

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/06/2018.



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E EFEITOS FOTODINÂMICOS DE CURCUMINA
ENCAPSULADA EM NANOPARTICULAS POLIMÉRICAS**

Araraquara

2016



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”



Faculdade de Odontologia de Araraquara

JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E EFEITOS FOTODINÂMICOS DE CURCUMINA
ENCAPSULADA EM NANOPARTICULAS POLIMÉRICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Reabilitação Oral Área de Prótese, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Reabilitação Oral.

**Orientador: Prof. Dr. Ewerton Garcia de Oliveira
Mima**

Araraquara

2016

Trigo-Gutierrez, Jeffersson Krishan

Síntese, caracterização e efeitos fotodinâmicos da curcumina encapsulada em nanopartículas poliméricas / Jeffersson Krishan Trigo Gutierrez.-- Araraquara: [s.n.], 2016.

92 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Ewerthon Garcia de Oliveira Mima

1. Fotoquimioterapia 2. Fungos .3. Bactérias 4. Nanopartículas
I. Título

JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E EFEITOS FOTODINÂMICOS DA CURCUMINA
ENCAPSULADA EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS**

Comissão Julgadora

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de mestre em Prótese

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Ewerton Garcia de Oliveira Mima

2º Examinador: Profa. Dra. Lívia Nordi Dovigo

3º Examinador: Prof. Dr. Kleber Thiago de Oliveira

Araraquara, 24/06/2016

JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ

NASCIMENTO: 05/12/1983–La Paz, Bolívia

FILIAÇÃO: Angel Elias Trigo Velasco

Maria Concepción Gutierrez Hanco

2003 a 2008: Curso de Graduação pela Facultad de Odontologia Universidad Mayor de San Andrés (Bolívia)

2014 a 2016: Curso de Pós-Graduação em Reabilitação Oral, Área de concentração em Prótese, nível de Mestrado, pela Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

Dedicatória

Dedico o presente trabalho a Deus por abençoar-me sempre, iluminar minha vida.

Aos meus pais Angel e Maria, por todo sacrifício que eles fizeram para dar-me o melhor sempre, por me educar e ensinar como viver a vida, mais que todo por todo o amor que me deram. São sem dúvida para mim um exemplo de luta, sacrifício e amor.

Aos meus irmãos Beremiz e Hans, meus melhores amigos e cúmplices, sempre me apoiando e animando para continuar nesta luta de todos os dias que é a vida. Daria minha vida por eles e eles o fariam por mim.

Agradecimentos Especiais

Ao meu orientador Prof. Dr. Ewerton Garcia de Oliveira Mima, um verdadeiro exemplo de pesquisador, professor e pessoa. Agradeço toda paciência e toda a ajuda que me deu durante este tempo.

A Paula Barbugli, quem desenvolveu a nanoformulação e com muita paciência me ensinou como fazer a nanoformulação

A minha melhor amiga Kássia de Carvalho Dias por todos os momentos bons e não tão bons vividos juntos ficarão para sempre no meu coração. Ela é uma das pessoas maravilhosas que nosso senhor Deus pus no meu caminho quando vim para o Brasil; Kassinha você merece todo o melhor do mundo e eu sempre estarei com você para ajudá-la como você me ajudou.

A Geisiane Helena Gomes Bueno, nosso relacionamento começou como pós-graduando e técnica de laboratório, agora graças a Deus ela virou uma das minhas melhores amigas, Geisi obrigado por toda sua ajuda, porém agradeço mais a sua amizade e a paciência que você teve comigo.

Agradecimentos

Ao Brasil, esta terra abençoada por Deus habitada por pessoas maravilhosas de bom coração que me acolheram como se fosse mais um brasileiro.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, uma das melhores faculdades de Odontologia do mundo, foi uma verdadeira honra ser parte desta escola.

Ao programa de pós-graduação em Reabilitação Oral, em especial à Profa. Dra. Ana Cláudia Pavarina, por me dar a oportunidade de realizar o mestrado aqui no Brasil.

A todos os professores do departamento de Materiais odontológicos e Prótese, foi um prazer aprender de vocês.

A todos os amigos e companheiros de laboratório e da vida: Fernanda Alves, Bruna Novelli, Livia Jacovassi, Beatriz Panariello, Camila de Foggi, Gabriela Alonso.

Às alunas de Iniciação Científica: Ana Laura, Maria Isabella, Gabriela, Bruna, obrigado pela parceria.

Aos amigos hispanofalantes: Maria Isabel, Midian, Elkin, Natalie, obrigado por me dar a oportunidade de conhecê-los.

A Jéssica Bernegossi pela amizade, e parceria.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio econômico para o desenvolvimento desta pesquisa (FAPESP)2013/ 23165-5

Ao Conselho Nacional de desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Universal 446401/ 2014-5

Ao Instituto de Química de Araraquara pelo uso do Microscópio Eletrônico de Varredura com Emissão de Campo

À Faculdade de Farmácia da UNESP pelo uso do Nanoziser.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram com o desenvolvimento deste trabalho. Obrigado.

“Deus dá as batalhas mais difíceis aos seus melhores soldados”

Papa Francisco

Trigo - Gutierrez JK. Síntese, caracterização e efeitos fotodinâmicos da curcumina encapsulada em nanopartículas poliméricas (Dissertação de Mestrado). Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016

Resumo

O objetivo deste estudo foi formular e avaliar os efeitos fotodinâmicos da curcumina (CUR) encapsulada em nanopartículas poliméricas (NP) em culturas plactônicas de *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina e em biofilme misto formado por essas três espécies. NP de CUR aniônicas e catiônicas foram sintetizadas utilizando-se polímero poli-ácido láctico (PLA) e sulfato de dextran (DEX). Para caracterização dessa solução, foram determinadas as propriedades fisicoquímicas (tamanho, polidispersão e potencial zeta) e realizados testes de eficiência de encapsulamento, espectro de absorção, fotoestabilidade (fotodegradação da CUR) e atividade fotodinâmica (fotodegração de reagente e *scavenger* de oxigênio singlete). Em seguida, os efeitos da Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) mediada pela CUR-NP contra culturas planctônicas e biofilme misto cultivado *in vitro* por 48 horas, foram avaliados por meio de quantificação de colônias (UFC/mL). Cada avaliação foi realizada em triplicata em três ocasiões distintas e comparada com CUR livre. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva e inferencial ($\alpha=0,05$). Após a síntese as CUR-NP apresentaram propriedades nanométricas farmacotécnicas adequadas, com valores médios de tamanho, polidispersão e potencial zeta 237,9; 0,08 e -35,2 mV; 239; 0,20 e +32 mV respectivamente para as CUR-NP aniônica e catiônica. Foi observada uma eficiência de encapsulamento de 67 e 64,6 % para as CUR-NP aniônicas e catiônicas. Os sinais de máxima absorção de luz para as CUR-NP e CUR foram próximos da faixa UV-visível, também foi observada a degradação das formulações em diferentes períodos de iluminação. A liberação de CUR das NP aniônicas e catiônicas foi de 96% após 48 horas de estudo. Também foi observada maior atividade fotodinâmica após 5 minutos de irradiação tanto para as CUR-NP quanto para a CUR livre. aPDT mediada por CUR livre demonstrou melhor eficácia antimicrobiana contra os três micro-organismos tanto em culturas planctônicas quanto em biofilme misto de três espécies comparada com a CUR-NP aniônica mediadora de aPDT uma vez que a CUR livre erradicou os três micro-organismos em cultura planctônica ($p < 0,001$) e promoveu diminuição da viabilidade do biofilme misto, observou-se maior efetividade sobre *C. albicans* ($p \leq 0,026$). Enquanto a CUR-NP aniônica associada a luz azul promoveu a diminuição da viabilidade dos três micro-organismos em cultura planctônicas tendo maior efeito sobre *S. mutans* ($p < 0,001$), além disso, não foi observada diminuição da viabilidade do

biofilme misto($p \geq 0,129$). A CUR-NP catiônica apresentou efeito antimicrobiano mesmo na ausência de luz em culturas planctônicas dos três micro-organismos ($p < 0,001$) e biofilme misto, sendo a bactéria *S. mutans* o mais suscetível à formulação ($p < 0,001$). A formulação sintetizada foi solúvel em água e homogênea e a eficácia fotodinâmica antimicrobiana em culturas planctônicas foi inferior comparada com a CUR livre.

Palavras-chave: Fotoquimioterapia. Fungo. Bactérias. Nanopartículas.

Trigo - Gutierrez JK. Synthesis, characterization and photodynamic effects of curcumin encapsulated in polymeric nanoparticles (Dissertação de Mestrado). Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016

Abstract

The aim of this study was to formulate and evaluate the photodynamic effect of curcumin (CUR) encapsulated in polymeric nanoparticles (NP) on planktonic cultures of *Candida albicans*, *Streptococcus mutans* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and on multispecies biofilm formed by these microorganisms. Anionic and cationic CUR-NP were synthesized using poly-lactic acid (PLA), and dextran sulfate (DEX). To characterize this solution, the physicochemical properties (size, polydispersity and zeta potential) were determined and tests of encapsulation efficiency, absorption spectrum, photostability (photodegradation of CUR) and photodynamic activity (photobleaching of singlet oxygen reagent and scavenger) were also performed. Next, antimicrobial effects of CUR-NP-mediated Photodynamic Therapy (PDT) against planktonic cultures and mixed biofilms grown in vitro for 48 hours were assessed by quantification of colonies (CFU/mL). Each evaluation were carried out in triplicate on three separate occasions and compared to free CUR. Data were submitted to descriptive and inferential statistical analyze ($\alpha = 0.05$). After synthesis CUR-NP had appropriate pharmacotechnical nanometric properties, mean values of size, polydispersity, and zeta potential were 237.9; 0.08 and -35.2 mV; 239; 0.20 and +32 mV, respectively for anionic and cationic CUR-NP. Encapsulation efficiency of 67 and 64.6% for anionic and cationic CUR-NP were observed. Peaks absorption for CUR-NP and CUR were close to UV-visible range, was also observed degradation of the formulations at different times of lighting. The release of CUR from anionic and cationic NP was 96% after 48 hours of study. It was also observed greater photodynamic activity after 5 minutes of irradiation for both CUR-NP and for the free CUR. Free CUR mediated aPDT demonstrated better antimicrobial effects against the three microorganisms both planktonic cultures as for mixed biofilms of three species compared with aPDT mediated by anionic CUR-NP, because aPDT mediated by free CUR eradicated the three microorganisms in the planktonic culture ($p < 0.001$) and promoted decrease in viability of the mixed biofilm, there was more effective on *C. albicans* ($p \leq 0,026$). While anionic CUR-NP associated with blue light promoted reduction of viability of the three planktonic microorganisms in culture with better effect on *S. mutans* ($p < 0.001$) Moreover, there was no

decrease in viability of mixed biofilm by anionic CUR-NP ($p \geq 0,129$). Cationic CUR-NP showed antimicrobial effect even in light absence of against planktonic cultures of the three micro-organisms ($p < 0.001$), and mixed biofilm, bacteria *S. mutans* was the most susceptible to formulation ($p < 0.001$). The synthesized formulation improved solubility in water and stability CUR-NP were homogeneous and showed antimicrobial photodynamic efficacy was superior in planktonic cultures was lower compared to the free CUR.

Keywords: Photochemotherapy. Yeast. Bacteria. Nanoparticles.

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1- Valores médios de Tamanho, Polidispersão e potencial zeta (\pm desvio padrão) das formulações de CUR-NP, NP aniônica, CUR-NP e NP catiônica (n=9 cada). Letras iguais não apresentaram diferença significativa ($p>0,05$). Letras diferentes apresentaram diferença significativa ($p<0,027$).

Tabela 2: Valores médios de absorbância do DFBB obtidos para as amostras de CUR, CUR-NP aniônica e catiônica nos diferentes tempos de iluminação para determinação da atividade fotodinâmica (\pm desvio padrão).

Figura 1. Curva de crescimento *Candida albicans*.

Figura 2. Curva de crescimento *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Figura 3. Curva de crescimento *Streptococcus mutans*.

Figura 4. MEV-FEG demonstraram forma esférica das formulações: A: CUR-NP aniônica (magnificação de 100.000x), B: CUR-NP aniônica (magnificação de 10.000x).

Figura 5: Espectro de absorção das formulações: CUR-NP aniônica, CUR-NP catiônica e CUR livre (n=3 para cada formulação).

Figura 6. Fotodegradação da CUR após diferentes períodos de iluminação com luz LED azul (n=3 para cada FS). (A) CUR-NP aniônica (B) CUR-NP catiônica (C) CUR livre.

Figura 7. Liberação de CUR das NP aniônica e catiônica.

Figura 8. Valores médios em \log_{10} de culturas planctônicas de (A) *C. albicans*, (B) SARM e (C) *S. mutans* para cada grupo tratado. Barras de erro: desvio padrão. Letras iguais não apresentaram diferença significativa ($p>0,05$). Letras diferentes apresentaram diferença significativa ($p<0,048$).

Figura 9. Valores médios em \log_{10} para cada micro-organismo do biofilme misto submetidos aos tratamentos avaliados. Barras de erro: desvio padrão. (A) biofilme misto tratado com CUR livre. (B) biofilme misto tratado CUR-NP aniônica. (C) biofilme misto tratado com CUR-NP catiônica. Letras iguais demonstram que não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$). Letras diferentes demonstram que houve diferença estatística significativa ($p<0,036$).

Figura 10. Imagens de microscopia de fluorescência dos FS utilizados em culturas planctônicas de *C. albicans* (A, B e C), *S. mutans* (D, E e F) e SARM (G, H e I). A, D e G: CUR-NP aniônica; B, E e H: CUR-NP catiônica; e C, F e I: CUR livre. Magnificação 50X.

Lista de símbolos e abreviaturas

%	Porcentagem
°C	Graus Célsius
μ	Micro
μL	microlitro
aPDT	Terapia Fotodinâmica antimicrobiana
CIM	Concentração Inibitória Mínima
cm ²	Centímetro quadrado
CTAB	Brometo de cetil-trimetil-amônio
CUR	Curcumina
DEX	Dextran
DFBF	Difenil iso benzo furano
DMSO	Dimetilsulfóxido
h	Horas
J	Joules
KCl	Cloreto de Potássio
KH ₂ PO ₄	Fosfato de Potássio dihidratado
LED	Luz emitida por Diodo
M	Molar
mg	miligramas
mL	mililitros
mW	MiliWattios
Na ₂ HPO ₄	Fosfato de Sódio monohidratado

NaCl	Cloreto de Sódio
nm	Nanômetro
NP	Nanopartícula
PI	Índice de Polidispersão
PLA	poli (ácido láctico)
Rpm	Rotações por minuto
UI	Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	24
3	PROPOSIÇÃO.....	41
4	MATERIAL E MÉTODO.....	42
	4.1 Materiais.....	42
	4.2 Métodos.....	44
5	RESULTADO	53
6	DISCUSSÃO.....	71
7	CONCLUSÃO.....	78
	REFERÊNCIAS	79

REFERÊNCIAS *

1. Abe S, Ishihara K, Okuda K. Prevalence of potential respiratory pathogens in the mouths of elderly patients and effects of professional oral care. *Arch Gerontol Geriatr.* 2001; 32(1): 45-55.
2. Andrade MC, Ribeiro AP, Dovigo LN, Brunetti IL, Giampaolo ET, Bagnato VS, Pavarina AC. Effect of different pre-irradiation times on curcumin-mediated photodynamic therapy against planktonic cultures and biofilms of *Candida* spp. *Arch Oral Biol.* 2012; 58(2): 200-10.
3. Anitha A, Deepagan VG, Rani VVD, Menon D, Nair SV, Jayakumar R, Preparation, characterization, in vitro drug release and biological studies of curcumin loaded dextran sulphate–chitosan nanoparticles. *Carbohydr Polym.* 2011; 84 (3): 1158–64
4. Araújo NC, Fontana CR, Bagnato VS, Gerbi MEM. Photodynamic effects of curcumin against cariogenic pathogens. *Photomed Laser Surg.* 2012; 30(7): 393-9.
5. Arunraj TR, Rejinold NS, Mangalattilham S, Saroj S, Biswas R, Jayakumar R. Synthesis, characterization and biological activities of Curcumin nanospheres. *J Biomed Nanotechnol.* 2014; 10(2):238–50.
6. Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martínez F, Aldape-Barrios B, Quindós G, Sánchez-Vargas LO. *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 1(10): E27-39.
7. Baltazar LM, Krausz AE, Souza ACO, Adler BL, Landriscina A, Musaev T, et al. *Trichophyton rubrum* is inhibited by free and nanoparticle encapsulated Curcumin by induction of nitrosative stress after photodynamic activation. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0120179.
8. Banas JA. Virulence properties of *Streptococcus mutans*. *Front Biosci.* 2004; 1(9): 1267-77.

* 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-marco-2015.pdf>

9. Barnabé W, de Mendonça Neto T, Pimenta FC, Pegoraro LF, Scolaro JM. Efficacy of sodium hypochlorite and coconut soap used as disinfecting agents in the reduction of denture stomatitis, *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. J Oral Rehabil 2004; 31(5): 453–9.
10. Basniwal RK, Buttar HS, Jain VK, Jain N. Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. J Agric Food Chem. 2011; 59(6): 2056-61.
11. Biel MA, Sievert C, Usacheva M, Teichert M, Wedell E, Loebel N, et al. Reduction of endotracheal tube Biofilms using antimicrobial photodynamic therapy. Lasers Surg Med. 2011; 43(7): 586-90.
12. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol. 2001; 9(7): 327-35.
13. Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Tanabe K, Niimi M, Monk BC. *Candida albicans* drug resistance another way to cope with stress. Microbiology. 2007; 153(Pt 10): 3211-7.
14. Carlson E. Effect of strain of *Staphylococcus aureus* on synergism with *Candida albicans* resulting in mouse mortality and morbidity. Infect Immun. 1983; 42(1): 285-92.
15. Chabrier-Roselló Y, Foster TH, Mitra S, Haidaris CG. Respiratory deficiency enhances the sensitivity of the pathogenic fungus *Candida* to photodynamic treatment. Photochem Photobiol. 2008; 84(5): 1141-8. Erratum in: Photochem Photobiol. 2008; 84(6): 1605.
16. Chabrier-Roselló Y, Foster TH, Pérez-Nazario N, Mitra S, Haidaris CG. Sensitivity of *Candida albicans* germ tubes and biofilms to photofrin-mediated phototoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(10): 4288-95.
17. Chadwick PR. Revised UK guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals. Int J Antimicrob Agents. 1999; 11(2):89-91.
18. Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, Faddoul FF, Hoyer LL, Douglas LJ, Ghannoum MA. Antifungal resistance of *candida* biofilms formed on denture acrylic in vitro. J Dent Res. 2001; 80(3): 903-8.
19. Chen CP, Chen CT, Tsai T. Chitosan nanoparticles for antimicrobial photodynamic inactivation: characterization and in vitro investigation. Photochem Photobiol. 2012; 88(3): 570-6.

20. Chen Y, Lin J, Fei Y, Wang H, Gao W. Preparation and characterization of electrospinning PLA/Curcumin composite membranes. *Fibers Polym.* 2010; 11(8): 1128-31
21. Chereddy KK, Coco R, Memvanga PB, Ucakar B, des Rieux A, Vandermeulen G, et al. Combined effect of PLGA and curcumin on wound healing activity. *J Control Release.* 2013; 171(2):208-15.
22. Ciorba V, Odone A, Veronesi L, Pasquarella C, Signorelli C. Antibiotic resistance as a major public health concern: epidemiology and economic impact. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita.* 2015; 27(3):562-79.
23. Coleman JJ, Okoli I, Tegos GP, Holson EB, Wagner FF, Hamblin MR, Mylonakis E. Characterization of plant-derived saponin natural products against *Candida albicans*. *ACS Chem Biol.* 2010 Mar; 5(3): 321-32.
24. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(1):53-9.
25. Costa AC, Campos Rasteiro VM, da Silva Hashimoto ES, Araújo CF, Pereira CA, Junqueira JC, et al. Effect of erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy on buccal candidiasis infection of immunosuppressed mice and *Candida albicans* adherence to buccal epithelial cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(1): 67-74.
26. Costa AC, de Campos Rasteiro VM, Pereira CA, da Silva Hashimoto ES, Beltrame M Jr, Junqueira JC, Jorge AO. Susceptibility of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* to erythrosine- and LED-mediated photodynamic therapy. *Arch Oral Biol.* 2011; 56(11):1299-305.
27. Costa AC, Rasteiro VM, Pereira CA, Rossoni RD, Junqueira JC, Jorge AO. The effects of rose bengal- and erythrosine-mediated photodynamic therapy on *Candida albicans*. *Mycoses.* 2012; 55(1):56-63.
28. Costa SF, Marinho I, Araújo EA, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS. Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study. *J Hosp Infect.* 2000; 45(1): 69-72.
29. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999; 284(5418): 1318-22.

30. Demidova TN, Hamblin MR. Effect of cell-photosensitizer binding and cell density on microbial photoinactivation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(6):2329-35.
31. Dimopoulos G, Karabinis A, Samonis G, Falagas ME. Candidemia in immunocompromised and immunocompetent critically ill patients: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(6): 377-84.
32. Donnelly RF, Cassidy CM, Loughlin RG, Brown A, Tunney MM, Jenkins MG, et al. Delivery of Methylene Blue and meso-tetra (N-methyl-4-pyridyl) porphine tetra tosylate from cross-linked poly(vinyl alcohol) hydrogels: a potential means of photodynamic therapy of infected wounds. *J Photochem Photobiol B.* 2009; 96(3): 223-31.
33. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM, David Woolfson A. Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a muco adhesive patch containing toluidine blue O. *J Photochem Photobiol B.* 2007; 86(1): 59-69.
34. Donnelly RF, McCarron PA, Tunney MM. Antifungal photodynamic therapy. *Microbiol Res.* 2008; 163(1): 1-12.
35. Dovigo LN, Carmello JC, Carvalho MT, Mima EG, Vergani CE, Bagnato VS, et al. Photodynamic inactivation of clinical isolates of *Candida* using Photodithazine(®). *Biofouling.* 2013; 29(9):1057-67.
36. Dovigo LN, Pavarina AC, Carmello JC, Machado AL, Brunetti IL, Bagnato VS. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* to photodynamic effects of curcumin. *Lasers Surg Med.* 2011; 43(9): 927-34.
37. Dovigo LN, Pavarina AC, Mima EG, Giampaolo ET, Vergani CE, Bagnato VS. Fungicidal effect of photodynamic therapy against fluconazole-resistant *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Mycoses.* 2011; 54(2):123-30.
38. Dovigo LN, Pavarina AC, Ribeiro AP, Brunetti IL, Costa CA, Jacomassi DP, et al. Investigation of the photodynamic effects of curcumin against *Candida albicans*. *Photochem Photobiol.* 2011; 87(4): 895-903.
39. Fattani MA, Douglas LJ, Biofilm matrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 999–1008.

40. Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, Scott-Anne K, Gregoire S, Pai CH, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect Immun*. 2014; 82:1968-81.
41. Freire F, Costa AC, Pereira CA, Beltrame Junior M, Junqueira JC, Jorge AO. Comparison of the effect of rose bengal- and eosin Y-mediated photodynamic inactivation on planktonic cells and biofilms of *Candida albicans*. *Lasers Med Sci*. 2013; 29 (3): 949-55.
42. Gaumet M, Vargas A, Gurny R, Delie F. Nanoparticles for drug delivery: the need for precision in reporting particle size parameters. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 69(1): 1–9
43. Ghalandarlaki N, Alizadeh AM, Ashkani-Esfahani S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy review article. *BioMed Res Int*. 2014; 2014: ID 394264
44. Ghosh D, Choudhury ST, Ghosh S, Mandal AK, Sarkar S, Ghosh A, et al. Nanocapsulated curcumin: oral chemopreventive formulation against diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in rat. *Chem Biol Interact*. 2012; 195(3): 206-14
45. Gonzales FP, Felgenträger A, Bäumlner W, Maisch T. Fungicidal photodynamic effect of a twofold positively charged porphyrin against *Candida albicans* planktonic cells and biofilms. *Future Microbiol*. 2013; 8(6):785-97.
46. Grinholc M, Szramka B, Kurlenda J, Graczyk A, Bielawski KP. Bactericidal effect of photodynamic inactivation against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* is strain-dependent. *J Photochem Photobiol B*. 2008; 90(1): 57-63.
47. Gunes H, Gulen D, Mutlu R, Gumus A, Tas T, Topkaya AE. Antibacterial effects of curcumin: an in vitro minimum inhibitory concentration study. *Toxicol Ind Health* 2016; 32(2) :246-50.
48. Hanaki H, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, Daum RS, Labishinski H, Hiramatsu K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J. Antimicrob Chemoter*. 1998; 42(2):199-209.

49. Haukvik T, Bruzell E, Kristensen S, Tønnesen HH. Photokilling of bacteria by curcumin in selected polyethylene glycol 400 (PEG 400) preparations. *Studies on curcumin and curcuminoids, XLI. Pharmazie.* 2010; 65(8):600-6.
50. Hazzah HA, Farid RM, Nasra MMA, Hazzah WA, El-Massik MA, Abdallah OY. Gelucire-based nanoparticles for Curcumin Targeting to oral mucosa: preparation, characterization, and antimicrobial activity assessment. *J Pharm Sci.* 2015; 104(11), 3913-24.
51. Hegge AB, Bruzell E, Kristensen S, Tønnesen HH. Photoinactivation of *Staphylococcus epidermidis* biofilms and suspensions by the hydrophobic photosensitizer curcumin--effect of selected nanocarrier: studies on curcumin and curcuminoides XLVII. *Eur J Pharm Sci.* 2012;47(1):65-74.
52. Hegge AB, Nielsen TT, Larsen KL, Bruzell E, Tønnesen HH. Impact of curcumin supersaturation in antibacterial photodynamic therapy--effect of cyclodextrin type and amount: studies on curcumin and curcuminoides XLV. *J Pharm Sci.* 2012; 101(4):1524-37.
53. Hojo K, Nagaoka S, Ohshima T, Maeda N. Bacterial interactions in dental biofilm development. *J Dent Res.* 2009; 88(11): 982-90.
54. Holmes AH, Moore LS, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2015; 387(10014): 176-87.
55. Honma K, Tawara Y, Okuda K. Detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in human saliva and on denture surfaces. *Bull Tokyo Dent Coll.* 1994; 35(4):217-20.
56. Hu P, Huang P, Chen MW. Curcumin reduces *Streptococcus mutans* biofilm formation by inhibiting sortase A activity. *Arch Oral Biol.* 2013; 58(10): 1343–8.
57. Junqueira JC, Jorge AOC, Barbosa JO, Rossoni RD, Vilela SFG, Costa ACBP, et al. Photodynamic inactivation of biofilms formed by *Candida* spp., *Trichosporon mucoides*, and *Kodamaea ohmeri* by cationic nanoemulsion of zinc 2,9,16,23-tetrakis(phenylthio)-29H, 31H-phthalocyanine (ZnPc). *Lasers Med Sci.* 2012; 27(6): 1205-12
58. Kaplan JB. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. *J Dent Res.* 2010; 89(3): 205-18.

59. Khalil NM, do Nascimento TCF, Casa DM, Dalmolin LF, de Mattos AC, Hoss I, et al. Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG blend nanoparticles after oral administration in rats. *Colloid Surf B*. 2013; 101: 353-60.
60. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 59(4): 401–6.
61. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res.* 2007; 86(8): 694-707. Erratum in: *J Dent Res.* 2007; 86(11): 1126.
62. Koukos G, Sakellari D, Arsenakis M, Tsalikis L, Slini T, Konstantinidis A. Prevalence of *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the oral cavity. *Arch Oral Biol.* 2015; 60(9):1410-5.
63. Krausz AE, Adler BL, Cabral V, Navati M, Doerner J, Charafeddine RA, et al. Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound healing agent. *Nanomedicine.* 2015; 11(1): 195-206.
64. Kulak Y, Arikan A, Kazazoglu E. Existence of *Candida albicans* and microorganisms in denture stomatitis patients. *J Oral Rehabil.* 1997; 24(10): 788-90.
65. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Review biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010; 75(1):1–18
66. Lee YH, Park HW, Lee JH, Seo HW, Lee SY. The photodynamic therapy on *Streptococcus mutans* biofilms using erythrosine and dental halogen curing unit. *Int J Oral Sci.* 2012; 4(4): 196-201.
67. Lemos JA, Quivey RG Jr, Koo H, Abranches J. *Streptococcus mutans*: a new Gram-positive paradigm? *Microbiology.* 2013; 159(3): 436-45.
68. Leung V, Dufour D, Lévesque CM. Death and survival in *Streptococcus mutans*: differing outcomes of a quorum-sensing signaling peptide. *Front Microbiol.* 2015; 23(6): 1176.
69. Li X, Guo H, Tian Q, Zheng G, Hu Y, Fu Y, Tan H. Effects of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on antibiotic-resistant staphylococcal biofilm: an in vitro study. *J Surg Res.* 2013; 184(2): 1013-21.
70. Lima AM, Pizzol CD, Monteiro FB, Creczynski-Pasa TB, Andrade GP, Ribeiro AO, et al. Hypericin encapsulated in solid lipid nanoparticles: phototoxicity and photodynamic efficiency. *J Photochem Photobiol B.* 2013; 125:146-54.

71. Lima JP, Sampaio de Melo MA, Borges FM, Teixeira AH, Steiner-Oliveira C, Nobre Dos Santos M, et al. Evaluation of the antimicrobial effect of photodynamic antimicrobial therapy in an in situ model of dentine caries. *Eur J Oral Sci.* 2009; 117(5): 568-74.
72. Liu J, Chen S, Lv L, Song L, Guo S, Huang S. Recent progress in studying curcumin and its nano-preparations for cancer therapy. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(11):1974-93.
73. Mang TS, Tayal DP, Baier R. Photodynamic therapy as an alternative treatment for disinfection of bacteria in oral biofilms. *Lasers Surg Med.* 2012; 44(7): 588-96.
74. Mantareva V, Angelov I, Kussovski V, Dimitrov R, Lapok L, Wöhrle D. Photodynamic efficacy of water-soluble Si(IV) and Ge(IV) phthalocyanines towards *Candida albicans* planktonic and biofilm cultures. *Eur J Med Chem.* 2011; 46(9): 4430-40.
75. Mantareva V, Kussovski V, Angelov I, Wöhrle D, Dimitrov R, Popova E, Dimitrov S. Non-aggregated Ga(III)-phthalocyanines in the photodynamic inactivation of planktonic and biofilm cultures of pathogenic microorganisms. *Photochem Photobiol Sci.* 2011; 10(1):91-102.
76. Mantareva V, Kussovski V, Angelov I, Borisova E., Avramov L, Schnurpfeil G, et al. Photodynamic activity of water-soluble phthalocyanine zinc(II) complexes against pathogenic microorganisms. *Bioorg Med Chem.* 2007; 15: 4829–35.
77. Martins CV, da Silva DL, Neres AT, Magalhães TF, Watanabe GA, Modolo LV, Sabino AA, de Fátima A, de Resende MA. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(2):337-9.
78. Metcalf D, Robinson C, Devine D, Wood S. Enhancement of erythrosine-mediated photodynamic therapy of *Streptococcus mutans* biofilms by light fractionation. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58(1): 190-2.
79. Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the Human Mouth: A Sticky Situation. *PLoS Pathog.* 2013; 9(10): e1003616
80. Mima EG, Pavarina AC, Dovigo LN, Vergani CE, Costa CA, Kurachi C, Bagnato VS. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010; 109(3):392-401.
81. Mima EG, Pavarina AC, Ribeiro DG, Dovigo LN, Vergani CE, Bagnato VS. Effectiveness of photodynamic therapy for the inactivation of *Candida* spp. on dentures: in vitro study. *Photomed Laser Surg.* 2011; 29(12):827-33.

82. Mima EG, Pavarina AC, Silva MM, Ribeiro DG, Vergani CE, Kurachi C, et al. Denture stomatitis treated with photodynamic therapy: five cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112(5):602-8.
83. Mima EG, Vergani CE, Machado AL, Massucato EM, Colombo AL, Bagnato VS, et al. Comparison of Photodynamic Therapy versus conventional antifungal therapy for the treatment of denture stomatitis: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(10): E380-8.
84. Mukerjee A, Vishwanatha JK. Formulation, characterization and evaluation of curcumin-loaded PLGA nanospheres for cancer therapy. *Anticancer Res.* 2009; 29 (10): 3867-75
85. Mun SH, Kim SB, Kong R, Choi JC, Kim YC, Shin DW, et al. Curcumin reverse Methicillin esistance in *Staphylococcus aureus*. *Molecules.* 2014; 19(11): 18283-95.
86. Murdock RC, Braydich-Stolle L, Schrand AM, Schlager JJ, Hussain SM Characterization of nanomaterial dispersion in solution prior to in vitro exposure using dynamic light scattering technique. *Toxicol Sci.* 2008; 101(2): 239-53.
87. Naksuriya O, Okonogi S, Schiffelers RM, Hennink WE. Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. *Biomaterials.* 2014; 35(10): 3365-83.
88. National Nosocomial Infections Surveillance System report: data summary from January 1990-May 1999. *Am J Infect Control.* 1999; 27(6):520-32.
89. Palmer GD, Robinson PG, Challacombe SJ, Birnbaum W, Croser D, Erridge PL, et al. An etiological factors for oral manifestations of HIV. *Oral Dis.* 1996; 2(3): 193-7.
90. Paschoal MA, Tonon CC, Spolidório DMP, Bagnato VS, Giusti JSM, Santos-Pinto L. Photodynamic potential of curcumin and blue LED against *Streptococcus mutans* in a planktonic culture. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10(3): 313–19
91. Pereira CA, Costa AC, Carreira CM, Junqueira JC, Jorge AO. Photodynamic inactivation of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis* biofilms in vitro. *Lasers Med Sci.* 2013; 28(3): 859-64.
92. Pereira CA, Romeiro RL, Costa ACBP, Machado AKS, Junqueira JC, Jorge AOC. Susceptibility of *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic inactivation: an in vitro study. *Lasers Med Sci.* 2011; 26(3): 341–8.

93. Pereira-Cenci T, Deng DM, Kraneveld EA, Manders EM, Del Bel Cury AA, Ten Cate JM, et al. The effect of *Streptococcus mutans* and *Candida glabrata* on *Candida albicans* biofilms formed on different surfaces. Arch Oral Biol. 2008; 53(8): 755-64.
94. Peters BM, Scheper MA, Leid JG, Costerton JW, Shirtliff ME. Microbial interactions and differential protein expression in *Staphylococcus aureus*-*Candida albicans* dual-species biofilms. Immunol Med Microbiol 2010; 59: 493-503.
95. Pinke KH, Freitas P, Viera NA, Honório HM, Porto VC, Lara VS. Decreased production of proinflammatory cytokines by monocytes from individuals presenting *Candida*-associated denture stomatitis. Cytokine. 2016; 77:145-51.
96. Quishida CCC, Carmello JC, Mima EGO, Bagnato VS, Machado AL, Pavarina AC. Susceptibility of multispecies biofilm to photodynamic therapy using Photodithazine®. Lasers Med Sci 2015; 30(2): 685-94
97. Quishida CCC, Mima EGO, Jorge JH, Vergani CE, Bagnato VS, Pavarina AC. Photodynamic inactivation of a multispecies biofilm using curcumin and LED light. Lasers Med Sci 2015; 31(5):997-1009.
98. Ramalingan N, Natarajan TS, Rajiv S. Preparation and characterization of electrospun curcumin loaded poly(2-hydroxyethyl methacrylate) nanofiber—A biomaterial formultidrug resistant organisms. J Biomed Mater Res. 2015; 103(1): 16–24.
99. Ribeiro AP, Pavarina AC, Dovigo LN, Brunetti IL, Bagnato VS, Vergani CE, Costa CA. Phototoxic effect of curcumin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and L929 fibroblasts. Lasers Med Sci. 2013; 28(2):391-8.
100. Ribeiro APD, Andrade MC, Bagnato VS, Vergani CE, Primo FL, Tedesco AC, et al. Antimicrobial photodynamic therapy against pathogenic bacterial suspensions and biofilms using chloro-aluminum phthalocyanine encapsulated in nanoemulsions. Lasers Med Sci. 2015; 30(2): 549-59
101. Ribeiro APD, Andrade MC, da Silva JF, Jorge JH, Primo FL, Tedesco AC, et al. Photodynamic inactivation of planktonic cultures and biofilms of *Candida albicans* mediated by Aluminum-Chloride-Phthalocyanine entrapped in nanoemulsions. Photochem Photobiol. 2012; 89: 111.
102. Ribeiro DG, Pavarina AC, Dovigo LN, Mima EG, Machado AL, Bagnato VS, et al. Photodynamic inactivation of microorganisms present on complete dentures. A clinical investigation. Photodynamic disinfection of complete dentures. Lasers Med Sci. 2012; 27(1):161-8.

103. Ribeiro DG, Pavarina AC, Dovigo LN, Palomari Spolidorio DM, Giampaolo ET, Vergani CE. Denture disinfection by microwave irradiation: a randomized clinical study. *J Dent*. 2009; 37(9): 666-72.
104. Rossi T, Peltonen R, Laine J, Eerola E, Vuopio-Varkila J, Kotilainen P. Eradication of the long-term carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients wearing dentures: a follow-up of 10 patients. *J Hosp Infect*. 1996; 34(4): 311-20.
105. Salton MRJ, Horne RW, Cosslett VE. Electron Microscopy of Bacteria treated with Cetyltrimethylammonium Bromide. *J gen Microbial*. 1951; 5: 405-7
106. Samaranayake LP, Macfarlane TW. Oral candidosis. London: Wright; 1990. 265 p.
107. Samaranayake LP. Nutritional factors and oral candidosis. *J Oral Pathol*. 1986; 15(2): 61-5.
108. Sanitá PV, Pavarina AC, Giampaolo ET, Silva MM, Mima EG, Ribeiro DG, Vergani CE. *Candida* spp. prevalence in well controlled type 2 diabetic patients with denture stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111(6): 726-33.
109. Schneider M, Kirfel G, Berthold M, Frentzen M, Krause F, Braun A. The impact of antimicrobial photodynamic therapy in an artificial biofilm model. *Lasers Med Sci*. 2012; 27(3): 615-20.
110. Shapiro RS, Robbins N, Cowen LE. Regulatory circuit rygoverning fungal development, drug resistance, and disease. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2011; 75(2):213-67
111. Sharma M, Visai L, Bragheri F, Cristiani I, Gupta PK, Speziale P. Toluidine blue-mediated photodynamic effects on staphylococcal biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(1): 299-305.
112. Shirtliff ME, Peters BM, Jabra-Rizk MA. Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 299(1): 1-8.
113. Silva TC, Pereira AF, Exterkate RA, Bagnato VS, Buzalaf MA, Machado MA, et al. Application of an active attachment model as a high-throughput demineralization biofilm model. *J Dent*. 2012; 40(1): 41-7.

114. Simor AE, Phillips E, McGeer A, Konvalinka A, Loeb M, Devlin HR, Kiss A. Randomized controlled trial of chlorhexidine gluconate for washing, intranasal mupirocin, and rifampin and doxycycline versus no treatment for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(2):178-85.
115. Smith AJ, Brewer A, Kirkpatrick P, Jackson MS, Young J, Watson S, Thakker B. Staphylococcal species in the oral cavity from patients in a regional burns unit. *J Hosp Infect*. 2003; 55(3): 184-9.
116. Song J, Choi B, Jin E.-J, Yoon Y, Choi K.-H. Curcumin suppresses *Streptococcus mutans* adherence to human tooth surfaces and extracellular matrix proteins. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis*. 2012; 31(6): 1347-52.
117. Soukos NS, Goodson JM. Photodynamic therapy in the control of oral biofilms. *Periodontol 2000*. 2011; 55(1): 143-66.
118. Sun M, Su X, Ding B, He X, Liu X, Yu A, et al. Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. *Nanomedicine (Lond)*. 2012; 7(7):1085-100.
119. Susewind S, Lang R, Hahnel S. Biofilm formation and *Candida albicans* morphology on the surface of denture base materials. *Mycoses*. 2015; 58(12): 719-29.
120. Teichert MC, Jones JW, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 93(2):155-60.
121. Teixeira AH, Pereira ES, Rodrigues LK, Saxena D, Duarte S, Zanin IC. Effect of photodynamic antimicrobial chemotherapy on in vitro and in situ biofilms. *Caries Res*. 2012; 46(6): 549-54.
122. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, Kerr CK, Dominguez BL, Loesche WJ. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(5):557-63.
123. Thein ZM, Seneviratne CJ, Samaranayake YH, Samaranayake LP. Community lifestyle of *Candida* in mixed biofilms: a mini review. *Mycoses*. 2009; 52(6): 467-75.
124. Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K. Bactericidal activity of Curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS ONE* 2015; 10(3): 0121313.

125. Udornpormongkol P and Chiang BH, Curcumin-loaded polymeric nanoparticles for enhanced anti-colorectal cancer applications. *J Biomater Appl.* 2015;30 (5):1–10.
126. Vrignaud S, Benoit JP, Saulnier P. Strategies for the nanoencapsulation of hydrophilic molecules in polymer-based nanoparticles. *Biomaterials.* 2011; 32(33): 8593-604.
127. Vyas A, Dandawate P, Padhye S, Ahmad A, Sarkar F. Perspectives on new synthetic curcumin analogs and their potential anticancer properties. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(11):2047-69.
128. Wood S, Metcalf D, Devine D, Robinson C. Erythrosine is a potential photosensitizer for the photodynamic therapy of oral plaque biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57(4): 680-4.
129. Yallapu MM, Gupta BK, Jaggi M, Chauhan SC. Fabrication of curcumin encapsulated PLGA nanoparticles for improved therapeutic effects in metastatic cancer cells. *J Colloid Interface Sci.* 2010; 351 (1):19-29.
130. Ye Y, Li Y, Fang F. Upconversion nanoparticles conjugated with curcumin as a photosensitizer to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in lung under near infrared light. *Int J Nanomedicine.* 2013; 9: 5157-65.
131. Zanin IC, Gonçalves RB, Junior AB, Hope CK, Pratten J. Susceptibility of *Streptococcus mutans* biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56(2): 324-30.
132. Zeina B, Greenman J, Purcell WM, Das B. Killing of cutaneous microbial species by photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2001; 144(2):274-8.
133. Zorofchian SM, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zand K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of Curcumin. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: ID186864.
134. Zou W, Liu C, Chen Z, Zhang N. Preparation and characterization of cationic PLA-PEG nanoparticles for delivery of plasmid DNA. *Nanoscale Res Lett.* 2009; 4(928): 982-92

Não autorizo a reprodução total ou parcial deste trabalho até junho de 2018

(Direitos de publicação reservados ao autor).

Araraquara, 24 de junho de 2016.

JEFFERSSON KRISHAN TRIGO GUTIERREZ