RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 28/09/2028

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

Sâmmea Martins Vieira

Potencial antimicrobiano e fotodinâmico do *Pelargonium sidoides* contra microrganismos de interesse endodôntico e efeitos em células humanas

Araraquara

2026

UNESP - Universidade Estadual Paulista

"Júlio de Mesquita Filho"

Faculdade de Odontologia de Araraquara

Sâmmea Martins Vieira

Potencial antimicrobiano e fotodinâmico do *Pelargonium sidoides* contra microrganismos de interesse endodôntico e efeitos em células humanas

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara, para obtenção do título de Doutora em Odontologia, na Área de Endodontia

Orientadora: Lívia Nordi Dovigo

Araraquara

2026

M386p

Martins Vieira, Sâmmea
Potencial antimicrobiano e fotodinâmico do Pelargonium sidoides contra microrganismos de interesse endodôntico e efeitos em células humanas / Sâmmea Martins Vieira. -- , 2026
175 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara,
Orientadora: Lívia Nordi Dovigo

1. Revisão sistemática. 2. Pelargonium. 3. Fotoquimioterapia. 4. Endodontia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este estudo apresenta a realização de um levantamento *de Revisões Sistemáticas* sobre inativação fotodinâmica na endodontia, o qual proporcionou o entendimento global do perfil dessas publicações. Além disso, houve a contribuição científica relevante ao propor novas aplicações para o extrato natural obtido das raízes do *Pelargonium sidoides.* As propostas incluíram a utilização do extrato como agente antimicrobiano em canais radiculares, bem como sua associação com a luz (LED azul) para obtenção de efeito fotodinâmico no controle de microrganismos endodônticos (*Enterococcus faecalis, Lactobacillus casei e Candida albicans*), aliada à comprovação de citocompatibilidade em células humanas da papila apical e fibrobastos gengivais. Frente ao cenário crescente de resistência microbiana, a abordagem se destaca como alternativa promissora, segura e eficaz, com potencial de aplicação clínica. O impacto social reside na possibilidade de aprimorar significativamente a qualidade dos tratamentos endodônticos e a saúde bucal da população. Do ponto de vista econômico, evidencia potencial para o desenvolvimento de soluções acessíveis e sustentáveis, por meio do reposicionamento de fármacos já existentes. A pesquisa fortalece a formação científica interdisciplinar, apresenta alinhamento com tendências internacionais e potencial de internacionalização, além de inserção em níveis local, regional e nacional. Destaca-se, ainda, pelo compromisso com o desenvolvimento sustentável, ao valorizar recursos naturais e propor inovação com responsabilidade ambiental.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study presents a comprehensive overview of systematic reviews on photodynamic inactivation in endodontics, providing a global understanding of the publication landscape in this field. In addition, it represents a relevant scientific contribution by proposing new applications for the natural extract obtained from the roots of *Pelargonium sidoides*. These applications include the use of the extract as an antimicrobial agent in root canals, as well as its combination with light (blue LED) to achieve a photodynamic effect for the control of endodontic microorganisms (*Enterococcus faecalis, Lactobacillus casei,* and *Candida albicans*), together with the demonstration of cytocompatibility in human apical papilla cells and gingival

fibroblasts. Against the backdrop of increasing antimicrobial resistance, this approach stands out as a promising and potentially safe alternative with potential clinical applicability. Its social impact lies in the possibility of significantly improving the quality of endodontic treatments and, consequently, oral health in the population. From an economic perspective, it demonstrates potential for the development of accessible and sustainable solutions by exploring an existing natural product for a new application. This research strengthens interdisciplinary scientific training, aligns with international research trends, and demonstrates potential for internationalization, while also promoting scientific engagement at the local, regional, and national levels. Furthermore, it reflects a commitment to sustainable development by valuing natural resources and promoting innovation with environmental responsibility.

Sâmmea Martins Vieira

Potencial antimicrobiano e fotodinâmico do *Pelargonium sidoides* contra microrganismos de interesse endodôntico e efeitos em células humanas

Comissão julgadora

Tese para obtenção do grau Doutora em Odontologia

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Lívia Nordi Dovigo

2º Examinador: Prof. Dra. Janaina Habib Jorge

3º Examinador: Prof. Dr. Rafael Carneiro Ortiz

4º Examinador: Prof. Dr. Amjad Abu Hasna

Araraquara, 28 de setembro de 2026.

DADOS CURRICULARES

Sâmmea Martins Vieira

NASCIMENTO: 04/03/1995 – Oeiras – Piauí

FILIAÇÃO: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Faculdade de Odontologia de Araraquara, Departamento de Odontologia Social, Araraquara, São Paulo, Brasil.

2013 / 2018 – Graduação em Odontologia pela Faculdade Integral Diferencial (FACID|Wyden), Teresina, Piauí, Brasil.

2019 / 2020 – Aperfeiçoamento em Endodontia pelo Institulo LatoSensu, Teresina, Piauí, Brasil.

2020 / 2022 – Mestrado em Odontologia, área de concentração endodontia, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FOAr|Unesp), Araraquara, São Paulo, Brasil.

2021 / 2023 – Especialização em Endodontia pela Faculdade de Odontologia de Bauru na Universidade de São Paulo (FOB|USP), Bauru, São Paulo, Brasil.

2024 / 2025 – Doutorado Sanduíche na Faculdade de Medicina na Universidade de Coimbra (FMUC), Coimbra, Portugal.

2025 / Atual – Pós-graduanda (nível Especialização) em Ciência de Dados Aplicada à Saúde na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

2022 / 2026 – Doutorado em Odontologia, área de concentração endodontia, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara na Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (FOAr|Unesp), Araraquara, São Paulo, Brasil.

Dedico este trabalho a Deus, fonte da minha força, da minha alegria e razão maior do meu viver.

Aos meus pais, pelo apoio constante e pelo amor incondicional que sempre me ofereceram.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Lívia Nordi Dovigo, por ter me acolhido com generosidade e por ter me proporcionado a oportunidade de concretizar um dos maiores sonhos da minha vida, ser professora e pesquisadora. Agradeço por ter acreditado no meu potencial, mesmo nos momentos em que eu mesma duvidei, e por ter me oferecido não apenas os instrumentos necessários, mas também a confiança para trilhar um caminho de crescimento profissional e pessoal. Expresso minha mais sincera admiração por sua dedicação incansável ao ensino, pela excelência, responsabilidade e rigor científico com que conduz sua pesquisa. Sua postura ética, comprometida e inspiradora, tornou-se uma referência fundamental em minha trajetória. Sou imensamente grata por todos os ensinamentos que ultrapassam o âmbito acadêmico e que contribuíram para a construção de uma versão mais madura, crítica e comprometida de mim mesma, alicerçada nos princípios que a senhora representa. Agradeço, ainda, por ser um exemplo notável de mulher na pesquisa, uma verdadeira educadora que ama profundamente o que faz. Levo comigo não apenas sua orientação, mas também sua amizade, que pretendo cultivar por toda a vida. Obrigada por tantas oportunidades, professora.

À CAPES:

O presente trabalho foi 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 2022/12580-0) e (Processo nº 2024/07121-2) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Aos Professores Doutores Ewerton Garcia de Oliveira Mima, Heitor Marques Honório, David Moher, Morgana Rodrigues Guimarães Stabilli, e à Doutora Lara Maria Herrera Drugowick, pelas relevantes contribuições e pela colaboração essencial ao desenvolvimento deste projeto. Minha sincera gratidão pela partilha de conhecimentos, pela disponibilidade e pelo apoio ao longo de toda esta trajetória.

À Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB|USP), em especial, à Profa. Dra. Flaviana Bombarda e à sua aluna, Mirela Cesar de Barros, pela valiosa contribuição e colaboração no desenvolvimento deste trabalho, bem como pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos. Registro minha sincera gratidão pela receptividade, pela disponibilidade e pelo compartilhamento de conhecimentos ao longo desse período.

Às alunas de iniciação científica Camila Aparecida Angeleli Florencio, Lívia Laureano da Costa e Helena de Fátima da Silva Gomes, e a aluna de Doutorado Julia Robledo Jerez, pela valiosa contribuição na execução metodológica deste trabalho. Agradeço pelo empenho, dedicação e pelo constante interesse em aprender e evoluir com responsabilidade. A postura comprometida de vocês e o desejo de crescimento foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Instituto de Física de São Carlos (IFSC/USP), em especial à Profa. Dra. Natalia Mayumi Inada e à aluna de pós-doutorado Alessandra Lima, por me receberem com prontidão, possibilitando uma contribuição significativa ao desenvolvimento do meu projeto de pesquisa.

Às minhas colegas de trabalho, a Dra. Bruna Natália Alves da Silva Pimentel e aluna de Doutorado Mariana Nunes Godoi Moreira, que, para além de valiosas contribuições intelectuais a este projeto, foram essenciais na construção de um ambiente marcado pela amizade, pelo acolhimento e pela leveza das risadas compartilhadas. Sou grata pela parceria, pelo companheirismo e pela dedicação inigualável com que conduzimos nosso trabalho. A convivência com vocês tornou esta trajetória não apenas mais produtiva, mas também mais significativa e prazerosa.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, em especial ao meu supervisor no doutorado sanduíche em Portugal, Prof. Dr. João Miguel Marques dos Santos, por ter me acolhido como aluna durante o estágio e por viabilizar um espaço de internacionalização e cooperação entre as instituições. Além disso, estendo minha gratidão ao grupo de pesquisa do Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, composto pelos Professores Doutores João Peça e Diana Sequeira, pelo aluno de doutorado Henrique José Silva Santos e pela pesquisadora

Ana Luísa Cardoso. A convivência com esse grupo foi muito enriquecedora, proporcionando não apenas a ampliação de conhecimentos e o contato com novas metodologias, mas também a construção de vínculos acadêmicos.

Aos meus colegas de doutorado, obrigada por toda ajuda e motivação. Estamos juntos nessa caminhada.

Aos funcionários do Departamento de Odontologia Social, agradeço por todo cuidado, ajuda e disponibilidade.

Aos funcionários do setor de pós-graduação, Cristiano Afonso Lamounier e Alessandra Cristina Francischini de Carvalho, e ao funcionário do escritório regional de apoio à pesquisa e internacionalização, Alexandre da Silva Biaziolli, pela constante disponibilidade, atenção e cordialidade no compartilhamento de informações, sempre auxiliando com dedicação e cuidado.

À direção e vice-direção da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr/UNESP), representada pela Profa. Dra. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia e pela Profa. Dra. Elaine Pereira da Silva Tagliaferro, respectivamente, e à coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, sob a coordenação da Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabilli, por proporcionarem um ambiente acolhedor, pautado no respeito e na atenção às necessidades dos alunos, favorecendo o desenvolvimento acadêmico e pessoal.

Aos funcionários responsáveis pelos laboratórios, em especial do Laboratório de Microbiologia Aplicada, onde foi realizada grande parte deste trabalho, pela dedicação na manutenção de um ambiente organizado e adequado, possibilitando o pleno desenvolvimento das atividades de pesquisa.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr/UNESP), em especial aos funcionários da biblioteca, que contribuíram com a formatação da minha tese. Além disso, agradeço a toda equipe, desde a portaria até os responsáveis pela manutenção e limpeza dos espaços, por contribuírem diariamente para um ambiente acolhedor, organizado e propício ao desenvolvimento do trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por ter me sustentado ao longo de toda esta trajetória e por tornar possível a realização deste sonho. Agradeço por me conceder serenidade e resiliência nos momentos mais difíceis e força quando eu mesma já não acreditava em mim.

Aos meus amados pais, por sempre acreditarem em mim e investirem no meu crescimento pessoal e profissional. Agradeço por nunca medirem esforços para que eu pudesse ser feliz e alcançar meus sonhos. Minha trajetória acadêmica não seria possível sem o apoio incondicional de vocês. Tudo o que sou e conquistei devo à educação, ao respeito, ao amor e ao carinho que sempre me ofereceram. Vocês são minha maior fonte de admiração e inspiração, e meu maior desejo é me tornar, ainda que em parte, os seres humanos extraordinários que vocês são. Agradeço por me possibilitarem ser quem eu sou, incentivando-me a ir além e a buscar, com liberdade e coragem, os meus próprios caminhos.

Aos meus queridos irmãos, Salatiel Martins Vieira e Samy Martins Vieira, por serem presença constante em minha vida, mesmo quando a distância se faz necessária. O apoio, o cuidado e o amor de vocês sempre me fortaleceram nos momentos mais desafiadores. Vocês me inspiram diariamente a seguir em frente, a lutar pelos meus sonhos e a buscar ser uma versão melhor de mim mesma. Saber que tenho vocês como meu porto seguro torna qualquer caminho mais leve e possível. Levo comigo, em cada conquista, um pouco de tudo o que aprendi com vocês. Obrigada por serem parte essencial de quem eu sou.

Ao meu esposo, Angelo Constantino Camilli, meu porto seguro, meu melhor amigo e o amor da minha vida. Agradeço por caminhar ao meu lado em todos os momentos, compartilhando alegrias, desafios e conquistas. Sou grata por sua escuta, apoio e parceria incondicional, por sempre acreditar em mim, especialmente nos momentos em que mais precisei de força. Seu incentivo, seu cuidado e sua presença tornaram essa jornada possível e muito mais leve. Estamos construindo nossa história juntos, e levo comigo a certeza de que o futuro nos reserva grandes realizações. Obrigada por estar ao meu lado, por me fazer sorrir mesmo diante das dificuldades e

por dividir comigo, com tanto amor, cada passo dessa caminhada. A você, todo o meu amor.

À família do meu esposo, que se tornou minha segunda família em Araraquara. Agradeço pelo acolhimento, pelo carinho e por me receberem de braços abertos, fazendo-me sentir verdadeiramente parte da família. Sou grata pelo apoio constante e por todo o afeto compartilhado ao longo desta caminhada.

À minha querida professora doutora Maria Cristina Freitas (Kiki), a quem guardo eterna admiração, carinho e saudade. Não poderia deixar de homenageá-la, pois sua presença foi fundamental para que eu chegasse até aqui. Recordo, com profunda gratidão, o seu incentivo para que eu prestasse a prova de mestrado e a alegria que compartilhou comigo ao saber da minha aprovação. Foi um momento que marcou o início desta trajetória que hoje me conduz ao doutorado. Mesmo em sua ausência, levo comigo seus ensinamentos, seu apoio e a confiança que depositou em mim, que seguem vivos em minha caminhada acadêmica e pessoal. Minha eterna gratidão.

À Faculdade Integral Diferencial (FACID|Wyden), onde me formei em Odontologia e dei início à construção da minha trajetória acadêmica. Guardo com carinho as experiências enriquecedoras vividas ao longo desse período, especialmente as relações de amizade construídas no Centro Acadêmico de Odontologia e o incentivo à minha formação profissional por meio da Liga Acadêmica de Endodontia, em especial, a Professora Doutora Maraísa Greggio Delboni, que foi fundamental para o meu desenvolvimento pessoal e acadêmico.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas. Pessoas transformam o mundo.”
Paulo Freire*

* Freire P. Conscientização: teoria e prática da libertação: uma introdução ao pensamento de Paulo Freire. Tradução de Kátia de Mello e Silva. São Paulo: Cortez & Moraes, 1979.

Vieira SM. Potencial antimicrobiano e fotodinâmico do *Pelargonium sidoides* contra microrganismos de interesse endodôntico e efeitos biológicos em células humanas [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

Esta tese compreende três estudos científicos interdependentes, desenvolvidos ao longo do curso de doutorado, os quais geraram quatro publicações. O objetivo foi resumir as evidências de revisões sistemáticas sobre a inativação fotodinâmica (PDI) no tratamento endodôntico; além de investigar o perfil antimicrobiano do extrato do *P. sidoides* quando associado à luz (LED azul) como adjuvante e avaliar o perfil biológico do extrato em células humanas da papila apical e fibroblastos gengivais. O primeiro estudo consistiu em uma *overview* de revisões sistemáticas sobre a eficácia da PDI na eliminação microbiana durante o tratamento endodôntico. Embora os resultados indiquem potencial da PDI como terapia adjuvante, as limitações metodológicas e o elevado risco de viés das revisões incluídas comprometem a robustez das evidências e limitam sua extrapolação para a prática clínica. O segundo estudo avaliou o efeito antimicrobiano do extrato de *P. sidoides*, nas formulações EPs® 7630 e Kaloba®, isoladamente e associado à luz, frente a microrganismos de interesse endodôntico (*Enterococcus faecalis, Lactobacillus casei e Candida albicans*). Os resultados demonstraram propriedades ópticas compatíveis com ativação fotodinâmica e atividade antimicrobiana frente a culturas planctônicas e biofilmes maduros, com maior eficácia do EPs® 7630 e potencialização do efeito de ambas as formulações pela associação com a luz. A análise por MEV evidenciou alterações morfológicas nos microrganismos avaliados, enquanto o modelo *ex vivo* em discos de dentina bovina com biofilme multiespécie (*E. faecalis, S. mutans e C. albicans*) mostrou resultados próximos aos obtidos com NaOCl 2,5%. Esses achados reforçam o potencial da associação entre *P. sidoides* e PDI como estratégia adjuvante no controle de microrganismos associados às infecções endodônticas. O terceiro estudo investigou o perfil biológico do EPs® 7630 em células da papila apical humana (SCAPs) e fibroblastos gengivais humanos (hGFs), demonstrando perfil de biocompatibilidade favorável, além de efeitos potencialmente benéficos sobre migração e proliferação celular e modulação de vias relacionadas à inflamação e à osteogênese. Em conjunto, os resultados evidenciam o potencial da PDI mediada pelo extrato de *P. sidoides* como abordagem promissora na endodontia, integrando evidências da literatura, eficácia antimicrobiana, avaliação *ex vivo* e caracterização do perfil biológico, embora estudos adicionais sejam necessários para otimizar os protocolos e confirmar sua aplicabilidade clínica.

Palavras – chave: Revisão sistemática; Pelargonium; Fotoquimioterapia; Endodontia.

Vieira SM. Antimicrobial and photodynamic potential of *Pelargonium sidoides* against endodontically relevant microorganisms and biological effects in human cells [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

This thesis comprises three interdependent scientific studies developed throughout the doctoral program, resulting in four publications. The overall aim was to summarize the evidence from systematic reviews on photodynamic inactivation (PDI) in endodontic treatment, as well as to investigate the antimicrobial profile of *P. sidoides* extract when combined with blue LED light as an adjunctive approach and to evaluate the biological profile of the extract in human apical papilla cells and gingival fibroblasts. The first study consisted of an overview of systematic reviews assessing the efficacy of PDI in microbial elimination during endodontic treatment. Although the findings indicate the potential of PDI as an adjunctive therapy, methodological limitations and the high risk of bias among the included reviews compromise the robustness of the available evidence and limit its extrapolation to clinical practice. The second study evaluated the antimicrobial effects of *P. sidoides* extract, in the EPs® 7630 and Kaloba® formulations, both alone and combined with light, against microorganisms of endodontic interest (*Enterococcus faecalis, Lactobacillus casei,* and *Candida albicans*). The results demonstrated optical properties compatible with photodynamic activation and antimicrobial activity against planktonic cultures and mature biofilms, with EPs® 7630 showing greater efficacy and both formulations exhibiting enhanced antimicrobial effects when combined with light. Scanning electron microscopy (SEM) revealed morphological alterations in the microorganisms evaluated, whereas the *ex vivo* model using bovine dentin discs containing a multispecies biofilm (*E. faecalis, S. mutans,* and *C. albicans*) showed results comparable to those obtained with 2.5% NaOCl. These findings reinforce the potential of combining *P. sidoides* with PDI as an adjunctive strategy for controlling microorganisms associated with endodontic infections. The third study investigated the biological profile of EPs® 7630 in human stem cells from the apical papilla (SCAPs) and human gingival fibroblasts (hGFs), demonstrating a favorable biocompatibility profile, as well as potentially beneficial effects on cell migration and proliferation and modulation of pathways related to inflammation and osteogenesis. Taken together, the findings demonstrate the potential of *P. sidoides*-mediated PDI as a promising approach in endodontics, integrating evidence from the literature, antimicrobial efficacy, *ex vivo* evaluation, and characterization of the biological profile. Nevertheless, further studies are required to optimize the protocols and confirm their clinical applicability.

Keywords: Systematic review; Pelargonium; Photochemotherapy; Endodontics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 16

2 PROPOSIÇÃO 22

3 PUBLICAÇÕES 23
3.1 Publicação 1 24
3.2 Publicação 2 32
3.3 Publicação 3 91
3.4 Publicação 4 128

4 DISCUSSÃO 155

5 CONCLUSÃO 160

REFERÊNCIAS 161

ANEXO 172

1 INTRODUÇÃO

A saúde bucal constitui um dos pilares fundamentais para a manutenção do equilíbrio físico e emocional ao longo da vida[1]. Apesar disso, a cárie dentária permanece como uma condição altamente prevalente em diferentes grupos populacionais[2], podendo variar desde lesões iniciais restritas ao esmalte até estágios mais avançados, com envolvimento pulpar e eventual perda do elemento dentário[3]. Assim, conforme a severidade, a abordagem terapêutica pode incluir procedimentos endodônticos[4], com o objetivo de eliminar microrganismos organizados em biofilme no sistema de canais radiculares (SCR)[5,6].

O biofilme caracteriza-se como uma comunidade microbiana estruturada, aderida a superfícies, envolta por uma matriz polimérica extracelular que confere proteção e organização aos microrganismos[7,8]. Sua composição não é estática, variando de acordo com fatores como disponibilidade de nutrientes e diversidade microbiana presente[9,10]. No biofilme endodôntico, as infecções primárias caracterizam-se pela predominância de espécies gram-negativas estritamente anaeróbias, com destaque para os gêneros *Fusobacterium*, Prevotella, *Treponema, Porphyromonas* e *Tennerella*[11]. Em contraste, as infecções secundárias/persistentes apresentam maior prevalência de microrganismos anaeróbios facultativos, especialmente *Enterococcus, Lactobacillus, Streptococcus e Actinomyces*[12,13], além da presença de fungos, com ênfase nas espécies do gênero *Candida*[14].

Considerando a etiologia microbiana das infecções endodônticas, as estratégias terapêuticas concentram-se na desinfecção químico-mecânica do SCR, amplamente descrito na literatura como eficaz na redução substancial da carga microbiana[13,15-17]. Em geral, a colonização bacteriana no interior do SCR está associada à necrose pulpar ou à intervenções prévias, como o retratamento endodôntico[18,19]. Em condições clínicas específicas, como nas periodontites e nos abscessos de origem endodôntica, os microrganismos podem ultrapassar os limites do canal radicular e alcançar os tecidos periapicais[13,20]. Nessas condições, instala-se um quadro patológico caracterizado por resposta inflamatória local e destruição de tecidos mineralizados e não mineralizados na região periapical, evidenciando a complexa interação entre fatores microbianos e a resposta imune do hospedeiro[21-23].

Quando a infecção endodôntica se estende aos tecidos periapicais, as respostas imunológicas assumem papel central na modulação da disseminação

microbiana, influenciando diretamente a progressão ou a contenção do processo infeccioso[24,25]. Fatores de virulência bacteriana, incluindo antigenicidade, capacidade de hidrólise enzimática, atividade mitogênica e propriedades quimiotáticas, atuam de forma decisiva na indução e na manutenção da resposta inflamatória[21,26]. Paralelamente, os mecanismos imunológicos do hospedeiro, mediados por produtos derivados de células de defesa e por mensageiros intercelulares, participam ativamente desse processo[21,27]. A interação entre esses componentes gera uma resposta inflamatória complexa que, embora vise conter a infecção, pode levar à destruição dos tecidos periapicais e do osso alveolar, caracterizando a periodontite apical e evidenciando o caráter ao mesmo tempo protetor e destrutivo da resposta imune[28-30].

A presença de microrganismos no SCR atua como estímulo inicial para a ativação do processo imunológico, desencadeando a resposta inflamatória nos tecidos periapicais[24,27,31]. Nesse cenário, os macrófagos desempenham função essencial na defesa do hospedeiro, contribuindo para a fagocitose de patógenos, neutralização de toxinas, remoção de substâncias estranhas e eliminação de células necróticas[32]. Além de sua atuação fagocitária, essas células exercem papel central na regulação da resposta inflamatória por meio da secreção de citocinas pró-inflamatórias, que estão diretamente envolvidas na modulação da osteoclastogênese[24,31,33,34].

A osteoclastogênese é regulada, principalmente, pelo sistema RANK/RANKL/OPG, sendo um eixo molecular fundamental na homeostase do tecido ósseo[35-37]. Para que ocorra esse processo, a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) é produzido por osteoblastos e por linfócitos T e B ativados sob estímulo de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF. Ao se ligar ao receptor RANK, presente na superfície de precursores osteoclásticos, o RANKL promove a diferenciação e ativação dessas células, intensificando a reabsorção óssea. Por outro lado, a osteoprotegerina (OPG) atua como um receptor solúvel, ligando-se ao RANKL e impedindo sua interação com o RANK, o que resulta na inibição da osteoclastogênese[37,38]. O equilíbrio entre RANKL e OPG constitui um importante indicador da dinâmica de remodelação óssea, refletindo a relação entre formação e reabsorção do tecido ósseo[37]. Dessa forma, variações na razão RANKL/OPG associam-se diretamente à progressão ou à estabilização da reabsorção

óssea em patologias periapicais e periodontais, destacando a importância desse sistema na patogênese e evolução dessas lesões[30,39,40].

De maneira geral, nos tecidos periapicais, a atividade dos osteoclastos promove a acidificação do microambiente por meio da secreção e do bombeamento de prótons, favorecendo a dissolução da matriz mineral (inorgânica) do tecido ósseo[40-42]. Simultaneamente, enzimas proteolíticas específicas promovem a degradação dos constituintes orgânicos do tecido mineralizado[38,43] e desempenham papel fundamental tanto na degradação da matriz extracelular quanto na regulação dos eventos iniciais do processo de reabsorção óssea[38,43,44]. Portanto, o controle das patologias endodônticas com envolvimento periapical depende tanto da eliminação dos agentes infecciosos quanto da modulação dos mediadores inflamatórios e da atividade osteoclástica[21,37,44]. O tratamento endodôntico exerce papel determinante, uma vez que ao promover o controle da infecção, contribui para a regulação dos processos inflamatórios e da reabsorção óssea, favorecendo o restabelecimento da homeostase tecidual[25,45].

O tratamento endodôntico fundamenta-se na combinação de estratégias voltadas à desinfecção eficaz do SCR, envolvendo o desbridamento mecânico associado à modelagem do canal[15,46] e a irrigação com soluções antimicrobianas[47,48]. No que se refere à instrumentação, embora os sistemas rotatórios de níquel-titânio (NiTi) apresentem maior eficiência operacional e previsibilidade quando comparados às técnicas manuais, não se observa diferença significativa na capacidade de redução da carga microbiana entre esses métodos[49,50].

Na desinfecção química, o hipoclorito de sódio (NaOCl) e a clorexidina (CHX) destacam-se como os irrigantes mais amplamente empregados na prática endodôntica[51,52]. O NaOCl apresenta reconhecida ação antimicrobiana, além de elevada capacidade de dissolução de matéria orgânica, o que o torna eficaz na remoção de tecidos necróticos. No entanto, seu uso em concentrações elevadas está associado a efeitos citotóxicos sobre os tecidos periapicais[5,53,54]. Por sua vez, a CHX também demonstra efetividade antimicrobiana relevante, destacando-se por sua propriedade de substantividade, permitindo ação prolongada mesmo após sua aplicação. Contudo, evidências provenientes de estudos *in vitro* indicam que esse agente pode apresentar citotoxicidade elevada em comparação a outros irrigantes[55,56] e, diferentemente do NaOCl, não possui capacidade de dissolver tecidos orgânicos[57-60].

Dessa forma, evidencia-se a necessidade de aprimoramento dos protocolos terapêuticos e dos materiais utilizados, visando maximizar a eficácia antimicrobiana, minimizar efeitos adversos e promover condições mais favoráveis à reparação dos tecidos periapicais. Na busca por métodos que promovam desinfecção adicional do SCR e, presumivelmente, melhorem o resultado do tratamento, destaca-se a utilização de extratos naturais derivados de plantas caracterizados por baixa toxicidade e eficácia antimicrobiana[61-63], bem como a inativação fotodinâmica (do inglês, Photodynamic Inactivation, PDI)[64-66].

Na endodontia, a busca por compostos naturais com baixa toxicidade e alta eficácia antimicrobiana está ganhando espaço com destaque para o uso de extratos naturais, como própolis[67], curcumina[68] e extrato de semente de uva[69], ainda em fase de ensaios pré-clinicos. O *Pelargonium sidoides* (*P. sidoides*) é uma planta de origem africana pertencente à família Geraniaceae e da qual é possível obter um extrato a partir de suas raízes[70-72]. Extratos das raízes de *P. sidoides* foram inicialmente comercializados sob o nome *Umckaloabo*, um termo mais amplo. Posteriormente, foi desenvolvido o extrato padronizado EPs® 7630 (proporção: extrato 1:8–10, utilizando etanol 11% como solvente), caracterizado por parâmetros definidos de composição e processo de obtenção[71-73]. O EPs® 7630 possui propriedades antiviral, antibacteriana e imunomoduladora[73] e já se mostrou eficaz no tratamento de doenças respiratórias[73-75]. A segurança e tolerabilidade do extrato foi demonstrada em ensaios clínicos[74-76] e, no Brasil, existem fitoterápicos registrados e comercializados contendo o extrato. Os principais constituintes do EPs® 7630 parecem ser ácidos fenólicos, proantocianidinas e várias cumarinas[77,78]. Até o momento, não há relatos de seu uso na odontologia, especialmente na endodontia, o que justifica sua investigação como potencial agente terapêutico.

Associada às terapias endodônticas convencionais, a PDI apresenta elevado potencial antimicrobiano, com mecanismo de ação descrito pelo diagrama de Jablonski[79]. Em seu estado fundamental, o fotossensibilizador (FS) é geralmente não tóxico e incapaz de matar bactérias em concentrações na escala micromolar. No entanto, ao absorver luz em um comprimento de onda específico, o FS pode atingir um estado tripleto em um processo não radiativo e interagir com moléculas vizinhas, como oxigênio molecular, transferindo elétrons ou energia e produzindo espécies reativas de oxigênio (tipo I) e oxigênio singlete (tipo II), respectivamente[80]. Posteriormente, pode ocorrer oxidação de biomoléculas presentes nas células e

efetivamente inativar os microrganismos alvo. A PDI na terapia endodôntica é utilizada com a aplicação do FS e luz dentro do SCR e vem se destacando como uma possibilidade de tratamento coadjuvante[81], em que os FS mais frequentemente investigados são as fenotiazinas e a curcumina[82,83].

Investigações acerca da PDI na endodontia somam um grande volume de estudos primários, publicados nos últimos 10 anos, indicando o seu potencial[84-86]. Muitas revisões sistemáticas de literatura (RS) surgiram na tentativa de fornecer uma síntese imparcial das evidências sobre a eficácia da PDI na endodontia. A justificativa para a condução dessas revisões está bem estabelecida, assim como sua importância na área da saúde[87,88], já que as RS integram de forma eficiente as informações a partir de uma multiplicidade de artigos primários, com o objetivo de estabelecer se os resultados são consistentes e se é possível tirar conclusões e fazer recomendações sobre protocolos de tratamento[89]. No entanto, o número de RS cresceu com grande velocidade, e embora algumas possuam objetivos duplicados, apresentam divergência na metodologia, síntese dos dados e, consequentemente, nas conclusões[90]. A solução apresentada por metodologistas especialistas em RS foi a criação de um novo tipo de revisão, o qual tem sido nomeado na literatura de diversas maneiras (overviews of reviews, reviews of reviews, a summary of systematic reviews, synthesis of reviews)[91-93]. Neste trabalho, utilizaremos o termo overviews de revisões sistemáticas (OR), o qual é adotado no Handbook da Cochrane[91].

Por definição, as OR são investigações planejadas para compilar evidências de várias RS em um documento único e acessível[94,95]. Dentro deste ponto de vista, as OR têm foco na necessidade de um profissional clínico que busca orientação para definir a melhor abordagem para um determinado problema de saúde, servindo de parâmetro para a tomada de decisão[96,97]. Adicionalmente, a elaboração de uma OR também possui implicações em pesquisa, uma vez que pode auxiliar a identificar o estado da arte sobre determinado problema ou terapia, avaliar a qualidade metodológica e risco de viés das conclusões nas RS disponíveis, identificar lacunas ainda a serem respondidas e, por fim, direcionar os novos esforços e investimentos[98,99]. Dessa maneira, as OR podem possuir papel importantíssimo para a prática da ciência de implementação[100-102]. Embora o volume de informações acerca da eficácia da PDI na endodontia tenha crescido de forma substancial na literatura científica internacional, ainda se percebe grande dificuldade em tornar a PDI uma

técnica aplicada clinicamente[103-105]. Uma das razões é a necessidade de estudos primários e RS com adequada qualidade de delineamento e condução[106,107].

Dessa maneira, este estudo buscou contribuir com o avanço das pesquisas na área da PDI em endodontia, por meio da realização de uma OR na qual foram analisados qualidade e risco de viés das RS disponíveis, indicando possíveis lacunas ainda existentes e buscando reconhecer protocolos mais viáveis para utilização clínica. Foram investigadas também novas possibilidades terapêuticas que associam compostos naturais e seus efeitos fotodinâmicos, além de avaliar a citocompatibilidade em células humanas desses compostos naturais.

5 CONCLUSÃO

A presente tese integrou quatro publicações que abordaram o uso da Inativação Fotodinâmica (PDI) e de extratos naturais no contexto das infecções endodônticas e do reparo tecidual.

A Publicação 1 estabeleceu um protocolo metodológico para uma overview de revisões sistemáticas, assegurando rigor na síntese das evidências;

A Publicação 2 indicou que a PDI apresenta potencial como terapia adjuvante na endodontia, embora limitada pela baixa qualidade metodológica e alto risco de viés dos estudos disponíveis;

A Publicação 3 demonstrou atividade antimicrobiana do extrato padronizado de *P. sidoides* EPS® 7630 bem como do fitoterápico Kaloba® formulado com o EPS® 7630 em sua composição, com efeito potencializado pela associação com luz;

E a Publicação 4 evidenciou biocompatibilidade e potencial das soluções obtidas pelo extrato do *P. sidoides* na modulação de processos inflamatórios e osteogênicos relacionados ao reparo tecidual.

Em conjunto, os achados indicam que EPS® 7630, isoladamente ou em associação com luz, é uma abordagem promissora para o controle microbiano e promoção do reparo, embora sua aplicação clínica ainda dependa de evidências mais robustas.

REFERÊNCIAS*

1. Barranca-Enríquez A, Romo-González T. Your health is in your mouth: a comprehensive view to promote general wellness. Front Oral Health. 2022; 3: 971223.

2. Amaral Junior OL, Braccini Fagundes ML, Hugo FN, Kassebaum NJ, Amaral Giordani JM. Structural determinants of inequalities in untreated dental caries in the global burden of disease study. PLoS One. 2025; 20(6): e0325138.

3. Moussa DG, Aparicio C. Present and future of tissue engineering scaffolds for dentin-pulp complex regeneration. J Tissue Eng Regen Med. 2019; 13(1): 58-75.

4. Morotomi T, Washio A, Kitamura C. Current and future options for dental pulp therapy. Jpn Dent Sci Rev. 2019; 55(1): 5-11.

5. Zehnder M. Root canal irrigants. J Endod. 2006; 32(5): 389-98.

6. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Optimising single-visit disinfection with supplementary approaches: a quest for predictability. Aust Endod J. 2011; 37(3): 92-8.

7. Marsh PD. Dental plaque as a microbial biofilm. Caries Res. 2004; 38(3): 204-11.

8. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. Nat Rev Microbiol. 2016; 14(9): 563-75.

9. Diaz PI. Microbial diversity and interactions in subgingival biofilm communities. Front Oral Biol. 2012; 15: 17-40.

10. Azeem K, Fatima S, Ali A, Ubaid A, Husain FM, Abid M. Biochemistry of bacterial biofilm: insights into antibiotic resistance mechanisms and therapeutic intervention. Life (Basel). 2025; 15(1): 49.

11. Lopes EM, Passini MRZ, Kishi LT, Chen T, Paster BJ, Gomes BPFA. Interrelationship between the microbial communities of the root canals and periodontal pockets in combined endodontic-periodontal diseases. Microorganisms. 2021; 9(9): 1925.

12. Siqueira JF Jr, Silva WO, Romeiro K, Gominho LF, Alves FRF, Rôças IN. Apical root canal microbiome associated with primary and posttreatment apical periodontitis: a systematic review. Int Endod J. 2024; 57(8): 1043-58.

13. Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: microbiology of endodontic infections. Int Endod J. 2022; 55(Suppl 3): 512-30.

* 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

14. Yoo YJ, Kim AR, Perinpanayagam H, Han SH, Kum KY. *Candida albicans* virulence factors and pathogenicity for endodontic infections. Microorganisms. 2020; 8(9): 1300.

15. Wong J, Manoil D, Näsman P, Belibasakis GN, Neelakantan P. Microbiological aspects of root canal infections and disinfection strategies: an update review on the current knowledge and challenges. Front Oral Health. 2021; 2: 672887.

16. Miranda TC, Andrade JFM, Gelfuso GM, Cunha-Filho M, Oliveira LA, Gratieri T. Novel technologies to improve the treatment of endodontic microbial infections: inputs from a drug delivery perspective. Int J Pharm. 2023; 635: 122794.

17. Hamada E, Mahran AH, Elhady S, Pedullà E, Teja KV, Turky M. The impact of different mechanical file systems with or without adjunctive approaches on disinfection of oval root canals: an ex vivo study. Br Dent J. 2025; 239(1): 53-60.

18. Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado-Castellano N, Manzano-Saiz A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019; 24(3): 364-72.

19. Yang S, Meng X, Zhen Y, Baima Q, Wang Y, Jiang X et al. Strategies and mechanisms targeting *Enterococcus faecalis* biofilms associated with endodontic infections: a comprehensive review. Front Cell Infect Microbiol. 2024; 14: 1433313.

20. Sakko M, Tjäderhane L, Rautemaa-Richardson R. Microbiology of root canal infections. Prim Dent J. 2016; 5(2): 84-89.

21. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15(6): 348-81.

22. Sousa NG, Cardoso CR, Silva JS, Kuga MC, Tanomaru-Filho M, Faria G. Association of matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) with the expression of matrix metalloproteinases-1, -2 and -9 during periapical lesion development. Arch Oral Biol. 2014; 59(9): 944-53.

23. Galler KM, Weber M, Korkmaz Y, Widbiller M, Feuerer M. Inflammatory response mechanisms of the dentine-pulp complex and the periapical tissues. Int J Mol Sci. 2021; 22(3): 1480.

24. Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. Acta Odontol Scand. 2019; 77(3): 173-80.

25. Wen YH, Lin YX, Zhou L, Lin C, Zhang L. The immune landscape in apical periodontitis: From mechanism to therapy. Int Endod J. 2024; 57(11): 1526-45.

26. Brodsky IE, Medzhitov R. Targeting of immune signalling networks by bacterial pathogens. Nat Cell Biol. 2009; 11(5): 521-26.

27. Arias Z, Nizami MZI, Chen X, Chai X, Xu B, Kuang C et al. Recent advances in apical periodontitis treatment: a narrative review. Bioengineering (Basel). 2023; 10(4): 488.

28. Qian K, Xu H, Dai T, Shi K. Effects of Tanshinone IIA on osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2015; 388(11): 1201-9.

29. Karamifar K, Tondari A, Saghiri MA. Endodontic periapical lesion: an overview on the etiology, diagnosis and current treatment modalities. Eur Endod J. 2020; 5(2): 54-67.

30. Cavalla F, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Determinants of periodontal/periapical lesion stability and progression. J Dent Res. 2021; 100(1): 29-36.

31. Apostolova E, Lukova P, Baldzhieva A, Katsarov P, Nikolova M, Iliev I et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of fucoidan: a review. Polymers (Basel). 2020; 12(10): 2338.

32. Lu D, Xu Y, Liu Q, Zhang Q. Mesenchymal stem cell-macrophage crosstalk and maintenance of inflammatory microenvironment homeostasis. Front Cell Dev Biol. 2021; 9: 681171.

33. Okiji T, Kawashima N, Kosaka T, Kobayashi C, Suda H. Distribution of Ia antigen-expressing nonlymphoid cells in various stages of induced periapical lesions in rat molars. J Endod. 1994; 20(1): 27-31.

34. Torres-Monjarás AP, Sánchez-Gutiérrez R, Hernández-Castro B, González-Baranda L, Alvarado-Hernández DL, Pozos-Guillén A et al. Bacteria associated with apical periodontitis promotes in vitro the differentiation of macrophages to osteoclasts. Clin Oral Investig. 2023; 27(6): 3139-3148.

35. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. Endocrinology. 2001; 142(12): 5050-5.

36. Amin N, Boccardi V, Taghizadeh M, Jafarnejad S. Probiotics and bone disorders: the role of RANKL/RANK/OPG pathway. Aging Clin Exp Res. 2020; 32(3): 363-71.

37. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. J Bone Miner Metab. 2021; 39(1): 19-26.

38. Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. J Immunol Res. 2015; 2015: 615486.

39. Francisconi CF, Vieira AE, Biguetti CC, Glowacki AJ, Trombone AP, Letra A et al. Characterization of the protective role of regulatory t cells in experimental periapical lesion development and their chemoattraction manipulation as a therapeutic tool. J Endod. 2016; 42(1): 120-6.

40. Zhang R, Peng S, Zhu G. The role of secreted osteoclastogenic factor of activated T cells in bone remodeling. Jpn Dent Sci Rev. 2022; 58: 227-232.

41. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. Science. 1989; 245(4920): 855-7.

42. Gong S, Ma J, Tian A, Lang S, Luo Z, Ma X. Effects and mechanisms of microenvironmental acidosis on osteoclast biology. Biosci Trends. 2022; 16(1): 58-72.

43. Mathioudaki E, Vitsos A, Rallis MC. Proteolytic enzymes and wound debridement: a literature review. Wounds. 2024; 36(11): 357-365.

44. Gao B, Chen W, Hao L, Zhu G, Feng S, Ci H et al. Inhibiting periapical lesions through AAV-RNAi silencing of cathepsin K. J Dent Res. 2013; 92(2): 180-6.

45. Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nonsurgical root canal treatment: part 1: periapical health. Int Endod J. 2011; 44(7): 583-609.

46. Tomson PL, Simon SR. Contemporary cleaning and shaping of the root canal system. Prim Dent J. 2016; 5(2): 46-53.

47. Haapasalo M, Shen Y, Wang Z, Gao Y. Irrigation in endodontics. Br Dent J. 2014; 216(6): 299-303.

48. Boutsioukis C, Arias-Moliz MT. Present status and future directions - irrigants and irrigation methods. Int Endod J. 2022; 55 (Suppl 3): 588-612.

49. Siqueira JF Jr, Lima KC, Magalhães FA, Lopes HP, de Uzeda M. Mechanical reduction of the bacterial population in the root canal by three instrumentation techniques. J Endod. 1999; 25(5): 332-5.

50. Peralta-Mamani M, Rios D, Duarte MAH, Santiago Junior JF, Honório HM. Manual vs. rotary instrumentation in endodontic treatment of permanent teeth: A systematic review and meta-analysis. Am J Dent. 2019; 32(6): 311-324.

51. Ruksakiet K, Hanák L, Farkas N, Hegyi P, Sadaeng W, Czumbel LM et al. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and sodium hypochlorite in root canal disinfection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. J Endod. 2020; 46(8): 1032-41.e7.

52. Ajmi NFA, Alshenaifi MK, Binsalem MM, Alahmary KA, Shahrani NAA, Alasim AM et al. Microbial challenges and solutions in root canal therapy. Int J Community Med Public Health. 2024; 11(9): 3672-6.

53. Guivarc'h M, Ordioni U, Ahmed HM, Cohen S, Catherine JH, Bukiet F. Sodium hypochlorite accident: a systematic review. J Endod. 2017; 43(1): 16-24.

54. Cai C, Chen X, Li Y, Jiang Q. Advances in the role of sodium hypochlorite irrigant in chemical preparation of root canal treatment. Biomed Res Int. 2023; 2023: 8858283.

55. Sismanoglu S, Ercal P. The cytotoxic effects of various endodontic irrigants on the viability of dental mesenchymal stem cells. Aust Endod J. 2022; 48(2): 305-312.

56. Kumar MP, Kini S, Prathap MS, Kudva AR, Sidheeque A, Prabhu A. In vitro cytotoxicity evaluation of endodontic irrigants combined with cationic peptide. J Conserv Dent Endod. 2025; 28(1): 84-89.

57. Naenni N, Thoma K, Zehnder M. Soft tissue dissolution capacity of currently used and potential endodontic irrigants. J Endod. 2004; 30(11): 785-7.

58. Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. Int Endod J. 2009; 42(4): 288-302.

59. Gomes BP, Vianna ME, Zaia AA, Almeida JF, Souza-Filho FJ, Ferraz CC. Chlorhexidine in endodontics. Braz Dent J. 2013; 24(2): 89-102.

60. Khoury RD, de Carvalho LS, do Nascimento MFR, Alhussain F, Abu Hasna A. Endodontic irrigants from a comprehensive perspective. World J Clin Cases. 2024; 12(21): 4460-68.

61. Almadi EM, Almohaimede AA. Natural products in endodontics. Saudi Med J. 2018; 39(2): 124-30.

62. Noushad MC, Balan B, Basheer S, Usman SB, Muhammed Askar MK. Antimicrobial efficacy of different natural extracts against persistent root canal pathogens: an *in vitro* study. Contemp Clin Dent. 2018; 9(2): 177-81.

63. Karobari MI, Adil AH, Assiry AA, Basheer SN, Noorani TY, Pawar AM et al. Herbal medications in endodontics and its application-a review of literature. Materials (Basel). 2022; 15(9): 3111.

64. Plotino G, Grande NM, Mercade M. Photodynamic therapy in endodontics. Int Endod J. 2019; 52(6): 760-774.

65. Pourhajibagher M, Bahador A. Adjunctive antimicrobial photodynamic therapy to conventional chemo-mechanical debridement of infected root canal systems: a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 26: 19-26.

66. Piksa M, Lian C, Samuel IC, Pawlik KJ, Samuel IDW, Matczyszyn K. The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. Chem Soc Rev. 2023; 52(5): 1697-722.

67. Abbasi AJ, Mohammadi F, Bayat M, Gema SM, Ghadirian H, Seifi H et al. Applications of propolis in dentistry: a review. Ethiop J Health Sci. 2018; 28(4): 505-12.

68. Sotomil JM, Münchow EA, Pankajakshan D, Spolnik KJ, Ferreira JA, Gregory RL et al. Curcumin-A natural medicament for root canal disinfection: effects of irrigation, drug release, and photoactivation. J Endod. 2019; 45(11): 1371-7.

69. Fiallos NM, Cecchin D, Lima CO, Hirata R Jr, Silva EJNL, Sassone LM. Antimicrobial effectiveness of grape seed extract against *Enterococcus faecalis* biofilm: a confocal laser scanning microscopy analysis. Aust Endod J. 2020; 46(2): 191-6.

70. Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. Phytomedicine. 2003; 10 (Suppl 4): 18-24.

71. Kolodziej H. Aqueous ethanolic extract of the roots of *Pelargonium sidoides*--new scientific evidence for an old anti-infective phytopharmaceutical. Planta Med. 2008; 74(6): 661-6.

72. Willcox M, Simpson C, Wilding S, Stuart B, Soilemezi D, Whitehead A et al. *Pelargonium sidoides* root extract for the treatment of acute cough due to lower respiratory tract infection in adults: a feasibility double-blind, placebo-controlled randomised trial. BMC Complement Med Ther. 2021; 21(1): 48.

73. Kolodziej H. Antimicrobial, antiviral and immunomodulatory activity studies of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in the context of health promotion. Pharmaceuticals (Basel). 2011; 4(10): 1295-314.

74. Conrad A, Jung I, Tioua D, Lallemand C, Carrapatoso F, Engels I et al. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro. Phytomedicine. 2007; 14 (Suppl 6): 52-9.

75. Bao Y, Gao Y, Koch E, Pan X, Jin Y, Cui X. Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs® 7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animals models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. Phytomedicine. 2015; 22(4): 504-9.

76. Theisen LL, Muller CP. EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity in vitro and in vivo. Antiviral Res. 2012; 94(2): 147-56.

77. Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo. Phytomedicine. 2007; 14 (Suppl 6): 9-17.

78. Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs 7630. Phytomedicine. 2007; 14 (Suppl 6): 18-26.

79. Wiench R, Skaba D, Matys J, Grzech-Leśniak K. Efficacy of toluidine blue-mediated antimicrobial photodynamic therapy on *Candida* spp. a systematic review. antibiotics (Basel). 2021; 10(4): 349.

80. Garcia-Diaz M, Huang YY, Hamblin MR. Use of fluorescent probes for ROS to tease apart type I and type II photochemical pathways in photodynamic therapy. Methods. 2016; 109: 158-66.

81. Alves-Silva EG, Arruda-Vasconcelos R, Louzada LM, de-Jesus-Soares A, Ferraz CCR, Almeida JFA et al. The effect of photodynamic therapy on postoperative pain in teeth with primary endodontic infection. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022; 37: 102700.

82. Diogo P, F Faustino MA, P M S Neves MG, Palma PJ, P Baptista I, Gonçalves T et al. An insight into advanced approaches for photosensitizer optimization in endodontics-a critical review. J Funct Biomater. 2019; 10(4): 44.

83. Anagnostaki E, Mylona V, Parker S, Lynch E, Grootveld M. Systematic review on the role of lasers in endodontic therapy: valuable adjunct treatment? Dent J (Basel). 2020; 8(3): 63.

84. Das U, Giri J, Ayer A. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy in endodontic infection: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2025; 26(1): 116.

85. Huang J, Wang Y, Cai Z, Huang X. Current status of antimicrobial photodynamic therapy in endodontic disinfection: a review of the literature. J Dent. 2026; 164: 106205.

86. Oliveira-Aguiar J, Salmon B, Lourenço PR, Faria-E-Silva AL, Souza-Gabriel AE, Sousa-Neto MD et al. Does adjunctive photodynamic therapy enhance sodium hypochlorite-based root canal disinfection? a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2026; 58: 105400.

87. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015; 13(3): 132-40.

88. Clarke M, Chalmers I. Reflections on the history of systematic reviews. BMJ Evid Based Med. 2018; 23(4): 121-122.

89. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. Annu Rev Psychol. 2019; 70: 747-70.

90. Uttley L, Quintana DS, Montgomery P, Carroll C, Page MJ, Falzon L et al. The problems with systematic reviews: a living systematic review. J Clin Epidemiol. 2023; 156: 30-41.

91. Cochrane Collaboration [homepage na Internet] London: The Cochrane Collaboration; c2011 [acesso em : 2025 06 17] Disponível em: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook

92. López-López JA, Rubio-Aparicio M, Sánchez-Meca J. Overviews of reviews: concept and development. Psicothema. 2022; 34(2): 175-181.

93. Silva V, Grande AJ, Martimbianco AL, Riera R, Carvalho AP. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? Sao Paulo Med J. 2012; 130(6): 398-404.

94. McKenzie JE, Brennan SE. Overviews of systematic reviews: great promise, greater challenge. Syst Rev. 2017; 6(1): 185.

95. Sachse T, Kanji S, Thabet P, Schmiedl S, Thürmann P, Guirguis F et al. Clinical utility of overviews on adverse events of pharmacological interventions. Syst Rev. 2023; 12(1): 131.

96. Pappuwale SH, Naveria A. Overview of clinical trials. IJARSCT. 2024. 4(1): 295.

97. Pollock A, Campbell P, Brunton G, Hunt H, Estcourt L. Selecting and implementing overview methods: implications from five exemplar overviews. Syst Rev. 2017; 6(1): 145.

98. Hunt H, Pollock A, Campbell P, Estcourt L, Brunton G. An introduction to overviews of reviews: planning a relevant research question and objective for an overview. Syst Rev. 2018; 7(1): 39.

99. Vieira ACG, Gastaldo D, Harrison D. How to translate scientific knowledge into practice? concepts, models and application. Rev Bras Enferm. 2020; 73(5): e20190179.

100. Tucker S, McNett M, Mazurek Melnyk B, Hanrahan K, Hunter SC, Kim B et al. Implementation science: application of evidence-based practice models to improve healthcare quality. Worldviews Evid Based Nurs. 2021; 18(2): 76-84.

101. Zhang J, Xue X, Liang S, Bao Y, Chen Z. Implementation science promotes clinical practice of guidelines: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2025; 25(1): 1431.

102. Wainwright M, Maisch T, Nonell S, Plaetzer K, Almeida A, Tegos GP et al. Photoantimicrobials-are we afraid of the light? Lancet Infect Dis. 2017; 17(2): e49-e55.

103. Cieplik F, Deng D, Crielaard W, Buchalla W, Hellwig E, Al-Ahmad A et al. Antimicrobial photodynamic therapy - what we know and what we don't. Crit Rev Microbiol. 2018; 44(5): 571-89.

104. Gholami L, Shahabi S, Jazaeri M, Hadilou M, Fekrazad R. Clinical applications of antimicrobial photodynamic therapy in dentistry. Front Microbiol. 2023; 13: 1020995.

105. Kellesarian SV, Qayyum F, de Freitas PC, Akram Z, Javed F. Is antimicrobial photodynamic therapy a useful therapeutic protocol for oral decontamination? a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017; 20: 55-61.

106. Nagendrababu V, Pulikkotil SJ, Sultan OS, Jayaraman J, Peters OA. Methodological and reporting quality of systematic reviews and meta-analyses in endodontics. J Endod. 2018; 44(6): 903-13.

107. Cochrane Collaboration [homepage na Internet]. London: The Cochrane Collaboration; c2024 [acesso em: 2026 08 13]. Disponível em: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-v-overviews-reviews

108. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X et al. Graphical representation of overlap for overviews: groove tool. Res Synth Methods. 2022; 13(3): 381-8.

109. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017; 358: j4008.

110. Viswanathan M, Patnode CD, Berkman ND, Bass EB, Chang S, Hartling L et al. Recommendations for assessing the risk of bias in systematic reviews of health-care interventions. J Clin Epidemiol. 2018; 97: 26-34.

111. Deutz DB, Vlachos E, Drongstrup D, Dorch BF, Wien C. Effective publication strategies in clinical research. PLoS One. 2020; 15(1): e0228438.

112. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 10(10): ED000142.

113. Höfener S, Kooijman PC, Groen J, Ariese F, Visscher L. Fluorescence behavior of (selected) flavonols: a combined experimental and computational study. Phys Chem Chem Phys. 2013; 15(30): 12572-81.

114. Tattini M, Di Ferdinando M, Brunetti C, Goti A, Pollastri S, Bellasio C et al. Esculetin and esculin (esculetin 6-O-glucoside) occur as inclusions and are differentially distributed in the vacuole of palisade cells in Fraxinus ornus leaves: a fluorescence microscopy analysis. J Photochem Photobiol B. 2014; 140: 28-35.

115. Zou L, Li H, Ding X, Liu Z, He D, Kowah JAH et al. A review of the application of spectroscopy to flavonoids from medicine and food homology materials. Molecules. 2022; 27(22): 7766.

116. Klausen M, Ucuncu M, Bradley M. Design of photosensitizing agents for targeted antimicrobial photodynamic therapy. Molecules. 2020; 25(22): 5239.

117. Beil W, Kilian P. EPs 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of Helicobacter pylori to gastric epithelial cells. Phytomedicine. 2007; 14 (Suppl 6): 5-8.

118. Alghamdi F, Shakir M. The influence of Enterococcus faecalis as a dental root canal pathogen on endodontic treatment: a systematic review. Cureus. 2020; 12(3): e7257.

119. Silva PV, Braz MCA, Saguchi AH, Leite DPV. Yamamoto ATA. Use of tannin as a photosensitizer in photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis*. Research, Society and Development. 2021; 10 (11): e370101119440.

120. de Oliveira AB, Ferrisse TM, França GG, de Annunzio SR, Kopp W, Fontana CR, Brighenti FL. Potential Use of Brazilian Green Propolis Extracts as New Photosensitizers for Antimicrobial Photodynamic Therapy against Cariogenic Microorganisms. Pathogens. 2023 Jan 17;12(2):155.

121. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. J Clin Periodontol. 2017; 44 (Suppl 18): 12-22.

122. Stepanović S, Vuković D, Hola V, Di Bonaventura G, Djukić S, Cirković I et al. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci. APMIS. 2007; 115(8): 891-9.

123. Peeters E, Nelis HJ, Coenye T. Comparison of multiple methods for quantification of microbial biofilms grown in microtiter plates. J Microbiol Methods. 2008; 72(2): 157-65.

124. Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. Curr Opin Biotechnol. 2012; 23(2): 174-81.

125. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. Cancer Res Treat. 2014; 46(1): 2-18.

126. Neelakantan P, Romero M, Vera J, Daood U, Khan AU, Yan A et al. Biofilms in Endodontics-Current Status and Future Directions. Int J Mol Sci. 2017; 18(8): 1748.

127. Janecki A, Conrad A, Engels I, Frank U, Kolodziej H. Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from Pelargonium sidoides (EPs® 7630) for its activity against group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. J Ethnopharmacol. 2011; 133(1): 147-52.

128. Michaelis M., Doerr H.W., Cinatl J., Jr. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. Phytomedicine. 2011; 18(5): 384–386.

129. Zand V, Salem Milani A, Primus C, Aghazade M, Mokhtari H, Bagheri Sabzevar S et al. Comparison of the effect of NaOCL, curcumin, and EDTA on differentiation, proliferation, and adhesion of dental pulp stem cells. J Oral Biol Craniofac Res. 2023; 13(2): 347-352.

130. Wang Y, Li J. Effects of sodium hypochlorite on the viability and osteogenic differentiation of dental pulp stem cells in regenerative pulp therapy. J Dent Sci. 2025; 20(4): 2381-2391.

131. Cinatl J Jr, Wass MN, Michaelis M. Multiple mechanisms enable broad-spectrum activity of the *Pelargonium sidoides* root extract EPs 7630 against acute respiratory tract infections. Front Pharmacol. 2024; 15: 1455870.

132. Reina BD, Malheiros SS, Vieira SM, Ferreira de Andrade P, Dovigo LN. Unlocking the therapeutic potential of *Pelargonium sidoides* natural extract: A scoping review. Heliyon. 2024; 10(23): e40554.

133. Tonini R, Salvadori M, Audino E, Sauro S, Garo ML, Salgarello S. Irrigating solutions and activation methods used in clinical endodontics: a systematic review. Front Oral Health. 2022; 3: 838043.

134. Cassiano AFB, Coaguila-Llerena H, Santos CS, da Silva LR, Nogueira LFB, Ciancaglini P et al. The effect of octenidine on proliferation, migration, and osteogenic differentiation of human dental pulp and apical papilla stem cells. J Endod. 2022; 48(12): 1502-10.

135. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. Immunol Rev. 2018; 281(1): 8-27.

136. Karpathiou G, Papoudou-Bai A, Ferrand E, Dumollard JM, Peoc'h M. STAT6: A review of a signaling pathway implicated in various diseases with a special emphasis in its usefulness in pathology. Pathol Res Pract. 2021; 223: 153477.

137. Del Giudice C, Iaculli F, Rengo C, Salucci A, Spagnuolo G, Riccitiello F et al. The effect of simvastatin on odontoblastic differentiation of human dental pulp stem cells: an in vitro study. Dent J (Basel). 2025; 13(9): 428.

138. Wang T, Ye J, Zhang Y, Li J, Yang T, Wang Y et al. Role of oxytocin in bone. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15: 1450007.

139. Rizzino A, Wuebben EL. Sox2/Oct4: A delicately balanced partnership in pluripotent stem cells and embryogenesis. Biochim Biophys Acta. 2016; 1859(6): 780-91.

140. Chang C, Worley BL, Phaëton R, Hempel N. Extracellular glutathione peroxidase GPx3 and its role in cancer. Cancers (Basel). 2020; 12(8): 2197.

141. Nichols J, Smith A. Naive and primed pluripotent states. Cell Stem Cell. 2009; 4(6): 487-92.

142. Lin X, Dong R, Diao S, Yu G, Wang L, Li J et al. SFRP2 enhanced the adipogenic and neuronal differentiation potentials of stem cells from apical papilla. Cell Biol Int. 2017; 41(5): 534-43.

143. Ragavi R, Muthukumaran P, Nandagopal S, Ahirwar DK, Tomo S, Misra S et al. Epigenetics regulation of prostate cancer: Biomarker and therapeutic potential. Urol Oncol. 2023; 41(8): 340-53.

144. Kitamura M, Nakashima K, Kowashi Y, Fujii T, Shimauchi H, Sasano T et al. Periodontal tissue regeneration using fibroblast growth factor-2: randomized controlled phase II clinical trial. PLoS One. 2008; 3(7): e2611.

145. Wang J, Liu S, Li J, Yi Z. The role of the fibroblast growth factor family in bone-related diseases. Chem Biol Drug Des. 2019; 94(4): 1740-9