

Ação da curcumina em combinação com a terapia fotodinâmica no tratamento endodôntico. Revisão Sistemática.

Sami Mahdaoui

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

Gandra, 29 de julho de 2022



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Sami mahdaoui

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

Ação da curcumina em combinação com a terapia fotodinâmica no tratamento endodôntico. Revisão Sistemática.

Trabalho realizado sob a Orientação de Sónia Ferreira

Declaração de Integridade

Eu, Sami Mahdaoui, 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

A todos os meus familiares pelo o apoio e carinho que me deram durante toda a minha vida.

À minha orientadora Dra. Sónia Ferreira por possibilitar a realização deste estudo. Agradeço pela confiança depositada em mim e pela paciência em me ajudar a desenvolver esta dissertação.



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

RESUMO

Apesar dos avanços tecnológicos da última década, o tratamento endodôntico não consegue eliminar completamente os microrganismos do sistema dos canais radiculares e as bactérias residuais podem, por vezes, levar a reinfeções após o tratamento.

O recurso a compostos naturais como a curcumina e a terapia fotodinâmica podem ser adjuvantes complementares na redução da viabilidade microbiana.

O objetivo deste estudo é o de realizar uma revisão sistemática integrativa para avaliar a atividade antibacteriana da curcumina com recurso à terapia fotodinâmica na desinfecção do sistema de canais radiculares.

Foi realizada uma pesquisa eletrónica na *PUBMED* utilizando uma combinação dos seguintes termos científicos: *Photodynamic therapy, Endodontics, irrigation, Antimicrobial e Curcumin*.

A pesquisa realizada identificou 77 artigos, dos quais 14 foram considerados relevantes para este estudo. Os artigos selecionados forneceram dados sobre os diferentes tipos de fotossensibilizadores e suas propriedades e o tipo de luz: LASER ou LED e a avaliação da atividade antibacteriana.

A curcumina adjuvada pela terapia fotodinâmica mostra uma eficácia antibacteriana que pode permitir a sua utilização no tratamento endodôntico.

PALAVRAS-CHAVE: *photodynamic therapy, endodontics, irrigation, curcumin e antimicrobial*.

ABSTRACT

Despite technological advances in the last decade, endodontic treatment cannot eliminate microorganisms from the root canal system and residual bacteria can sometimes lead to reinfections after treatment. The use of natural compounds such as curcumin and photodynamic therapy can be complementary adjuvants in reducing microbial viability. The aim of this study is to carry out an integrative systematic review to evaluate the antibacterial activity of curcumin using photodynamic therapy in the disinfection of the root canal system. An electronic search was performed on PUBMED using a combination of the following scientific terms: photodynamic therapy, endodontics, irrigation, antimicrobial, and curcumin.

The search identified 77 articles, of which 14 were considered relevant for this study. The selected articles provide data on the different types of photosensitizers and their properties, the resistance to radiation used and type of light: LASER or LED and the evaluation of antibacterial activity.

Curcumin adjuvanted by photodynamic therapy shows an antibacterial efficacy that may allow its use in endodontic treatment.

KEYWORDS: photodynamic therapy, endodontics, irrigation, curcumin and antimicrobial.

Índice Geral

1. Introdução	2
2. Materiais e métodos	3
3. Resultados	5
4. Discussão	13
4.1 Tratamentos endodônticos	13
4.2 Curcumina e Terapia Fotodinamica	14
5. Conclusão	21
6. Bibliografia	22

Índice de Figura

Figura 1. Diagrama sobre a estratégia de busca usada neste trabalho	7
---	---

Índice de tabela

Tabela 1. Dados relevantes adquiridos para o estudo	8
---	---

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

PDT – Terapia fotodinâmica

LPS – Lipopolissacarídeo

PS – Fotossensibilizador

CUR – Curcumina

rGO-CUR – Redução do óxido de grafeno-curcumina

NaOCl – Hipoclorito de sódio

LED – Díodo emissor de luz

FT-IR - Infravermelho de Transformada de Fourier

DLS - Dispersão dinâmica da luz

SEM - Microscópio Eletrónico de Digitalização

MBIC - Concentração Inibitória Mínima de Biofilme

SEM - Microscópio Eletrónico de Digitalização

SSI - Potencial Inibidor Subsignificante

ROS - Oxigénio Residual

PDI - Inativação fotodinâmica

1. Introdução

O tratamento endodôntico tem como principal objetivo a eliminação de bactérias patogênicas e a inativação das suas endotoxinas através da combinação da instrumentação mecânica e da desinfecção química do sistema de canais radiculares (1). O hipoclorito de sódio é a solução de irrigação mais utilizada no tratamento endodôntico devido à sua forte atividade antimicrobiana e à sua capacidade de dissolver a matéria orgânica, contudo, devido à complexidade anatômica do sistema dos canais radiculares e à presença de biofilmes, os microrganismos podem persistir, fazendo deste tratamento um procedimento clínico com uma taxa de sucesso que varia entre os 68 e os 85%. Por conseguinte, é importante investigar novas opções de tratamento para combater as infecções endodônticas(1–3)

Os avanços tecnológicos destacaram a terapia fotodinâmica (PDT) como uma alternativa promissora no tratamento complementar de infecções localizadas, a fim de aumentar a taxa de sucesso dos tratamentos convencionais. Envolve o estímulo de uma substância que é sensível a uma fonte de luz apropriada. Esta substância designada de fotossensibilizador (PS) é então irradiada e ativada por uma luz com um comprimento de onda específico, que combinada com o oxigênio molecular, desencadeia a produção de oxigênio simples, de superóxido e de radicais livres, que são espécies reativas de oxigênio que causam forte citotoxicidade aos microrganismos(4) Isto permite impedir o desenvolvimento de bactérias multirresistentes, e assim, evitar os medicamentos antibacterianos sistêmicos. Um PS ideal deve ser inofensivo e causar apenas toxicidade local quando ativado pela luz. Assim, o sucesso da PDT depende da melhor combinação possível dos seguintes elementos: luz, PS e oxigênio (5,6). A PDT também pode ser designada na literatura de terapia antimicrobiana fotodinâmica ou de inativação fotodinâmica (1,7).

Vários fotossensibilizadores foram estudados, como alguns compostos naturais que são usados no tratamento tradicional de várias doenças. A Curcumina, extraída da Curcuma Longa (Açafrão das Índias) é comumente conhecida pelas suas fortes características anti-inflamatórias, antioxidantes e antibacterianas e tem sido estudada em várias patologias orais(8).

Os efeitos benignos da curcumina foram demonstrados em várias culturas celulares e estudos com animais, e podem ser detetados por um amplo pico de absorção na região dos 300-500nm. Além disso, a curcumina pode tornar-se uma solução económica interessante devido ao seu baixo custo de produção (5).

O objetivo deste estudo é o de realizar uma revisão sistemática integrativa para avaliar a atividade antibacteriana da curcumina com recurso à terapia fotodinâmica na desinfeção do sistema de canais radiculares. Colocou-se a hipótese da Curcumina com recurso à Terapia Fotodinâmica não ter atividade antibacteriana válida.

2. Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica no motor de busca *PubMed* (via National Library of Medicine) de publicações datadas entre os anos 2012 e 2022, definindo um período de 10 anos nos estudos pesquisados. Foram utilizadas as palavras-chave “photodynamic therapy”, “curcumin”, “endodontics”, “antimicrobial” and “irrigation”.

As diferentes combinações feitas para a realização da pesquisa foram: “photodynamic therapy” AND “curcumin” AND “irrigation” OR “endodontics” AND “curcumin” AND “photodynamic therapy” OR “irrigation” AND “curcumin” AND “antimicrobial” OR “endodontics” AND “irrigation” AND “curcumin”. Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos publicados entre 2012 e 2022 que envolvem artigos escritos em inglês, estudos clínicos *in vitro* e *ex vivo* que abordam o tema visado.

Os critérios de exclusão foram: artigos sem resumo, teses e dissertações, revisões sistemáticas, revisões da literatura, artigos com títulos e/ou resumos que não eram relevantes para o tema e artigos cujo idioma não fosse o inglês.

Uma pesquisa avançada na base de dados foi realizada utilizando as diferentes combinações das palavras-chave anteriormente referidas e os artigos duplicados foram removidos pela ferramenta de citação Mendeley. O título e o resumo dos artigos identificados como potencialmente relevantes foram analisados para determinar se cumpriam o objetivo do estudo. Os estudos potencialmente elegíveis que preenchiam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra e avaliados quanto à sua elegibilidade. Uma pesquisa manual na lista de referências dos artigos selecionados também foi levada a cabo. A seguinte informação foi extraída de cada artigo e organizada numa tabela: Autor; Ano de publicação; Tipo de artigo; Objetivo; Materiais e Métodos; Fotossensibilizadores utilizados; Resultados e Conclusão.

3. Resultados

Dos 14 trabalhos selecionados, 2 (14,2%) investigaram os efeitos da terapia fotodinâmica nos tecidos bem como a produção de citocinas, 1 (7,1%) a redução da inflamação induzida por lipopolissacáridos, 8 debruçaram-se sobre (57,1%) a atividade antimicrobiana contra o *Enterococcus faecalis*, 1 (7,1%) mostrou a inativação de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus acidophilus*, 1 (7,1%) a atividade anti biofilme de *Actinomyces naeslundii* e 1 (7,1%) a atividade antimicrobiana contra o *Aggregatibacter actinomycomitans*.

Os principais resultados dos trabalhos selecionados são apresentados no Quadro 1 e brevemente descritos como se segue:

- A terapia fotodinâmica com curcumina não é citotóxica para os fibroblastos em contraste com o hipoclorito de sódio(3).
- A Curcumina e o Azul de metileno reduzem significativamente a inflamação induzida por lipopolissacarídeos(4).
- A curcumina tem um efeito antibacteriano sobre *S. mutans* e *L. acidophilus* quando fotoativada e a determinada concentração(5).
- Os estudos referem uma diminuição significativa das unidades formadoras de colónias, bem como do biofilme do *E. faecalis* quando a curcumina é combinada com a terapia fotodinâmica(1,6,9–11).
- A fotoativação de grupos baseados na curcumina resultou numa maior atividade antimicrobiana contra *Actinomyces naeslundii*, em comparação com grupos não fotoativados. A curcumina pode ser uma alternativa viável às pastas antibióticas(12).
- A maioria dos estudos conclui que a PDT sozinha não possui atividade antibacteriana significativa (1,5,7–9,11,13,14).

Identificação dos estudos através de bases de dados e registros

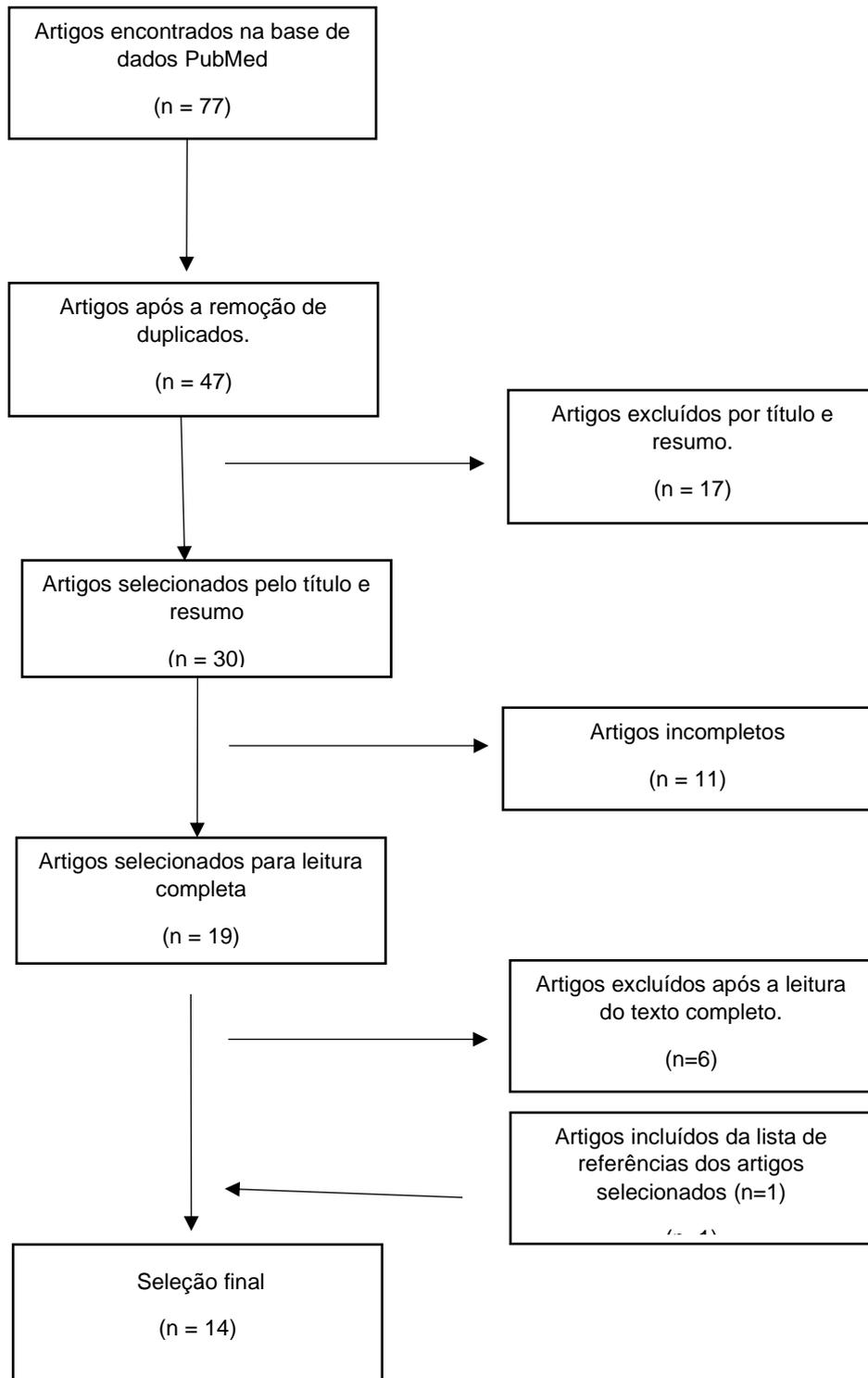


Figura 1. Diagrama sobre a estratégia de busca usada neste trabalho

Tabela 1. Dados relevantes adquiridos para o estudo

Autor/a no	Tipo de artigo	Objetivo	Fotossensibilizador	Estirpes avaliadas	Materiais e métodos	Resultados	Conclusão
Couto A. et al. (2016) (4)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar a eficácia dos diferentes fotossensibilizadores (PSs) utilizados na terapia fotodinâmica (PDT) na inibição dos lipopolissacarídeos (LPS).	-Azul de metileno (MB) -Azul de Toluidina (TBO) -Novo azul de metileno (NMB) -Curcumina (CUR)	<i>E. coli</i>	Foram utilizadas diferentes abordagens para avaliar a interação do LPS com os PSs, tais como a espectrofotometria, teste do lisado amebocitário de Limulus (LAL), ensaios funcionais usando macrófagos de rato e um modelo in vivo de injeção de LPS.	- O LPS diminui a absorção de todos os PS (Indicativo de Interação entre ambos). - O potencial Inflamatório do LPS diminuiu após tratamento prévio com os quatro PS. - In vivo, a pré-Incubação da curcumina com LPS impediu que os animais entrassem em choque séptico dentro do tempo previsto. - O ensaio LAL revelou diferenças significativas nas concentrações de LPS durante a pré-Incubação com os diferente PS.	Todos os PS utilizadas neste trabalho reduziram a inflamação induzida pelo LPS, com um efeito mais marcante observado para o NMB e a curcumina.
Araujo N. et al. 2016 (5)	Ensaio clínico	Avaliar a suscetibilidade do <i>Streptococcus mutans</i> e do <i>Lactobacillus acidophilus</i> à Terapia Fotodinâmica (PDT) quando cultivados simultaneamente em lesões de dentina cariada.	-Curcumina	<i>S. mutans</i> <i>L. acidophilus</i>	G1: L-D- (grupo de controlo) Sem luz e sem medicamentos. G2: L-D+ (grupo de drogas) grupo tratado apenas com curcumina. G3: L+D+1 (grupo PDT 1, intensidade luminosa de 19mW/cm ²) G4: L+D+2 (grupo PDT 2, intensidade luminosa de 47,5 mW/cm ²).	Quantidade inicial de bactérias: 100 000 000 -G1 : 100 000 000 bactérias -G2 : 100 000 000 bactérias Após aPDT: -G3 (30.000.000 bactérias) -G4 (29.000.000 bactérias) Concentrações de curcumina de 5mg/ml. O efeito fototóxico parece estar dependente da concentração de curcumina (quanto mais alta, melhor).	A PDT usando curcumina e luz LED mostrou toxicidade suficiente contra estirpes bacterianas de <i>S. mutans</i> e <i>L. acidophilus</i> .
Mahsa M. et al. 2021 (1)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar o efeito da terapia fotodinâmica (aPDT) com curcumina e riboflavina no <i>E. faecalis</i> de biofilmes com três semanas.	Curcumina Riboflavina	<u><i>E. faecalis</i></u>	- G1: aPDT +curcumina - G2: aPDT + riboflavina - G3: LED - G4: Curcumina - G5: Riboflavina - G6: 5,25% NaOCl - G7: Sem intervenção	G6 -(0 UFC/ml) G1- (190.000 UFC/ml) G2- (215.000 UFC/ml) G4- (350.000 UFC/ml) G5- (400.000 UFC/ml) G3-(615.000 -UFC/ml) G7-1 000 000 UFC/ml Curcumina a 10,2mg/ml	A aPDT com curcumina pode reduzir significativamente o número de colónias de <i>E. faecalis</i> em diferentes terços do canal radicular e pode servir como um método

							complementar ou alternativo.
Roghayeh G. et al. 2020 (7)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar o efeito da desinfecção do óxido reduzido de grafeno-curcumina (rGO-Cur) (fotossensibilizante) combinado com LED em biofilmes ex vivo de <i>E. faecalis</i> em comparação com o hipoclorito de sódio (NaOCl).	-Óxido reduzido de grafeno- curcumina (1000, 750, 500, 250, 125, 62,5, 31,2, 15,6 e 7,8 µg/mL)	<i>E. faecalis</i>	- G1: rGo-Cur - G2: LED - G3: rGo-Cur-PDI - G4: NaOCl 2.5% - G5: Controlo	Concentração inibitória mínima de 250 microgramas/ml para inibir o crescimento de <i>E. faecalis</i> . O LED sozinho não mostrou nenhuma alteração significativa na expressão do gene da virulência e uma atividade anti biofilme insignificante. Também se nota que o rGo-Cur-PDI reduziu efetivamente a expressão dos genes funcionais envolvidos na formação e crescimento dos biofilmes <i>E. faecalis</i> , enquanto o NaOCl não provocou qualquer alteração significativa na expressão destes genes.	Este estudo mostra que do óxido reduzido de grafeno-curcumina tem efeitos inibidores duplos na capacidade de formação de biofilme e na atividade de virulência de <i>E. faecalis</i> , permitindo potenciais aplicações clínicas para o controlo de infeções em endodontia.
J Gomes-Filho et al. 2016 (3)	Ensaio clínico in vitro	Determinar os efeitos da terapia fotodinâmica com curcumina em comparação com 5% de NaOCl e soro fisiológico na viabilidade dos fibroblastos de rato e a libertação de IL-1β e IL-6 citocinas.	-Curcumina	Sem	G1: Controlo G2 : NaOCl 5% G3: Solução salina G4 : PDT + Curcumina 500mg/L	G3 e G4 inibem menos de 25% da célula (fibroblasto) G2 atinge 75% de inibição e é o mais citotóxico. Concentrações de IL-6 (0,25 pg/ml) e IL-1β (0,05 pg/ml) semelhantes em todos os grupos.	A terapia fotodinâmica com curcumina não é citotóxica nem inibe a viabilidade dos fibroblastos e a libertação de citocinas IL-1β e IL-6.
Neelakantan et Al. 2015 (6)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar a eficácia da curcumina ativada por ultrassons e luz e do NaOCl contra um biofilme <i>E. faecalis</i> in vitro.	Curcumina	<i>E. faecalis</i>	- G1: Solução salina - G2: 3% NaOCl - G3: 3% NaOCl +US - G4: 3% NaOCl + luz azul - G5: Curcumina - G6: Curcumina +US - G7: Curcumina +luz azul	Biofilme completamente destruído em G2- G7 Percentagem significativamente mais elevada de bactérias mortas quando foi utilizada curcumina ativada por luz: - G7: 0 UFC/ml -G5: 480.000 UFC/ml -G6: 300.000 UFC/ml -G4: 1000 UFC/ml -G2: 320 000 UFC/ml -G3: 150 000 UFC/ml -G1: 1 500 000 UFC/ml Curcumina 2.5mg/ml	A fotoativação da curcumina mostra uma maior atividade de antibiograma do que a ativação por ultrassons. A curcumina fotoativada mostra uma atividade antibacteriana significativamente mais elevada do que 3% de NaOCl.
Oda et Al. 2019 (14)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar a capacidade antimicrobiana da curcumina fotoativada por	-Curcumina	<i>E. faecalis</i>	Experiência 2 G1: Controlo G2: Azul de metileno + diodo laser (padrão)	Experiência nº2- diminuição mais significativa na	A aPDT (Cur+LED) tem um nível de desinfecção

		uma luz LED na presença de gel carbopol®.	-Azul de metileno (MB)		<p>G3: Curcumina G4: LED G5: Curcumina + LED</p> <p>Experiência 3 G1: Controlo G2: Azul de metileno + diodo(padrão) G3: Curcumina +LED G4: Curcumina + gel de Carbopol + LED</p>	<p>viabilidade bacteriana em G2 e G5. A curcumina fotoativada elimina o dobro de bactérias em relação à curcumina: Número inicial de bactérias: 1.000.000.000.000</p> <p>G1: 1.000.000.000.000 G4 : 925 400 000 000 G3: 524.900.000 G2: 298.000.000 G5: 262 000 000</p> <p>Experiência nº3 -apenas G2 e G3 mostraram uma diminuição significativa da viabilidade microbiana em comparação com o grupo de controlo positivo. Número inicial de bactérias: 100 000 000 G1: 86 170 000 bactérias G2: 6 730 000 bactérias G3: 30 307 500 bactérias G4 : 38 415 000 bactérias Curcumina 20µmol/L</p>	semelhante ao da aPDT padrão (MB+Diodo Laser). O uso de gel carbopol® não promove maior transmissão de luz LED ao longo do canal radicular e também diminuiu a inativação bacteriana.
Pourhajib agher et Al. 2018 (11)	Ensaio clínico in vitro	Comparar a atividade antimicrobiana e antibiofilme de diferentes fotossensibilizadores comuns (PSs) associados à PDT contra o <i>E. faecalis</i> .	-Azul de metileno - Toluidina azul - Verde indocianina - Curcumina	<i>E. faecalis</i>	<p>G1: apenas PS G2: apenas PDT G3: PS +PDT G4: Controlo</p>	<p>A curcumina diminuiu o número de unidades formadoras de colónias (UFC/ml) em 350 em comparação com o grupo de controlo. Eliminou 99,6% de <i>E. faecalis</i>(286 bactérias remanescentes)</p> <p>PS (Curcumina): Concentração inicial: 100 000 UFC/ml G1: 99 500 UFC/ml G2: 83 000 UFC/ml G3: 286 UFC/ml G4: 100 000 UFC/ml</p> <p>Curcumina 5mg/ml</p>	<p>O PS(Cur)e a radiação por si só não resultaram em qualquer redução significativa na UFC/ml.</p> <p>A curcumina sozinha elimina muito menos bactérias do que quando é fotoativada.</p> <p>O tratamento fotodinâmico com curcumina tem um grande potencial antimicrobiano e antibiofilme contra o <i>E. faecalis</i>.</p>
Pourhajib agher et Al. 2020 (8)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar N-CUR@ICG-Met (Verde indocianina conjugada com metformina e nano curcumina) utilizado como um novo	Nano Curcumina (N-CUR)	<i>E. faecalis</i> (Biofilme)	<p>G1: Nano Curcumina G2: verde indocianina (ICG) G3: Metformina (Met) G4: Nano Curcumina + ICG G5: (Nano Curcumina + ICG + Met)</p>	<p>Diminuição da viabilidade celular do <i>E. faecalis</i> em comparação com o controlo salino.</p> <p>G8-69,40% G9-75,52%</p>	O N-Cur@ICG-Met no método de irradiação de dois comprimentos de onda tem um efeito antimicrobiano

		fotossensibilizador irradiado com laser de diodo e LED em raízes infetadas com <i>Enterococcus faecalis</i> biofilme.	Verde indocianina (ICG) Metformina (Met)		G6: Laser diodo sozinho G7: Só LED G8: G5 + Laser Diodo G9: G5+LED G10: G5+Diodo Laser+LED G11: G5+ LED + Laser Diodo G12: NaOCl 2,5% G13: Controlo salino	G10-82,74% G11 -83,84% G10 e G11 reduzem estaticamente mais a viabilidade celular do <i>E. faecalis</i> em biofilme do que os outros grupos.	significativo contra <i>E. faecalis</i> estruturados em biofilmes.
Mendez et Al. 2021 (9)	Ensaio clínico in vitro	Avaliar a ação da terapia antimicrobiana fotodinâmica mediada por curcumina (aPDT) combinada ou não com ácido etilenodiaminotetra cético (EDTA) e bifosfonato de hidroxietilideno (HEBP) em biofilmes de <i>Enterococcus faecalis</i> .	Curcumina	<i>E. faecalis</i> (biofilme)	G1: Controlo G2: Curcumina G3: EDTA G4: HEBP G5: Cur + EDTA G6: Cur +HEBP G7: L (LED) G8: L + Cur G9: L + Cur + EDTA G10 : L + Cur + HEBP	Redução na viabilidade do biofilme <i>E. faecalis</i> : G1-680 000 000 UFC/ml G9 -500 000 000 UFC/ml G10 -450 000 000 UFC/ml G2-675 000 000 UFC/ml) próxima do grupo de controlo Curcumina a 600µmol/L	A combinação de curcumina com EDTA e HEBP aumentou a eficácia da PDT contra o <i>E. faecalis</i> e os quelantes parecem contribuir para melhorar a atividade antibacteriana da PDT com curcumina.
Sivieri-Araujo et Al. 2017 (2)	Ensaio clinico in vitro	Avaliar a biocompatibilidade e produção de citocinas da PDT com curcumina como fotossensibilizador.	Curcumina	Sem	G1: controlo (soro fisiológico) G2: 5% NaOCl G3: PDT + Curcumina	Foi observada uma resposta inflamatória em todos os grupos. A curcumina estimula a produção de IL-1 β por queratócitos, mas inibe a produção de IL-6 em comparação com os outros grupos. G1 - IL-1 β = 275 pg/ml G1- IL-6 = 1400 pg/ml G2 : IL-1 β = 125 pg/ml G2-IL-6 = 1700 pg/ml G3- IL-1 β =450 pg/ml) G3- IL-6 =600 pg/ml Curcumina a 500mg/ml	A terapia antimicrobiana fotodinâmica mediada por curcumina tem o mesmo nível de biocompatibilidade com o tecido celular que a solução salina e induz a produção de citocinas IL-1 β e IL-6 que desempenham um papel na inflamação.
Sotomil et Al. 2019 (12)	Ensaio clinico in vitro (SEM)	A incorporação de curcumina em fibras poliméricas foi testada quanto às suas propriedades antimicrobianas e potencial utilização na desinfeção de canais radiculares.	Curcumina	<i>Actinomyces naeslundii</i>	G1: fibra de curcumina modificada (2,5mg/ml) G2: fibra de curcumina modificada (5mg/ml) G3: curcumina (2,5mg/ml Irrigação) G4: curcumina (5mg/ml irrigação) G5: solução salina (controlo)	G1: 390 000 000 UFC/ml G2: 390 000 000 UFC/ml G3: 150 000 000 UFC/ml G4: 175 000 000 UFC/ml G5: 400 000 000 UFC/ml G6: 50 000 000 UFC/ml G7: 25 000 000 UFC/ml G8: 310 000 000 UFC/ml Os grupos com a mais forte actividade antibacteriana são G6 e G7, no entanto, G3 e G4 quando fotoactivados mostram uma actividade antimicrobiana muito	A curcumina parece ser uma alternativa potencial às pastas antibióticas na luta contra as infeções, mas requer uma dosagem mínima de 2,5mg/ml . A fotoativação de medicamentos

					<p>G6: 2% Clorohexidina</p> <p>G7: 1% NaOCl</p> <p>G8: TAP: Pasta tripla Antibiótica 1mg/ml</p>	<p>boa. Os valores de G8 mostra que a TAP não têm actividade antimicrobiana suficiente.</p>	<p>à base de curcumina parece ser essencial para se conseguir uma maior atividade anti-biofilme.</p>
<p>Yamamoto et Al. 2021 (10)</p>	<p>Ensaio clínico in vitro</p>	<p>Avaliar a eficiência da ablação a Laser com ICG (verde indocianina) usando diferentes parâmetros laser em comparação com a PDT usando o fotossensibilizador azul de metileno (MB) e curcumina (CUR) na redução dos biofilmes de <i>E. faecalis</i> nos canais radiculares.</p>	<p>Azul de metileno (MB)</p> <p>Curcumina (Cur)</p> <p>Indocianina verde (ICG)</p>	<p><i>E. faecalis</i> (biofilme)</p>	<p>G1: 0,01% MB+laser vermelho G2: 0,05% Cur+ led azul G3: 0,05% ICG+díodo laser infravermelho (2,5W, 30ms, 30ms) G4: 0,05% ICG+díodo laser infravermelho (2,5W, 300ms, 100ms) G5: 0,05% ICG+ díodo laser infravermelho (3W, 300ms, 100ms) G6: Solução salina (Controlo) <u>negativo</u> G7: NaOCl 2,5% (Controlo) <u>positivo</u></p>	<p>G7-99,99% = 1UFC/ml) G5-98,92% = 108 UFC/ml) G2 -98,56% = 144 UFC/ml) diminuição significativa na UFC/ml de <i>E. faecalis</i> do G5 e G2 em comparação com os outros grupos. <u>O grupo de controlo negativo G6 : 10 000 UFC/ml</u> O aumento da potência do laser resultou numa diminuição significativamente maior na UFC/ml. Curcumina a 0.05%</p>	<p>Os resultados são semelhantes aos da aPDT+Curcumina. Isto torna ambas as técnicas eficazes para reduzir o biofilme da <i>E. faecalis</i>.</p> <p>A utilização da aPDT e a ablação a laser no tratamento de canais radiculares tem mostrado resultados promissores.</p>
<p>Najafi.S et al. 2016 (13)</p>	<p>Ensaio clínico in vitro</p>	<p>Comparar o efeito antimicrobiano da clorohexidina, curcumina, LED e PDT na <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>.</p>	<p>Curcumina (Cur)</p>	<p><i>A.actinomycetemcomitans</i></p>	<p>G1: C+L (Curcumina + LED) G2: C (Apenas curcumina) G3: CH (clorohexidina 2%) G4: L (luz) G5: controlo sem tratamento</p>	<p>G3: 89% eliminação bacteriana = 94 160 UFC/ml G1: 35% eliminação bacteriana = 556 400 UFC/ml G2: 20% eliminação bacteriana = 684 000 UFC/ml G4: 5% eliminação bacteriana = 813 200 UFC/ml G5: 0% eliminação bacteriana = 856 000 UFC/ml</p> <p>Curcumina a 5mg/ml</p>	<p>A curcumina possui efeito antibacteriano que é melhorado coma aplicação do LED. A clorohexidina possui maior atividade antibacteriana. O LED por si só não possui atividade antibacteriana significativa.</p>

4. Discussão

4.1 Tratamento endodontico

O principal objetivo do tratamento endodontico é a remoção do conteúdo bacteriano organizado ou não em biofilme que se encontra presente no sistema dos canais radiculares e promover o selamento definitivo do mesmo(7) .Esta técnica envolve a remoção da polpa do canal radicular, cria espaço suficiente para a irrigação, mantém a integridade e a localização da porção apical e uma forma adequada para facilitar a obturação do mesmo, no entanto, este procedimento tem limitações devido à penetração profunda das bactérias nos canais acessórios e nos túbulos dentinários (15). O recurso a soluções de irrigação com propriedades antimicrobianas, tem a capacidade de remover as raspas dentinárias produzidas pela instrumentação e de dissolver o tecido orgânico, o que ajuda a completar o tratamento mecânico(11).

A solução de irrigação mais utilizada é o hipoclorito de sódio (NaOCL), um agente antibacteriano eficaz na destruição dos biofilmes do sistema de canais radiculares. No entanto, tem ação citotóxica sobre os tecidos periapicais e pode ter efeitos adversos na dureza, na integridade estrutural, na elasticidade e na resistência à flexão da dentina(6).

A clorhexidina também pode ser utilizada como um agente de irrigação pela sua ação antibacteriana e pela sua substantividade, no entanto, não tem a capacidade de dissolver o tecido orgânico (11). O recurso a soluções como o ácido etileno diamina tetraacético (EDTA) e o bisfosfonato de hidroxietilideno (HEBP) promove a quelação de catiões da membrana externa das bactérias e tem capacidade de remover a porção inorgânica livre(9). Por fim, o objetivo do tratamento é selar o sistema de canais radiculares e os canais acessórios dentro do limite adequado, de forma hermética e utilizando materiais e técnicas que favoreçam o processo de reparação periapical(6).

Apesar das elevadas taxas de sucesso dos tratamentos endodonticos, as infeções periapicais persistentes são reportadas como a maior causa do insucesso dos mesmos (11).

Este tipo de infeção é polimicrobiana e diversas bactérias são enumeradas como responsáveis pela mesma entre as quais a *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium*,

Streptococcus e *Actinomyces*, no entanto, dos estudos selecionados, a maioria analisa nos seus ensaios a *E. faecalis* por ser a espécie mais comum isolada nos dentes com lesões periapicais persistentes, tendo sido isolada em 18% das infeções endodónticas primárias e em 67% das infeções endodónticas secundárias após a falha do tratamento(1,6–11,14).

A mesma possui mecanismos de resistência inerentes a agentes antimicrobianos, é resistente ao hidróxido de cálcio, à clorexidina, aos antibióticos e a certas concentrações de NaOCl(1,14). Foi demonstrado que a utilização de uma bomba de prótons pela *E. faecalis* é provavelmente responsável pela sua resistência, pois permite a transferência de prótons para o citoplasma da bactéria, a fim de controlar o pH intracelular(1).

A sua resistência também pode ser explicada pela expressão de certos genes, nomeadamente os envolvidos na adesão bacteriana, na formação e no desenvolvimento do biofilme(7).

Nos estudos revisados mais recentes (Yamamoto et al. (10), Mendez et al. (9) e Pourhajibagher et al. (8)), a estirpe foi avaliada na forma de biofilme porque as bactérias podem existir no sistema de canais radiculares desta forma e não apenas no estado planctónico, o que fornece às bactérias um modo protegido de crescimento num ambiente mais hostil. No biofilme, as bactérias agregam-se numa matriz polimérica hidratada e em colónias sésseis resistentes a agentes antimicrobianos. Esta diferença na metodologia de estudo pode ser uma limitação a esta revisão sistemática.

4.2 Curcumina e Terapia Fotodinâmica

A curcumina (Cur) é um constituinte químico polifenólico extraído da *Curcuma Longa* com efeito antibacteriano de amplo espectro e possui um pico de absorção entre os 300 e 500 nm. É comumente conhecida pelas suas fortes características anti-inflamatórias, antioxidantes e antibacterianas e já foi testada em várias doenças orais(5). Exibe efeitos antibacterianos em baixas doses em combinação com a luz azul na inativação fotodinâmica (7) . Inicialmente recomendada para combater células tumorais, a terapia fotodinâmica tem sido utilizada para adjuvar na desinfeção do sistema de canais

radiculares sem promover as desvantagens das resistências bacterianas como é o caso de alguns antibióticos(10). Quando uma fonte de luz e um agente fotossensibilizante não tóxico são combinados na presença de oxigénio molecular, esta combinação resulta na formação de espécies de oxigénio reativas permitindo a rápida eliminação de microrganismos(14). A ausência do efeito térmico, neste procedimento, é considerada uma das suas principais vantagens e também contribui para a melhoria das ligações cruzadas das fibras de colagénio na matriz dentinária, melhorando assim a estabilidade da dentina(15). A utilização do LED azul como fonte de luz na PDT pode aumentar o acesso dos Médicos Dentistas a este procedimento, uma vez que o dispositivo LED tem um custo inferior ao do dispositivo LASER. De facto, as lâmpadas azuis LED já estão presentes na grande maioria das clínicas dentárias sob a forma de dispositivos conhecidos como lâmpadas de polimerização LED (14).

No estudo de Oda. D *et al.* (14), o tratamento com duração de 5 minutos com curcumina a 20 μ mol/L não fotoativada em blocos de dentina infetados, reduziu a viabilidade bacteriana em quase metade, em relação ao grupo de controlo, mas, a combinação da curcumina com luz LED azul revelou uma inativação bacteriana mais efetiva, semelhante à PDT padrão (díodo LASER e azul de metileno)(14). Estes resultados estão de acordo com Neelakantan *et al.* (6), que referem que no seu estudo a curcumina por si só elimina cerca de 33% da bactéria *E. faecalis* numa concentração de 2,5mg/ml durante 5min à temperatura ambiente, enquanto Masha M. *et al.* (1), mostram que a curcumina por si só na concentração de 10,2 mg/ml durante 5 min à temperatura ambiente leva a uma diminuição de cerca de 65% do número de bactérias. Najafi *et al.* (13) também corroborou, demonstrando que o uso de curcumina por si só permite a eliminação de cerca de 20 % da população bacteriana. No entanto, os resultados de Pourhajbahger *et al.*(11,16), Araújo *et al.*(5) Lopez-jiménez *et al.* (17) et Rödiger *et al.* (18) mostraram que a curcumina usada por si só não apresentou propriedades antibacterianas, esta diferença nos resultados pode ser devido às diferentes cepas bacteriana utilizadas, às diferentes concentrações da suspensão bacteriana e às diferentes concentrações da curcumina.

A utilização da PDT mediada por curcumina demonstrou diminuir também a viabilidade e vitalidade dos biofilmes da *E. faecalis* (1,5,9,11). Mendez *et al.*(9) mostrou no seu estudo que a terapia fotodinâmica mediada por curcumina diminui a viabilidade do

biofilme da *E. faecalis* ao reduzir o número de células microbianas viáveis, embora este estudo tenha sido feito em incisivos bovinos, no entanto, Masha.M et al.(1), Neelakantan et al. (6) e Pourhajibagher et al. (8,11) confirmam estes resultados em dentes humanos extraídos. Apesar da utilização de diferentes cepas bacterianas (Mendez et al. (9), Neelakantan et al. (6) e Pourhajibagher et al.(8,11) usaram a cepa ATCC 29212, enquanto Masha et al. (1) usou a cepa ATCC 19433), os resultados são semelhantes em todos esses estudos.

Em relação à fonte de luz, para os estudos atrás referidos, os LEDs azuis utilizados tinham um comprimento de onda total entre os 380 e os 515 nm que são valores padrão, mas a duração da irradiação não é a mesma. De facto, no estudo de Masha M. et al. (1), a irradiação foi realizada durante 1 min, a de Neelakantan et al. (6) durante 4 min e a de Pourhajibagher et al. durante 5 min. Assim, apesar das diferenças nos protocolos de teste, todos esses estudos mostram que a PDT com curcumina atua bem contra o biofilme da *E. faecalis*.

Os estudos validam a eficácia superior da PDT mediada com a curcumina, em relação à curcumina por si só, na atividade antibacteriana com aumentos de 95% (Pourhajibagher et al. (11)), 70% (Araújo et al. (5)) e 10% (Sotomil et al. (9,12)). Mendez et al. (9), Oda et al. (14), Neelakantan et al. (6) e Masha M. et al (1) mostram uma diminuição das bactérias de cerca de 50% comparado com o uso exclusivo da curcumina.

Mendez et al. (9) acrescenta que a combinação da curcumina com quelantes como o EDTA e o HEBP podem ajudar a melhorar a sua atividade antibiofilme, esta junção demonstrou ser benéfica na redução do número de unidades formadoras de colónias de microrganismos viáveis (9). De facto, isto não só promove a fotossensibilização das células bacterianas, mas também a dispersão do biofilme. Neelakantan et al. (6) por sua vez, mostram que a ativação ultrassónica da curcumina não melhora a sua atividade antibacteriana nem a sua atividade antibiofilme. Vários estudos demonstraram que nem o LED nem o laser de díodo, quando usado sozinho, tinham um efeito antimicrobiano suficiente. Isto realça a necessidade de uma conjugação fotossensibilização-luz para assegurar uma foto-eliminação eficaz dos microrganismos patogénicos(1,5,7-9,11,14).

Nos estudos selecionados também avaliaram a atividade antibacteriana da fonte de luz isolada, expuseram as soluções de teste à irradiação (LED ou Laser) e quantificaram o número de bactérias viáveis. Pourhajibagher (8,11) mostra que o LED ou o laser eliminam menos de 10% das bactérias. Estes resultados são confirmados pelos estudos de Masha M. (1) (cerca de 8%), Mendez et al. (9) (cerca de 10%), Rogayeh et al. (7) (referem um número insignificante), Oda et al. (14) (cerca de 13%) e Costa Araújo et al. (5) num estudo anteriormente realizado em 2016, mostra que se observa uma variação impercetível na atividade antibacteriana com o uso exclusivo da fonte de luz. Najafi et al. (13) também demonstra que o LED, por si só, diminui em cerca de 5% a totalidade da população bacteriana e isso independentemente do tempo de irradiação ou até da potência da radiação. Estes dados levam-nos a deduzir que a PDT com a curcumina é muito mais eficaz que o uso exclusivo de luz.

Muitos dos estudos selecionados utilizam o hipoclorito de sódio como grupo de controlo positivo e na sua maioria elimina entre 90 % a 100 % das bactérias, por sua vez, a PDT com curcumina fica logo atrás com mais de 80 % de eliminação bacteriana(1,7,8,10,12). Apesar do NaOCl ser o desinfetante de eleição no tratamento endodóntico é citotóxico para o tecido periapical e nefasto para a microdureza da dentina(3,6) e pode originar reações inflamatórias graves quando usado a altas concentrações (2). Os ensaios de Sivieri-Araújo (2) em ratos, permitiram demonstrar a péssima biocompatibilidade in vivo do NaOCl contrariamente à PDT com curcumina. Neelakantan et al. (6) demonstra que quando o NaOCl é fotoativado apresenta melhores resultados do que quando é usado isoladamente, apesar disto, o seu estudo demonstra também que a curcumina fotoativada elimina mais bactérias do que o NaOCl a 3%. Rogayeh et al.(7) mostra que o NaOCl não diminui de forma significativa a expressão dos genes das virulências das *E. faecalis* enquanto a utilização da PDT com rGO-Cur a diminui fortemente.

Relativamente à toxicidade da curcumina e ao contrário do hipoclorito de sódio, Gomes-Filho et al. (3) demonstra que a PDT com curcumina não apresenta um efeito citotóxico em soluções contendo fibroblastos de ratos. Neste estudo, mostraram que a PDT com curcumina deixou mais de 75% de fibroblastos viáveis após o tratamento, enquanto o NaOCl deixou apenas 25% de fibroblastos viáveis. Mostraram também que todos os grupos produziram citocinas IL-1 β e IL-6, que fazem parte da resposta inflamatória do

organismo. Prepararam soluções de 500mg/ml de curcumina que foram pré-irradiadas durante 60 segundos e depois colocadas em cultura de fibroblastos de rato. Após um determinado período de tempo, avaliaram a viabilidade dos fibroblastos numa parte e a produção de citocinas na outra. Embora a metodologia não seja completamente a mesma, Sivieri-Araujo (2) confirma os resultados de Gomes-Filho et al. (3), estudando os efeitos da PDT com curcumina sobre a reação tecidual dos ratos. Foram implantados tubos de polietileno contendo solução de 500mg/ml de curcumina pré-irradiada, solução salina e hipoclorito de sódio a 5% e depois os tubos foram retirados em momentos diferentes e uma parte foi preparada para análise histológica e a outra para a medição da produção de citocinas. De facto, o estudo mostra que existe uma produção de células pró-inflamatórias para todos os grupos, mas, em menor grau, para o grupo da PDT com curcumina e para o grupo salino. Também houve uma produção de citocinas IL-1 β e IL-6 para todos os grupos. Estes resultados permitiram concluir que a PDT promove a eliminação bacteriana preservando as células regenerativas intactas, o que, ao contrário dos irrigantes clássicos como o NaOCl, não é possível.

Em contexto clínico, a utilização da curcumina associada à terapia fotodinâmica apresenta dificuldades devido à sua fraca solubilidade em meio aquoso e pela rápida hidrólise em condições alcalinas. No entanto, tentou-se ultrapassar estes problemas recorrendo à utilização de sistemas de fornecimento baseados na nanotecnologia(7). De facto, dois dos estudos seleccionados focaram-se na nanotecnologia, sendo o primeiro o de Pourhajbagher et al. (8), que propõe combinar o corante verde de indocianina com nano-curcumina, e depois conjugar este conjunto com metformina e usar um método de irradiação de duplo comprimento de onda para ativar os dois fotossensibilizadores. Este estudo mostra que a utilização desta combinação de fotossensibilizadores apresenta uma forte atividade antibacteriana contra a *E. faecalis* e que estes obtêm os melhores resultados se forem irradiados primeiro com o LED e depois com o laser de diodo. O segundo é o de Roghayeh G. et al. (7) que visa estudar o efeito da curcumina aliada ao óxido de grafeno reduzido (rGO-Cur). De acordo com este estudo a terapia fotodinâmica mediada com curcumina reduzida de óxido de grafeno (rGO-Cur), em baixas concentrações e sob baixa potência LED mostrou forte inibição do biofilme *E. faecalis*. A redução do óxido de grafeno como um portador baseado em nanomateriais

leva a uma melhoria da potência antimicrobiana da terapia fotodinâmica em comparação com a utilização sozinha do PS. Foi demonstrado que o óxido de grafeno tem uma capacidade de carga de drogas ultraelevada (40.000 mg/g) e uma libertação sustentada das mesmas(7).

Na tentativa de potenciar a ação da PDT dentro do canal, Oda et al.(14) no seu estudo recorreu ao gel de Carbopol® com o objetivo de demonstrar que o uso de gel Carbopol® pode manter a intensidade da luz LED ao longo do canal radicular, bem como melhorar a atividade antibacteriana da PDT mediada por curcumina. Para tal, comparou fotografias de dentes com e sem o uso de Carbopol® para verificar a propagação da luz. Realizou uma análise microbiana dos dentes com e sem gel Carbopol® para medir a atividade antibacteriana da PDT com curcumina. Os resultados do seu estudo mostram que o gel de Carbopol® não melhora a propagação da luz no canal radicular do dente e inclusive diminui a atividade antibacteriana da PDT. A luz LED é uma luz divergente e apresenta dificuldade em irradiar as partes mais profundas do canal radicular(14) enquanto o laser é uma luz convergente, o que lhe permite penetrar mais fundo nos canais radiculares. Estas diferenças apresentam uma vantagem na técnica de duplo comprimento de onda, realizado no estudo anteriormente mencionado de Pourhajibagher et al. (8) já que a radiação divergente do LED é transmitida às células microbianas, o que leva à fragilização da membrana celular e a torna permeável, seguida da irradiação a laser que graças à sua radiação convergente, penetra mais profundamente a parede da membrana celular levando à morte das células microbianas.

Nos seus estudos, Najafi et al (13). e Sotomil et al. (12) utilizam como grupo de controlo positivo a clorexidina a 2 % e os seus resultados mostram que em média 88 % das bactérias são mortas, enquanto a PDT com curcumina elimina 35 % e 60% das bactérias respetivamente, este resultado tão díspar talvez possa ser explicado por diferenças no protocolo dos ensaios.

É de salientar que apenas dois estudos dos artigos selecionados medem a concentração mínima inibitória (CMI) da solução. Isto corresponde à mais fraca concentração de um produto medicamentoso que inibe o crescimento visível do microrganismo depois do tempo de incubação. Com efeito, no seu estudo, Najafi et al.(13) anuncia que a CMI da

curcumina é de 2.5µg/ml para a bactéria *A.actinomyetemcomitan* e Rogayeh et al(7)., de 250µg/ml para a bactéria *E. Faecalis* pelo que não pode ser comparado pelo facto de serem avaliadas estirpes diferentes.

O laser é a fonte de luz mais utilizada na terapia fotodinâmica, a maior parte dos tratamentos com PDT utilizam os PSs como o azul de metileno ou o azul de toluidina que reagem com os comprimentos de onda da luz vermelha dos lasers(14).

Outros corantes como a eritrosina, a rosa bengala e a curcumina podem reagir com comprimentos de onda da luz azul das lâmpadas de fotopolimerização LED, que estão facilmente disponíveis em clínica(14).

Como demonstrado acima, a terapia fotodinâmica tem a capacidade de inativar bactérias na forma planctónica e em biofilme(14) pelo que, uma combinação com o NaOCl pode ser utilizada para alcançar os melhores resultados. Deve-se também notar que os LEDs podem penetrar melhor nos túbulos dentinários do que as soluções convencionais de irrigação. Uma análise dos estudos publicados de 2000 a 2015 (1) sobre os efeitos da PDT na *E. faecalis*, relatou que a PDT deve ser utilizada em combinação com o desbridamento mecânico e químico convencional. Acrescentaram que o tipo de fotossensibilizadores, a potência do laser, a duração da radiação e o tipo de ponta da peça de mão desempenham um papel fundamental para o sucesso da PDT.

5. Conclusão

O conjunto de estudos selecionados demonstra uma atividade antibacteriana significativa da curcumina no âmbito da terapia fotodinâmica, pelo que rejeitamos a hipótese formulada no início desta revisão.

Temos de realçar que estes estudos mediram esta atividade num número restrito de bactérias e in vitro, o que limita estes resultados pois as infeções dentárias num contexto clínico são polimicrobianas e apresentam ambientes muito diferentes.

Uma combinação da desinfeção com curcumina mediada com a PDT nos tratamentos convencionais, pode ser utilizada para alcançar melhores resultados.

6. Bibliografia

1. Moradi M, Fazlyab M, Pourhajibagher M, Chiniforush N. Antimicrobial action of photodynamic therapy on *Enterococcus faecalis* biofilm using curing light, curcumin and riboflavin. *Australian Endodontic Journal*. 2021;
2. Sivieri-Araujo G, Queiroz ÍO de A, Fabbro RD, Esteves F, Cintra LTA, Duarte PCT, et al. Rat tissue reaction and cytokine production induced by antimicrobial photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017 Jun 1;18:315–8.
3. Gomes-Filho JE, Sivieri-Araujo G, Sipert CR, da Silva Santos LM, de Azevedo Queiroz ÍO, Men Martins C, et al. Evaluation of photodynamic therapy on fibroblast viability and cytokine production. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2016 Mar 1;13:97–100.
4. Couto ACF, de Carvalho RVH, Brancini GTP, Martins FG, Sorgi CA, da Silva RAB, et al. Photosensitizers attenuate LPS-induced inflammation: implications in dentistry and general health. *Lasers in Medical Science*. 2021 Jun 1;36(4):913–26.
5. Araújo NC, de Menezes RF, Carneiro VSM, dos Santos-Neto AP, Fontana CR, Bagnato VS, et al. Photodynamic Inactivation of Cariogenic Pathogens Using Curcumin as Photosensitizer. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2017 May 1;35(5):259–63.
6. Neelakantan P, Cheng CQ, Ravichandran V, Mao T, Sriraman P, Sridharan S, et al. Photoactivation of curcumin and sodium hypochlorite to enhance antibiofilm efficacy in root canal dentin. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2015 Mar 1;12(1):108–14.
7. Ghorbanzadeh R, Assadian H, Chiniforush N, Parker S, Pourakbari B, Ehsani B, et al. Modulation of virulence in *Enterococcus faecalis* cells surviving antimicrobial photodynamic inactivation with reduced graphene oxide-curcumin: An ex vivo biofilm model. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020 Mar 1;29.
8. Pourhajibagher M, Plotino G, Chiniforush N, Bahador A. Dual wavelength irradiation antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green and metformin doped with nano-curcumin as an efficient adjunctive endodontic treatment modality. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2020 Mar 1;29.
9. Cusicanqui Méndez DA, Cardenas Cuéllar MR, Feliz Pedrinha V, Velásquez Espedilla EG, Bombarda de Andrade F, Rodrigues P de A, et al. Effects of curcumin-mediated antimicrobial photodynamic therapy associated to different chelators against *Enterococcus faecalis* biofilms. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021 Sep 1;35.
10. Yamamoto LY, Loureiro C, Cintra LTA, Leonardo R de T, Banci HA, Ribeiro APF, et al. Antibiofilm activity of laser ablation with indocyanine green activated by different power laser parameters compared with photodynamic therapy on root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021 Sep 1;35.



11. Pourhajibagher M, Kazemian H, Chiniforush N, Hosseini N, Pourakbari B, Azizollahi A, et al. Exploring different photosensitizers to optimize elimination of planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis* from infected root canal during antimicrobial photodynamic therapy. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2018 Dec 1;24:206–11.
12. Sotomil JM, Münchow EA, Pankajakshan D, Spolnik KJ, Ferreira JA, Gregory RL, et al. Curcumin—A Natural Medicament for Root Canal Disinfection: Effects of Irrigation, Drug Release, and Photoactivation. *Journal of Endodontics*. 2019 Nov 1;45(11):1371–7.
13. Najafi S, Khayamzadeh M, Paknejad M, Poursepanj G, Fard MJK, Bahador A. An in vitro comparison of antimicrobial effects of curcumin-based photodynamic therapy and chlorhexidine, on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2016;7(1):21–5.
14. Oda DF, Duarte MAH, Andrade FB, Moriyama LT, Bagnato VS, de Moraes IG. Antimicrobial action of photodynamic therapy in root canals using LED curing light, curcumin and carbopol gel. *International Endodontic Journal*. 2019 Jul 1;52(7):1010–9.
15. Chiniforush N, Pourhajibagher M, Shahabi S, Bahador A. Clinical approach of high technology techniques for control and elimination of endodontic microbiota. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2015;6(4):139–50.
16. Pourhajibagher M, Chiniforush N, Shahabi S, Ghorbanzadeh R, Bahador A. Sub-lethal doses of photodynamic therapy affect biofilm formation ability and metabolic activity of *Enterococcus faecalis*. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2016 Sep 1;15:159–66.
17. López-Jiménez L, Fusté E, Martínez-Garriga B, Arnabat-Domínguez J, Vinuesa T, Viñas M. Effects of photodynamic therapy on *Enterococcus faecalis* biofilms. *Lasers in Medical Science*. 2015 Jul 22;30(5):1519–26.
18. Rödiger T, Endres S, Konietschke F, Zimmermann O, Sydow HG, Wiegand A. Effect of fiber insertion depth on antibacterial efficacy of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* in rootcanals. *Clinical Oral Investigations*. 2017 Jun 1;21(5):1753–9.