

Adelia Maria Dias Da Rocha

O uso de nanopartículas na eliminação do biofilme intra-canal - Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto,

2022

Adelia Maria Dias Da Rocha

O uso de nanopartículas na eliminação do biofilme intra-canal - Revisão narrativa

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto,
2022

Adelia Maria Dias Da Rocha

O uso de nanopartículas na eliminação do biofilme intra-canal - Revisão narrativa

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de mestre em
Medicina Dentária

Resumo

A nanotecnologia é uma das tecnologias mais promissoras do século XXI. É a capacidade de converter a teoria da Nanociência em aplicações úteis observando, medindo, manipulando, montando, controlando e fabricando matéria, com novas propriedades e funções devido ao arranjo de seus átomos na escala de 1 a 100 nm, onde fenômenos únicos permitem novas aplicações em uma ampla gama de campos, desde química, física e biologia, até medicina, engenharia e eletrônica. (Bayda, et al., 2019).

Diferentes Nanopartículas têm sido aplicadas em diversas áreas da odontologia devido a suas diferentes propriedades especialmente as bactericidas de amplo espectro com atividade antibacteriana superior em bactérias de resistência a medicamentos (Song & Ge, 2019).

A patologia endodôntica é uma infecção originada por um biofilme microbiano, e o objetivo fundamental em seu tratamento é a remoção desses patógenos invasores do ambiente intra-canal, as Nanopartículas como agentes antibacterianos utilizam vários mecanismos que são diferentes dos mecanismos antimicrobianos de outras terapias convencionais. (Raura, et al., 2020).

A incorporação da nanotecnologia na endodontia surge como uma possível alternativa que pode criar novos materiais e melhorar a ação antimicrobiana de materiais já existentes no arsenal endodôntico.

Esta ferramenta atua também promovendo a sinergia na atividade antibacteriana, proporcionando uma eliminação ainda mais eficaz dos microrganismos que sobrevivem a instrumentação do preparo químico-mecânico, o que leva a proporcionar um ambiente hostil que dificultará o desenvolvimento bacteriano. (Moutinho Barbosa Silva, et al., 2019)

Palavras-chave:

Nanociência, Nanotecnologia, Nanopartículas, Biofilme, Nanopartículas em Endodontia, Tratamento do canal radicular

Abstract

Nanotechnology is one of the most promising technologies of the 21st century. It is the ability to convert the theory of Nanoscience into useful applications by observing, measuring, manipulating, assembling, controlling and manufacturing matter, with new properties and functions due to the arrangement of its atoms in the scale from 1 to 100 nm, where unique phenomena allow new applications. in a wide range of fields from chemistry, physics and biology to medicine, engineering and electronics. (Bayda, et al., 2019).

Different nanoparticles have been applied in different areas of dentistry due to their different properties, especially the broad-spectrum bactericides with superior antibacterial activity in drug-resistant bacteria (Song & Ge, 2019)

Endodontic pathology is an infection caused by a microbial biofilm, and the fundamental objective in its treatment is the removal of these invading pathogens from the intra-canal environment, Nanoparticles as antibacterial agents use several mechanisms that are different from the antimicrobial mechanisms of other conventional therapies. (Raura, et al., 2020).

The incorporation of nanotechnology in endodontics appears as a possible alternative that can create new materials and improve the antimicrobial action of materials already in the endodontic arsenal.

This tool also works by promoting synergy in antibacterial activity, providing an even more effective elimination of microorganisms that survive the instrumentation of the chemical-mechanical preparation, which leads to a hostile environment that will hinder bacterial development. (Moutinho Barbosa Silva, et al., 2019)

Key-words: Nanoscience, Nanotechnology, Nanoparticles, Biofilm, Nanoparticles in endodontics. Root canal treatment

Dedicatória

Dedico este trabalho principalmente a Deus, por ter me dado a vida e ter me permitido chegar a este momento tão importante na minha formação profissional.

A meu marido Hector. Pela sua paciência, pela sua compreensão, pelo seu empenho, pela sua força, pelo seu amor, porque foi ele quem me deu o impulso necessário para atingir esse objetivo.

A minha filha Avril que foi o motor para continuar e não desistir.

Também quero dedicar este trabalho a toda a minha família. Principalmente, aos meus pais que me apoiaram e conteram os momentos ruins e os menos ruins.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por me guiar no meu caminho e por permitir que eu terminasse meu objetivo.

Ao meu marido Hector por ser o apoio incondicional em minha vida, que com seu amor e apoio, me ajuda a alcançar meus objetivos.

Agradeço à minha mãe Alcina pelo apoio incondicional ao longo deste caminho.

À minha colega de box, Nancy, que me aturou diariamente e que esteve sempre presente em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador o Dr. Luis França Martins que com sua experiência, conhecimento e motivação me orientou na pesquisa.

INDICE DE SIMBOLOS E ABREVIATURAS

NPs: Nanopartículas

Nm: nanometros

TENC: Tratamento endodontico não cirurgico

TEM: Microscopia eletrónica de transmissão

Ag: prata

Cu: cobre

E. Faecalis: *Enterococcus Faecalis*

EPS: Matriz polimérica extracelular

ROS: Produção de espécies reativas de oxigênio

QPEI: polietileno amónio quaternário.

PLGA: acido láctico co-acido glicólico.

BAG: vidro bioativo.

MTA: agregado trióxido de metal.

EDTA: acido etilenodiaminatetraacetico.

ZnONPs: nanopartículas de óxido de zinco.

FeO₂: oxido de ferro.

ZrO₂: oxido de zirconio.

TiO₂: dióxido de titanio

NaClO: hipoclorito de sodio

Índice

I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e métodos	1
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
1. Definição de Nanociência e Nanotecnologia.....	2
2. História da Nanotecnologia.....	3
3. Classificação de Nanopartículas.....	3
4. Biofilme.....	4
5. Mecanismo Antibacteriano das nanopartículas	5
III. DISCUSSÃO	6
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA	16

I. INTRODUÇÃO

O tratamento dos canais radiculares envolve diferentes processos como a ampliação do lúmen do canal, e alteração da sua geometria com instrumentos específicos assim como a desinfecção deste espaço utilizando substâncias químicas com a finalidade de remover tecidos orgânicos e inorgânicos necrosados remanescentes, eliminação da microbiota invasora, incluindo a disrupção do biofilme microbiano e a remoção dos detritos inorgânicos produzidos durante a referida instrumentação desta área anatômica.

A natureza complexa e imprevisível da anatomia do canal radicular e os biofilmes multiespécies aumentam a dificuldade de erradicação da biomassa microbiana e acredita-se que a persistência de microrganismos deste sistema após o tratamento ou a introdução de novas contaminantes é a principal causa de falha no tratamento. (Neelakantan, et al., 2017).

A introdução de nanopartículas (NPs) em endodontia proporcionam um avanço para a prevenção e tratamento de infecções dentárias. (Raura, et al., 2020). As NPs são promissoras em terapias antibacterianas devido a suas propriedades físico-químicas aprimoradas e únicas, como tamanhos ultrapequenos, grande relação superfície-área-massa e aumento da reatividade química. NPs podem fornecer uma nova estratégia para o tratamento e prevenção de infecções dentárias. (Song & Ge., 2019). O crescente interesse do uso das NPs é atribuído as suas altas propriedades antibacterianas, antifúngicas e antivirais, com menor tendência a induzir resistência microbiana em comparação com antibióticos.

As NPs apresentam vários mecanismos de ação sendo a interação electrostática entre a superfície da NP e a membrana celular o primeiro mecanismo de ação induzindo o aumento da permeabilidade celular e subsequente morte celular. (Abusrewil, et al., 2020)

1. Materiais e métodos

Para a realização de esta revisão narrativa da literatura foi realizada uma pesquisa bibliográfica sem limitações temporais nas bases de dados, *PubMed*, *ScienceDirect* e *Google Scholar*, utilizando como palavra chave: "nanopartículas em endodontia", "Nanotecnologia", "Biofilme", "Tratamento endodôntico".

A pesquisa resultou em 27 artigos que após seleção segundo os critérios de inclusão foram selecionados 20 artigos que cumpriam com os requisitos estabelecidos com vista a responder aos objetivos desta revisão bibliográfica.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Definição de Nanociência e Nanotecnologia.

A palavra "nano" é referente ao prefixo grego que significa "anão" ou algo muito pequeno. A escala nano um nanômetro (nm) é uma unidade de medida de comprimento e representa um sistema internacional de unidades detonando um fator de 10^{-9} ou um milionésimo de metro, como comparação deve-se perceber que um fio de cabelo humano tem 60.000 nm de espessura e a dupla hélice do DNA tem um raio de 1 nm. (Bayda, et al., 2019)

Devemos distinguir entre Nanociência e nanotecnologia, A Nanociência é o estudo de estruturas e moléculas nas escalas de nanômetros que variam entre 1 e 100 nm, enquanto a nanotecnologia poderia ser definida como a disciplina focada no estudo, desenho, síntese, manipulação e aplicação de materiais, dispositivos e sistemas funcionais, através do controle da matéria na nanoescala e da exploração de fenômenos e propriedades da matéria na nanoescala. (Bayda, et al., 2019)

As Nanopartículas (NPs), são objetos de estudo da Nanociência e da nanotecnologia, sendo produzidos por dois processos de fabricação: as técnicas descendentes consistem na divisão de material macroscópico ou grupo de materiais sólidos até atingir o tamanho do nanômetro e as técnicas ascendentes consistem na fabricação de NPs com a capacidade de auto-montagem (Wong, et al., 2021) ou auto-organização através da condensação de átomos ou entidades moleculares em uma fase de gás ou em solução. (Garzón, 2018)

As NPs têm vantagens distintas na medida em que exibem propriedades físico-químicas únicas quando comparados aos seus homólogos, devido aos seus tamanhos em nanoescala e alta razão área de superfície para volume, Isso inclui maior reatividade, maior solubilidade, características biomiméticas e capacidade de ser funcionalizado com outros materiais, como drogas, moléculas bioativas e fotossintetizadores. Além disso, as NPs antimicrobianas podem infiltrar melhor os biofilmes, são potentes em doses menores e podem ajudar a mitigar o uso crescente de antibióticos. (Wong, et al., 2021)

2. História da Nanotecnologia.

Nanopartículas têm sido usadas pelos humanos a séculos atrás, os romanos no século IV demonstrou um dos exemplos mais interessantes da nanotecnologia no mundo antigo. A traves da taça Lycurgus, é o mais antigo exemplo famoso de vidro dicroico. O vidro dicroico descreve dois tipos diferentes de vidro, que mudam de cor em certas condições de iluminação. Isso significa que o Copo tem duas cores diferentes: o vidro aparece verde em luz direta, e vermelho-roxo quando a luz brilha através do vidro, devido a presença de nanopartículas de prata e ouro com 50-100nm de diâmetro, isto foi descoberto quando em 1990 os cientistas analisaram o copo usando uma microscopia eletrônica de transmissão (TEM). As NPs tiveram uma longa história ligada à ciência moderna. O conceito de nanotecnologia foi explicado pela primeira vez pelo Dr. Richard Feynman em 1959. Em 1991, o Dr. Sumio Iijima introduziu o conceito de nanotubos. No ano 2000, O termo "nano-odontologia" foi cunhado pelo Dr. Freitas Jr. Ele desenvolveu nanomateriais e nanorobôs, ajudou na regeneração da dentição. (Raura, et al., 2020)

3. Classificação de Nanopartículas.

Geralmente, as NPs podem ser divididas em naturais e artificiais devido à sua composição. O subgrupo de NPs de ocorrência natural se divide em orgânico e inorgânico. Dentre os principais NPs orgânicos destacam-se os nanotubos de carbono de parede simples e de parede dupla, o fulereno (C₆₀) e as nanopartículas poliméricas, lipídicas e dendrímeros. Com relação aos inorgânicos se encontram óxidos metálicos, assim como os metais, tais como as nanopartículas de prata e ouro e os pontos quânticos. (de Souza Marcone, 2015).

Outro método de classificação das NPs é a sua divisão por dimensões; os materiais podem ser produzidos em nanoescala em zero (por exemplo, fulereno), uma dimensão (revestimentos de superfície fina), duas dimensões (por exemplo, grafeno) ou três dimensões (nanomateriais compostos). (Zakrzewski, et al., 2021)

As nanopartículas são usadas em endodontia principalmente para erradicar microrganismos durante procedimentos de tratamento de canal. A pesquisa para aprimoramento de NPs está focada em melhorar sua eficácia antimicrobiana, as características mecânicas da dentina, eliminar biofilme e regenerar tecidos. (Zakrzewski, et al., 2021)

4. Biofilme.

A microbiota do canal radicular é caracterizada maioritariamente por microorganismos aeróbios e anaeróbios facultativos. À medida que a doença avança, a ecologia dentro do sistema do canal radicular tende a sofrer alterações. Tais mudanças podem estar relacionadas com a disponibilidade de oxigênio quando os canais radiculares estão fechados ou são abertos durante o tratamento e as alterações no pH do canal devido a utilização de vários materiais introduzidos no canal radicular como agentes irrigadores. (Neelakantan, et al., 2017)

No exame microbiológico várias espécies foram identificadas e estudadas no sistema de canal radicular a traves de técnicas de identificação microbiológica. Na infeção primaria é de natureza polimicrobiana com predominância de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, anaeróbias estritas.

As espécies mais predominantes em infeções persistentes ou secundárias foram identificadas como maioritariamente anaeróbias facultativos gram-positivos e em canais radiculares com periodontite apical pós-tratamento foram as bactérias Gram-negativas as dominantes. (Abusrewil, et al., 2020)

Acredita-se que a persistência de microorganismos dentro do sistema do canal radicular após o tratamento é a principal causa de falha no tratamento. As microbiotas encontradas em infeções secundárias, tipicamente, são capazes de sobreviver a condições severas, como uma ampla faixa de pH e condições limitadas a nível de disponibilidade a nutrientes. Estudos têm mostrado a prevalência de certas espécies em dentes com infeção pós-tratamento, como *Enterococci*, *Streptococci*, *Lactobacil*, *Actinomyces* e fungos como Cândia. (Neelakantan, et al., 2017)

Apesar da infeção ser de natureza polimicrobiana, o *Enterococcus faecalis* é a espécie bacteriana mais frequente, presente na maioria dos canais com necessidade de retratamento. Além da complexidade anatômica do sistema de canais radiculares, a dificuldade de eliminação do *E. faecalis* também está relacionada à sua alta resistência às substâncias químicas utilizadas durante a terapia endodôntica. Além disso, o *E. faecalis* possui a habilidade de penetrar os túbulos dentinários, se aderir fortemente a dentina e, principalmente, se organizar na forma de biofilme multiespecie. (Almeida, et al., 2015)

Um biofilme é uma estrutura altamente organizada que consiste em células bacterianas encerradas em uma matriz polimérica extracelular autoproduzida ligada a uma superfície.

As células bacterianas sésseis (estado de biofilme) diferem muito das células bacterianas flutuantes (estado planctônico). As propriedades fisiológicas das bactérias em biofilmes são diferentes em comparação com a mesma bactéria em um meio de cultura, em parte porque os microrganismos em biofilmes são protegidos de estresses ambientais por sua matriz autoproduzida de substância extrapolimérica (EPS), que amortece a infiltração de desinfetantes do canal radicular e reduz sua eficácia. Os micróbios dentro do biofilme podem ser cerca de 1000 vezes mais resistentes a agentes antimicrobianos e mecanismos de defesa do hospedeiro do que seus equivalentes planctônicos. As células bacterianas crescem mais lentamente em biofilmes do que em seu estado planctônico e, portanto, absorvem os agentes antimicrobianos mais lentamente, somando a isto que regiões anatomicamente minúsculas no sistema de canais radiculares podem ser inadequadamente desbridadas, resultando em infecção residual, e muitas vezes os irrigantes são incapazes de atingir a profundidade dos túbulos dentinários, permitindo a persistência de bactéria. (Neelakantan, et al., 2017)

O processo de tratamento endodôntico envolve a ampliação do canal radicular com instrumentos e a desinfecção do espaço radicular utilizando substâncias para remover tecidos vitais ou necróticos remanescentes, eliminar a microbiota dentro do sistema de canais e remover detritos de tecido orgânico acumulados que são produzidos durante a instrumentação do canal radicular. Em geral, o objetivo de qualquer estratégia de desinfecção na área da saúde é reduzir a carga bacteriana a um nível subcrítico para que a resposta imune do hospedeiro permita a cura. (Neelakantan, et al., 2017)

Devido à limitada ação de desinfecção promovida pelas diversas manobras endodônticas, novas alternativas de tratamento têm sido propostas. O uso de nanopartículas em Endodontia, tem sido recomendado principalmente em razão da excelente ação antimicrobiana promovida. (Almeida, et al., 2015)

5. Mecanismo Antibacteriano das nanopartículas

As NPs são vantajosas para a prevenção e tratamento de doenças causadas por microrganismos resistentes a drogas e inibição da formação de biofilme. (Song & Ge., 2019). Devido a suas propriedades, mecanismo de ação e benefícios em relação com outros materiais convencionais, houve um aumento no uso das NPs na área de endodontia, incorporando-lhas em materiais como cimentos, medicamentos intra-canales, soluções

irrigadoras, e materiais obturadores, para obter melhores resultados no tratamento endodôntico. (Raura, et al., 2020)

As NPs apresentam um amplo espectro de atividade e exercem a sua ação por meio de interações electroestáticas, as NPs carregadas positivamente reagem com a superfície negativamente do microrganismo que levam ao acúmulo de NPs na superfície da membrana celular bacteriana. Produzindo à perturbação da estrutura da parede celular e um aumento na permeabilidade da célula permitindo a entrada de NPs no microrganismo, causando vazamento de conteúdo celular. (Raura, et al., 2020). Contribuem ainda para o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que resultaram na modificação oxidativa de biomacromoléculas, no dano de estruturas celulares, alteraram as funções fisiológicas normais das células, como é o caso da inflamação desencadeante, que acaba por bloquear as funções das células e danificar o organismo. (Yu, et al., 2020)

O microrganismo tem uma regulação de metabolização através da homeostase de íon metálico. As NPs de origem metálico perturba esse parâmetro essencial para a sobrevivência celular causando danos irreversíveis perturbando esta função o que provoca o retardo do crescimento ou morte do microrganismo. (Bhushan & Maini, 2019)

Os NPs têm a capacidade de ligar-se as proteínas, catalisando o processo oxidativo da cadeia de aminoácidos resultando em degradação da proteína, inativação de várias enzimas e interrupção da atividade catalítica. (Lynch & A.Dawson, 2008)

Devido às suas propriedades elétricas, os NPs interagem com as moléculas de ácido nucleico que levam a descontrair o DNA e interferir na síntese proteica e divisão celular. (Shrestha & Anil Kishen, 2016)

A literatura descreve o uso de diferentes nanopartículas orgânicas e inorgânicas demonstrando a utilidade das suas propriedades antimicrobianas para este efeito.

III. DISCUSSÃO

Além da instrumentação, a desinfecção do sistema de canais radiculares está diretamente relacionada à capacidade antimicrobiana das soluções irrigadoras, as quais assumem importância fundamental no prognóstico do tratamento Endodôntico

De acordo com o principal objetivo do tratamento endodôntico não cirúrgico, os nanomateriais podem ser o ponto de viragem no tratamento endodôntico eficaz. A literatura atual sugere que as nanopartículas têm vantagens distintas a outras substâncias,

incluindo medicamentos, compostos bioativos e fotosintéticos, e melhores propriedades antimicrobianas. Além disso, podem ser utilizados em terapias vitais de polpa, irrigação do canal, medicamentos intracanaís, materiais de obturação e materiais endodônticos regenerativos, embora a nanotecnologia pareça introduzir técnicas e dispositivos inovadores no campo odontológico, ela também apresenta preocupações. (Zakrzewski, et al., 2021)

As razões mais comuns pelas quais o tratamento do canal radicular falha é a presença de organismos patológicos dentro da raiz, daí o uso de materiais dentários modificados/funcionalizados com nanopartículas com propriedades antibacterianas. (Zakrzewski, et al., 2021). A maioria das NPs tem um mecanismo de ação semelhante baseado na penetração de biofilmes onde eles interajam com paredes celulares bacterianas e interrompam processos celulares que acabam levando à morte celular.

Um dos grandes benefícios das nanopartículas é a capacidade de alcançar os canais laterais e ramificações apical do terço apical do canal e combater patógenos não apenas eliminando sua forma planctônica, mas também interrompendo a matriz de biofilme.

Nanopartículas de origem orgânico na desinfecção dos canais radiculares

Um das principais NPs de origem orgânico no uso na desinfecção de canais são as Nps de quitosana.

O mecanismo de ação da quitosana e a morte do microrganismo mediado a atração eletrostática da quitosana carregado positivamente com membranas celulares bacterianas carregadas negativamente. Isso pode levar à permeabilidade da parede celular alterada, resultando eventualmente na ruptura das células e vazamento dos componentes proteínicos e outros componentes intracelulares. Em estudos sob microscopia eletrônica de transmissão, foram observadas as células bacterianas completamente envoltas na quitosana, formando uma camada impermeável podendo resultar na interrupção do transporte de solutos essenciais que levam à morte celular. No caso dos fungos, a quitosana entra na célula e chega ao núcleo, ligar-se ao DNA e inibir o RNA e a síntese proteica (Shrestha & Anil Kishen, 2016)

Na Endodontia, as NPs associadas aos cimentos endodônticos e soluções irrigantes são relatadas como tendo baixos níveis de citotoxicidade, com eficaz eliminação

bacteriana, outra característica relevante é a presença de efeito antimicrobiano mesmo após um longo tempo de exposição.

Os estudos de Shrestha et al. concluem que com concentrações de 2, 5 e 10 mg/mL de NPsCS eliminaram totalmente o biofilme de *E. faecalis* em 8-12 horas de interação. Após 90 dias, as NPsCS ainda mostravam inibição bacteriana. Quando incorporadas nos cimentos ThermaSeal Plus e MTA Fillapex, aumentaram a ação antibacteriana destes que permaneceram mesmo após 4 semanas.

Também outro estudo refere que para Além de cimentos, a incorporação de NPsCS em pastas de Ca(OH)_2 foi estudada por Del Carpio-Perochena et al. onde houve uma redução significativa nas colônias de *E. faecalis* com exposição a curto e longo prazo. (Aldo Del Carpio-Perochena, 2015). Vale ressaltar que a quitosana combinado com 2% de gel de clorexidina mostrou efeitos destrutivos muito bons contra *E. faecalis* em canais radiculares. (Zakrzewski, et al., 2021)

Segundo os estudos realizados por Wang, N. et al., 2020, os resultados revelaram que as concentrações mínimas finais de bactericididade de Nps da quitosana e HTCC foram de 70 e 140 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente e não apresentou citotoxicidade as células pré-osteoblastos em uma concentração de $<625 \mu\text{g/ml}$. As Nps de quitosana e seu derivado (HTCC) têm efeitos antibacterianos sobre *E. faecalis* no estado de plâncton e biofilme. A interferência de carga reduz a eficácia da propriedade antibacteriana da quitosana e seu derivado (HTCC) em *E. faecalis*, afetando a interação eletrostática entre grupos amino e membrana celular. A quitosana tem melhor biocompatibilidade, o que significa que pode ser usado em desinfecção e enchimento do canal radicular a longo prazo. (Wang, N. et al., 2020)

Outros estudos como do Del Carpio-Perochena et al. demonstraram que as soluções de nanopartículas chitosanas foram encontradas possuindo propriedades antibacterianas contra *E. faecalis* e foram capazes de inibir o crescimento de biofilmes em comparação quando as amostras foram irrigadas com NaOCl e NaOCl-EDTA. (Zakrzewski, et al., 2021)

Segundo Shrestha et al. (2016), no seu estudo, refere e conclui como implicação clínica das suas conclusões, que os CS-NPs catiônicos possuem potencial para alcançar uma melhor desinfecção do canal radicular. No entanto, o tempo de tratamento prolongado necessário para alcançar a eliminação bacteriana eficaz e o efeito dos inibidores teciduais

apresentaram-se como grandes contratempos para CS-NPs. Isso garantiu métodos para superar essas deficiências em pesquisas futuras para a aplicação de CS-NPs.

No seu estudo de 2021, o autor Zakrzewski et al (2021), afirma que relativamente ao potencial de desinfecção, entre os Nanopolímeros, o polietileno amônio quaternário (QPEI) é um nanopolímero que apresenta múltiplas propriedades como biocompatibilidade, insolubilidade, estabilidade química e atividade antibacteriana de longa duração contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. Conclui ainda que adicionado este nanopolímero ao selante de resina epóxi, este material reduz a viabilidade de *E. faecalis* nos túbulos dentinários. (Zakrzewski, et al., 2021).

Este autor, refere também que com a adição de NPs poliméricas com outras NPs antimicrobianas como cálcio (Ca-NP.), Doxycykline (D-NP.) e zinco (Zn-NP.), entre outros demonstraram que a maior eficiência de vedação do selante, maiores propriedades antibacterianas e remineralização de dentina. Especificamente se provou em estudos que os polímeros dopados com NPs de zinco fortalecem mecanicamente a dentina radicular, fechando os túbulos dentinários precipitando fosfato de cálcio cristalino, além disso, as NPs são capazes de se ligar ao colágeno. (Zakrzewski, et al., 2021).

Em 2017, o autor Telles, realiza um estudo, em que identifica que As NPs de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) ou NPs de PLGA são partículas poliméricas usadas como sistemas de liberação controlada de drogas fotoativas com efeito foto destrutivos promissores na eliminação de biofilmes dos canais radiculares. (Telles, et al., 2017).

Nanopartículas de origem inorgânico na desinfecção dos canais radiculares

Nanopartículas de origem inorgânico com propriedades antibacterianas encontram-se uma grande variedade que melhoram a desinfecção dos canais radiculares, umas das principais são as NPs de prata.

As NPs de prata (NPsAg) consistem em nano estruturas formadas a partir de íons de prata. A prata tem sido utilizada na medicina por anos devido suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatória, tendo interações especiais com bactérias e fungos. (Telles, et al., 2017). O mecanismo de ação da prata é conhecida por produzir um efeito antibacteriano agindo em múltiplos alvos, ao interagir electrostaticamente com as membranas celulares e ligar-se a grupos de proteínas, os AgNPs são capazes de desestabilizar as paredes

celulares e interromper os processos metabólicos, inativar enzimas bacterianas, aumentar a permeabilidade celular e gerar espécies reativas de oxigênio, interação com os grupos de proteínas e DNA, alterar a cadeia respiratória/ligação de hidrogênio, descontrair o DNA e interferir na síntese/divisão celular,. (Wong, et al., 2021). As AgNPs são conhecidas por desestabilizar ainda mais a membrana bacteriana e aumentar a permeabilidade, levando ao vazamento de constituintes celulares e a morte. (Shrestha & Anil Kishen, 2016).

Nanopartículas de Vidro Bioativo ou bioactive glass (BAG) é um material nanoparticulado que consiste em dióxido de silício (SiO₂), óxido de sódio (Na₂O), óxido de cálcio (CaO₂) e pentóxido de fósforo (P₂O₅) em diferentes concentrações e apresenta as principais propriedades osteoindutoras e propriedades antibacterianas. (Telles, et al., 2017).

As propriedades antibacterianas do BAG se deve quando vários fatores trabalham juntos. Estes incluem pH alcalino, pH é aumentado devido à liberação de íons em ambiente aquoso, precipitação de cálcio-fosfato induzindo a mineralização da superfície bacteriana e efeitos osmóticos a presença de alta pressão osmótica acima de 1% é fatal para muitos microrganismos. (Zakrzewski, et al., 2021). Outro mecanismo antibacteriano é adicionar ao BAG durante sua fabricação com quantidades de traços de elementos como por exemplo, Ag ou antibióticos que são conhecidos por sua atividade antibacteriana, e à medida que o vidro se degrada, esses elementos são liberados a uma taxa clinicamente desejável. (Shrestha & Anil Kishen, 2016). O vidro bioativo é também usado na remineralização da dentina, por meio da precipitação de minerais através da solubilidade após o contato do vidro bioativo com plasma humano ou soro fisiológico. Como resultado, a apatita de carbonato de hidroxil (HCA) cristaliza na interface vidro/tecido. O vidro bioativo é mais eficaz na vedação da dentina. Esse processo é eficaz devido às propriedades hidrofílicas dos materiais e à consequente expansão da umidade em direção à parede do canal. (Zakrzewski, et al., 2021).

Nanopartículas de Silicato de Cálcio Poroso, estes são NPs com tamanho que varia de 80 a 100 nm com alta área de superfície específica e relação de volume de poros. Estes NPs encontram seu uso no preenchimento de um terço apical dos canais radiculares devido à sua propriedade de ser altamente viscoso. (Raura, et al., 2020). O interesse em compostos de silicato de cálcio nanoparticulado como estruturas porosas internas decorre de suas propriedades bioativas, biocompatíveis e osteogênicas, bem como seu potencial de atuar

como portadores de drogas. As NPs de silicato de cálcio porosos foram capazes de se infiltrar em túbulos dentinar e melhorar a mineralização. Com a adição de Ag-NPs, as nanopartículas de silicato de cálcio mostraram liberação sustentada de íons Ag e inibiram a colonização de *E. faecalis*. Outros estudos descobriram que a combinação de Ag-NPs e nano zinco com nanopartículas de silicato de cálcio apresentaram boa eficácia antibiofilme, citotoxicidade mínima, liberação de íon sustentada, infiltração de túbulos dentinar e alterações insignificantes nas propriedades mecânicas da dentina. A substantividade desses compostos pode ser atribuída à estrutura mesoporosa que permite que esses compostos carreguem nanopartículas antimicrobianas e apoiem sua liberação sustentada. (Wong, et al., 2021).

Nanopartículas de hidróxido de cálcio, as NPs de hidróxido de cálcio podem possuir várias vantagens sobre suas contrapartes convencionais, como melhor profundidade de penetração, maior contato da superfície com patógenos, solubilidade superior e maior atividade antimicrobiana. Vários estudos descobriram que as NPs de hidróxido de cálcio mostraram penetração mais profunda em túbulos dentários e teve atividade antibacteriana superior contra *E. faecalis* em comparação com o hidróxido de cálcio convencional. Além disso, o hidróxido de nano-cálcio resultou em menos redução da micro rigidez dentina em comparação com o curativo convencional de hidróxido de cálcio. A citotoxicidade, por outro lado, foi considerada maior para hidróxido de nano-cálcio em comparação com o hidróxido de cálcio convencional. (Wong, et al., 2021).

Nanopartículas de Agregado Trióxido Mineral Branco, as NPs de agregado trióxido mineral branco ou white mineral trioxide aggregate (NWMTA) são partículas de agregado trióxido mineral (MTA), um cimento que vem sendo utilizado principalmente pela capacidade de manter o pH elevado e pela liberação de íons cálcio, proporcionando atividade antibacteriana e regeneração dos tecidos. Na Endodontia, a versão nano modificada é usada com a promessa de tornar a presa do cimento MTA mais rápida e com resistência a ambientes ácidos. Um aumento da área superficial do pó pode reduzir o tempo de presa e aumentar a microdureza mesmo em ambientes de pH ácido após a hidratação. Analisando o efeito do pH sobre a solubilidade do cimento MTA branco e cimento de NWMTA, devido às suas pequenas partículas e seus diferentes aditivos, o cimento de NWMTA foi capaz de produzir uma menor porosidade no material, o que resultou em uma maior resistência a ambientes ácidos. (Telles, et al., 2017)

As NPs de óxido de metal também foram investigadas como potenciais agentes antimicrobianos; as principais nanopartículas de óxidos de metais encontrados na literatura são os óxidos de zinco, ferro, zircônica e titânio.

As nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) têm sido divulgadas para suas propriedades bactericidas, com um mecanismo de ação semelhante ao dos Ag-NPs. (Wong, et al., 2021). O processo ocorre através da interação eletrostática das NPs com a membrana celular bacteriana, como consequência do acúmulo de NPs, a permeabilidade através da membrana é inibida, que é mais uma causa de morte celular bacteriana. (Zakrzewski, et al., 2021). No TENC as NPs de ZnO foram usados em irrigantes para eliminar o *E. faecalis* planctônico e interromper a matriz de biofilme, mantendo sua atividade antibacteriana após 90 dias de aplicação, no entanto, sua eficácia antibacteriana foi menos pronunciada contra bactérias biofilmes em comparação com seus equivalentes planctônicos, mais uma combinação de AgNPs e ZnONPs em uma solução polimérica mostrou atividade antimicrobiana superior contra *E. faecalis* em comparação com quando cada um foi usado de forma independente. (Wong, et al., 2021). Também foram adicionados NPs de ZnO as selantes de canal radicular à base de resina, o enriquecimento de selantes com estas NPs melhora as propriedades antimicrobianas através de uma melhor difusão dos selantes do canal radicular. Pesquisas mostraram que os microrganismos endodônticos estão intimamente relacionados com a guta-percha. Muitas vezes a causa da infecção no canal radicular é a adesão de bactérias e a formação de biofilmes na guta-percha. Nesses casos, o aumento da eficácia da desinfecção do canal radicular poderia ser possível devido às propriedades antimicrobianas de longo prazo dos selantes do canal radicular. (Zakrzewski, et al., 2021).

Oxido de ferro (FeO_2), a atividade antibacteriana das NPs de óxido de ferro pode ser devido a vários mecanismos. O principal mecanismo está relacionado ao estresse oxidativo gerado pela ROS, que inclui radicais de superóxido, radicais hidroxil, peróxido de hidrogênio e oxigênio único que pode causar danos químicos a proteínas e DNA em bactérias. Em segundo lugar, interações eletrostáticas entre nanopartículas e membranas celulares bacterianas ou proteínas de membrana celular podem resultar em danos físicos, o que acaba levando à morte celular bacteriana. (Sathyanarayanan, et al., 2013)

Oxido de Zircônio (ZrO_2) é provado ser um material cerâmico de alto desempenho devido à sua alta tenacidade, resistência à corrosão e grandes propriedades químicas. Mostrou erradicar a colonização bacteriana com baixos efeitos citotóxicos devido à sua

propriedade de insolubilidade na água, há estudos onde se demonstrou a combinação de NPs de óxido de Zircônio junto com cimentos como o MTA e Portland estar relacionada aos altos valores de pH, são altamente potentes contra microrganismos específicos como *E. faecalis* e, portanto, amplamente utilizado como um agente antimicrobiano na endodontia. (Guerreiro-Tanomaru, et al., 2014)

Nanopartículas dióxido de titânio (TiO₂) são partículas altamente estáveis com propriedades fotocatalíticas adequadas. Causa estresse oxidativo devido à geração de espécies reativas de oxigênio. Há fluidez de membrana superior e ruptura da membrana celular devido à sua propriedade de peroxidação lipídica. Também é usado como um antifúngico eficaz para cepas resistentes ao fluconazol. (Raura, et al., 2020)

Entre as Nps de origem inorgânica mais estudadas no campo da desinfecção bacteriana em endodontia temos as Nps metálicas especificamente as de prata. As propriedades antimicrobianas e antiadesivas de nanopartículas de prata revestidas com álcool polivinil e farnesol foram avaliadas contra *E. faecalis*, *C. albicans* e *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) foram avaliadas por Chávez-Andrade et al. Esses estudos confirmam a eficácia do uso de nanopartículas de prata como adjunto ao tratamento endodôntico na desinfecção do canal radicular ou pela inibição da formação de biofilmes. A pesquisa de Juan M Martinez-Andrade et al. revelou que a NpsAg pode ser adicionada ao EDTA 17% para enxaguar canais radiculares como uma nova modificação. Os estudos in vitro descritos acima comprovam que os EDTA-AgNPs podem ser usados para remover efetivamente a camada de difamação enquanto exibem atividade antimicrobiana durante o tratamento do canal radicular. (Zakrzewski, et al., 2021)

Outro estudo mostrou que a eficácia do antibiofilme dos Ag-NPs foi significativa quando aplicada como medicação e não como irrigante; 0,02% Gel Ag-NPs como medicação por 7 dias foi encontrado significativamente melhor na interrupção do biofilme *E. faecalis* em comparação com grupos de hidróxido de cálcio e irrigação de seringa com maior concentração Ag-NP (0,1%) solução. (Shrestha & Anil Kishen, 2016). Estudos in vitro demonstraram também que o efeito antibacteriano de gutta-percha revestido de Ag-NPs pode ser mais eficaz no tratamento endodôntico em comparação com gutta-percha padrão. (Zakrzewski, et al., 2021).

As Nanopartículas de prata são um dos materiais mais utilizados para a irrigação por eles ter propriedades antibacterianas e antifúngicas. No entanto, eles também são suscetíveis

de ter efeitos inflamatórios, oxidativos, genômicos e citotóxicos. Pesquisadores estão procurando maneiras de usar nanopartículas de prata com segurança. (Zakrzewski, et al., 2021).

Ao investigar as possíveis aplicações de nanopartículas em endodontia, deve-se prestar atenção aos possíveis efeitos adversos. As características próprias e únicas das nanopartículas também são responsáveis por sua potencial toxicidade aos tecidos orais, à saúde sistêmica e ao meio ambiente. A extensão da toxicidade depende de um sem-fim de fatores, como o material, concentração, duração da exposição, agregação, tamanho das partículas, geometria e carga superficial. (Wong, et al., 2021)

A citotoxicidade NPs está associada ao estresse oxidativo, produção de ROS endógeno. O aumento do estresse oxidativo leva a danos oxidativos às biomacromoléculas, o que afeta ainda mais o funcionamento normal da célula e contribui para o desenvolvimento de diversas doenças. (Yu, et al., 2020). O estresse oxidativo pode ter um papel significativo na causa de danos teciduais, instigando mutações de DNA, liberação de citocinas, desnaturação de proteínas, peroxidação lipídica e apoptose celular. (Wong, et al., 2021)

A extensão da toxicidade das NPs depende de um sem-fim de fatores, como o material, concentração, duração da exposição, agregação, tamanho das partículas, geometria e carga superficial. (Wong, et al., 2021).

IV. CONCLUSÃO

A Nanotecnologia na medicina dentaria apresenta-se como uma área promissora em diferentes vertentes especialmente na área de endodontia onde diferentes estudos realizados demonstraram a eficácia do uso das nanopartículas para o melhoramento da desinfecção e aumento no sucesso dos tratamentos endodônticos.

As nanopartículas têm muitas propriedades físico químicas únicas que são benéficas para a odontologia moderna, tais como, tamanho ultrapequeno, grande relação de superfície/massa e maior reatividade química.

Graças ao seu uso, os estudos sugerem que as terapias regenerativas podem ser mais eficazes. As nanopartículas servem como sistemas portadores de agentes ativos para estimular a proliferação de células-tronco, sistemas de entrega de drogas, outra vantagem dos nanomateriais é seu efeito na adesão de materiais obturadores e restauradoras às paredes do canal radicular. Outro aspeto que merece um maior estudo são os impactos causados ao organismo do paciente, considerando que ainda existem poucas pesquisas neste âmbito, além da possibilidade de tornar essa tecnologia uma opção cada vez mais presente na prática clínica odontológica.

Sendo, no entanto, um tema e área científica recente, recomenda-se a realização de, mas estudos, nomeadamente com aplicação e avaliação em meio *in vivo* clínico real de forma a podermos concluir a sua validade como ferramenta terapêutica.

V. BIBLIOGRAFÍA

Abusrewil, S. et al., 2020. Detection, treatment and prevention of endodontic biofilm infections: what's new in 2020?. *Critical Reviews in Microbiology*, 46:2, 01 april, pp. 194-212.

Aldo Del Carpio-Perochena, A. K. ., A. S. ., C. M. B., 2015. Antibacterial Properties Associated with Chitosan Nanoparticle Treatment on Root Dentin and 2 Types of Endodontic Sealers. *Journal of Endodontics*, volume 41, 06 may, pp. 1353-1358.

Almeida, J. d. et al., 2015. Treatment of the Enterococcus faecalis root canal biofilm with nanoparticle suspensions and conventional irrigants. *Arq. Odontol. vol.51 no.1 Belo Horizonte*, march, pp. 32-38.

Bayda, S. et al., 2019. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications. *Molecules*, 27 december.

Bhushan, J. & Maini, C., 2019. Nanoparticles: A promising novel adjunct for dentistry. *INDIAN JOURNAL OF DENTAL SCIENCES*, Vol. 11, no. 3, january, p. 167 – 173.

de Souza Marcone, G. P., 2015. NANOTECNOLOGIA E NANOCIÊNCIA: ASPECTOS GERAIS, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS NO CONTEXTO DO BRASIL. *Perspectivas da Ciência e Tecnologia*.

Garzón, M. G., 2018. Nanomateriales, nanopartículas y síntesis verde. *repertorio de medicina y cirugia*, 13 abril, pp. 75-80.

Guerreiro-Tanomaru, J. M. et al., 2014. Effect of Zirconium Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles on Physicochemical Properties and Antibiofilm Activity of a Calcium Silicate-Based Material. *The Scientific World Journal*, vol. 2014, Article ID 975213, 06 november.

Lynch, I. & Dawson, K., 2008. Protein-nanoparticle interactions. *Nano Today*, Volume 3, April, pp. 40-47.

Neelakantan, P. et al., 2017. Biofilmes em Endodontia — Status Atual e Direções Futuras. *International Journal of Molecular Sciences* 18, nº 8, 11 agosto, p. 1748.

Raura, N., Garg, A., Arora, A. & Roma, M., 2020. Tecnologia de nanopartículas e suas implicações na endodontia: uma revisão. *Biomater Res*, 4 dezembro.

Roy, R., Tiwari, M., Donelli, G. & Tiwari, V., 2018. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*, 9:1, 27 february, pp. 522-554.

Sathyanarayanan, M. B. et al., 2013. The Effect of Gold and Iron-Oxide Nanoparticles on Biofilm-Forming Pathogens. *International Scholarly Research Notices*, vol. 2013, Article ID 272086, 25 september, p. 5.

Shrestha, A. & Anil Kishen, 2016. Antibacterial Nanoparticles in Endodontics: A Review. *Journal of Endodontics*, Volume 42, October, pp. 1417-1426.

Song, W. & Ge., S., 2019. Application of Antimicrobial Nanoparticles in Dentistry. *Molecules* 24, no. 6, 15 March, p. 1033.

Telles, I. S. F., Do Prado, M. & Antoun Simão, R., 2017. Nanopartículas e aplicações endodônticas: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Odontol.*, Rio de Janeiro, v. 74, n. 2., abril, pp. 167-175.

Wang, N. et al., 2020. Antibacterial effect of chitosan and its derivative on *Enterococcus faecalis* associated with endodontic infection. *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 19, 10 March, pp. 3805-3813.

Wong, J., Zou, T., Hui Cheng Lee, A. & Zhang, C., 2021. As aplicações translacionais potenciais de nanopartículas em endodontia.. *Int J Nanomedicina.*, 9 março, pp. 2087-2106.

Yu, Z. et al., 2020. Reactive Oxygen Species-Related Nanoparticle Toxicity in the Biomedical Field. *Nanoscale Research Letters* volume 15, 20 may, p. 115.

Zakrzewski, W. et al., 2021. Aplicação de Nanomateriais em Endodontia. *Materiais* 14, 14 setembro.

