

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/03/2025.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Elis Rodrigues Oliveira Barbosa

Avaliação da aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana para o controle e tratamento de infecções envolvendo *Candida* spp. e *Staphylococcus aureus*

Araraquara

2023



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Elis Rodrigues Oliveira Barbosa

Avaliação da aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana para o controle e tratamento de infecções envolvendo *Candida* spp. e *Staphylococcus aureus*

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Odontopediatria

Orientadora Prof.^a Dr.^a Fernanda Lourenção Brighenti

Araraquara

2023

B238a Barbosa, Elis Rodrigues Oliveira
 Avaliação da aplicação da terapia fotodinâmica
 antimicrobiana para o controle e tratamento de infecções
 envolvendo *Candida* spp. e *Staphylococcus aureus* / Elis
 Rodrigues Oliveira Barbosa. -- Araraquara, 2023
 69 p.

 Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
 Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
 Orientadora: Fernanda Lourenção Brighenti

 1. Fotoquimioterapia. 2. Extratos Vegetais. 3. *Candida*.
 4. Extrato de Senna. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Elis Rodrigues Oliveira Barbosa

Avaliação da aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana para o controle e tratamento de infecções envolvendo *Candida spp.* e *Staphylococcus aureus*

Comissão julgadora

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas na
área de Odontopediatria**

Presidente e orientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda Lourenção Brighenti

2º Examinador: Prof.^a Dr.^a Elisa Maria Aparecida Giro

3º Examinador: Prof.^a Dr.^a Cristiane Yumi Koga Ito

Araraquara, 03 de março de 2023

DADOS CURRICULARES

Elis Rodrigues Oliveira Barbosa

NASCIMENTO: 03/12/1997 – Salvador – Bahia

FILIAÇÃO: Cesar Barbosa
Elisiana Rodrigues Oliveira Barbosa

2016/2020: Graduação em Odontologia
Universidade Federal da Bahia

2021: Início do curso de Mestrado em Ciências Odontológicas
Área de concentração: Odontopediatria
Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Com muito amor aos meus pais, Cesar e Elisiana,
que me ensinam constantemente o valor e a
importância da educação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me fornece forças, me guia por caminhos de muita luz me protegendo e amparando em todos os momentos e se fazendo presente em tudo ao meu redor.

Aos meus pais, meu porto seguro, por todo amor e apoio dispensados a mim durante toda minha jornada. Por serem pais e educadores em tempo integral, semeando o que há de melhor em mim. Obrigada principalmente por me apoiarem e sonharem meus sonhos junto comigo. Tudo que sou, como pessoa e que serei como profissional, é reflexo de toda dedicação e amor de vocês.

À minha avó, exemplo de mulher e honestidade, por todo carinho, amor, companheirismo e por muitas vezes esquecer de si para cuidar dos netos. Sei que posso contar com você sempre. À minha Dinda e meu tio Beto por todo carinho, torcida e confiança desde o início. O reconhecimento de vocês me faz querer ser uma pessoa melhor. Ao meu irmão JP por toda paciência e amor. Sou muito grata por ter me escolhido como irmã.

Obrigada por serem minha família e entenderem a minha ausência durante esse tempo e me cercarem de todo cuidado. Nada disso seria possível se não contasse com o amor e o incentivo de vocês.

À minha orientadora, Prof^a Fernanda Brighenti, exemplo de profissional, professora e pesquisadora que ama o que faz e o faz com muita competência. Sou grata por me acolher tão bem, por me manter constantemente motivada e por vibrar a cada conquista.

À Analú por tanta gentileza e cuidado em compartilhar seu tempo e seus conhecimentos durante o projeto. Sua dedicação e organização foram essenciais para a construção desse trabalho.

A toda equipe do Laboratório de Pesquisas Bioquímica e Microbiológica, Ju, Lu, Paulo e Mi, por me acolher tão bem e tornar tudo mais leve e divertido. Ao Túlio pelo empenho na execução das estatísticas.

À Prof^a Carla Fontana por se mostrar sempre disponível e disposta e tornar possível a realização deste projeto. A toda equipe do Laboratório de Microbiologia Clínica por me permitirem compartilhar, além do espaço físico, muito aprendizado. Ao Prof. Alberto Cavalheiro por toda parceria e gentileza em compartilhar seus anos de experiência na Química.

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas por todo conhecimento compartilhado e crescimento em conjunto.

Aos meus pequenos pacientes e suas famílias que confiaram em mim e no meu trabalho.

À equipe de funcionários e técnicos que durante o Mestrado me deram suporte e permitiram por muitas vezes a realização das atividades.

À Malu por ser minha amiga, irmã e duplinha da vida universitária com muita alegria e zelo. À Bonny por me permitir ser uma parte da sua família e ver de perto o crescimento do nosso mascote, Iker. À Kasandra por ser o pontinho de paz e tranquilidade no meio do furacão. E à Lê por todo carinho, cuidado e preocupação. Meninas, vocês são para mim uma família e minha referência em Araraquara. Obrigada por tornar meus dias mais leves e por me ajudar a manter o equilíbrio.

Agradeço a Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia, (FOUFBA) e todos os mestres e professores que foram essenciais para minha formação.

Agradeço à Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr – Unesp) por me acolher e me proporcionar tamanho crescimento acadêmico e pessoal. Sou grata também à cidade de Araraquara, Morada do Sol, por ser a representação dessa experiência ímpar.

Agradeço aos membros da banca examinadora, Prof^a Elisa Giro e Prof^a Cristiane Koga Ito, pela disponibilidade e interesse em contribuir para este trabalho.

À PROPG – Pró-Reitoria de Pós-Graduação (Edital 06/2021) pelo apoio concedido na revisão de língua estrangeira da Publicação 1 deste trabalho.

À CAPES – O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2020/16330-3) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Por fim, ratifico minha gratidão a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que chegasse até aqui.

Barbosa ERO. Avaliação da aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana para o controle e tratamento de infecções envolvendo *Candida* spp. e *Staphylococcus aureus* [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

Esta dissertação foi dividida em duas publicações que objetivaram: a) realizar uma revisão sistemática da literatura e meta-análise acerca da aplicação clínica e eficácia da TFDa no tratamento de infecções orais envolvendo *Candida* spp. e b) avaliar o potencial *in vitro* de frações do extrato de vegetal de *Senna* spp. como monoterapia na TFDa sobre biofilmes simples e mistos de *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*. **Publicação 1:** Foram realizadas buscas bibliográficas à procura de estudos clínicos randomizados que avaliassem o efeito da TFDa como tratamento de infecções orais envolvendo *Candida* spp. A revisão seguiu o protocolo PRISMA, e os estudos selecionados foram sintetizados qualitativamente e quantitativamente. O nível de evidência e o risco de viés dos estudos foram avaliados. Meta-análise em rede foi realizada considerando a redução da contagem microbiana no palato e superfície protética. A maioria dos trabalhos investigou o efeito da TFDa na estomatite protética. *C. albicans* foi a espécie mais prevalente. Todos os estudos incluídos foram classificados como Nível 2 de evidência e apresentaram risco de viés em relação a dados de desfecho ausentes. Quatro artigos foram incluídos na meta-análise em rede. No palato, todos os tratamentos foram eficazes quando comparados ao grupo controle. A TFDa e TFDa+nistatina foram eficazes de forma semelhante, enquanto nistatina ou miconazol apresentaram maior eficácia. A TFDa se mostrou eficaz também na desinfecção das superfícies de próteses. Os resultados sugerem que a aplicação da TFDa é uma abordagem efetiva para o tratamento de infecções orais envolvendo *Candida* spp. **Publicação 2:** Extratos brutos de *Senna macranthera* (SM) e *Senna splendida* (SS) foram fracionados por cromatografia. As frações tiveram o espectro de absorção de luz verificado e foram caracterizadas quimicamente. Biofilmes simples e mistos de *C. albicans* e *S. aureus* foram cultivados durante 48 h. Os grupos testados foram: controle negativo (CN), frações sem irradiação (SM1-, SM2-, SS1-, SS2-), controle de luz (CL), controle de veículo com ou sem luz (DMSO 1%; CV+, CV-, respectivamente) e fração com irradiação (TFDa: SM1+, SM2+, SS1+, SS2+). Cada fração (0,2 mg/ml) foi aplicada nos grupos frações sem irradiação e TFDa e pré-incubadas por 15 min (biofilme simples) ou 20 min (biofilme misto). A irradiação foi feita a 450 nm e 139,5 J/cm² por 900 s em modo fracionado. Os dados foram analisados nos programas IBM SPSS 20.0 ($\alpha=0,05$) e R (IC=95%). Foram obtidas 12 frações, dentre as quais quatro apresentaram absorção de luz na região de interesse e foram selecionadas para o estudo. A caracterização fitoquímica evidenciou a presença da classe antraquinonas nas frações ativas. Nos grupos TFDa, todas as frações reduziram a viabilidade microbiana em biofilmes simples e mistos. Na presença de luz, foi observada uma maior redução microbiana nos biofilmes mistos. Apenas a fração SM1 levou a redução > 3 log UFC/mL todos os biofilmes. TFDa mediada por frações dos extratos de *Senna* spp. demonstraram potencial *in vitro* para redução de biofilmes simples e mistos de *S. aureus* e *C. albicans*.

Palavras chave: Fotoquimioterapia. Extratos Vegetais. *Candida*. Extrato de *Senna*.

Barbosa ERO. Evaluation of antimicrobial photodynamic therapy application for control and treatment of infections involving *Candida* spp. and *Staphylococcus aureus* [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

ABSTRACT

This Dissertation was divided into two publications that aimed: a) to perform a systematic literature review and meta-analysis on the clinical application and efficacy of aPDT in the treatment of oral infections involving *Candida* spp. and b) to evaluate the in vitro potential of *Senna* spp. as photosensitizer in aPDT on single- and dual species biofilms of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. **Publication 1:** Electronic searches were performed seeking for randomized clinical trials that evaluated the effect of aPDT as a treatment for oral infections involving *Candida* spp. The review followed the PRISMA protocol, and the selected studies were synthesized qualitatively and quantitatively. The level of evidence and the risk of bias of each study were assessed. A network meta-analysis was performed considering the reduction of microbial counting on palate and prosthetic surface. Most studies investigated the effect of aPDT on denture stomatitis. *C. albicans* was the most prevalent species. All included studies were classified as Level 2 of Evidence and had bias risk regarding missing outcome data. Four articles were included in the network meta-analysis. On the palate, all treatments were effective when compared to the control group. aPDT and aPDT+nystatin were similarly effective, while nystatin or miconazole were more effective than aPDT. aPDT was also effective to prosthesis surfaces disinfection. The results suggest that aPDT application represents an effective approach for the treatment of oral infections involving *Candida* spp. **Publication 2:** Crude extracts of *Senna macranthera* (SM) and *Senna splendida* (SS) were fractionated by the chromatographic method. The fractions had the light absorption spectrum checked and were chemically characterized. Single- and dual-species biofilms of *C. albicans* and *S. aureus* were cultured for 48 h. The following groups were tested: negative control (NC), fractions without light (SM1-, SM2-, SS1-, SS2-), light control (LC), vehicle control with or without light (DMSO 1%; VC+, VC-, respectively) and fractions with irradiation (aPDT: SM1+, SM2+, SS1+, SS2+). Each fraction (0.2 mg/ml) was applied to the fractions without irradiation and aPDT groups and pre-incubated for 15 min (single-species biofilm) or 20 min (dual-species biofilm). The VC+, LC and aPDT groups were irradiated at 450 nm and 139.5 J/cm² for 900 s in fractionated mode. Data were analyzed using IBM SPSS 20.0 ($\alpha=0.05$) and R (CI=95%) programs. From the 12 fractions obtained, four showed light absorption between 400 and 450 nm and were selected for the study. Phytochemical characterization showed the presence of anthraquinones class. In aPDT groups, all fractions reduced microbial viability in single- and dual species biofilms. In the presence of light, a greater microbial reduction was observed in dual-species biofilms. Only the SM1 fraction led to > 3 log CFU/mL reduction in all biofilms. aPDT mediated by fractions of *Senna* spp. demonstrated in vitro potential for the reduction of single- and dual species biofilms of *S. aureus* and *C. albicans*.

Keywords: Photochemotherapy. Plant Extracts. *Candida*. *Senna* Extract.

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 9 |
| 2 PROPOSIÇÃO | 13 |
| 3 PUBLICAÇÕES | 14 |
| 3.1 Publicação 1 | 14 |
| 3.2 Publicação 2 | 39 |
| 4 CONCLUSÃO | 64 |
| REFERÊNCIAS | 65 |
| APÊNDICE A | 69 |

1 INTRODUÇÃO

A cavidade bucal abriga centenas de micro-organismos, que em situações normais de simbiose atuam favorecendo, de forma direta ou indireta, a saúde do hospedeiro¹. Nas superfícies da cavidade bucal, esses micro-organismos se encontram aderidos e organizados na forma de biofilme, o que lhes proporciona maior resistência a agentes antimicrobianos e à remoção mecânica². Além de proporcionar também interações intra- e inter-espécies que permitem alterações no microambiente e o aumento da expressão de genes e fatores de virulência². Em situações favoráveis à sua proliferação, alguns desses micro-organismos expressam sua patogenicidade e podem causar infecções diversas³⁻⁶.

Staphylococcus aureus é uma espécie comensal que tem a capacidade de colonizar diversas superfícies do corpo humano⁶. A colonização e organização desse micro-organismo em biofilmes lhes conferem maior virulência e resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro⁷. Essa espécie pode causar endocardite infecciosa, osteomielite, celulites e abscessos⁶, além de estar fortemente relacionada ao aumento de casos de infecções nas unidades de tratamento intensivo⁵. Na cavidade bucal, *S. aureus* foi detectado em infecções de origem odontogênicas⁸ e em lesões de queilite angular associadas à levedura *Candida albicans*⁹.

Dentre as leveduras que colonizam a cavidade bucal, a espécie *Candida albicans* é a mais comum¹⁰. A candidíase, condição resultante da disbiose e consequente expressão patogênica de leveduras do gênero *Candida* spp., ocorre principalmente usuários de próteses, com fluxo salivar diminuído ou pacientes imunocomprometidos, sendo que nestes últimos, pode levar a quadros graves de infecção¹¹.

A estomatite protética, tipo de candidíase oral com alta prevalência³, é uma condição se desenvolve na mucosa em contato com superfícies acrílicas de próteses e dispositivos intrabucais. Dentre os fatores que levam ao desenvolvimento e persistência da estomatite protética, destacam-se a higiene oral e da prótese inadequadas, uso contínuo da prótese e falhas na sua adaptação⁴.

C. albicans possui adesão facilitada a superfícies acrílicas e tende a se acumular e proliferar formando biofilmes na superfície protética^{12,13}. Portanto, o

tratamento da estomatite protética inclui a administração de antifúngicos associada à higienização adequada da prótese ou dispositivo intrabucal¹⁴.

Assim como tantos outros micro-organismos que colonizam a cavidade bucal dos seres humanos, *S. aureus* e *C. albicans* podem expressar patogenicidade em ambiente favorável, além de inúmeras estratégias para driblar a defesa do hospedeiro, competir com outros micro-organismos ou resistir à ação de antimicrobianos^{2,15,16}. Zago et al.¹⁷, demonstraram in vitro que a formação de biofilmes de *S. aureus* e *C. albicans* é favorecida por fatores estruturais - com as hifas de *C. albicans* servindo de suporte para a adesão de *S. aureus*- e por fatores bioquímicos, por meio de metabólitos e mediadores produzidos por ambas as espécies.

Ainda, estudos realizados com biofilmes mistos demonstram que a estrutura das hifas de *C. albicans* potencializa o crescimento de *S. aureus*^{18,19}, eleva a produção de enzimas hidrolíticas e torna o biofilme mais patogênico, o que leva a danos às células epiteliais e alterações na resposta imune e inflamatória do hospedeiro^{17,18}.

Na busca de tratamentos minimamente invasivos e que não provoquem a resistência microbiológica, esforços têm sido empregados para o uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa). A TFDa é uma alternativa terapêutica que vem apresentando resultados positivos na inativação de micro-organismos, inclusive daqueles que apresentam resistência microbiana^{15,20-22}.

A terapia fotodinâmica (TFD) foi relatada pela primeira vez em 1900 por Raab²³ e baseia-se no fenômeno no qual uma fonte de luz de comprimento de onda específico interage com moléculas fotoativáveis e oxigênio, gerando como subproduto moléculas citotóxicas²⁴. Portanto, uma fonte de luz de comprimento de onda adequado, um fotossensibilizador (FS) e a presença de oxigênio molecular são os três requisitos para que ocorra inativação de micro-organismos ou morte celular através da TFD¹⁵.

Em oposição às terapias antimicrobianas convencionais, é improvável que a terapia fotodinâmica antimicrobiana possua potencial para gerar resistência microbiana¹⁶. A citotoxicidade causada pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) durante a TFD deve-se ao estresse oxidativo que causa inativação de enzimas e proteínas do sistema de transporte da membrana ou dano à membrana celular ou ao DNA^{16,25}.

As interações entre o fotossensibilizador e a célula alvo, o tempo de contato entre eles, a sua afinidade com a parede celular e o efeito citotóxico causado por meio das EROs tornam improváveis o desenvolvimento de resistência microbiana na TFDa^{16,26}.

Estudos²⁷⁻³⁶ relatam resultados clínicos e microbiológicos significativos relacionados à TFDa para o controle de infecções bucais causadas por *Candida* spp. Porém, até o momento, não há na literatura trabalho que reúna as evidências científicas a respeito do uso da TFDa em revisões sistemáticas e meta-análises.

Idealmente, o fotossensibilizador utilizado na TFD não deve ser tóxico na ausência de luz, deve ser capaz de absorver luz em um comprimento de onda adequado, ter vida útil estável, ser hidrossolúvel, possuir baixa afinidade com as células humanas¹⁵ e ser eliminado do organismo de maneira rápida^{23,24}. Há estudos na literatura que visam o desenvolvimento fotossensibilizadores mais biocompatíveis, seguros, facilmente disponíveis e que reúnam o máximo possível das características ideais³⁷⁻⁴⁰.

Dentre os fotossensibilizadores disponíveis, os de origem natural (ex: curcumina^{41,42}, roboflavina⁴³, cerscoporina⁴⁴, hipericina⁴⁵) são amplamente relatados na literatura⁴⁶. Entretanto, ainda é importante a identificação e estudo das propriedades químicas de novos compostos que sejam biologicamente ativos e apresentem potencial para aplicação em humanos⁴⁷.

Estudo anterior do nosso grupo de pesquisa demonstrou, pela primeira vez, a efetividade da ação antimicrobiana dos extratos brutos de *Senna macranthera*, *Senna alata* e *Senna splendida* como fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica em diversas espécies microbianas, incluindo *C. albicans* e *S. aureus*⁴⁸.

Considerando a rica composição fitoquímica dos extratos vegetais e a possibilidade de reforçar seus efeitos com a utilização de suas moléculas e compostos ativos, torna-se interessante a realização do fracionamento dos extratos vegetais brutos. As propriedades farmacológicas das frações de *Senna* spp. estão associadas a efeitos antidiabéticos^{49,50}, anti-inflamatórios⁵¹, e antimicrobianos^{52,53}. Apesar do seu potencial terapêutico, ainda há uma lacuna na evidência sobre o uso das frações de *Senna* spp. como fotossensibilizadores na TFDa.

Diante da importância da TFDa no controle de infecções e objetivando investigar o efeito da aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDa) no controle de infecções, a presente Dissertação foi dividida em duas publicações:

- 1- “Antimicrobial photodynamic therapy in oral fungal infections by *Candida* species: systematic review and network meta-analysis”
- 2- “*Senna* spp. extracts fractionation: phytochemical study and evaluation as photosensitizers on *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* single- and dual-species biofilms”.

Na primeira publicação, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e meta-análise, incluindo apenas estudos clínicos randomizados, acerca da utilização da TFDa para o tratamento de infecções orais envolvendo espécies de *Candida* spp. A segunda publicação trata de um estudo in vitro que aborda a utilização de frações de *Senna* spp. como fotossensibilizadores sobre biofilmes simples e misto de *C. albicans* e *S. aureus*.

4 CONCLUSÃO

Diante dos estudos desenvolvidos, os resultados das publicações sugerem que:

A terapia fotodinâmica antimicrobiana é uma abordagem efetiva para o tratamento de infecções no canal radicular, candidíases orais e para a desinfecção de próteses (Publicação 1) e;

As frações dos extratos de *Senna splendida* e *Senna macranthera* possuem potencial para serem utilizadas como monoterapia na terapia fotodinâmica antimicrobiana contra biofilmes simples mistos de *S. aureus* e *C. albicans* (Publicação 2), com especial destaque para a fração 100% etanólica de *S. macranthera*.

REFERÊNCIAS*

1. Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004; 2(2): 95-108.
2. Cavalcanti YW, Morse DJ, da Silva WJ, Del-Bel-Cury AA, Wei X, Wilson M et al. Virulence and pathogenicity of *Candida albicans* is enhanced in biofilms containing oral bacteria. *Biofouling*. 2015; 31(1): 27–38.
3. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011; 20(4): 251-60.
4. Lewis MAO, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*. 2017; 223(9): 675-81.
5. Sampedro GR, Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* in the Intensive Care Unit: are these golden grapes ripe for a new approach? *J Infect Dis*. 2017; 215(1): S64–70.
6. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(3): 603–61.
7. Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Dec.; 4: 1–9.
8. Sebastian A, Antony PG, Jose M, Babu A, Sebastian J, Kunnilathu A. Institutional microbial analysis of odontogenic infections and their empirical antibiotic sensitivity. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2019; 9(2): 133–8.
9. Oza N, Doshi JJ. Angular cheilitis: a clinical and microbial study. *Indian J Dent Res*. 2017; 28(6): 661-5.
10. Hu L, He C, Zhao C, Chen X, Hua H, Yan Z. Characterization of oral candidiasis and the *Candida* species profile in patients with oral mucosal diseases. *Microb Pathog*. 2019 Sep;134: 103575.
11. Salvatori O, Puri S, Tati S, Edgerton M. Innate immunity and saliva in *Candida albicans* - mediated oral diseases. *J Dent Res*. 2016; 95(4): 365–71.
12. He XY, Meurman JH, Kari K, Rautemaa R, Samaranayake LP. In vitro adhesion of *Candida* species to denture base materials. *Mycoses*. 2006; 49(2): 80-4.
13. Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008; 23(5): 377-83.
14. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019; 24(2): e172-e180.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

15. Fu XJ, Fang Y, Yao M. Antimicrobial photodynamic therapy for methicillin-resistant staphylococcus aureus infection. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 1–9.
16. Kashef N, Hamblin MR. Can microbial cells develop resistance to oxidative stress in antimicrobial photodynamic inactivation? *Drug Resist Updat.* 2017; 31: 31–42.
17. Zago CE, Silva S, Sanitá PV, Barbugli PA, Dias CMI, Lordello VB et al. Dynamics of biofilm formation and the Interaction between *Candida albicans* and methicillin-susceptible (MSSA) and -resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *PLoS One.* 2015; 10(4): 1–15.
18. de Carvalho Dias K, Barbugli PA, de Patto F, Lordello VB, de Aquino Penteado L, Medeiros AI et al. Soluble factors from biofilm of *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* promote cell death and inflammatory response. *BMC Microbiol.* 2017;17(1):146.
19. Kean R, Rajendran R, Haggarty J, Townsend EM, Short B, Burgess KE, et al. *Candida albicans* mycofilms support *Staphylococcus aureus* colonization and enhances miconazole resistance in dual-species interactions. *Front Microbiol.* 2017; 8(Feb): 1–11.
20. Iluz N, Maor Y, Keller N, Malik Z. The synergistic effect of PDT and oxacillin on clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Lasers Surg Med.* 2018; 50(5): 1–17.
21. Teixeira CG de S, Sanitá PV, Ribeiro APD, Dias LM, Jorge JH, Pavarina AC. Antimicrobial photodynamic therapy effectiveness against susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Jun; 30: 1–9.
22. Wilson M. Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3(5): 412–8.
23. Castano AP, Demidova TN, Hamblin M. Mechanisms in photodynamic therapy: part one. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004; 1(4): 279–93.
24. Machado AEH. Terapia fotodinâmica: princípios, potencial de aplicação e perspectivas. *Quim Nova.* 2000; 23(2): 237–43.
25. Hamblin MR, Hasan T. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci.* 2004; 3(5): 436–50.
26. Winckler KD. Special section: focus on anti-microbial photodynamic therapy (PDT). *J Photochem Photobiol B.* 2007; 86(1): 43-4.
27. Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Sep; 27: 193-7.
28. Ahangari Z, Mojtahed Bidabadi M, Asnaashari M, Rahmati A, Tabatabaei FS. Comparison of the antimicrobial efficacy of calcium hydroxide and photodynamic therapy against *enterococcus faecalis* and *Candida albicans* in teeth with periapical lesions: an in vivo study. *J Lasers Med Sci.* 2017; 8(2): 72-8.
29. Alrabiah M, Alsahhaf A, Alofi RS, Al-Aali KA, Abduljabbar T, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy versus local nystatin in the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019 Dec; 28: 98-101.

30. Alves F, Carmello JC, Alonso GC, Mima EGO, Bagnato VS, Pavarina AC. A randomized clinical trial evaluating photodithazine-mediated Antimicrobial Photodynamic Therapy as a treatment for Denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec; 32: 102041.
31. de Miranda RG, Colombo APV. Clinical and microbiological effectiveness of photodynamic therapy on primary endodontic infections: a 6-month randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2018; 22(4): 1751-61.
32. de Senna AM, Vieira MMF, Machado-de-Sena RM, Bertolin AO, Núñez SC, Ribeiro MS. Photodynamic inactivation of *Candida* ssp. on denture stomatitis. A clinical trial involving palatal mucosa and prosthesis disinfection. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018 Jun; 22: 212-6.
33. Maciel CM, Piva MR, Ribeiro MA, de Santana Santos T, Ribeiro CF, Martins-Filho PR. Methylene blue-mediated photodynamic inactivation followed by low-laser therapy versus miconazole gel in the treatment of denture stomatitis. *J Prosthodont.* 2016; 25(1): 28-32.
34. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, Colombo AL, Bagnato VS, Pavarina AC. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(10): E380-8.
35. Ribeiro DG, Pavarina AC, Dovigo LN, Mima EG, Machado AL, Bagnato VS et al. Photodynamic inactivation of microorganisms present on complete dentures. a clinical investigation : photodynamic disinfection of complete dentures. *Lasers Med Sci.* 2012; 27(1): 161-8.
36. Scwingel AR, Barcessat AR, Núñez SC, Ribeiro MS. Antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of oral candidiasis in HIV-infected patients. *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(8): 429-32.
37. 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. *Photomed Laser Surg.* 2017; 35(5): 259–63.
38. Barroso A, Fittipaldi M, Agustí G, Morató J, Codony F. Preliminary evaluation of photodynamic activity of manuka honey. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016; 14: 25–6.
39. Marqués-Calvo MS, Codony F, Agustí G, Lahera C. Visible light enhances the antimicrobial effect of some essential oils. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Mar; 17: 180–4.
40. Nakamura K, Ishiyama K, Sheng H, Ikai H, Kanno T, Niwano Y. Bactericidal activity and mechanism of photoirradiated polyphenols against gram-positive and -negative bacteria. *J Agric Food Chem.* 2015; 63(35): B-G.
41. Lin HY, Lin JN, Ma JW, Yang NS, Ho C, Kuo SC, Way TD. Demethoxycurcumin induces autophagic and apoptotic responses on breast cancer cells in photodynamic therapy. *J Funct Foods.* 2015 Jan; 12: 439–49.
42. Jiang Y, Leung A.W., Hua H, Rao X, Xu C. Photodynamic action of LED-activated curcumin against *Staphylococcus aureus* involving intracellular ROS increase and membrane damage. *Int J Photoener.* 2014; 2014: 637601.

43. Juarez AV, Sosa Ldel V, De Paul AL, Costa AP, Farina M, Leal RB et al. Riboflavin acetate induces apoptosis in squamous carcinoma cells after photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B*. 2015 Dec; 153: 445-54.
44. Mastrangelopoulou M, Grigalavicius M, Berg K, Ménard M, Theodossiou TA. Cytotoxic and photocytotoxic effects of cercosporin on human tumor cell lines. *Photochem Photobiol*. 2019; 95(1): 387-96.
45. Theodossiou TA, Hothersall JS, De Witte PA, Pantos A, Agostinis P. The multifaceted photocytotoxic profile of hypericin. *Mol Pharm*. 2009; 6(6): 1775-89.
46. Kubrak TP, Kołodziej P, Sawicki J, Mazur A, Koziorowska K, Aebisher D. Some natural photosensitizers and their medicinal properties for use in photodynamic therapy. *molecules*. 2022; 27(4): 1192.
47. Embrapa – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. Fracionamento de extratos vegetais em escala preparativa como ferramenta para formação de biblioteca de produtos naturais fracionamento de extratos vegetais em formação de biblioteca de produtos naturais: comunicado técnico nº251. Fortaleza; 2019.
48. Oliveira ABd, Ferrisse TM, Annunzio SRd, Franca MGA, Silva MGdV, Cavalheiro AJ et al. In vitro evaluation of photodynamic activity of plant extracts from senna species against microorganisms of medical and dental interest. *Pharmaceutics*. 2023; 15(1):181.
49. Ibrahim MA, Islam MS. Anti-diabetic effects of the acetone fraction of *Senna singueana* stem bark in a type 2 diabetes rat model. *J Ethnopharmacol*. 2014;153(2): 392-9.
50. Varghese GK, Bose LV, Habtemariam S. Antidiabetic components of *Cassia alata* leaves: identification through α -glucosidase inhibition studies. *Pharm Biol*. 2013; 51(3): 345-9.
51. da Silva KA, Manjavachi MN, Paszcuk AF, Pivatto M, Viegas C Jr, Bolzani VS, Calixto JB. Plant derived alkaloid (-)-cassine induces anti-inflammatory and anti-hyperalgesics effects in both acute and chronic inflammatory and neuropathic pain models. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2): 967-77.
52. Tatsimo SJN, Tamokou JD, Tsague VT, Lamshoft M, Sarkar P, Bag PK et al. Antibacterial-guided isolation of constituents from *Senna alata* leaves with a particular reference against Multi-Drug-Resistant *Vibrio cholerae* and *Shigella flexneri*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2017; 11(1): 46-53.
53. Sansores-Peraza P, Rosado-Vallado M, Brito-Loeza W, Mena-Rejón GJ, Quijano L. Cassine, an antimicrobial alkaloid from *Senna racemosa*. *Fitoterapia*. 2000; 71(6): 690-2.