

RESSALVA

Atendendo solicitação do autora,
o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 02/09/2026.



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



Emília Gabriela Acioli Fontan

**Avaliação da eficiência dos fotossensibilizadores incorporados em
nanopartículas na terapia fotodinâmica antimicrobiana em biofilmes
cariogênicos: revisão sistemática**

Araraquara

2024



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



Emília Gabriela Acioli Fontan

Avaliação da eficiência dos fotossensibilizadores incorporados em nanopartículas na terapia fotodinâmica antimicrobiana em biofilmes cariogênicos: revisão sistemática

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

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Nara de Souza Rastelli

Araraquara

2024

F679a

Fontan, Emília Gabriela Acioli

Avaliação da eficiência dos fotossensibilizadores incorporados em nanopartículas na terapia fotodinâmica antimicrobiana em biofilmes cariogênicos: revisão sistemática. / Emília Gabriela Acioli Fontan. -- Araraquara, 2024
75 p. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Alessandra Nara de Souza Rastelli

1. Fotoquimioterapia. 2. Fármacos fotossensibilizantes. 3. Nanopartículas. 4. Biofilmes. 5. Cárie dentária. I. Título.

Emília Gabriela Acioli Fontan

Avaliação da eficiência dos fotossensibilizadores incorporados em nanopartículas na terapia fotodinâmica antimicrobiana em biofilmes cariogênicos: revisão sistemática

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas na área de Dentística Restauradora

Presidente e orientador: Profa. Dra. Alessandra Nara de Souza Rastelli

2º Examinador: Profa. Dra. Michelle Alexandra Chinelatti

3º Examinador: Prof. Dr. Clovis Wesley Oliveira de Souza

4º Examinador: Profa. Dra. Marília Mattar de Amoêdo Campos Velo

5º Examinador: Prof. Dr. Adilson Cesar Abreu Bernardi

Araraquara, 02 de Setembro de 2024.

DADOS CURRICULARES

Emília Gabriela Acioli Fontan

NASCIMENTO: 12/10/1994 – Maceió – Alagoas.

FILIAÇÃO: Maria Vânia Ataíde Acioli e Waldemar Correia da Silva.

2012-2018: Graduação em Odontologia.

Centro Universitário Tiradentes (UNIT/AL), Maceió, Alagoas, Brasil.

2022-2024: Curso de Mestrado em Ciências Odontológicas.

Área de concentração: Dentística Restauradora.

Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” (FOAr/UNESP), Araraquara, São Paulo, Brasil.

Dedico este trabalho a Deus. A Jesus, exemplo de amor e sabedoria, que me guiam diariamente. À minha mãe, por seu amor incondicional. Ao meu marido, pelo suporte, compreensão e parceria. Aos meus filhos, que trouxe luz e motivação à minha vida. E ao meu irmão, pelo constante incentivo e apoio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por absolutamente tudo. Sem Ele, nada seria possível.

A Jesus, meu Mestre e Guia, por Sua luz e sabedoria que iluminaram meu caminho durante toda essa jornada.

Ao meu marido e companheiro desta vida, pelo suporte e compreensão, sempre ao meu lado nos momentos desafiadores e celebrando as conquistas comigo.

À minha filha, que nasceu durante o mestrado, e trouxe uma nova perspectiva e muita alegria à minha vida, tornando cada esforço ainda mais significativo. E ao meu filho(a), que está a caminho, mas que nos enche de alegria e inspiração para continuar buscando o melhor.

À minha amada mãe, por seu amor e apoio. Sou profundamente grata por tudo o que fez e faz por mim e por seu papel indispensável em minha vida.

Ao meu irmão Gabriel, que, mesmo longe, sempre me incentivou e apoiou com palavras de encorajamento, ajudando-me a manter a determinação e a força.

Aos meus avós, cuja sabedoria e amor foram uma fonte constante de inspiração e força em minha vida.

Ao meu tio Cláudio, que não só incentivou, mas também contribuiu para minha formação, proporcionando-me a oportunidade de alcançar meus objetivos.

Ao Carlos, que cuidou de mim quando criança e continua a ser um apoio valioso em minha vida, oferecendo cuidado e carinho que sempre fizeram a diferença.

Ao meu padrasto, que contribuiu significativamente para minha educação. Sou grata pelo apoio e pelo papel importante que desempenhou em minha vida.

À minha orientadora Prof.^a Alessandra, pelo apoio inestimável, orientação e sabedoria ao longo desta jornada acadêmica. Sua dedicação e conhecimento foram fundamentais para o desenvolvimento e sucesso do meu trabalho.

À Alyssa Obeid que colaborou de forma valiosa com a pesquisa e sempre esteve disposta a ouvir e incentivar. Seu apoio e contribuição foram fundamentais para o sucesso deste trabalho, e sou profundamente grata pelo seu trabalho e dedicação.

À Luísa Garcia, que foi um suporte durante nossa jornada acadêmica. Sua ajuda para concluir as aulas e seu apoio enquanto estive longe foram indispensáveis para o meu sucesso.

Aos meus colegas de mestrado e aos membros do grupo do Laboratório de Biofotônica e Bionanomateriais, pela troca constante de conhecimento e colaboração.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara - FOAr/Unesp, representada anteriormente pelo Prof. Dr. Edson Alves de Campos e atualmente pela diretora Profa. Dra. Patrícia Garcia e vice-diretora Profa. Dra. Elaine Tagliaferro, pelo acolhimento e oportunidade de um crescimento acadêmico e pessoal valioso.

À **Reitoria**, representada pelo Prof. Dr. Pasqual Barretti e pela Profa. Dra. Maysa Furlan, à PROPG – **Pró-Reitoria** de Pós-Graduação representada pela Profa. Dra. Maria Valnice Boldrin pelo apoio e assistência não apenas para a realização deste trabalho, mas também para a continuidade e sucesso do meu curso.

À **coordenação** da pós-graduação, pelo prof. Dr. Paulo Sergio Cerri e vice-coordenadora Profa. Dra. Andréia Buffalino, pela excelente gestão e suporte.

Ao **Conselho de Pós-graduação**, representada pela Profa. Dra. Andreia Buffalino, pelo suporte e por permitir a continuidade do mestrado, possibilitando a realização desta pesquisa.

Aos professores da Pós-graduação pelo apoio e compreensão ao longo do curso, permitindo que eu completasse minhas disciplinas de forma eficaz, mesmo durante períodos de ausência.

Ao pessoal da Biblioteca, pela assistência na pesquisa, a orientação formal e os recursos fornecidos.

À equipe de funcionários e técnicos, que sempre estiveram dispostos a ajudar com respeito e educação. Um agradecimento especial ao supervisor Cristiano Lamounier, cuja dedicação e suporte foram de grande valia durante este processo.

Aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade e interesse em contribuir para este trabalho.

Ao Centro de Pesquisa em Óptica e Fotônica (CEPOF) e ao Prof. Dr. Vanderlei S. Bagnato pela oportunidade de fazer parte do grupo e pela contribuição significativa para minha pesquisa. O suporte e os recursos oferecidos foram essenciais para o progresso e realização 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 2013/07276-1) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim”
Francisco Candido Xavier*

* Xavier FC. Caminho, Verdade e Vida. Rio de Janeiro: Federação Espírita Brasileira; 1948.

Fontan EGA. Avaliação da eficiência dos fotossensibilizadores incorporados em nanopartículas na terapia fotodinâmica antimicrobiana em biofilmes cariogênicos: revisão sistemática [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

A cavidade bucal dispõe de um ambiente que hospeda centenas de microrganismos além de servirem de fontes de nutrição para essas espécies. É importante manter a saúde bucal e geral do indivíduo, pois, uma vez em desequilíbrio, os microrganismos irão interagir de forma dinâmica e estruturada, instalando-se em superfícies formando biofilmes. O seu desenvolvimento promove um ambiente favorável ao crescimento de bactérias cariogênicas que, uma vez descontroladas, resultarão na desmineralização do substrato dentário promovendo a formação de cáries dentárias. Considerada uma das doenças mais comum em todo mundo, a cárie dentária tem origem multifatorial, não transmissível e sua causa pode estar relacionada a fatores biológicos, comportamentais, ambientais e/ou psicossociais. Está relacionada a hábitos de higiene bucal insatisfatórios, a ingestão frequente de carboidratos fermentáveis, levando a formação de biofilmes bacterianos que estabelecem um ambiente favorável à sua proliferação, contribuindo com a decomposição orgânica dos substratos dentários. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDA) é considerada uma alternativa quanto a redução de microrganismos presentes na cavidade oral. A associação dos fotossensibilizadores (FSs) aos nanomateriais como forma de portadores funcionais, são promissores, visto que, exibem um grande potencial para ampliar a eficácia da terapia. Portanto, essa revisão tem o intuito de analisar o comportamento da utilização dos FSs incorporados em nanopartículas (NPs) para sua aplicação na TFDA em biofilmes cariogênicos. Esta revisão foi realizada seguindo os critérios PRISMA e a estratégia PICO foi adotada para desenvolver a questão de pesquisa, definindo assim os critérios de elegibilidade. A estratégia de busca foi baseada no fluxograma PRISMA para exibir os resultados da seleção dos estudos. Após a busca e identificação dos estudos por bases eletrônicas foi realizada a remoção dos estudos duplicados. Com os estudos selecionados, após a triagem por títulos e resumos, os estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade foram excluídos, para que pudéssemos avaliar os estudos elegíveis. Após a busca em três bases de dados eletrônicas, 1202 estudos foram avaliados, desse valor 17 estudos foram considerados elegíveis para síntese qualitativa. O desenho de estudo mais predominante foram ensaios in vitro. Diferentes FSs e NPs foram utilizados assim como diferentes protocolos de aplicação da TFDA, no entanto, o FS mais avaliado foi o azul de metileno (MB) e NPs poliméricas. O microrganismo mais prevalente foi o *Streptococcus mutans*. A incorporação de FSs em NPs na TFDA são considerados uma alternativa eficaz, segura e promissora principalmente no que se refere a erradicação de biofilmes de *S. mutans*.

Palavras – chave: Fotoquimioterapia. Fármacos fotossensibilizantes. Nanopartículas. Biofilmes. Cárie dentária.

Fontan EGA. Evaluation of the efficiency of photosensitizers incorporated into nanoparticles in antimicrobial photodynamic therapy on cariogenic biofilms: a systematic review [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

The oral cavity has an environment that hosts hundreds of microorganisms in addition to serving as a source of nutrition for these species. It is important to maintain the individual's oral and general health, as, once out of balance, microorganisms will interact in a dynamic and structured way, attaching themselves to surfaces forming biofilms. Their development promotes an environment favorable to the growth of cariogenic bacteria, which, if left uncontrolled, will result in the demineralization of the dental substrate and promoting the formation of dental cavities. Considered one of the most common diseases worldwide, tooth decay has a multifactorial, non-communicable origin, and its cause may be related to biological, behavioral, environmental, and/or psychosocial factors. It is associated with unsatisfactory oral hygiene habits and frequent intake of fermentable carbohydrates, leading to the formation of bacterial biofilms that establish an environment favorable to their proliferation, contributing to the organic decomposition of dental substrates. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) is considered an alternative for reducing and eliminating of microorganisms present in the oral cavity. The association of photosensitizers with nanomaterials as a form of carriers shows promise, demonstrating great potential to expand the effectiveness of therapy. This project aims to carry out a systematic review of photosensitizers incorporated into nanoparticles for their application in aPDT in carious lesions. Therefore, this review aims to analyze the behavior of using FSs incorporated into nanoparticles (NPs) for their application in TFDA over cariogenic biofilms. This review was prepared following the PRISMA criteria, and the PICO strategy was adopted to develop the research question, thereby defining the eligibility criteria. The search strategy was based on the PRISMA flowchart to display the results of the study selection. After searching and identifying the studies in electronic databases, duplicate studies were removed. With the selected studies, after screening by titles and abstracts, studies that did not meet the eligibility criteria were excluded allowing us to evaluate the eligible studies. After searching three electronic databases, 1202 studies were evaluated, of which 17 studies were considered eligible for qualitative synthesis. The most prevalent study design was in vitro assays. Different FSs and NPs were used as well as different TFDA application protocols, however, the most evaluated FS was methylene blue (MB) and polymeric NPs. The most prevalent microorganism was *Streptococcus mutans*. The incorporation of FSs into NPs in TFDA is considered an effective, safe, and promising alternative, especially with regard to the eradication of *S. mutans* biofilms.

Keywords: Photochemotherapy. Photosensitizing Agents. Nanoparticles. Biofilms. Dental caries.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estágios do mecanismo de formação do biofilme.....	20
Figura 2 - Representação das áreas da lesão de cárie.....	25
Figura 3 - Mecanismo de ação das reações da TFDA.....	29
Figura 4 – Estrutura básica de FSs.....	31
Figura 5 – Ilustração das formas de fulerenos.....	36
Figura 6 - Representação dos CNTs de parede simples e múltiplas.....	37
Figura 7 - Nanopartículas poliméricas.....	38
Figura 8 - Diferentes morfologias mais comuns de AuNPs.....	39
Figura 9 - Fluxograma da revisão sistemática.....	44
Figura 10 – Resultado do fluxograma da revisão sistemática após triagem.....	47
Quadro 1 – Exemplo estratégia de buscas nas plataformas eletrônicas de dados...	41
Quadro 2 – Critérios de inclusão de estudos.....	42
Quadro 3 – Critérios de não inclusão de estudos.....	42
Quadro 4 - Exemplo de extração de dados.....	44
Quadro 5 – Estratégia de busca na base: <i>PubMed</i>	45
Quadro 6 – Estratégia de busca na base: <i>Embase</i>	45
Quadro 7 – Estratégia de busca na base: <i>Scopus</i>	46
Quadro 8 – Razão para exclusão dos estudos.....	48
Quadro 9 - Estudos excluídos após leitura completa.....	49
Quadro 10 - Extração de dados.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹O₂ - Oxigênio singlete

3D - Estrutura tridimensional

AgNPs - Nanopartícula de prata

AM - Azul de Metileno

AT - Azul de toluidina

AuNPs - Nanopartícula de ouro

CaF₂ - Fluoreto de cálcio

Car - Carnosina

CBM - Concentração Bactericida mínima

Ce6 - Clorina

CHX - Clorexidina

CIALPc - Ftalocianina de Cloroalumínio

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CNPs - Nanopartículas de carbono

CNs - Nanopartículas de curcumina

CNTs - Nanotubos de carbono

CSNPs - Nanopartículas de quitosana

CuNPs - Nanopartícula de cobre

CUR - Curcumina

DWNTs - Nanotubos de carbono de parede dupla

Emo - Emodina

EPR - Efeitos permeabilidade e retenção

EPS - Exopolissacarídeos

EPS - Substâncias poliméricas extracelulares - Extracellular Polymeric Substances

EROs - Espécies reativas de oxigênio

FDA - Food and Drug Administration

FS - Fotossensibilizador

GO - Óxido de grafeno

GQDs - Pontos quânticos de grafeno

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

Hap - Hidroxiapatita

HpD - Hematoporfirina

IADR - Cariology Research Group

ICCC - International Caries Consensus Collaboration

ICG - Indocianina verde

IV - Infravermelho

LDLs - Lipoproteínas de baixa densidade

LEDs - Light emitting diodes, diodos emissores de luz

LPS - Lipopolissacarídeos

mAbs - Anticorpos monoclonais

MBC - Minimum Bactericidal Concentration

MEC - Matriz extracelular
MeSH - Medical Subject Heading
MET - Microscopia eletrônica de transmissão
MEV - Microscopia eletrônica de varredura
MIC - Minimum Inhibitory Concentration
MMPs - Metaloproteinases de matriz
MWNTs - Nanotubos de carbono de paredes múltiplas
NE - Nanoemulsão catiônica
NPPs - Nanopartículas poliméricas
NPs - Nanopartículas
O₂⁻ - Superóxido
OH⁻ - Radicais hidroxila
ORCA - The European Organization for Caries Research
PNP - Nanopartículas de polímero
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis statement)
PROSPERO - International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
QS - Quorum sensing
RB - Rosa de bengala
rGO - Óxido de grafeno reduzido
SeNPs - Nanopartículas de selênio
SeNPs - Nanopartículas de selênio
SPIONs - Nanopartículas de óxido de ferro
SPR - Superfície plasmônica de ressonância
SRE - Sistema reticuloendotelial
SWNTs - Nanotubos de carbono de parede única
TFD – Terapia fotodinâmica
TFDA - Terapia fotodinâmica antimicrobiana
UCNPs - Nanopartícula de conversão ascendente de energia
UFC/mL - Unidades formadoras de colônias
UV - Espectro ultravioleta
Vis - Espectro visível
WHO - World Health Organization
ZnPc - Ftalocianina de zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 PROPOSIÇÃO.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1 Biofilmes Cariogênicos.....	18
3.1.1 Formação do biofilme.....	19
3.1.2 Estratégias para controle do biofilme cariogênico.....	20
3.2 Formação e Progressão da Doença Cárie.....	23
3.2.1 Controle e estratégias conservadoras de descontaminação das cavidades	24
3.3 Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana (TFDA).....	27
3.3.1 Mecanismo de ação da TFDA.....	27
3.3.2 Fontes de luz.....	29
3.4 Fotossensibilizador (FS).....	30
3.4.1 Classificação dos FSs.....	30
3.5 Nanopartículas (NPs) na TFDA.....	33
3.5.1 Classificação das nanopartículas.....	35
4 MATERIAL E MÉTODO.....	41
4.1 Fontes de Informação.....	41
4.2 Estratégia de Busca.....	41
4.3 Critérios de Elegibilidade.....	42
4.4 Seleção dos Estudos e Processo de Coleta de Dados.....	43
5 RESULTADO.....	45
5.1 Seleção dos Estudos.....	46
5.2 Extração dos Dados.....	50
6 DISCUSSÃO.....	57
7 CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

A cavidade bucal é um meio favorável para hospedar e nutrir centenas de espécies de microrganismos, que, de acordo com os hábitos do hospedeiro, interagem e se estruturam de modo dinâmico e organizado, formando biofilmes¹⁻⁴. Dessa forma, o equilíbrio desse ambiente é fundamental para conservar a saúde bucal e o bem-estar geral do indivíduo¹.

A formação do biofilme bacteriano é um processo considerado complexo e ocorre por meio da adesão de células bacterianas às superfícies dentárias e posterior expansão e maturação pelo aumento de matriz extracelular em função da produção de substâncias poliméricas extracelulares (EPS, do inglês, *Extracellular Polymeric Substances*) e alta comunicação celular, seguida da fase de dispersão dos microrganismos e propagação. Resulta desta forma, em um microambiente propício ao crescimento das bactérias cariogênicas^{5,6}. Esse mecanismo ocorre em virtude da fermentação de carboidratos dietéticos⁷ podendo desencadear o processo de disbiose, que ocorre devido a desarmonia do meio resultando na desmineralização e desintegração orgânica das estruturas dentárias^{5,6}. Logo, é de extrema importância o controle do biofilme bacteriano a fim de manter a saúde bucal, dado que, posterior a sua fase de desenvolvimento irá desencadear a doença cárie. Os *Streptococcus mutans* são bactérias gram-positivas, é considerado um dos principais patógenos com alto potencial cariogênico responsáveis na formação dos biofilmes dentários em razão do envolvimento com outras espécies de *Streptococcus*⁸. Outros microrganismos presentes nas lesões de cárie dentária são os *Lactobacillus*, *Actinomyces* e *Candida Albicans*⁹.

A cárie dentária, é considerada mundialmente a doença mais comum, principalmente em dentes permanentes, afetando cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo¹⁰. É de origem multifatorial, não transmissível e sua causa pode estar relacionada por condições biológicas, comportamentais, ambientais e/ou psicossociais^{11,12}. Reconhecida pelo mecanismo de desmineralização e remineralização, a formação da doença cárie ocorre pela ingestão em excesso de carboidratos fermentáveis adicionado aos maus hábitos de higiene bucal, uma vez instalada e não controlada a doença tende a atingir outros estágios dando início a formação de lesões cariosas cavitadas, podendo comprometer o tecido pulpar até a perda do elemento dentário¹³.

O tratamento e controle da doença vai depender do tipo e estágio da lesão. O grupo *International Caries Consensus Collaboration* (ICCC), aponta para a importância de tratar o paciente como um todo, por meio do acompanhamento nutricional e bucal além das ofertas de ações de prevenção como aplicação tópica de flúor e intervenção quando necessário¹⁴. Em síntese, consiste na eliminação dos agentes cariogênicos a fim de controlar e impedir a progressão da doença, por meio de métodos de remoção mecânica com escovas e fios dentais^{15,16} e métodos químicos, como a clorexidina (CHX), um agente de natureza antimicrobiana, de amplo espectro de ação e com diferentes concentrações¹⁷. Quando disponível em altas concentrações rompem a membrana celular bacteriana, facilitando a permeabilidade, resultando na ruptura celular. Por outro lado, em concentrações mais baixas, tem o potencial de ação bacteriostático, pois conseguem apenas alterar a integridade da membrana celular¹⁸. Contudo, em razão da complexidade da estrutura do biofilme, o uso de agentes antimicrobianos convencionais e antibióticos são considerados ineficazes na eliminação de bactérias cariogênicas dentro do biofilme, devido à dificuldade de absorção desses agentes¹⁹ e dos efeitos colaterais que podem desencadear^{20,21}.

Embora a remoção da lesão irá modificar o ambiente de microrganismos causadores da doença, reduzindo sua quantidade e diversidade, só será eficaz se houver uma seleção e aplicação da técnica correta do material forrador e restaurador²². Assim, o procedimento de remoção da lesão, bem como um bom selamento marginal do material restaurador é primordial, uma vez que irá impedir que as bactérias cariogênicas tenham contato com sua fonte de nutrição²³. Uma outra alternativa considerada adjuvante, mas também eficaz contra a redução dos microrganismos cariogênicos e do risco de cárie secundária é a aplicação da terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFDA). Esse método realizará uma descontaminação da cavidade sem danificar as estruturas sadias²⁴.

Para realização da TFDA é fundamental a combinação de três elementos, sendo eles, um fotossensibilizador (FS), uma fonte de luz e a presença de O₂^{25,26}. Sua ação ocorre primeiramente pela união do FS às células-alvo, seguido pela ativação de uma fonte de luz de comprimento de onda apropriado, logo, através da emissão de luz ou calor produzido, o FS sofre uma perda de energia podendo ser modificado ao seu estado original, a um estado tripleto excitatório ou gerando espécies reativas de oxigênio (EROs) através de 04 reações denominadas reação tipo I, II, III e IV^{24,27-29}.

Na reação do tipo I, ocorre a interação dos radicais livres com o oxigênio resultando na morte celular. É nessa reação que a produção desses radicais livres se dá pela transmissão de elétrons do FS no estado tripleto para um substrato no interior das células²⁴. Quanto a reação do tipo II, a mesma se dá pela transmissão de energia do estado tripleto do FS para molécula de oxigênio, assim, o FS volta a sua condição original e o oxigênio em seu estado excitado é transformado em oxigênio singleto^{24,30,31}. Descobertas recentemente, a reação do tipo III inicia-se pela fotoinativação sem a presença de oxigênio²⁸, e a reação do tipo IV, ocorre pela reação de fotoisomerização, permitindo uma mudança estrutural do estado singleto, ou seja, favorecendo a ligação do FS à célula através de uma mudança intramolecular²⁹. Posto isso, o uso da TFDA não exhibe nenhum risco ao paciente, uma vez que, a terapia irá alcançar apenas na região em que houver a atuação dos três elementos mencionados acima, sendo uma abordagem segura e não invasiva^{27,32}.

Os FSs são substâncias fotossensíveis, de origem natural ou sintéticos²⁴. Didaticamente, esses agentes podem ser classificados por estruturas básicas como: a porfirina, clorina, cianina e outros corantes (como: o azul de metileno, azul de toluidina, curcumina, hipericina, entre outros) ou em gerações conforme seus potenciais funcionais nomeadas em primeira, segunda e terceira geração^{24,33,34}. Para que seja considerado ideal, o mesmo deve ser solúvel em água e lipídios, preservar a estabilidade de temperatura, apresentar baixa citotoxicidade no escuro e efeito de ativação somente no comprimento de onda específico³⁵.

O progresso da nanotecnologia contribuiu consideravelmente na TFDA³⁶. A associação dos nanomateriais com o FS irá contribuir para que a terapia seja mais eficiente, pois acredita-se que elas possuem uma característica físico-química única em razão do tamanho das partículas^{37,38}, possibilitando um melhor eixo da área de aplicação, maior biodisponibilidade e anfifilicidade à substância^{35,39,40}. Exemplos de NPs utilizadas na TFDA são: NPs metálicas: ouro, prata e cobre⁴¹, NPs poliméricas^{38,42}, nanotubos de carbono, grafeno, entre outros^{43,44} e nanomateriais que também atuam como FS, são eles: fulerenos, dióxido de titânio e alguns tipos de pontos quânticos^{45,46}. No entanto, os nanomateriais requerem alguns critérios clínicos visando assegurar sua eficiência quando aplicados na TFDA como: estabilidade, capacidade de estimular a regeneração (bioatividade), de atingir somente as células hospedeiras (seletividade), não promover reações adversas ao tecido sadio (biocompatibilidade)^{47,48}.

7 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática buscou avaliar se a incorporação de FSs em NPs na terapia fotodinâmica antimicrobiana foram eficientes na redução de biofilmes cariogênicos. Por meio dos resultados obtidos, no que se refere às pesquisas laboratoriais a incorporação destes exibiram resultados promissores, podendo ser considerado um método seguro, promissor e eficiente na redução de biofilmes cariogênicos principalmente em biofilmes compostos por *Streptococcus mutans*.

A compreensão e o aprimoramento das estratégias terapêuticas para o tratamento de biofilmes cariogênicos são cruciais para a melhoria da saúde bucal global. Este estudo não apenas contribui para o avanço do conhecimento sobre a TFDA e o papel da incorporação dos FSs nas NPs, mas também fornece percepções valiosas para aplicação clínica, oferecendo uma solução eficaz para superar as limitações dos métodos convencionais de tratamento e promete uma abordagem mais segura para o manejo clínico de biofilmes cariogênicos e cáries dentárias.

No entanto, até este período não se pode confirmar a aplicação clínica da utilização dos FSs incorporados em NPs mediados pela TFDA. Para validar e otimizar essa abordagem para aplicação clínica, são necessárias pesquisas adicionais indicando melhores parâmetros para o desenvolvimento de protocolos de tratamento em biofilmes cariogênicos.

REFERÊNCIAS*

1. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019; 23(1): 122-8.
2. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(11): 5721–32.
3. Simón-Soro Á, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R, Alcaraz LD, Mira A. A tissue-dependent hypothesis of dental caries. *Caries Res*. 2013; 47(6): 591–600.
4. Gupta B, Bray F, Kumar N, Johnson NW. Associations between oral hygiene habits, diet, tobacco and alcohol and risk of oral cancer: a case-control study from India. *Cancer Epidemiol*. 2017; 51: 7–14.
5. Muhammad MH, Idris AL, Fan X, Guo Y, Yu Y, Jin X et al. Beyond risk: bacterial biofilms and their regulating approaches. *Front Microbiol*. 2020; 11: 928.
6. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8(9): 623–33.
7. Ribeiro AA, Paster BJ. Dental caries and their microbiomes in children: what do we do now? *J Oral Microbiol*. 2023; 15(1): 2198433.
8. Iacopetta D, Ceramella J, Catalano A, D'Amato A, Lauria G, Saturnino C, et al. Diarylureas: new promising small molecules against *Streptococcus mutans* for the treatment of dental caries. *Antibiotics*. 2023; 12(1): 112.
9. Sampaio AA, Souza SE, Ricomini-Filho AP, Del Bel Cury AA, Cavalcanti YW, Cury JA. *Candida albicans* increases dentine demineralization provoked by *Streptococcus Mutans* biofilm. *Caries Res*. 2019; 53(3): 322–31.
10. World Health Organization [homepage na Internet]. Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2022. [acesso em 2023 mar 13]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061484>
11. Machiulskiene V, Campus G, Carvalho J, Dige I, Ekstrand K, Jablonski-Momeni A et al. Terminology of dental caries and dental caries management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Res*. 2020; 54(1): 1–8.
12. Mathur VP, Dhillon JK. Dental Caries: A disease which needs attention. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(3): 202–6.
13. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(1): 17030.

* 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-normalizacaoatualizado.pdf>

14. Innes NPT, Frencken JE, Bjørndal L, Maltz M, Manton DJ, Ricketts D, et al. Managing carious lesions: consensus recommendations on terminology. *Adv Dent Res.* 2016; 28(2): 49–57.
15. van der Weijden GA, Hioe KPK. A systematic review of the effectiveness of self-performed mechanical plaque removal in adults with gingivitis using a manual toothbrush. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(6): 214–28.
16. Sanz M, Serrano J, Iniesta M, Cruz IS, Herrera D. Antiplaque and antigingivitis Toothpastes. *Monogr Oral Sci.* 2013; 23: 27–44.
17. van der Weijden FA, Van der Sluijs E, Ciancio SG, Slot DE. Can chemical mouthwash agents achieve plaque/gingivitis control? *Dent Clin North Am.* 2015; 59(4): 799-829.
18. Ribeiro LGM, Hashizume LN, Maltz M. The effect of different formulations of chlorhexidine in reducing levels of mutans streptococci in the oral cavity:systematic review of the literature. *J Dent.* 2007; 35(5): 359–70.
19. Bowen WH, Burne RA, Wu H, Koo H. Oral Biofilms: Pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments. *Trends Microbiol.* 2018; 26(3): 229–42.
20. Krishna MT, York M, Chin T, Gnanakumaran G, Heslegrave J, Derbridge C, et al. Multi-centre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: etiology and diagnostic performance of acute serum tryptase. *Clin Exp Immunol.* 2014; 178(2): 399–404.
21. Moka E, Siafaka I, Vadalouca A, Argyra E. Chlorhexidine: hypersensitivity and anaphylactic reactions in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015; 31(2): 145.
22. Stafuzza TC, Vitor LLR, Rios D, Cruvinel Silva T, Machado MAAM, Oliveira TM. clinical and radiographic success of selective caries removal to firm dentin in primary teeth:18month follow-up. *Case Rep Dent.* 2018; 9213681.
23. Thompson VT, Craig RG, Curro FA, Green WS, Ship JA. Treatment of deep carious lesions by complete excavation or partial removal. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139(6): 705–12.
24. Cieplik F, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A, Hiller KA, Maisch T, et al. Antimicrobial photodynamic therapy as an adjunct for treatment of deep carious lesions:a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017; 18: 54–62.
25. Alshehri FA. The role of lasers in the treatment of peri-implant diseases: a review. *Saudi Dent J.* 2016; 28(3): 103–8.
26. Azizi A, Shohrati P, Goudarzi M, Lawaf S, Rahimi A. Comparison of the effect of photodynamic therapy with curcumin and methylene Blue on *Streptococcus mutans* bacterial colonies. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2019; 27: 203–9.

27. Ribeiro MI, Santos TKGL dos, Melo TS, Brito LNS, Ribeiro MI. Terapia fotodinâmica na peri-implantite: uma revisão de literatura. *Braz J Dev.* 2020; 6(8): 57912–26.
28. Warriar A, Mazumder N, Prabhu S, Satyamoorthy K, Murali TS. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021; 33: 102090.
29. Scherer KM, Bisby RH, Botchway SW, Parker AW. New approaches to photodynamic therapy from types I, II and III to type IV using one or more photons. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017; 17(2): 171–89.
30. Wu M, Xu L, Cai Z, Huang S, Li Y, Lei L, et al. Disinfection of cariogenic pathogens in planktonic lifestyle, biofilm and carious dentine with antimicrobial photodynamic therapy. *Photochem Photobiol.* 2019; 96(1): 170–7.
31. Ghorbani J, Rahban D, Aghamiri S, Teymouri A, Bahador A. Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: an overview. *Laser Ther.* 2018; 27(4): 293–302.
32. Carrera ET, Dias HB, Corbi SCT, Marcantonio R a. C, Bernardi ACA, Bagnato VS, et al. The application of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in dentistry: a critical review. *Laser Phys.* 2016; 26(12): 123001.
33. Abrahamse H, Hamblin Michael R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 2016; 473(4): 347–64.
34. Baskaran R, Lee J, Yang SG. Clinical development of photodynamic agents and therapeutic applications. *Biomater Res.* 2018; 22(1): 25.
35. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, Saczko J, Kędzierska E, Knap-Czop K, et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 1098–107.
36. Staggers N, McCasky T, Brazelton N, Kennedy R. Nanotechnology: the coming revolution and its implications for consumers, clinicians, and informatics. *Nurs Outlook.* 2008; 56(5): 268–74.
37. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol.* 2018; 9(1): 1050–74.
38. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arab J Chem.* 2019; 12(7): 908–31.
39. Hamblin M, Chiang L, Lakshmanan S, Huang Y, Garcia-Diaz M, Karimi M, et al. Nanotechnology for photodynamic therapy: a perspective from the Laboratory of Dr. Michael R. Hamblin in the Wellman Center for Photomedicine at Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School. *Nanotechnol Rev.* 2015; 4(4): 359–72.

40. Esper MALR, Junqueira JC, Uchoa AF, Bresciani E, Rastelli ANS, Navarro RS, et al. Photodynamic inactivation of planktonic cultures and *Streptococcus mutans* biofilms for prevention of white spot lesions during orthodontic treatment: an in vitro investigation. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2019; 155(2): 243-53.
41. Altammar KA. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and Challenges. *Front Microbiol*. 2023; 14: 1155622.
42. Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, Neves A, Pires B, Venkatesh DN, et al. polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology. *Molecules*. 2020; 25(16): 3731.
43. Aqel A, El-Nour KMMA, Ammar RAA, Al-Warthan A. Carbon nanotubes, science and technology part (i) structure, synthesis and characterisation. *Arab J Chem*. 2012; 5(1): 1–23.
44. Huang YY, Sharma SK, Dai T, Chung H, Yaroslavsky A, Garcia-Diaz M, Chang J, Chiang LY, Hamblin MR. Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? *Nanotechnol Rev*. 2012; 1(2): 111-46.
45. Ge J, Lan M, Zhou B, Liu W, Guo L, Wang H, et al. A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation. *Nat Commun*. 2014; 5(1): 4596.
46. Mroz P, Tegos GP, Gali H, Wharton T, Sarna T, Hamblin MR. Photodynamic therapy with fullerenes. *Photochem Photobiol Sci*. 2007; 6(11): 1139-49
47. Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. *Chem Rev*. 2015; 115(4): 1990–2042.
48. González-Henríquez C, Sarabia-Vallejos M, Rodríguez-Hernandez J. Advances in the fabrication of antimicrobial hydrogels for biomedical applications. *Materials*. 2017; 10(3): 232.
49. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res*. 2011; 90(3): 294-303.
50. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012; 486(7402): 207–14.
51. Nakano K, Ooshima T. Serotype classification of *Streptococcus mutans* and its detection outside the oral cavity. *Future Microbiol*. 2009; 4(7): 891–902.
52. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2): 167-93.
53. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol*. 2008; 6(3): 199-210.
54. Klein MI, Hwang G, Santos PHS, Campanella OH, Koo H. *Streptococcus mutans*-derived extracellular matrix in cariogenic oral biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015;5 :10.

55. Xiao J, Klein MI, Falsetta ML, Lu B, Delahunty CM, Yates JR 3rd, et al. The exopolysaccharide matrix modulates the interaction between 3D architecture and virulence of a mixed-species oral biofilm. *PLoS Pathog.* 2012; 8(4): e1002623.
56. Mattos-Graner RO, Klein MI, Smith DJ. Lessons learned from clinical studies: roles of mutans streptococci in the pathogenesis of dental caries. *Curr Oral Health Rep.* 2014; 1(1): 70–8
57. Thurnheer T, Bostanci N, Belibasakis GN. Microbial dynamics during conversion from supragingival to subgingival biofilms in an in vitro model. *Mol Oral Microbiol.* 2016; 31(2): 125-35.
58. Aruni AW, Dou Y, Mishra A, Fletcher HM. The Biofilm Community: Rebels with a Cause. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2(1):48-56.
59. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994; 8(2): 263–71.
60. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factor in dental caries: role of saliva and dental plaque in dynamic process of demineralization and remineralization (Part 1). *J Clin Pediatr Dent.* 2003; 28(1): 47–52.
61. van Loveren C. Sugar restriction for caries prevention: amount and frequency. which is more important? *Caries Res.* 2019; 53(2): 168-75.
62. Leme AFP, Koo H, Bellato CM, Bedi G, Cury JA. The role of sucrose in cariogenic dental biofilm formation-new insight. *J Dent Res.* 2006; 85(10): 878-87.
63. Nobbs AH, Lamont RJ, Jenkinson HF. Streptococcus adherence and colonization. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009; 73 (3): 407-50
64. Ng E, Lim LP. An overview of different interdental cleaning aids and their effectiveness. *Dent J.* 2019; 7(2): 56.
65. Hardwick K, Barmes D, Richardson LM. International collaborative research on fluoride. *J Dent Res.* 2000;79(4): 893-904.
66. Rošin-Grget K, Peroš K, Sutej I, Bašić K. The cariostatic mechanisms of fluoride. *Acta Med Acad.* 2013; 42(2): 179-88
67. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999; 27(1): 31-40.
68. van der Weijden FA, Van der Sluijs E, Ciancio SG, Slot DE. Can chemical mouthwash agents achieve plaque/gingivitis control? *Dent Clin North Am.* 2015; 59(4): 799-829.
69. Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, Ali K, Roberts A. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review. *J Dent.* 2020; 103: 103497.

70. Thangavelu A, Kaspar SS, Kathirvelu RP, SrinivasanaB, Srinivasan S, Sundram R. Chlorhexidine: an elixir for periodontics. J Pharm Bioallied Sci. 2020; 12(1): S57-S59.
71. Walsh T, Oliveira-Neto JM, Moore D. Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(4): CD008457.
72. Hope CK, Wilson M. Analysis of the effects of chlorhexidine on oral biofilm vitality and structure based on viability profiling and an indicator of membrane integrity. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(5): 1461-8
73. Lundberg JO, Weitzberg E, Gladwin MT. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. Nat Rev Drug Discov. 2008; 7(2): 156-67.
74. Tribble GD, Angelov N, Weltman R, Wang BY, Eswaran SV, Gay IC et al. Frequency of tongue cleaning impacts the human tongue microbiome composition and enterosalivary circulation of nitrate. Front Cell Infect Microbiol. 2019; 9: 39.
75. Chi DL, Scott JM. Added sugar and dental caries in children: a scientific update and future steps. Dent Clin North Am. 2019; 63(1): 17-33.
76. Tinanoff N, Palmer CA. Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. J Public Health Dent. 2000; 60(3): 197-206.
77. Mobley CC. Nutrition and dental caries. Dent Clin North Am. 2003; 47(2): 319- 36.
78. Zaura E, Twetman S. Critical appraisal of oral pre- and probiotics for caries prevention and care. Caries Res. 2019; 53(5): 514-26
79. Bijle MN, Neelakantan P, Ekambaram M, Lo ECM, Yiu CKY. Effect of a novel synbiotic on *Streptococcus mutans*. Sci Rep. 2020; 10(1): 7951
80. Zheng XT, Ananthanarayanan A, Luo KQ, Chen P. Glowing graphene quantum dots and carbon dots: properties, syntheses, and biological applications. Small. 2014; 11(14): 1620-36.
81. Tavares WLF, Apolônio ACM, Gomes RT, Teixeira KIR, Brandão MGL, Santos VR. Assessment of the antimicrobial activity of Casearia sylvestris extract against oral pathogenic microorganisms. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2008; 29(3): 257-60.
82. Twetman S, Keller MK. Probiotics for caries prevention and control. Adv Dent Res. 2012; 24(2): 98-102.
83. Seminario-Amez M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Ayuso-Montero R, Jané-Salas E. Probiotics and oral health: a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017; 22(3): e282-8.

84. Schillaci D, Napoli EM, Cusimano MG, Vitale M, Ruberto G. Origanum vulgare subs. hirtum essential oil prevented biofilm formation and showed antibacterial activity against planktonic and sessile bacterial cells. J of Food Protection. 2013; 76(10): 1747-52.
85. Matsumoto-Nakano M. Dental caries. Ref Modul in Biomed Sci. 2014; 3: 1-9.
86. Loesche WJ. Role of *Streptococcus mutans* in human dental decay. Microbiol Rev. 1986; 50: 353-80.
87. Caufield PW, Shah GR, Hollingshead SK. Use of transposon Tn916 to inactivate and isolate a mutacin-associated gene from *Streptococcus mutans*. Infect Immun. 1990; 58: 4126-35.
88. Carvalho JC, Ekstrand KR, Thylstrup A. Dental plaque and caries on occlusal surfaces of first permanent molars in relation to stage of eruption. J Dent Res. 1989; 68(5): 773-9.
89. Young DA, Nový BB, Zeller GG, Hale R, Hart TC, Truelove EL, et al. The American Dental Association caries classification system for clinical practice. J Am Dent Assoc. 2015; 146(2): 79-86.
90. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. Community Dent Oral Epidemiol. 2012; 41(1): 79-96.
91. Schwendicke F, Frencken JE, Bjørndal L, Maltz M, Manton DJ, Ricketts D, et al. Managing carious lesions: consensus recommendations on carious tissue removal. Adv Dent Res. 2016; 28(2): 58-67.
92. Schwendicke F. Contemporary concepts in carious tissue removal: a review. J Esthet Restor Dent. 2017; 29(6): 403-8.
93. Ricketts D, Innes N, Schwendicke F. Selective removal of carious tissue. Monogr Oral Sci. 2018; 27: 82-91.
94. Keyes PH. The infectious and transmissible nature of experimental dental caries. Findings and implications. Arch Oral Biol. 1960; 1: 304-20.
95. Schwendicke F, Meyer-Lueckel H, Dörfer C, Paris S. Failure of incompletely excavated teeth - a systematic review. J Dent. 2013; 41(7): 569-80.
96. Ricketts D, Lamont T, Innes NPT, Kidd E, Clarkson JE. Operative caries management in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (3): CD003808.
97. Ngo HC, Mount G, Mc Intyre J, Tuisuva J, Von Doussa RJ. Chemical exchange between glass-ionomer restorations and residual carious dentine in permanent molars: an in vivo study. J Dent. 2006; 34(8): 608-13.

98. Banerjee A, Frencken JE, Schwendicke F, Innes NPT. Contemporary operative caries management: consensus recommendations on minimally invasive caries removal. *Br Dent J.* 2017; 223(3): 215–22.
99. Lennon ÁM, Attin T, Martens S, Buchalla W. Fluorescence-aided caries excavation (FACE), carie detector and conventional caries excavation in primary teeth. *Pediatr Dent.* 2008; 31(4): 316-9.
100. Kidd EAM. How “clean” must a cavity be before restoration? *Caries Res.* 2004; 38(3): 305-13.
101. Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from “Who are they?” to “What are they doing?” *J Dent Res.* 2015; 94(12): 1628-37.
102. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(4): 1407-17.
103. Tjäderhane L, Buzalaf MAR, Carrilho M, Chaussain C. Matrix metalloproteinases and other matrix proteinases in relation to cariology: the era of “dentin degradomics”. *Caries Res.* 2015; 49(3):193-208.
104. Takahashi N, Nyvad B. Ecological hypothesis of dentin and root caries. *Caries Res.* 2016; 50(4): 422-31.
105. Mazzoni A, Tjäderhane L, Checchi V, Di Lenarda R, Salo T, Tay FR, et al. Role of dentin MMPs in caries progression and bond stability. *J Dent Res.* 2015; 94(2): 241–51.
106. Steiner-Oliveira C, Longo PL, Aranha ACC, Ramalho KM, Mayer MPA, de Paula Eduardo C. Randomized in vivo evaluation of photodynamic antimicrobial chemotherapy on deciduous carious dentin. *J Biomed Opt.* 2015; 20(10): 108003.
107. Kessel, D. Photodynamic therapy: from the beginning. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2004; 1(1): 3-7.
108. Raizada K, Naik M. Photodynamic therapy for the eye. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
109. Moan J, Peng Q. An outline of the hundred-year history of PDT. *Anticancer Res.* 2003; 23(5A): 3591-600.
110. Cieplik F, Tabenski L, Buchalla W, Maisch T. Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens. *Front Microbiol.* 2014; 5: 405.
111. Pérez-Laguna V, Gilaberte Y, María Isabel Millán-Lou, Montserrat Agut, Santi Nonell, Rezusta A, et al. A combination of photodynamic therapy and antimicrobial compounds to treat skin and mucosal infections: a systematic review. *Photochem Photobiol Sci.* 2019; 18(5): 1020-9.

112. Méndez DAC, Gutierrez E, Dionísio EJ, Oliveira TM, Buzalaf MAR, Rios D, et al. Effect of methylene blue-mediated antimicrobial photodynamic therapy on dentin caries microcosms. *Lasers Med Sci.* 2017; 33(3): 479-87.
113. Fumes AC, da Silva Telles PD, Corona SAM, Borsatto MC. Effect of aPDT on *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* present in the dental biofilm: systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018; 21:363-6.
114. 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.
115. de Freitas MTM, Soares TT, Aragão MGB, Lima RA, Duarte S, Zanin ICJ. Effect of photodynamic antimicrobial chemotherapy on mono- and multi-species cariogenic biofilms: a literature review. *Photomed Laser Surg.* 2017; 35(5): 239-45.
116. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. *Front Microbiol.* 2018; 9: 1299.
117. Li WT. Nanotechnology-based strategies to enhance the efficacy of photodynamic therapy for cancers. *Curr Drug Metab.* 2009; 10(8): 851-60.
118. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res.* 2007; 86(8): 694-707.
119. MacDonald IJ, Dougherty TJ. Basic principles of photodynamic therapy. *J Porphyr Phthalocyanines.* 2001; 05(02): 105-29.
120. Gai S, Yang G, Yang P, He F, Lin J, Jin D, et al. Recent advances in functional nanomaterials for light-triggered cancer therapy. *Nano Today.* 2018; 19:146-87.
121. Vecchio D, Gupta A, Huang L, Landi G, Avci P, Rodas A, et al. Bacterial photodynamic inactivation mediated by methylene blue and red light is enhanced by synergistic effect of potassium iodide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(9): 5203-12.
122. Kim MM, Darafsheh A. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology.* 2020; 96(2): 280-94.
123. Yang M, Yang T, Mao C. Enhancement of photodynamic cancer therapy by physical and chemical factors. *Angew Chemie Int Ed Engl.* 2019; 58(40): 1406-80.
124. Oliveira AB, Ferrisse TM, Marques RS, de Annunzio SR, Brighenti FL, Fontana CR. Effect of photodynamic therapy on microorganisms responsible for dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(14): 3585.
125. Ormond AB, Freeman HS. Dye sensitizers for photodynamic therapy. *Materials.* (Basel). 2013; 6(3): 817-40.

126. De Oliveira KT, de Souza JM, da Gobo NRS, et al. Basic concepts and applications of porphyrins, chlorins and phthalocyanines as photosensitizers in photonic therapies. *Rev Virtual Quim.* 2015; 7(1): 310-35.
127. Mirouze N, Ferret C, Cornilleau C, Carballido-López R. Antibiotic sensitivity reveals that wall teichoic acids mediate DNA binding during competence in *Bacillus subtilis*. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 5072.
128. Mokwena MG, Kruger CA, Ivan MT, Heidi A. A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015; 22: 147-54.
129. Nitzan Y, Dror R, Ladan H, Malik Z, Kimel S, Gottfried V. Structure-activity relationship of porphines for photoinactivation of bacteria. *Photochem Photobiol.* 1995; 62(2): 342–7.
130. Simplicio FI, Maionchi F, Hioka N. Terapia fotodinâmica: aspectos farmacológicos, aplicações e avanços recentes no desenvolvimento de medicamentos. *Quim Nova.* 2002; 25(5): 801-7.
131. Dean S, Mansoori G, Fauzi Soelaiman T. Nanotechnology - an introduction for the standards community. *J ASTM Int.* 2005; 2(6): 13110.
132. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules.* 2019; 25(1):112.
133. Bapat RA, Joshi CP, Bapat P, Chaubal TV, Pandurangappa R, Jnanendrappa N, et al. The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry. *Drug Discov Today.* 2019; 24(1): 85–98.
134. Tada DB, Baptista MS. Photosensitizing nanoparticles and the modulation of ROS generation. *Front Chem.* 2015; 3: 33.
135. Amirshaghghi A, Yan L, Miller J, Daniel Y, Stein JM, Busch TM, et al. Chlorin e6-Coated superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) nanoclusters as a theranostic agent for dual-mode imaging and photodynamic therapy. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2613.
136. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 93: 52-79.
137. Lin L, Xiong L, Wen Y, Lei S, Deng X, Liu Z, et al. Active targeting of nano-photosensitizer delivery systems for photodynamic therapy of cancer stem cells. *J Biomed Nanotechnol.* 2015; 11(4): 531–54.
138. Decuzzi P, Lee S, Bhushan B, Ferrari M. A theoretical model for the margination of particles within blood vessels. *Ann Biom. Eng.* 2005; 33(2):179-190.
139. Fukumori Y, Ichikawa H. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis. *Adv Powder Technol.* 2006;17(1): 1-28.

140. Soriano J, Mora-Espí I, Alea-Reyes ME, Pérez-García L, Barrios L, Ibáñez E, et al. Cell death mechanisms in tumoral and non-tumoral human cell lines triggered by photodynamic treatments: apoptosis, necrosis and parthanatos. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 41340.
141. Kessel D, Oleinick NL. Cell death pathways associated with photodynamic therapy: an update. *Photochem Photobiol*. 2018; 94(2): 213-8.
142. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005; 2(1): 1–23.
143. Goodarzi S, Da Ros T, Conde J, Sefat F, Mozafari M. Fullerene: biomedical engineers get to revisit an old friend. *Mater Today*. 2017; 20(8): 460-80.
144. Manawi Y, Ihsanullah, Samara A, Al-Ansari T, Atieh M. A review of carbon nanomaterials' synthesis via the chemical vapor deposition (CVD) method. *Materials (Basel)*. 2018; 11(5): 822.
145. Chawla P, Chawla V, Maheshwari R, A. Saraf S, K. Saraf S. Fullerenes: from carbon to nanomedicine. *Mini Rev Med Chem*. 2010; 10(8): 662-77.
146. Duncan LK, Jinschek JR, Vikesland PJ. C60 colloid formation in aqueous systems: effects of preparation method on size, structure, and surface charge. *Environ Sci Technol*. 2008; 42(1): 173-8.
147. Cayuela A, Soriano ML, Carrillo-Carrión C, Valcárcel M. Semiconductor and carbon-based Fluorescent nanodots: the Need for Consistency. *Chem Commun*. 2016; 52(7): 1311–26.
148. Zhu S, Song Y, Zhao X, Shao J, Zhang J, Yang B. The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective. *Nano Res*. 2015; 8(2): 355-81.
149. Schroeder KL, Goreham RV, Nann T. Graphene quantum dots for theranostics and bioimaging. *Pharm Res*. 2016; 33(10): 2337-57.
150. Hola K, Zhang Y, Wang Y, Giannelis EP, Zboril R, Rogach AL. Carbon dots-emerging light emitters for bioimaging, cancer therapy and optoelectronics. *Nano Today*. 2014; 9(5): 590–603.
151. Zhang D, Wen L, Huang R, Wang H, Hu X, Xing D. Mitochondrial specific photodynamic therapy by rare-earth nanoparticles mediated near-infrared graphene quantum dots. *Biomaterials*. 2018; 153: 14-26.
152. Elliott JA, Shibuta Y, Amara H, Bichara C, Neyts EC. Atomistic modelling of cvd synthesis of carbon nanotubes and graphene. *Nanoscale*. 2013; 5(15): 6662-76.
153. Raphey VR, Henna TK, Nivitha KP, Mufeedha P, Sabu C, Pramod K. Advanced biomedical applications of carbon nanotube. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 100: 616-30.

154. Bolhassani A, Javan zad S, Saleh T, Hashemi M, Aghasadeghi MR, Sadat SM. Polymeric nanoparticles: potent vectors for vaccine delivery targeting cancer and infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(2): 321-32.
155. Xiang SD, Selomulya C, Ho J, Apostolopoulos V, Plebanski M. Delivery of DNA vaccines: an overview on the use of biodegradable polymeric and magnetic nanoparticles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2010; 2(3): 205-18.
156. Harrison K. Introduction to polymeric drug delivery systems. Jenkins M, editor. Elsevier eBooks. 2007; 33-56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781845690700500023>
157. Pillai O, Panchagnula R. Polymers in drug delivery. *Curr Opin Chem Biol*. 2001; 5(4): 447-51.
158. Baspinar Y, Üstündas M, Bayraktar O, Sezgin C. Curcumin and piperine loaded zein-chitosan nanoparticles: development and in-vitro characterisation. *Saudi Pharm J*. 2018; 26(3): 323–34.
159. Musumeci T, Bonaccorso A, Puglisi G. epilepsy disease and nose-to-brain delivery of polymeric nanoparticles: an overview. *Pharmaceutics*. 2019; 11(3): 118.
160. Rezaei M, Oryan S, Nourani MR, Mofid M, Mozafari M. Curcumin nanoparticle-incorporated collagen/chitosan scaffolds for enhanced wound healing. *Bioinspir Biomim Nanobiomater*. 2018; 7(4): 257-7.
161. Yoon HJ, Jang WD. Nanotechnology-based photodynamic therapy. *J Porphyr Phthalocyanines*. 2013; 17(1-2):16-26.
162. Saha K, Agasti SS, Kim C, Li X, Rotello VM. Gold nanoparticles in chemical and biological sensing. *Chem Rev*. 2012; 112(5): 2739-79.
163. de Freitas L, Varca G, dos Santos Batista J, Benévolo Lugão A. An overview of the synthesis of gold nanoparticles using radiation technologies. *Nanomaterials (Basel)*. 2018; 8(11): 939.
164. Vankayala R, Lin CC, Kalluru P, Chiang CS, Hwang KC. Gold nanoshells-mediated bimodal photodynamic and photothermal cancer treatment using ultra-low doses of near infra-red light. *Biomaterials*. 2014; 35: 5527-38.
165. Li Y, Wen T, Zhao R, Liu X, Ji T, Wang H, et al. Localized electric field of plasmonic nano-platform enhanced photodynamic tumor therapy. *ACS Nano*. 2014; 8: 11529-42.
166. Elahi N, Kamali M, Baghersad MH. Recent biomedical applications of gold nanoparticles: a review. *Talanta*. 2018; 184: 537-56.
167. Hussain S, Pal AK. Incorporation of nanocrystalline silver on carbon nanotubes by electrodeposition technique. *Mater Lett*. 2008; 62(12-13): 1874-7.

168. Bapat RA, Chaubal TV, Joshi CP, Bapat PR, Choudhury H, Pandey M, et al. An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Mater Sci Eng C*. 2018; 91: 881-98.
169. Marambio-Jones C, Hoek EMV. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. *J Nanoparticle Res*. 2010; 12(5): 1531-51.
170. Chandra S, Kumar A, Tomar PK. Synthesis and characterization of copper nanoparticles by reducing agent. *J Saudi Chem Society*. 2014;18(2): 149-53.
171. Patil SA, Ryu CH, Kim HS. Synthesis and characterization of copper nanoparticles (Cu-Nps) using rongalite as reducing agent and photonic sintering of cu-nps ink for printed electronics. *Inter J of Precision Eng Manufacturing-Green Technology*. 2018; 5(2): 239-45.
172. Tamilvanan A, Balamurugan K, Ponappa K, Kumar BM. Copper nanoparticles: synthetic strategies, properties and multifunctional application. *Int J Nanoscience*. 2014; 13(02): 1430001.
173. Fontan EGA, Rastelli ANS. Evaluation of the efficacy of photosensitizers incorporated to the nanoparticles in antimicrobial photodynamic therapy over cariogenic biofilms: systematic review. *Prospero*. 2024. [acesso em 2024 abr 24]. Disponível em: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42024518889.
174. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 Statement. *Syst Rev*. 2015; 4(1): 1-9.
175. Gholibegloo E, Karbasi A, Pourhajibagher M, et al. Carnosine-graphene oxide conjugates decorated with hydroxyapatite as promising nanocarrier for ICG loading with enhanced antibacterial effects in photodynamic therapy against *Streptococcus mutans*. *J Photochem Photobiol B*. 2018; 181: 14-22.
176. Saafan A, Zaazou MH, Sallam MK, Mosallam O, El Danaf HA. Assessment of photodynamic therapy and nanoparticles effects on caries models. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018; 6(7): 1289-95.
177. Trigo-Gutierrez JK, Sanitá PV, Tedesco AC, Pavarina AC, Mima EGO. Effect of chloroaluminium phthalocyanine in cationic nanoemulsion on photoinactivation of multispecies biofilm. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018; 24: 212-9.
178. Afrasiabi S, Pourhajibagher M, Chiniforush N, Bahador A. Propolis nanoparticle enhances the potency of antimicrobial photodynamic therapy against *Streptococcus mutans* in a synergistic manner. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 15560.
179. Cavalcante LLR, Tedesco AC, Takahashi LAU, Curylofo-Zotti FA, Souza-Gabriel AE, Corona SAM. Conjugate of chitosan nanoparticles with chloroaluminium phthalocyanine: Synthesis, characterization and photoinactivation of *Streptococcus mutans* biofilm. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020; 30: 101709.

180. de Souza CM, Garcia MT, de Barros PP, et al. Chitosan enhances the antimicrobial photodynamic inactivation mediated by Photoditazine® against *Streptococcus mutans*. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 32: 102001.
181. Balhaddad AA, Xia Y, Lan Y, et al. Magnetic-responsive photosensitizer nanoplatform for optimized inactivation of dental caries-related biofilms: technology development and proof of principle. ACS Nano. 2021; 15(12): 19888-904.
182. de Paula GS, Oliveira MC, Sales LS, et al. Antimicrobial photodynamic therapy mediated by methylene blue coupled to β -cyclodextrin reduces early colonizing microorganisms from the oral biofilm. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021; 34: 102283.
183. Cavalcante LLR, Tedesco AC, Souza-Gabriel AE, Borges HS, Curylofo-Zotti FA, Corona SAM. Photoinactivation of multispecies cariogenic biofilm mediated by aluminum phthalocyanine chloride encapsulated in chitosan nanoparticles. Lasers Med Sci. 2022; 37(3): 2033-43.
184. Lavaee F, Motamedifar M, Rafiee G. The effect of photodynamic therapy by gold nanoparticles on *Streptococcus mutans* and biofilm formation: an in vitro study. Lasers Med Sci. 2022; 37(3): 1717-25.
185. Liu D, Ma X, Ji Y, Chen R, Zhou S, Yao H, et al. Bioresponsive nanotherapy for preventing dental caries by inhibiting multispecies cariogenic biofilms. Bioact Mater. 2022; 14: 1-14.
186. Pourhajibagher M, Keshavarz Valian N, Bahador A. Theranostic nanoplatforms of emodin-chitosan with blue laser light on enhancing the anti-biofilm activity of photodynamic therapy against *Streptococcus mutans* biofilms on the enamel surface. BMC Microbiol. 2022; 22(1): 68.
187. Shahmoradi S, Shariati A, Amini SM, Zargar N, Yadegari Z, Darban-Sarokhalil D. The application of selenium nanoparticles for enhancing the efficacy of photodynamic inactivation of planktonic communities and the biofilm of *Streptococcus mutans*. BMC Res Notes. 2022; 15(1): 84.
188. Binhasan M, Alsunbul H, Aljanakh M, Abduljabbar T, Vohra F. Dentin disinfection and adhesive bond strength using modified photoactivated carbon nanoparticles. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023; 42: 103313.
189. Ghanemi M, Salehi-Vaziri A, Pourhajibagher M, Bahador A. Physico-mechanical and antimicrobial properties of an elastomeric ligature coated with reduced nanographene oxide-nano curcumin subjected to dual-modal photodynamic and photothermal inactivation against *Streptococcus mutans* biofilms. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023; 44: 103866.
190. Kromer C, Schwibbert K, Radunz S, et al. ROS generating BODIPY loaded nanoparticles for photodynamic eradication of biofilms. Front Microbiol. 2023; 14: 1274715.

191. Wang R, Pan Q, Li F, Guo J, Huo Y, Xu C, et al. Oxygen-carrying acid-responsive Cu/ZIF-8 for photodynamic antibacterial therapy against cariogenic *Streptococcus mutans* infection. Dalton Trans. 2023; 52(44): 16189-96.
192. Kim HE, Dhall A, Liu Y, Bawazir M, Koo H, Hwang G. Intervening in symbiotic cross-kingdom biofilm interactions: a binding mechanism-based nonmicrobicidal approach. MBio. 12:10.21.