nanoescala em comparação com suas respectivas partículas em escalas superiores. Isto deve-se a uma área de superfície relativamente maior para o volume, aumento da estabilidade ou reatividade em um processo químico e aumento da resistência mecânica¹⁶⁻¹⁹. Essas propriedades das NPs levaram ao seu uso em diversas aplicações.

Segundo Ibrahimc *et al.* podemos classificar as nanopartículas em três categorias de acordo com sua natureza, nanopartículas orgânicas ou poliméricas, nanopartículas inorgânicas, das quais pertencem as nanopartículas de metal e as nanopartículas à base de óxido de metal e as nanopartículas bioativas não orgânicas⁴⁸.

As nanopartículas orgânicas definem-se como sendo biodegradáveis e não tóxicas. Já as nanopartículas inorgânicas, descrevem-se por não apresentarem carbono na sua constituição, podendo ser classificadas em NPs à base de metais e NPs à base de óxido metálico. As primeiras, à base de metais, caracterizam-se por serem sintetizadas a partir de metais, através de processos destrutivos ou construtivos. Apesar da maioria dos metais poderem ser transformados em NPs, o alumínio, o ouro, a prata, o ferro e o cobalto, são alguns dos mais utilizados; as segundas, as nanopartículas à base de óxido metálico, são sintetizadas com o propósito de melhorar as propriedades dos metais que as originaram. Através da oxidação dos metais é possível assistir-se a um aumento da reatividade e eficácia das NPs formadas⁴⁹.

No que diz respeito à forma as NPs podem ser esféricas, cilíndricas, tubulares, cónicas, com núcleo oco, espirais, planas, ou irregulares e diferem de 1 nm a 100 nm em tamanho. A superfície pode ser uniforme ou irregular com variações da superfície⁵⁰.

No que diz respeito aos benefícios, as NPs como agentes antibacterianos utilizam vários mecanismos de ação diferentes dos mecanismos antimicrobianos de outros tratamentos convencionais⁵¹.

Assim sendo as NPs podem apresentar diversos tipos de mecanismo de ação, tais como: interação eletrostática levando à ruptura da membrana celular, homeostase de íons metálicos, produção de espécies reativas de oxigênio, disfunção de proteínas e enzimas e genotoxicidade e inibição da transdução do sinal⁵²⁻⁵³.

No que diz respeito à interação eletrostática que leva à ruptura da membrana celular, à medida que as cargas positiva e negativa atraem-se, as NPs com carga positiva reagem com a superfície carregada negativamente dos microrganismos, levando ao seu acúmulo de NPs na superfície da célula bacteriana. As NPs carregados positivamente são ligadas à membrana celular, levando ao comprometimento da estrutura da parede celular, o que leva a um aumento na permeabilidade da célula, permitindo a entrada de mais e mais NPs nas bactérias, causando vazamento do conteúdo celular. As NPs, ao se ligarem aos mesossomas, afetam a respiração, a divisão e também a replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA)⁵²⁻⁵³.

Enquanto que, quando o mecanismo de ação envolve a homeostase de íons metálicos, as funções metabólicas são medidas, as quais são amplamente dependentes da homeostasia do íon metálico presente no microrganismo. Um dano irreversível que causa diminuição de crescimento ou morte do microrganismo é causado por excesso de NPs de metal, que interrompem esta função importante⁵²⁻⁵³.

Por sua vez, quando o mecanismo de ação é a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), as NPs ganham acesso à membrana celular do microrganismo e causam a libertação de ROS, um stresse oxidativo ocorre na célula que inicia um ataque ao microrganismo. Devido a este ataque, a respiração e a produção de ATP são diminuídas, o que causa ruptura da membrana celular. A formação de ROS por um óxido de metal ocorre por ciclo redox ativo e pelo grupo funcional pró-oxidante na interface de NPs óxido de metal⁵²⁻⁵³.

Por outro lado, quando o mecanismo de ação envolve a disfunção de proteínas e enzimas, as NPs causam a formação de carbonilas que são ligadas por natureza a proteínas, catalisando o processo oxidativo da cadeia de aminoácidos, resultando na inativação de várias enzimas, a degradação da proteína e interrupção da atividade catalítica⁵²⁻⁵³.

Quando o mecanismo de ação envolve a genotoxicidade e inibição da transdução de sinal, devido às suas propriedades elétricas, as NPs interagem com as moléculas de ácido nucleico

levando a uma influência negativa no processo de replicação do DNA cromossômico e plasmídeo que resulta na inibição da transdução de sinal⁵²⁻⁵³.

2. Aplicação das nanopartículas na irrigação endodôntica

A limpeza e desinfecção completa do SCRs são requisitos fundamentais para o sucesso do tratamento endodôntico. Os irrigantes endodônticos têm um papel importante na otimização do preparo do canal radicular, que é essencialmente um processo químico-mecânico⁵⁻¹².

Os mecanismos básicos que permitem que os patógenos endodônticos resistam aos irrigantes endodônticos comumente usados, como o NaOCl, estão associados à matriz polimérica extracelular, taxa de crescimento bacteriano, disponibilidade de nutrientes e capacidade de adotar um fenótipo resistente. A matriz polimérica extracelular pode desempenhar um papel importante no aumento da resistência do biofilme endodôntico contra irrigantes do canal radicular. Entre os fatores que contribuem para essa resistência estão: a capacidade da matriz polimérica extracelular para facilitar a adesão da estrutura do biofilme à superfície do dente e fornecer estabilidade mecânica ao biofilme⁴⁸.

A solução irrigante ideal a ser utilizada em tratamentos endodônticos deveria apresentar um amplo espectro antimicrobiano, ser biocompatível com os tecidos periapicais, ter capacidade de eliminar tecido necrótico, de inativar endotoxinas e de eliminar a “*smear layer*” resultante da instrumentação. Contudo, atualmente, apesar de se encontrarem propostos diversos agentes bactericidas e bacteriostáticos para este propósito, tais como o NaOCl, a CHX e o ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA), ainda não se encontra disponível nenhum capaz de reunir, individualmente, todas estas características, sendo necessário aplicar combinações de irrigantes na tentativa de obter sucesso no tratamento⁶⁻¹².

O hipoclorito de sódio é o material convencional que contém a maioria das propriedades ideais de um irrigante sendo o mais usado regularmente. O NaOCl dissolve o tecido orgânico e também causa a oxidação e hidrólise das proteínas celulares. No entanto a citotoxicidade e complicações devido à extrusão acidental além do foramen apical do dente é uma grande preocupação. Para além disso, as complexidades anatômicas, zonas dos túbulos dentinários

inacessíveis aos irrigantes convencionais, composição da dentina e factores microbiológicos inerentes são alguns dos factores que podem comprometer a eficácia do tratamento endodôntico^{8,11,12}.

Tendo em vista as limitações dos irrigantes convencionais e a fim de as superar, as NPs foram introduzidas no desenvolvimento de novos materiais de irrigação, sendo proposto o uso de NPs para desinfetar o sistema de canais radiculares²²⁻⁴⁷.

As NPs exibem maior atividade antibacteriana como resultado da sua natureza policatiónica/polianiónica com maior área de superfície e densidade de carga, resultando em maior grau de interação com a célula bacteriana. A resistência das bactérias do biofilme foi também atribuída à barreira protetora fornecida pela matriz polimérica extracelular (EPM). Portanto, os agentes que possuem a capacidade de interromper o EPM, tais como as NPs, permitem uma melhor penetração dos agentes antibacterianos na estrutura do biofilme e proporcionar uma eliminação bacteriana significativa.

Várias NPs ganharam popularidade como agentes antimicrobianos tendo em vista os resultados de seu amplo espectro de atividade, biocompatibilidade e baixa toxicidade. Estudos recentes têm sido desenvolvidos no uso de materiais nanoparticulados para desinfetar SCRs^{22-47, 54}.

3. Classificação de Nanopartículas usadas na Endodontia

As NPs utilizadas na desinfecção endodôntica pertencem essencialmente a 3 categorias de acordo com a sua natureza: nanopartículas orgânicas ou poliméricas, nanopartículas inorgânicas, das quais fazem parte as nanopartículas de metal e as nanopartículas à base de óxidos de metal e nanopartículas bioativas não orgânicas⁴⁸.

3.1. Nanopartículas orgânicas ou poliméricas

As nanopartículas poliméricas (NPPs) definem-se como sendo biodegradáveis e não-tóxicas e têm sido utilizadas para o transporte de fármacos e/ou biomoléculas. De acordo com a literatura, de uma forma geral as NPs utilizadas têm dimensões entre 10 a 1000 nm e possuem várias morfologias, tais como nanoesferas, nanocápsulas, nanomicelas, nanolipossomas, nanofármacos, etc⁵⁵.

3.1.1 Quitosano

As nanopartículas de quitosano (CSNPs) são formadas por partículas de quitosano (poly[1,4],-b-D-glucopyrano- samine), um biopolímero catiónico não tóxico, que possui propriedades antibacterianas, biocompatibilidade e baixos níveis de citotoxicidade, podendo ser aplicadas sobre biofilmes bacterianos e na cicatrização de lesões^{55,56}. As CSNPs possuem características interessantes para aplicação clínica futura, tais como: cor (branca), custo, disponibilidade e facilidade de modificação⁵⁷.

Hussein *et al*/ desenvolveram um modelo de canal radicular organotípico infectado com *E. faecalis* para entender a interação do biofilme bacteriano com macrófagos e estudar o efeito terapêutico de CSNPs bioativas em macrófagos. Nos resultados deste estudo foi destacado a eficácia do antibiofilme do CSNPs bioativas projetado para o tratamento de bactérias do biofilme do canal radicular, bem como a alteração da resposta pró-inflamatória de macrófagos. Portanto, as CSNPs possuem não apenas capacidade de antibiofilme, mas também um efeito imunomodulador em macrófagos, ao contrário dos produtos químicos convencionais. Isso poderia modular potencialmente a inflamação periapical que promoveria a cura no tratamento endodôntico²².

Também Roshdy *et al*/avaliaram o efeito antibacteriano das CSNPs, utilizadas na irrigação dos canais radiculares inoculados com *Enterococcus faecalis* com e sem ativação a laser, como uma nova alternativa ao NaOCl. Demonstraram que no grupo I, em que a desinfecção foi realizada apenas com as soluções irrigantes (Soro fisiológico, NaOCl 2,5%, CSNPs), NaOCl a 2,5% foi tão eficaz quanto o CSNPs na erradicação e significativamente mais eficaz do que a solução salina ($p = 0,008$) na erradicação de *E. faecalis*. No Grupo II, em que a desinfecção foi feita com os mesmos irrigantes, seguido de laser de diodo (980 nm) com saída de 2 W por 5 x 5s, o NaOCl a 2,5% ou o CSNP em combinação com a irradiação com laser de diodo mostraram um efeito similarmente alto na erradicação bacteriana. Assim sendo, uma terapia combinada, construída em irrigação seguida de irradiação com laser de diodo, pode ser utilizada como uma modalidade de tratamento eficaz para eliminar *E. faecalis* dos sistemas de canais radiculares²³.

3.1.2 PLGA (etilenoglicol-b-ácido láctico)

Quiram *et al*/ no seu estudo exploraram o uso de um novo sistema de entrega de drogas com nanopartículas de três camadas (TNP) encapsuladas de digluconato de clorohexidina. O digluconato de clorohexidina foi encapsulado dentro das TNPs poliméricas auto-montadas. Estas foram automontadas por meio de emulsão de água em óleo de PLGA, um copolímero di-bloco, com um segmento hidrofílico e outro hidrofóbico. As TNPs resultantes foram caracterizados físico-quimicamente e a sua eficácia antimicrobiana foi avaliada contra *Enterococcus faecalis*. O interior hidrofílico das TNPs aprisionou com sucesso o digluconato de clorohexidina. As TNPs resultantes tinham tamanho de partícula variando de 140–295 nm, com eficiência de encapsulação adequada e inibição de bactérias mantida ao longo de 21 dias. A distribuição de irrigantes antibacterianos por toda a matriz dentinária, empregando o sistema TNP, pode ser uma alternativa eficaz para melhorar a desinfecção do canal radicular²⁴.

3.1.3 Própolis

A própolis, um produto natural, também testada como irrigante endodôntico recentemente, tem se mostrado eficaz contra *E. faecalis*^{57,58}, sendo o seu efeito antibacteriano atribuído à sua composição química⁵⁹. A própolis crua é composta por óleos aromáticos e resinas vegetais dependendo de sua origem botânica e épocas de colheita⁶⁰. Devido à sua alta diversidade na composição química, a própolis possui uma grande variação nas propriedades biológicas e farmacêuticas⁶¹.

Parolia "*et al.*" determinaram o efeito antibacteriano das nanopartículas de própolis, como irrigante endodôntico contra biofilme de *E. faecalis*. 200 dentes humanos extraídos foram seccionados para obter 6 mm do terço médio da raiz. O canal radicular foi aumentado para um diâmetro interno de 0,9 mm. Os espécimes foram inoculados com *E. faecalis* por 21 dias. O mesmo efeito antibacteriano de NPs de própolis foi avaliado em pacientes com falha no tratamento do canal radicular. Como resultado obtiveram que as NPs de própolis foram tão eficazes quanto o NaOCl a 6% e a CHX a 2% na redução do biofilme de *E. faecalis*²⁵.

3.2 Nanopartículas inorgânicas

As NPs inorgânicas descrevem-se por não apresentarem carbono na sua constituição, sendo as NPs metálicas e as NPs à base de óxidos metálicos as principais representantes deste grupo.

3.2.1 Nanopartículas de metal

As NPs de metal são sintetizadas a partir de metais em tamanhos nanométricos por métodos construtivos ou destrutivos. Quase todos os metais podem ser sintetizados nas suas NPs. Os metais comumente usados para a síntese de NPs são prata, zinco, alumínio, cádmio, cobalto, cobre, ouro, ferro e chumbo⁶².

3.2.1.1 Prata e Ouro

As nanopartículas de prata (AgNPs) consistem em nano estruturas formadas a partir de íons de prata. Quando as AgNPs surgiram, elas demonstraram uma potente propriedade antiinflamatória e antimicrobiana, apresentando interações especiais com bactérias e fungos. Com isso tornaram-se muito populares sendo utilizadas em diversas aplicações médicas⁶³.

Neste contexto, soluções de AgNPs são consideradas potenciais irrigantes endodônticos, uma vez que, devido à grande relação área-volume, o efeito antimicrobiano das AgNPs é muito maior que a sua forma sólida⁶⁴. As AgNPs têm a capacidade de se ligar à parte carregada negativamente da membrana celular bacteriana, perturbando suas funções como permeabilidade e respiração, causando vazamento do conteúdo citoplasmático e, eventualmente, ruptura da célula bacteriana. Como resultado, as AgNPs infiltram-se dentro do conteúdo citoplasmático e interagem com proteínas contendo enxofre e fósforo, como DNA e ácido ribonucleico (RNA), causando mais danos à célula bacteriana. Além disso, as AgNPs libertam íons de prata quando em contato com um meio aquoso, perturbando ainda mais as funções bacterianas^{65,66}.

As AgNPs, foram as NPs mais estudada nos últimos 10 anos como irrigante endodôntico, a fim de avaliar o seu efeito antibacteriano contra uma variedade de microrganismos, mas

principalmente contra *E. faecalis*, presente em praticamente todos os artigos selecionados para este estudo, demonstrando ser eficaz no uso como irrigante endodôntico^{26-29, 31-37}, exceto no artigo de Rodrigues *et al*, onde foi avaliada a ação antimicrobiana das AgNPs comparativamente com o NaOCl e a CHX contra *E. faecalis*, em que o resultado obtido revelou que as AgNPs, não são tão eficazes contra *E. Faecalis* em comparação com os irrigantes convencionais. Sugerindo que o NaOCl é mais apropriado porque é eficaz em romper o biofilme e na eliminação de bactérias dos biofilmes dos túbulos dentinários³⁰.

Para além disso, outros fatores e formas de utilização foram abordados nos estudos selecionados, tais como no artigo de Abbaszadegan *et al* em que sintetizaram e caracterizaram as AgNPs carregados positivamente revestidos por diferentes líquidos iônicos, imidazólio (Im) e piridínio (Py), com diferentes comprimentos de cadeia de alquil. Avaliaram a atividade antimicrobiana dessas NPs contra *Enterococcus faecalis* em comparação com o NaOCl e a CHX e compararam a citocompatibilidade dessas soluções contra fibroblastos de camundong. Como resultado o Py melhorou a eficácia antibacteriana de AgNPs em comparação com Im, no entanto, teve um efeito negativo na citocompatibilidade²⁶.

Por outro lado, Charannya *et al* estudaram a eficácia de AgNPs, gluconato de CHX a 2% e a combinação de duas soluções contra *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida albicans*, revelando que a combinação CHX-AgNP exibiu maior eficácia em comparação quando essas soluções são usadas isoladamente. Entre os três organismos testados, mostraram maior eficácia contra *C. albicans*²⁷.

Halkai *et al* avaliaram a eficácia antibacteriana de AgNPs biossintetizadas contra *Enterococcus faecalis*. Como resultado obtiveram que as AgNPs biossintetizadas emergem como novos agentes antimicrobianos para desinfecção endodôntica apresentando eficácia antibacteriana contra a maioria dos patogenos endodônticos resistentes, principalmente contra *E. faecalis*²⁸.

Ioannidis *et al* examinaram a eficácia antimicrobiana das AgNPs sintetizadas em uma matriz aquosa de óxido de grafeno (GO) (Ag-GO), com diferentes métodos de distribuição de irrigantes para melhorar a desinfecção dos SCRs, usando um novo modelo de dente "ex vivo" infetado e conclui-se que é possível alcançar a morte e interrupção do biofilme de diversos microrganismos, tais como: *Actinomyces radicidentis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis* e *Enterococcus faecalis* com o uso de AgNPs e Ag-GO como irrigantes²⁹.

Afkhami *et al*/compararam a eficácia de cinco grupos, o grupo 1 constituído por DL a 810nm, o grupo 2 constituído por AgNPs, o grupo 3 por ICG e DL a 810nm, o grupo 4 por AgNPs, ICG e DL e o grupo 5 constituído pelo NaOCl a 2,5%, para diminuir o *E. faecalis* dos SCR. Conclui-se que a junção das AgNps com ICG e DL tem potencial para ser usado como um coadjuvante para a desinfecção do SCR. Por outro lado as AgNPs 100ppm e o NaOCl a 2,5%, ambos isoladamente, demonstram eficácia semelhante. Em contrapartida a utilização de DL com ICG não apresentou atividade antibacteriana³¹.

Por outro lado, Ambalavanan *et al* avaliaram o efeito bactericida de AgNPs e AgNPs em combinação com laser Nd-YAG contra *E. faecalis*. Como resultado observaram que tanto as AgNPs individualmente como em conjunto com laser Nd: YAG são ambos eficazes contra *E. faecalis*³².

Com objetivo semelhante Kushwaha *et al* também avaliaram o efeito bactericida das AgNPs, e das NPs de ouro AuNPs com e sem laser Nd:YAG e concluíram que a maior redução nas UFCs foi observada com a combinação do grupo de lasers AgNPs & Nd: YAG, demonstrando ter potencial para ser usado como desinfetante do SCR³⁷.

Chávez *et al* avaliaram a citotoxicidade, genotoxicidade e atividade antibacteriana de AgNPs-PVA e FAR. Conclui-se que AgNPs-PVA e FAR apresentaram baixa citotoxicidade e genotoxicidade, e apresentam potencial para uso como protocolo final de irrigação endodôntica³³.

Embora se tenha obtido resultados promissores, as crescentes preocupações com a toxicidade celular induzida pelas NPs e seus efeitos em tecidos viáveis precisam ser avaliados antes de sua incorporação como irrigante endodôntico de rotina³³.

Hou *et al* investigaram o efeito das AgNPs no crescimento bacteriano e mudanças no transcriptoma de *E. faecalis* usando tecnologia de sequenciamento de RNA. Como resultado observou-se que as AgNPs inibiram significativamente o crescimento de *E. faecalis*, prolongando a fase de latência de uma maneira dependente da dose. O dados deste artigo indicaram mudanças no transcriptoma de *E. faecalis* após o tratamento com AgNPs, proporcionando assim um mecanismo para apoiar a aplicação de AgNPs para desinfecção de *E. faecalis* durante e após a terapia de canal radicular³⁴.

Wu *et al* avaliaram o efeito das AgNPs numa concentração de 0,1% como uma solução irrigante endodôntica e como um gel em duas concentrações diferentes (0,02% e 0,1%)

contra biofilme *E. faecalis*. A solução irrigante não causou nenhuma mudança significativa na estrutura do biofilme de *E. faecalis*. No entanto, o uso de AgNPs em forma de gel com concentração de 0,02% teve a capacidade de desorganizar a integridade estrutural do biofilme de *E. faecalis* mais do que o gel de AgNPs 0,01% e, portanto diminuiu o número de bactérias viáveis³⁵.

Zheng *et al* projectaram e avaliaram um novo desinfetante intracanal baseado na incorporação do monooleato de glicerol (GMO) e cristais líquidos liotrópicos (LLC) com CHX e AgNPs e obtiveram como resultado que o precursor LLC foi capaz de penetrar profundamente nos minúsculos canais radiculares dos ramos colaterais. A transformação da LLC em canais radiculares ao entrar em contato com a água proporcionou desinfecção de longa duração contra bactérias multirresistentes para evitar a reinfecção endodôntica e consultas de acompanhamento. A baixa viscosidade do precursor apresentou excelente injetabilidade e fluidez. O precursor LLC contendo CHX-AgNP exibiu um efeito de esterilização excelente e sustentado em *E. faecalis* por mais de um mês, com uma taxa de inativação bacteriana de $\geq 98,5\%$, ultrapassando desta forma o requisito clínico mínimo (7 dias). Além disso, nenhuma toxicidade "*in vitro*" foi observada na avaliação de citotoxicidade. O precursor LLC contendo CHX-Ag-NP provou ser um desinfetante intracanal promissor neste estudo³⁶.

3.2.1.2 Platina

No estudo de Itohiya *et al* investigaram o potencial funcional das nanopartículas platina (PtNPs) para decompor a matéria orgânica e a atividade antibacteriana contra bactérias da cavidade oral, considerando importantes indicadores do potencial de aplicação das PtNPs na Medicina Dentária. Demonstraram que as PtNPs reagiram com bactérias relacionadas com os *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis* e *Porphyromonas gingivalis*. Os resultados revelaram que as PtNPs apresentam efeitos antibacterianos nas bactérias indicadas acima e potencial proteolítico para decompor proteínas e lipopolissacarídeos (LPS), um fator inflamatório associado à doença periodontal. Portanto, o uso e aplicação de PtNPs no tratamento periodontal e endodôntico é considerado promissor³⁸.

3.2.1.3 Bismuto

O bismuto (Bi) é um metal diamagnético, cristalino e frágil, normalmente encontrado como sulfeto de bismuto, óxido de bismuto e carbonato de bismuto. Estudos têm mostrado que os derivados do bismuto e suas formas nanoparticuladas inibem o crescimento da *Helicobacter pylori*, alterando o ciclo de Krebs, aminoácidos e metabolismo de nucleotídeos. Além disso, foi relatado que as nanopartículas de bismuto (BiNPs) exibiram atividade antibacteriana e antifúngica em concentrações inferiores a 1mM e 2mM, respectivamente³⁹. Uma investigação dos efeitos das BiNPs como irrigante endodôntico feita por Azad *et al* demonstrou que as BiNPs têm eficácia no combate do *E. faecalis*, na inibição da formação de biofilme dos *Streptococcus mutans* e maior atividade antibacteriana em comparação com a clorhexidina³⁹.

3.2.2 À base de óxidos metálicos.

As Nps à base de óxido de metal são sintetizadas para modificar as propriedades de suas respectivas nanopartículas à base de metal, por exemplo, nanopartículas de ferro oxida instantaneamente em óxido de ferro (Fe_2O_3) na presença de oxigênio à temperatura ambiente que aumenta sua reatividade em relação às nanopartículas de ferro. Nanopartículas de óxido metálico são sintetizadas principalmente devido à sua reatividade e eficiência aumentadas. Os comumente sintetizados são óxido de alumínio, óxido de cério, óxido de ferro, magnetita, dióxido de silício, óxido de titânio e óxido de zinco. Essas NPs possuem propriedades excepcionais quando comparadas às suas contrapartes metálicas⁶⁷.

3.2.2.1 Óxido de Zinco e Prata

Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) são formadas por nanoparticulados metálicos, conhecidos por causarem peroxidação lipídica pelos ROS, como superóxido (O_2^-) e radicais hidroxila (OH). O contato, direto ou indireto, das ZnONPs com a bactéria podem causar danos à membrana, devido à toxicidade dos ROS. As ZnONPs são também partículas que apresentam atividade antibacteriana, com ação tanto contra bactérias gram-positivas,

como contra bactérias gram-negativas, e atividade antifúngica. Além disso, possuem vantagens como biocompatibilidade, custo-benefício e disponibilidade⁶⁷.

De Almeida *et al*/ fizeram uma comparação entre (ZnONPs), (AgNPs) e irrigantes endodônticos convencionais, nomeadamente NaOCl, e obtiveram como resultado que todas as soluções testadas mostraram eficácia superior em comparação com solução salina 0,85% ($P < 0,05$). No geral, a CHX a 2% apresentou a ação mais eficaz contra o biofilme de *E. faecalis*, seguido pelo NaOCl a 5%, AgNPs a 1%, ZnONPs a 26% e NaOCl a 1%. Em conclusão as AgNPs a 1% e as ZnONPs a 26% foram capazes de reduzir o biofilme de *E. faecalis* em canais radiculares, de forma semelhante aos irrigantes endodônticos convencionais⁴⁰.

Samiei *et al*/compararam as propriedades antibacterianas do polímero ácido lático-co-ácido glicólico (PLGA) contendo nanopartículas de ZnO, Ag e ZnO / Ag com as de NaOCl a 2,5% em canais radiculares contaminados com *E. faecalis*. No que diz respeito aos resultados, as contagens máximas e mínimas de UFC foram observadas nos grupos controlo e NaOCl, respectivamente. Nos grupos de polímeros, as contagens máximas e mínimas de UFC foram observadas nos grupos Ag e ZnO / Ag, respectivamente. Conclui-se que a solução de NaOCl foi mais eficaz do que o copolímero contendo NPs e de todas as NPs testadas, as nanopartículas de ZnO / Ag exibiram a maior atividade antibacteriana⁴¹.

3.2.2.2 Óxido de Ferro

Recentemente, nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) biocompatíveis (Fe_3O_4) mostraram ter propriedades antibiofilme potentes sem efeitos deletérios nos tecidos orais "*in vivo*". Essas NPs possuem uma atividade semelhante à peroxidase intrínseca, que os permite catalisar o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) para gerar radicais livres de uma maneira dependente do potencial hidrogeniônico (pH). H_2O_2 é um desinfetante comumente usado que exibe atividade antibacteriana por meio da geração de radicais livres, mas o processo é lento com efeitos antibiofilme limitados quando usado sozinho. Nanocatalisadores de óxido de ferro podem potencializar a eficácia antibiofilme de H_2O_2 ⁶⁸.

Nesse sentido Bukhari *et al*/ testaram uma nova tecnologia de desinfecção usando IONPs biomiméticas com atividade semelhante a peroxidase para aumentar a atividade antibacteriana nas superfícies do canal radicular e nos túbulos dentinários. Como resultado

a ativação IONP de H₂O₂ eliminou significativamente maior quantidade *E. faecalis* presente nas superfícies do canal e em diferentes profundidades dos túbulos dentinários quando comparada com todos os outros grupos experimentais. Os resultados revelaram o potencial de explorar nanocatalisadores com atividade enzimática como uma alternativa potente para o tratamento de infecções endodônticas, uma vez que a flexibilidade da química do óxido de ferro permite a produção de novas formas e tamanhos de NPs que podem melhorar ainda mais a atividade catalítica (possivelmente com menor concentração de H₂O₂) com maior penetração nos túbulos dentinários⁴³.

Araujo *et al*/avaliaram os efeitos antimicrobianos e antibiofilme das IONPs revestidas com quitosano (CS) e carregadas com CHX a 31,2, 78 e 156 µg/ml em *C. glabrata* e *E. faecalis*, bem como seu efeito citotóxico em fibroblastos murinos. Como resultado a CHX melhorou o efeito antibiofilme e reduziu a citotoxicidade (em baixas concentrações) quando conjugada com IONPs revestidos com CS. Esta nova formulação coloidal tem potencial como um agente antimicrobiano alternativo à CHX pura para o controle de doenças orais relacionadas ao biofilme, como as infecções endodônticas⁴².

3.2.2.3 Óxido de Magnésio

As nanopartículas de óxido de magnésio (MgONPs) apresentam atividade antibacteriana eficazes contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, uma vez que desorganizam a membrana celular levando ao vazamento de conteúdo intracelular e, eventualmente, morte celular⁶⁹.

Um estudo conduzido por Monzavi *et al*/que teve como objetivo investigar a eficiência antimicrobiana “*in vitro*” e “*ex vivo*” de solução aquosa de nanopartículas de óxido de magnésio (MgONPs) frente a patógenos endodônticos, tais como *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* e *C. albicans*. Observaram como resultado que comparado ao NaOCl a 5,25%, as MgONPs a 5 mg/L exibem eficiência de longo prazo significativa na eliminação de *E. faecalis* do SCRs, tanto “*in vitro*” quanto “*ex vivo*” com toxicidade mínima⁴⁴. Após mais investigações, o MgONPs pode vir a ser considerado um novo irrigante de canais radiculares.

3.3 Nanopartículas bioativas não orgânicas

3.3.1 Silicato de cálcio mesoporosa

O estudo de Fan *et al* avaliaram os efeitos antibacterianos da nanopartícula adsorvida e modelada em nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa (MCSNs). Foi examinada a capacidade dessas duas versões de MCSNs em inibir a colonização de *E. faecalis* por meio de adesão e infiltração de superfícies de dentina. No que diz respeito aos resultados, o teste antibacteriano contra *E. faecalis* planctônico, as Ag-MCSNs mostraram efeitos antibacterianos significativamente melhores quando comparado com MCSNs ($P < 0,05$). As Ag-MCSNs agregaram-se na superfície dentinária das paredes do canal radicular e infiltraram-se nos túbulos dentinários após a ativação do ultrassom, inibindo significativamente a aderência e colonização de *E. faecalis* na dentina ($P < 0,05$). As Ag-MCSNs com nanopartícula modeladas mostraram citotoxicidade muito menor do que Ag-MCSNs com nanopartícula adsorvida ($P < 0,05$). Foi possível concluir que Ag-MCSNs modeladas podem ser desenvolvidas como um novo desinfetante intra-canal para desinfecção do SCR devido à sua capacidade antibacteriana e baixa citotoxicidade, e como dispositivos de liberação controlada para outras moléculas bioativas para produzir biomateriais multifuncionais⁴⁵.

Em relação ao estudo de Leng *et al* foi analisada a atividade do antibiofilme e os mecanismos da prata (Ag) e zinco (Zn) (Ag / Zn-MCSNs) com diferentes percentagens de Ag e Zn. Nos resultados observou-se que os Ag / Zn-MCSNs libertam Ag⁺ e destroem as membranas celulares para destruir as bactérias. Os MCSNs contendo Ag apresentaram atividade antibacteriana contra biofilmes de *E. faecalis* em diferentes graus, podendo aderir às superfícies dentinárias para obter um efeito antibacteriano contínuo. Zn-MCSNs pode promover ligeiramente a proliferação celular. Concluíram que Ag / Zn-MCSNs têm boa atividade antibiofilme, sendo possível atingir um equilíbrio apropriado entre a atividade antibacteriana e a citotoxicidade ajustando a proporção de Ag e Zn. Espera-se que Ag / Zn-MCSNs seja um novo tipo de desinfetante para o canal radicular⁴⁶.

3.3.2 Sílica mesoporosa

Estas NPs apresentam excelente biocompatibilidade e grande área superficial com baixos níveis de toxicidade e densidade. Um estudo realizado por Li *et al*, com o objetivo de investigar pela primeira vez o perfil de infiltração das nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs), marcadas com fluorescência (RITC-NPs), nos túbulos dentinários de dentes permanentes extraídos, preparados por diferentes abordagens de irrigação, forneceram a evidência de que as RITC-NPs permitem acumular-se no canal radicular e selar efetivamente os túbulos dentinários, enquanto aqueles com diâmetro menor de 100 nm podem infiltrar-se melhor na dentina através dos túbulos dentinários. O EDTA pode remover com eficiência a camada de esfregaço e expor muito o túbulo dentinário nas paredes do canal radicular, aumentando assim a infiltração de RITC-NPs no SRC. Os resultados atuais sobre a infiltração das MSNs no SCR fornecem uma abordagem potencial para o desenvolvimento de antimicrobianos encapsulados pelas MSNs⁴⁷.

VI. CONCLUSÃO

A grande variedade de nanopartículas disponíveis fornecem várias opções para o seu uso na irrigação endodôntica. A Nanotecnologia assume-se como uma área bastante promissora com aplicação em diversas vertentes, das quais se destaca a Medicina e, mais especificamente, a Medicina Dentária.

A pesquisa endodôntica atual está focada na avaliação das propriedades antimicrobianas de algumas nanopartículas como novos agentes contra patógenos endodônticos, encontrando fortes evidências na literatura científica.

É perceptível que a aplicação de nanopartículas aos irrigantes convencionais, resultem inúmeros benefícios que poderão contribuir para a melhoria da taxa de sucesso destes tratamentos, conduzindo, conseqüentemente, a prognósticos mais favoráveis.

Como foi possível constatar, estas partículas contribuem para a eliminação de microrganismos persistentes cuja permanência nos canais é, em muitas vezes, responsável pelo fracasso das intervenções endodônticas.

Para além disso, as nanopartículas melhoram a eficácia do efeito terapêutico de produtos farmacêuticos pela produção de biodisponibilidade de drogas, estabilidade sérica, farmacocinética mais favorável, melhor penetração e permitem a libertação lenta e controlada dos compostos ativos nos locais-alvo, sendo estes os fatores mais eficazes no comportamento antimicrobiano quando comparados com seus equivalentes convencionais.

Deste modo, os estudos disponíveis mostram ser promissor o uso de diferentes tipos de nanopartículas como irrigantes antimicrobianos, especialmente contra patógenos endodônticos persistentes, como *E. faecalis*.

Embora pareça que algumas das desvantagens dos irrigantes dos canais radiculares tradicionais possam ser superadas pelo uso de nanopartículas, mais estudos "in vitro" e "in vivo" são necessários para avaliar a biocompatibilidade, segurança, custo, facilidade de uso, protocolos e quais nanopartículas são mais adequadas, sendo ainda uma área de investigação futura.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ng L, Mann V, Rahbaran S, Lewsey J, Gulabivala K, et al. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature—Part 2. Influence of clinical factors. *International endodontic journal*, 2008, 41.1: 6-31.
2. Haapasalo M, Shen Y, Wang Z, Gao Y. Irrigation in endodontics. *British dental journal*, 2014, 216.6: 299-303.
3. Zakaria N, Takeshita T, Shibata Y, Maeda H, Wada N, Akamine A, Yamashita Y. Microbial community in persistent apical periodontitis: a 16S rRNA gene clone library analysis, *International endodontic journal*, 2015, 48.8: 717-728.
4. Ricucci D, Loghin S, Siqueira Jr F. Exuberant biofilm infection in a lateral canal as the cause of short-term endodontic treatment failure: report of a case, *Journal of Endodontics*, 2013, 39.5: 712-718.
5. Luddin N, Ahmed H. The antibacterial activity of sodium hypochlorite and chlorhexidine against *Enterococcus faecalis*: A review on agar diffusion and direct contact methods. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2013, 16.1: 9.
6. Rossi-Fedele G, Dođramacı J, Guastalli R. Antagonistic Interactions between Sodium Hypochlorite, Chlorhexidine, EDTA, and Citric Acid. *Journal of endodontics*, 2012, 38.4: 426-431.
7. Macedo R, Robinson J, Verhaagen B, Walmsley A, Versluis M, Cooper P, et al. A novel methodology providing insights into removal of biofilm-mimicking hydrogel from lateral morphological features of the root canal during irrigation procedures. *International Endodontic Journal*, 2014, 47.11: 1040-1051.
8. Gu S, Kim R, Ling J, Choi K, Pashley H, Tay R. Review of contemporary irrigant agitation techniques and devices. *Journal of endodontics*, 2009, 35.6: 791-804.
9. Gonçalves S, Rodrigues C, Andrade Junior V, Soares R. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigant solutions for root canal disinfection: A systematic review of clinical trials. *Journal of endodontics*, 2016, 42.4: 527-532.
10. Mohammadi Z. Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *International Dental Journal* 2008; 58, 329-341.
11. Pashley L, Birdsong L, Bowman K, Pashley H. Cytotoxic effects of NaOCl on vital tissue. *Journal of endodontics*, 1985, 11.12: 525-528.
12. Kerbl M, DeVilliers P, Litaker M, Eleazer D. Physical effects of sodium hypochlorite on bone: an ex vivo study. *Journal of endodontics*, 2012, 38.3: 357-359.
13. Varise G, Estrela C, Guedes F, Sousa-Neto D, Pécora D. Detection of organochlorine compounds formed during the contact of sodium hypochlorite with dentin and dental pulp. *Brazilian dental journal*, 2014, 25: 109-116.

14. Ioannidis K, Niazi S, Deb S, Mannocci F, Smith D, Turner C. Quantification by SIFT-MS of volatile compounds produced by the action of sodium hypochlorite on a model system of infected root canal content. *Plos one*, 2018, 13.9: e0198649.
15. Bassegoda A, Ivanova K, Ramon E, Tzanov T. Strategies to prevent the occurrence of resistance against antibiotics by advanced materials. *Applied microbiology and biotechnology*, 102(5), 2075-2089.
16. Dizaj M, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, Zarrintan H, Adibkia K. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles, *Materials Science and Engineering: C*, 2014, 44: 278-284.
17. Moghimi M, Hunter C, Murray C. Nanomedicine: current status and future prospects, *The FASEB journal*, 2005, 19.3: 311-330.
18. Lotfipour F, Abdollahi S, Jelvehgari M, Valizadeh H, Hassan M, Milani M. Study of antimicrobial effects of vancomycin loaded PLGA nanoparticles against enterococcus clinical isolates, *Drug research*, 2014, 64.07: 348-352
19. Hallaj-Nezhadi S, Valizadeh H, Baradaran B, Dobakhti F, Lotfipour F. Preparation and characterization of gelatin nanoparticles containing pDNA encoding IL-12 and their expression in CT-26 carcinoma cells, *Future Oncology*, 2013, 9.8: 1195-1206.
20. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomater Res.* 2020 Dec 4;24(1):21. doi: 10.1186/s40824-020-00198-z. PMID: 33292702; PMCID: PMC7716480.
21. Yamamoto O, Hotta M, Sawai J, Sasamoto T, Kojima H, Influence of power characteristic of ZnO on antibacterial activity—effect of specific surface area, *Journal of the Ceramic Society of Japan*, 1998, 106.1238: 1007-1011.
22. Hussein H, Kishen A. Antibiofilm and Immune Response of Engineered Bioactive Nanoparticles for Endodontic Disinfection. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9.3: 730.
23. Roshdy N, Kataia M, Helmy N. A. Assessment of antibacterial activity of 2.5% NaOCl, chitosan nano-particles against *Enterococcus faecalis* contaminating root canals with and without diode laser irradiation: an in vitro study. *Acta Odontologica Scandinavica*, 2019, 77.1: 39-43.
24. Quiram G, Montagner F, Palmer L, Stefan C, Washington E, Rodrigues C. Novel Chlorhexidine-Loaded Polymeric Nanoparticles for Root Canal Treatment. *Journal of functional biomaterials*, 2018, 9.2: 29.
25. Parolia A, Kumar H, Ramamurthy S, Madheswaran T, Davamani F, Pichika R, et al. Effect of Propolis Nanoparticles against *Enterococcus faecalis* Biofilm in the Root Canal. *Molecules*, 2021, 26.3: 715.
26. Abbaszadegan A, Gholami A, Abbaszadegan S, Aleyasin S, Ghahramani Y, Dorostkar S, Hemmateenejad B, Ghasemi Y, Sharghi H. The Effects of Different Ionic Liquid

- Coatings and the Length of Alkyl Chain on Antimicrobial and Cytotoxic Properties of Silver Nanoparticles. *Iranian endodontic journal*, 2017, 12.4: 481.
27. Charannya S, Duraivel D, Padminee K, Poorni S, Nishanthine C, Srinivasan R. Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Silver Nanoparticles and 2% Chlorhexidine Gluconate When Used Alone and in Combination Assessed Using Agar Diffusion Method: An In vitro Study. *Contemporary clinical dentistry*, 2018, 9.Suppl 2: S204.
 28. Halkai R, Mudda A, Shivanna V, Rathod V, Halkai R. Evaluation of Antibacterial Efficacy of Fungal-Derived Silver Nanoparticles against *Enterococcus faecalis*. *Contemporary clinical dentistry*, 2018, 9.1: 45.
 29. Ioannidis K, Niazi S, Mylonas P, Mannocci F, Deb S. The synthesis of nano silver-graphene oxide system and its efficacy against endodontic biofilms using a novel tooth model. *Dental Materials : Official Publication of the Academy of Dental Materials*, 2019, 35.11: 1614-1629.
 30. Rodrigues T, de Andrade B, de Vasconcelos M, Midená Z, Pereira C, Kuga C, et al. Antibacterial properties of silver nanoparticles as a root canal irrigant against *Enterococcus faecalis* biofilm and infected dentinal tubules. *International Endodontic Journal*, 2018, 51.8: 901-911.
 31. 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. *Journal of endodontics*, 2017, 43.2: 279-282.
 32. Ambalavanan N, Kavitha M, Jayakumar S, Raj A Nataraj S. Comparative Evaluation of Bactericidal Effect of Silver Nanoparticle in Combination with Nd-YAG Laser against *Enterococcus faecalis*: An In Vitro Study. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 2020, 21.10: 1141-1145.
 33. Chávez-Andrade M, Tanomaru-Filho M, Rodrigues M, Gomes-Cornélio L, Faria G, Bernardi B, Guerreiro-Tanomaru M. Cytotoxicity, genotoxicity and antibacterial activity of poly(vinyl alcohol)-coated silver nanoparticles and farnesol as irrigating solutions. *Archives of oral biology*, 2017, 84: 89-93.
 34. Hou X, Fu H, Han Y, Xue Y, Li C. Analysis of Transcriptome in *Enterococcus faecalis* Treated with Silver Nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 2020, 20.2: 1046-1055.
 35. Wu D, Fan W, Kishen A, Gutmann L, Fan B. Evaluation of the antibacterial efficacy of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* biofilm. *Journal of endodontics*, 2014, 40.2: 285-290
 36. Zheng T, Huang X, Chen J, Feng D, Mei L, Huang Y, et al. A liquid crystalline precursor incorporating chlorhexidine acetate and silver nanoparticles for root canal disinfection. *Biomaterials science*, 2018, 6.3: 596-603

37. Kushwaha V, Yadav K, Tikku P, Chandra A, Verma P, Gupta P, Shakya K. Comparative evaluation of antibacterial effect of nanoparticles and lasers against Endodontic Microbiota: An in vitro study. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 2018, 10.12: e1155
38. Itohiya H, Matsushima Y, Shirakawa S, Kajiyama S, Yashima A, Nagano T, et al. Organic resolution function and effects of platinum nanoparticles on bacteria and organic matter. *PloS one*, 2019, 14.9: e0222634.
39. Azad A, Rostamifar S, Modaresi F, Bazrafkan A, Rezaie Z. Assessment of the Antibacterial Effects of Bismuth Nanoparticles against *Enterococcus faecalis*. *BioMed Research International*, 2020, e5465439
40. de Almeida J, Cechella C, Bernardi V, Pimenta A, Felipe T. Effectiveness of nanoparticles solutions and conventional endodontic irrigants against *Enterococcus faecalis* biofilm. *Indian Journal of Dental Research*, 2018, 29.3: 347.
41. Samiei M, Ghasemi N, Divband B, Balaei E, Divband A. Antibacterial efficacy of polymer containing nanoparticles in comparison with sodium hypochlorite in infected root canals. *Minerva stomatologica*, 2015, 64.6: 275-281.
42. Araujo C, da Silva G, Paião I, Magario W, Frasnelli T, Oliveira P, et al. Antimicrobial, antibiofilm and cytotoxic effects of a colloidal nanocarrier composed by chitosan-coated iron oxide nanoparticles loaded with chlorhexidine. *Journal of Dentistry*, 2020, 101: 103453.
43. Bukhari S, Kim D, Liu Y, Karabucak B, Koo H. Novel Endodontic Disinfection Approach Using Catalytic Nanoparticles. *Journal of endodontics*, 2018, 44.5: 806-812.
44. Monzavi A, Eshraghi S, Hashemian R, Heravi F. In vitro and ex vivo antimicrobial efficacy of nano-MgO in the elimination of endodontic pathogens. *Clinical oral investigations*, 2015, 19.2: 349-356.
45. Fan W, Wu D, Tay R, Ma T, Wu Y, Fan B. Effects of adsorbed and templated nanosilver in mesoporous calcium-silicate nanoparticles on inhibition of bacteria colonization of dentin. *International journal of nanomedicine*, 2014, 9: 5217.
46. Leng D, Li Y, Zhu J, Liang R, Zhang C, Zhou Y, et al. The Antibiofilm Activity and Mechanism of Nanosilver- and Nanozinc-Incorporated Mesoporous Calcium-Silicate Nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 2020, 15: 3921.
47. Li X, Li X, Wang S, Leung F, Zhang C, Jin L. Infiltration and Profiles of Mesoporous Silica Nanoparticles in Dentinal Tubules. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018, 4.4: 1428-1436.
48. Ibrahim O, Moodley S, Petrik L, Patel N. Use of antibacterial nanoparticles in Endodontics. *South African Dental Journal*, 2017, 72.3: 105-112.
49. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. Nanoparticle technology and its implications in endodontics: A review. *Biomaterials Research*, 2020, 24.1: 1-8.

50. Cho J, Holback H, Liu C, Abouelmagd A, Park J, Yeo Y. Nanoparticle characterization: state of the art, challenges, and emerging technologies. *Molecular pharmaceutics*, 2013, 10.6: 2093-2110.
51. Kim H, Lee K, Cha G, Kim W, Kang C, Kang S. Preparation and characterization of the antibacterial Cu nanoparticle formed on the surface of SiO₂ nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2006, 110.49: 24923-24928
52. Wang D, Lin Z, Wang T, Yao Z, Qin M, Zheng S, et al. Where does the toxicity of metal oxide nanoparticles come from: the nanoparticles, the ions, or a combination of both?. *Journal of hazardous materials*, 2016, 308: 328-334.
53. Bhushan J, Maini C. Nanoparticles: a promising novel adjunct for dentistry. *Indian Journal of Dental Sciences*, 2019, 11.3: 167.
54. Shrestha A, Shi Z, Neoh G, Kishen A. Nanoparticulates for antibiofilm treatment and effect of aging on its antibacterial activity. *Journal of endodontics*, 2010, 36.6: 1030-1035.
55. Shrestha A, Fong W, Khoo C, Kishen A. Delivery of antibacterial nanoparticles into dentinal tubules using high-intensity focused ultrasound. *Journal of endodontics*, 2009, 35.7: 1028-1033.
56. Shrestha A, Kishen A. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *Journal of endodontics*, 2016, 42.10: 1417-1426.
57. Valera C, da Rosa A, Maekawa E, de Oliveira D, Carvalho A, Koga Y, et al. Action of propolis and medications against *Escherichia coli* and endotoxin in root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2010, 110.4: e70-e74.
58. Kayaoglu G, Omurlu H, Akca G, Gurel M, Gencay O, Sorkun K, et al. Antibacterial activity of Propolis versus conventional endodontic disinfectants against *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules. *Journal of endodontics*, 2011, 37.3: 376-381.
59. Park K, Alencar M, Aguiar L. Botanical Origin and Chemical Composition of Brazilian Propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002, 50.9: 2502-2506.
60. El-Guendouz S, Aazza S, Lyoussi B, Bankova V, Lourenço J, Rosa Costa, A, et al. Impact of biohybrid magnetite nanoparticles and Moroccan propolis on adherence of methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 2016, 21.9: 1208.
61. El-Guendouz S, Aazza S, Lyoussi B, Antunes M, Faleiro M, Miguel M. Anti-acetylcholinesterase, antidiabetic, anti-inflammatory, antityrosinase and antixanthine oxidase activities of Moroccan propolis. *International Journal of Food Science & Technology*, 2016, 51.8: 1762-1773.

62. Salavati-niasari M, Davar F, Mir N. Synthesis and characterization of metallic copper nanoparticles via thermal decomposition. *Polyhedron*, 2008, 27.17: 3514-3518
63. Jadhav R, Bhide S, Prasad B, Kunchiraman B, Shimpi J, Nandhini U. Silver nanoparticles: a new perspective in endodontic therapy. *IIOABJ*, 2016, 7.6: 77-81.
64. Alabdulmohsen Z, Saad A. Antibacterial effect of silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis*. *Saudi Endodontic Journal*, 2017, 7.1: 29.
65. Abbasi E, Milani M, Fekri Aval S, et al. Silver nanoparticles: synthesis methods, bio-applications and properties. *Critical Reviews in Microbiology*, 2014:1-8.
66. Prabhu S, Poulouse E. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International nano letters*, 2012, 2.1: 1-10.
67. Bhaviripudi S, Mile E, Iii S, Zare A, Dresselhaus M, Belcher A, Kong J CVD Synthesis of Single-Walled Carbon Nanotubes from Gold Nanoparticle Catalysts. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129.6: 1516-1517.
68. Gao L, Liu Y, Kim D, et al. Nanocatalysts promote *Streptococcus mutans* biofilm matrix degradation and enhance bacterial killing to suppress dental caries in vivo. *Biomaterials*, 2016, 101: 272-284.
69. Jin T, He Y. Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens. *Journal of Nanoparticle Research*, 2011, 13.12: 6877-6885.

ANEXOS:

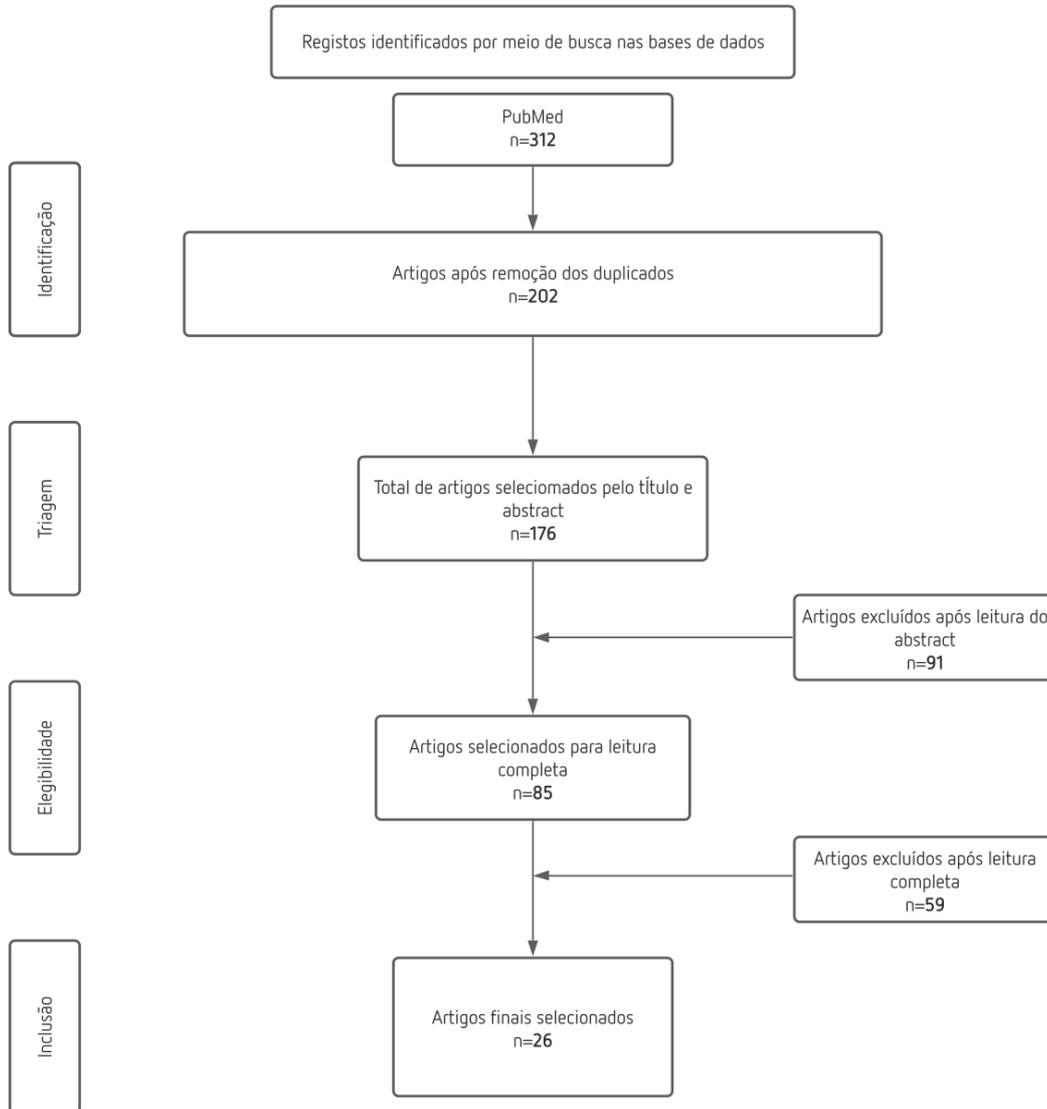


FIGURA 1. ESQUEMA DE PESQUISA UTILIZADO PARA ESTE ESTUDO

TABELA 1. RESUMO DOS ACHADOS OBTIDOS NOS ARTIGOS QUE AVALIARAM O USO DE NANOPARTÍCULAS E A SUA INCORPORAÇÃO AOS MATERIAIS IRRIGANTES ENDODÔNTICO

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microorganismo testado	Resultados
Hussein <i>et al.</i> (2020) ²²	Desenvolver um modelo de canal radicular organotípico infectado para entender a interação do biofilme bacteriano com macrófagos e estudar o efeito terapêutico das CSNPs bioativas em macrófagos.	Nanopartículas de quitosano bioativas (CSNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	As CSNPs possuem não apenas capacidade antibiofilme, mas também um efeito imunomodulador sobre macrófagos, ao contrário dos produtos químicos convencionais.
Roshdy <i>et al.</i> (2019) ²³	Avaliar o efeito antibacteriano do uso irrigantes de canais radiculares de CSNPs como uma nova alternativa ao NaOCl para desinfecção de canais radiculares inoculados com <i>Enterococcus faecalis</i> , com e sem ativação a laser.	Nanopartículas de quitosano (CSNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Uma terapia combinada consistindo de irrigação seguida de irradiação de laser de diodo pode ser utilizada como uma modalidade de tratamento eficaz para a eliminação do <i>E. faecalis</i> dos SCRs.
Quiram <i>et al.</i> (2018) ²⁴	Melhorar as propriedades físico-químicas das nanopartículas de PLGA (etilenoglicol-b-ácido láctico) por meio da automontagem de um sistema de nanopartículas de três camadas (TNPs) que foram carregadas com CHX-digluconato.	Nanopartículas de PLGA (etilenoglicol-b-ácido láctico)	<i>Enterococcus faecalis</i>	O interior hidrofílico das TNPs aprisionou com sucesso o digluconato de clorhexidina. A distribuição de irrigantes antibacterianos por toda a matriz dentinária, empregando o sistema TNP, pode ser uma alternativa eficaz para melhorar a desinfecção do canal radicular.

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microrganismo testado	Resultados
Parolia <i>et al.</i> (2021) ²⁵	Avaliar o efeito antibacteriano das nanopartículas de própolis como irrigantes endodôntico contra o biofilme de <i>E. faecalis</i> em túbulos dentinários do canal radicular em profundidades de 200 e 400 µm e compará-las com diferentes irrigantes endodônticos.	Nanopartículas de própolis (PNs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	NPs de própolis (PN300) foi tão eficaz quanto o NaOCl a 6% e a CHX a 2% na redução de biofilmes de <i>E. faecalis</i> .
Abbaszadegan <i>et al.</i> (2017) ²⁶	Síntetizar AgNPs carregadas positivamente por líquidos iônicos, Im e Py, com diferentes comprimentos de cadeia alquil (C ₁₂ and C ₁₈) e avaliar o potencial antibacteriana e citocompatibilidade, dessas variações de soluções de nanopartícula, contra o <i>E. faecalis</i> em células de fibroblasto de camundongo em comparação com o NaOCl e a CHX.	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	O tipo de revestimento líquido iônico e o comprimento da cadeia alquímica podem impactar a bioatividade das AgNPs. Soluções de AgNPs protegidas por líquido iônico com carga positiva tiveram excelente atividade antibacteriana contra o <i>E. faecalis</i> em concentrações muito mais baixas em comparação com o NaOCl e a CHX e exibiram citocompatibilidade mais alta.
Charannya <i>et al.</i> (2018) ²⁷	Avaliar a eficácia das AgNPs, gluconato de CHX a 2% e a combinação de duas soluções contra patógenos endodônticos.	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> .	A solução combinada CHX-AgNPs exibiu a maior eficácia em comparação com essas soluções usadas isoladamente. A maior eficácia antibacteriana entre os três organismos testados foi contra a <i>C. albicans</i> .

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microrganismo testado	Resultados
Halkai <i>et al.</i> (2018) ²⁸	Avaliar a eficácia antibacteriana das AgNPs biossintetizadas, contra <i>Enterococcus faecalis</i> .	Nanopartículas de prata biossintetizada (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	AgNPs biossintetizadas exibem atividade antibacteriana eficaz contra o <i>E. faecalis</i> e, portanto, podem ser usadas como irrigantes de canal radicular ou medicamento intracanal para desinfecção do SCRs.
Ioannidis <i>et al.</i> (2019) ²⁹	Examinar a eficácia antimicrobiana das AgNPs sintetizadas em uma matriz aquosa de óxido de grafeno (GO) (Ag-GO), com diferentes métodos de distribuição de irrigantes para melhorar o regime de desinfecção, usando um novo modelo de dente infetado "ex vivo".	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Propionibacterium acnes</i> ; <i>Actinomyces radidentis</i> ; <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Streptococcus mitis</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i>	A capacidade de destruição microbiana e de interrupção do biofilme da Ag-GO foi alcançada com sucesso. O NaOCl a 2,5% apresentou eficácia antimicrobiana superior em todos os locais de amostragem e verificou-se que o terceiro canal lateral médio da raiz foi a área do ponto de amostragem menos afetada. A ativação ultrassônica aumentou seletivamente a morte microbiana e a interrupção do biofilme de Ag-GO nos canais laterais.
Rodrigues <i>et al.</i> (2018) ³⁰	Avaliar a ação antimicrobiana de um irrigante contendo AgNPs em veículo aquoso, NaOCl e CHX contra biofilme de <i>E. faecalis</i> e túbulos dentinários infetados.	Nanopartículas de prata em veículo aquoso (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	O irrigante de AgNPs não foi tão eficaz contra o <i>E. faecalis</i> em comparação com as soluções comumente usadas no tratamento de canal radicular. O NaOCl é apropriado como irrigante porque foi eficaz em romper biofilme e em eliminar as bactérias nos túbulos dentinários.
Afkhami <i>et al.</i> (2017) ³¹	Comparar a eficácia das AgNPs, um DL de 810 nm, com o uso de ICG e PDT modificado com o uso de AgNPs para a desinfecção de canais radiculares inoculados com <i>Enterococcus faecalis</i> .	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i> .	A junção de DL com ICG e AgNPs tem potencial para ser usado como coadjuvante para a desinfecção dos SCRs.

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microrganismo testado	Resultados
Ambalavanan <i>et al.</i> (2020) ³²	Avaliar o efeito bactericida das AgNPs e laser Nd-YAG em combinação com as AgNPs contra o <i>Enterococcus faecalis</i> .	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i> .	AgNPs individualmente e em conjunto com a irradiação com laser Nd-YAG são eficazes contra o <i>E. faecalis</i> .
Chávez-Andrade <i>et al.</i> (2017) ³³	Avaliar a citotoxicidade, genotoxicidade e atividade antibacteriana das AgNPs revestidas com poli (álcool vinílico) (AgNPs-PVA) e farnesol (FAR).	Nanopartículas de prata revestidas com poli (álcool vinílico) (AgNPs-PVA) e farnesol (FAR)	<i>Enterococcus faecalis</i>	AgNPs-PVA e FAR apresentaram baixa citotoxicidade e genotoxicidade, e apresentam potencial para uso na irrigação endodôntica.
Hou <i>et al.</i> (2020) ³⁴	Investigar o efeito das AgNPs no crescimento bacteriano e mudanças no transcriptoma de <i>E. faecalis</i> usando tecnologia de sequenciamento de RNA.	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Confirmou-se o efeito supressor das AgNPs no crescimento de <i>E. faecalis</i> e identificou-se pelo menos 100 genes que foram expressos diferencialmente em <i>E. faecalis</i> após o tratamento.
Wu <i>et al.</i> (2014) ³⁵	Avaliar a eficácia antibacteriana das AgNPs como irrigante ou medicamento intracanal contra biofilmes de <i>Enterococcus faecalis</i> formados na dentina radicular.	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	O uso de AgNPs como irrigante não altera a estrutura do biofilme. AgNPs a 0,02% em forma de gel pode interromper a integridade estrutural do biofilme.
Zheng <i>et al.</i> (2018) ³⁶	Projetar e avaliar um novo desinfetante intracanal baseado na incorporação do precursor monooleato de glicerol (GMO), LLC com CHX e AgNPs	Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	O precursor LLC contendo CHX-AgNPs exibiu um efeito de esterilização excelente e sustentado em <i>E. faecalis</i> por mais de um mês com uma taxa de inativação bacteriana de $\geq 98,5\%$. Nenhuma toxicidade "in vitro" foi observada na avaliação de citotoxicidade. CHX-AgNPs é um desinfetante intracanal promissor.

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microorganismo testado	Resultados
Kushwaha <i>et al.</i> (2018) ³⁷	Avaliar a eficácia antimicrobiana das AgNPs AuNPs com e sem irradiação com laser Nd: YAG (L) contra o <i>E. faecalis</i> inoculado experimentalmente em dentina radicular humana infetada.	Nanopartículas de prata (AgNPs); Nanopartículas de ouro (AuNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	A maior redução nas UFCs do <i>E. faecalis</i> foi observada com a combinação do grupo de lasers AgNPs & Nd: YAG. As AgNPs em combinação com a irradiação com laser Nd: YAG tem potencial para ser usado como desinfetante de canal radicular.
Itohiya <i>et al.</i> (2019) ³⁸	Investigar o potencial funcional das PtNPs para decompor a matéria orgânica e a atividade antibacteriana contra bactérias da cavidade oral.	Nanopartículas de platina (PtNPs)	<i>Streptococcus mutans</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	Demonstraram que as PtNPs medeiam os efeitos antibacterianos relacionados a cáries, lesões endodônticas e doenças periodontais. As PtNPs também exibem potencial funcional para decompor proteínas e forte eficácia contra LPS.
Azad <i>et al.</i> (2020) ³⁹	Investigar o efeito das BiNPs em <i>E. faecalis</i> , como um fator etiológico em infecções recorrentes do canal radicular.	Nanopartículas de bismuto (BiNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Streptococcus mutans</i>	As BiNPs podem ser uma alternativa interessante para combater o <i>E. faecalis</i> , inibir a formação de biofilme de <i>Streptococcus mutans</i> e apresenta maior atividade antibacteriana em comparação com a CHX.
De Almeida <i>et al.</i> (2018) ⁴⁰	Avaliar a eficácia de soluções experimentais contendo ZnONPs, AgNPs e irrigantes endodônticos convencionais contra o biofilme de <i>Enterococcus faecalis</i> no SRCs.	Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs); Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	A CHX a 2% apresentou a ação mais eficaz contra o biofilme de <i>E. faecalis</i> , seguido por NaOCl a 5%, AgNp a 1%, ZnONp a 26% e NaOCl a 1%. As AgNPs a 1% e as ZnONp a 26% foram eficazes contra o biofilme de <i>E. faecalis</i> de forma semelhante aos irrigantes endodônticos convencionais.

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microrganismo testado	Resultados
Samiei <i>et al.</i> (2020) ⁴¹	Comparar as propriedades antibacterianas do polímero PLGA contendo nanopartículas de ZnO, Ag e ZnO / Ag com NaOCl a 2,5% em canais radiculares contaminados com <i>E. faecalis</i> .	Nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs); Nanopartículas de prata (AgNPs)	<i>Enterococcus faecalis</i> .	O NaOCl foi mais eficaz do que o copolímero contendo nanopartículas e de todas as NPs testadas as ZnONPs/Ag exibiram a maior atividade antibacteriana.
Araujo <i>et al.</i> (2020) ⁴²	Avaliar os efeitos antimicrobianos e antibiofilme das IONPs-CS-CHX contra a <i>Candida glabrata</i> e o <i>E. faecalis</i> , bem como testar o seu efeito citotóxico em fibroblastos murinos.	Nanopartículas de óxido de ferro (IONPs)	<i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Candida glabrata</i> .	CHX-CS-IONPs tem potencial para ser usado no controle de doenças bucais associadas à <i>C. glabrata</i> e aos <i>E. faecalis</i> .
Bukhari <i>et al.</i> (2018) ⁴³	Testar uma nova tecnologia de desinfecção usando as IONPs biomiméticas com atividade semelhante à peroxidase para aumentar a atividade antibacteriana nas superfícies do canal radicular e nos túbulos dentinários.	Nanopartículas de óxido de ferro biomiméticas (IONPs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Relata uma nova abordagem terapêutica potencial para a desinfecção endodôntica usando o conceito de nanocatálise para aumentar a morte bacteriana em todo o túbulo dentinário.
Monzavi <i>et al.</i> (2015) ⁴⁴	Investigar a eficiência antimicrobiana “ <i>in vitro</i> ” e “ <i>ex vivo</i> ” de solução aquosa MgONPs frente a patógenos endodônticos.	Nanopartículas de óxido de magnésio (MgONPs)	<i>Staphylococcus aureus</i> ; <i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Candida albicans</i>	Soluções aquosas de MgONPs representam atividade antimicrobiana promissora tanto “ <i>in vitro</i> ” quanto “ <i>ex vivo</i> ” com toxicidade mínima.

Autor (Ano)	Objetivo do estudo	Nanopartícula estudada	Microrganismo testado	Resultados
Fan <i>et al.</i> (2014) ⁴⁵	Avaliar os efeitos antibacterianos do nanop prata adsorvida e modelada em MCSNs. Especificamente, a capacidade dessas duas versões de MCSNs em inibir a colonização de <i>E. faecalis</i> por meio de adesão e examinar a infiltração de superfícies da dentina.	Nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa (MCSNs) Nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosa incorporadas nanop prata (Ag-MCSNs)	<i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Candida glabrata</i> .	O Ag-MCSNs modelada exibiu efeitos antibacterianos semelhantes contra o <i>E. faecalis</i> na forma planctônica ou colonizada como as Ag-MCSNs adsorvida, mas mostrou citotoxicidade muito menor do que as Ag-MCSN adsorvida.
Leng <i>et al.</i> (2020) ⁴⁶	Analisar a atividade do antibiofilme e os mecanismos da prata (Ag) e zinco (Zn) (Ag/Zn-MCSNs) com diferentes percentagens de Ag e Zn.	Nanopartículas de silicato de cálcio mesoporosas (MCSNs): - De prata (Ag-MCSNs) - De zinco (Zn-MCSNs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	Ag / Zn-MCSNs têm boa atividade antibiofilme, sendo possível atingir um equilíbrio adequado entre a atividade antibacteriana e a citotoxicidade ajustando a proporção de Ag e Zn.
Li <i>et al.</i> (2018) ⁴⁷	Investigar pela primeira vez o perfil de infiltração MSNs marcados com fluorescência (RITC-NPs), nos túbulos dentinários de dentes permanentes extraídos, preparados por diferentes abordagens de irrigação.	Nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNs)	<i>Enterococcus faecalis</i>	As RITC-NPs permitem acumular-se no canal radicular e selar efetivamente os túbulos dentinários, enquanto aqueles com diâmetro menor que 100 nm podem se infiltrar melhor na dentina através dos túbulos dentinários.