

EFICÁCIA DE NANOTECNOLOGIA CONTRA BACTÉRIAS RESISTENTES EM ENDODONTIA: UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/03/2023

Fabrcio Oliveira Viera

Graduate Program in Nanosciences,
Universidade Franciscana (UFN), Santa
Maria, RS, Brazil

Walter Paixão de Sousa Filho

Graduate Program in Nanosciences,
Universidade Franciscana (UFN), Santa
Maria, RS, Brazil

Márcia da Silva Schmitz

Dentistry Course, Universidade Federal
de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS,
Brazil

Liana da Silva Fernandes

Graduate Program in Nanosciences,
Universidade Franciscana (UFN), Santa
Maria, RS, Brazil

Michele Rorato Sagrillo

Graduate Program in Nanosciences,
Universidade Franciscana (UFN), Santa
Maria, RS, Brazil

RESUMO: Os principais fatores etiológicos para infecções pulpares e perirradiculares são os microrganismos. O objetivo principal do tratamento do canal radicular é a erradicação completa dos microrganismos e a desinfecção completa do sistema do

canal radicular. Desse modo, medicações com nanopartículas de prata (AgNps) têm apresentado bons resultados contra biofilmes de *Enterococcus faecalis*. Recentemente, a nanotecnologia vem apresentando estudos com nanopartículas para diminuir a carga bacteriana em infecções endodônticas. Neste contexto, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura referente as AgNps como potencial antimicrobiano. A pesquisa foi realizada na base de dados *PubMed*, onde os descritores utilizados foram “*Nanoparticles, Silver nanoparticle, Enterococcus faecalis, biofilm, endodontics*”. A partir da análise dos artigos selecionados, foram observados os potenciais antimicrobianos com diferentes medicamentos associados.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas, Nanopartículas de prata, *Enterococcus faecalis*, Biofilme, Endodontia

ABSTRACT: The main etiological factors for pulp and periradicular infections are microorganisms. The main objective of root canal treatment is the complete eradication of microorganisms and complete disinfection of the root canal system. Thus, medications with silver nanoparticles (AgNps) have shown good results against *Enterococcus*

faecalis biofilms. Recently, nanotechnology has been presenting studies with nanoparticles to reduce the bacterial load in endodontic infections. In this context, this study aimed to carry out a literature review regarding Ag Nps as an antimicrobial potential. The search was carried out in the PubMed database, where the descriptors used were “Nanoparticles, Silver nanoparticle, Enterococcus faecalis biofilm, endodontics”. From the analysis of the selected articles, the antimicrobial potentials with different associated drugs were observed.

KEYWORDS: Nanoparticles, silver Nanoparticles, Enterococcus faecalis, biofilm, endodontics.

INTRODUÇÃO

Os principais fatores etiológicos para infecções pulpares e perirradiculares são os microrganismos. O objetivo principal do tratamento do canal radicular é a erradicação completa dos microrganismos e a desinfecção completa do sistema do canal radicular; no entanto, as bactérias que residem nos túbulos dentinários são inacessíveis às técnicas de instrumentação de canal radicular, irrigantes de canal radicular, medicamentos intracanaís e materiais obturadores disponíveis atualmente (HALKAI *et al.*, 2018a).

O *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) é o microrganismo mais proeminente envolvido em infecções persistentes após terapia de canal radicular. *E. faecalis* tem a capacidade de penetrar nos túbulos dentinários e no cimento. Ele pode sobreviver na forma de biofilme nas complexidades anatômicas do sistema de canais radiculares, sobre os corpos estranhos como guta-percha ou outros materiais obturadores que se estendem para os tecidos periapicais e pode sobreviver por períodos prolongados sob condições de depleção de nutrientes (DE ALMEIDA *et al.*, 2018; HALKAI *et al.*, 2018a; NAYYAR *et al.*, 2021).

Vários são os produtos utilizados durante o preparo clínico para limpeza e maximizar a eliminação de microrganismos presentes, como hipoclorito de sódio 2,5 a 5%, clorexidina, hidróxido de cálcio no interior dos sistemas de canais radicular. (BALTO *et al.*, 2020, DE ALMEIDA *et al.*, 2018; RODRIGUES *et al.*, 2018; TÜLÜ *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2016)

Recentemente, a nanotecnologia vem apresentando estudos com nanopartículas para diminuir a carga bacteriana em infecções endodônticas, que é hipotetizado como tendo um efeito antibacteriano devido ao seu tamanho e estrutura nano que fornecem uma área de superfície aumentada que pode absorver outros medicamentos e exercer efeito antimicrobiano (NAYYAR *et al.*, 2021).

Portanto, este estudo tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura de pesquisas relacionadas com o uso de nanopartículas de prata na efetividade contra *E. faecalis* em tratamentos endodônticos, bem como, comparar os resultados encontrados para identificar a efetividade das nanopartículas com outros materiais já usados.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão da literatura, realizada entre novembro de 2021 a agosto

de 2022, baseada na base de dados PubMed. A busca no banco de dados foi delimitada para artigos de pesquisas utilizando os descritores “Nanoparticles, Silver nanoparticle, Enterococcus faecalis biofilm, endodontics”. 25 artigos foram encontrados de 2013 a 2021, devido a relevância, os mais atuais foram selecionados, nos últimos cinco anos, de 2016 a 2021. No total, 14 artigos foram selecionados para a apresentação neste estudo (Tabela 1).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na revisão de literatura realizada na plataforma *PubMed*, foram encontrados 25 artigos com os descritores “Nanoparticles, silver Nanoparticles, Enterococcus faecalis, biofilm, endodontics”. Três trabalhos foram excluídos devido estarem fora das datas para realização deste estudo de revisão e 8 também foram excluídos por abordarem temas não indicativos para este trabalho. Após a análise destes documentos, 14 artigos foram utilizados na revisão, pois eram artigos de pesquisa cujo tema estava relacionado a este estudo (Tabela 1).

	TÍTULO	REFERÊNCIA
1	Effectiveness of nanoparticles solutions and conventional endodontic irrigants against Enterococcus faecalis biofilm.	de Almeida J <i>et al.</i> , 2018
2	Antibacterial Efficacy of Biosynthesized Silver Nanoparticles against Enterococcus faecalis Biofilm: An in vitro Study.	Halkai KR <i>et al.</i> , 2018
3	Antibacterial properties of silver nanoparticles as a root canal irrigant against Enterococcus faecalis biofilm and infected dentinal tubules.	Rodrigues CT <i>et al.</i> , 2018
4	Combined Effect of a Mixture of Silver Nanoparticles and Calcium Hydroxide against Enterococcus faecalis Biofilm.	Balto H <i>et al.</i> , 2020
5	Effect of different activations of silver nanoparticle irrigants on the elimination of Enterococcus faecalis.	Afhkami F <i>et al.</i> , 2021
5	Antibacterial Effect of Silver Nanoparticle Gel as an Intracanal Medicament in Combination with Other Medicaments against Enterococcus faecalis: An In vitro Study.	Nayyar P <i>et al.</i> , 2021
7	[The effect of a combined nanoparticulate/calcium hydroxide medication on the biofilm of Enterococcus faecalis in starvation phase].	Zhang FH <i>et al.</i> , 2016
8	Antimicrobial and biofilm anti-adhesion activities of silver nanoparticles and farnesol against endodontic microorganisms for possible application in root canal treatment.	Chávez-Andrade GM <i>et al.</i> , 2019
9	The Antibiofilm Activity and Mechanism of Nanosilver- and Nanozinc-Incorporated Mesoporous Calcium-Silicate Nanoparticles.	Leng D <i>et al.</i> , 2020
10	Antimicrobial activity and inhibition of biofilm formation in vitro and on human dentine by silver nanoparticles/carboxymethyl-cellulose composites.	Madla-Cruz E <i>et al.</i> , 2020
11	Antibacterial effect of silver nanoparticles mixed with calcium hydroxide or chlorhexidine on multispecies biofilms.	Tülü G <i>et al.</i> , 2021
12	Evaluation of the Efficacy of Three Antimicrobial Agents Used for Regenerative Endodontics: An In Vitro Study.	Sadek RW <i>et al.</i> , 2019

13	Antibiofilm efficacy of biosynthesized silver nanoparticles against endodontic-periodontal pathogens: An in vitro study.	Halkai KR <i>et al.</i> , 2018
14	Synergistic Effect of Newly Introduced Root Canal Medicaments; Ozonated Olive Oil and Chitosan Nanoparticles, Against Persistent Endodontic Pathogens.	Elshinawy MI <i>et al.</i> , 2018

Tabela 1 - Artigos de pesquisa utilizados no estudo

Fonte: construção do autor.

De Almeida *et al.* (2018) contextualizam o desafio imposto pela presença do biofilme e atingir a redução bacteriana do sistema de canais radiculares, vários são os materiais utilizados durante o tratamento endodôntico, e atualmente as nanopartículas de prata tem apresentado resultados significativos contra microrganismos como *E. faecalis*. Em seu estudo com dentes humanos extraídos e preparados com exposição à suspensão de *E. faecalis* para formação de biofilme bacteriano. Estes dentes foram tratados com irrigação ultrassônica passiva com diferentes soluções: Salina 0,85%, glutamato de clorexidina 2%, hipoclorito de sódio 1% e 5%, nanopartícula de ZnO Np a 26% e solução de AgNp a 1%. A aplicação da solução de AgNp 1% mostrou-se eficaz contra o biofilme de forma semelhante aos irrigantes convencionais, perdendo para clorexidina a 2% (DE ALMEIDA *et al.*, 2018).

Halkai *et al.* (2018) apresentaram um estudo *in vitro* para avaliar a forma biossintetizada das AgNps *contra* o biofilme de *E. faecalis*. Três grupos de blocos de dentina radicular foram inoculados com *E. faecalis* em ágar para avaliar com AgNp, glutamato de clorexidina 2% e água destilada. Desses resultados das soluções, a Ag Np e clorexidina 2% apresentaram resultados semelhantes, sem diferença significativa. Concluindo que o uso de AgNps biossintetizados exibem uma excelente atividade antimicrobiana, ideal para uso como agente antimicrobiano para desinfecção de canais (HALKAI *et al.*, 2018b).

Bukharu *et al.* (2020) avaliaram a associação da pasta de hidróxido de cálcio, Ca(OH)², usado como medicação intracanal entre consultas, com AgNp 0,02% e com 1 mg de pasta de antibiótico triplo (TAP) em dentinas preparadas e inoculados com *E. faecalis* para estabelecer um biofilme em tempo de 3 semanas. A mistura de Ca(OH)² + AgNps apresentou-se um alto efeito antibiofilme, não sendo significativamente diferente de 1mg TAP (BALTO *et al.*, 2020).

Zhang *et al.* (2016) compararam o uso associado em suspensão de AgNps + Ca (OH)₂, com AgNps e Ca(OH)² separadamente em dentes humanos unirradulares extraídos. Entre 1 e 7 dias, foram avaliados esses 3 grupos. A Ag Np sozinha foi mais eficaz do que o hidróxido de cálcio isolado. Nenhuma diferença nas propriedades antimicrobianas foi observada entre os dois pontos de tempo no grupo de AgNps + Ca(OH)² e no grupo de nanopartículas de prata, enquanto maior eficácia antimicrobiana foi observada no grupo de Ca(OH)² após 7 dias do que 1 dia (ZHANG *et al.*, 2016).

Rodrigues *et al.* (2018) investigaram as propriedades antibacterianas das AgNps como irrigante de canal radicular no combate ao biofilme de *E. faecalis* com hipoclorito

de sódio e clorexidina em blocos de dentina de bovinos e nos túbulos dentinários. Esses blocos com presença de formação de biofilme, foram irrigados em diferentes tempos de 5, 15 e 30 minutos. Nesse estudo, os autores apresentaram um resultado negativo do uso de AgNps, não sendo eficaz contra *E. faecalis* em comparação com hipoclorito de sódio e clorexidina. Para os autores, o NaOCl é mais apropriado para a desagregação do biofilme, eliminação de bactérias da parede da dentina e túbulos dentinários (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Afhkami *et al.* (2021) estudaram a comparação da eficácia das AgNps isolada e após a ativação de diferentes métodos como: fluxo fotoacústico induzido por fótons (PIPS), terapia fotodinâmica (PDT) com verde de indocianina (ICG), irrigação ultrassônica passiva (PUI), e método de ativação dinâmica manual (MDA) para eliminação de *E. faecalis* do sistema de canais radiculares de dentes humanos unirradiculares extraídos. Com esses protocolos de ativação, uma redução significativa da contagem de colônias de *E. faecalis* foi observada em todos os grupos. Apresentando 91,03% e 91,29% de redução máxima para os grupos AN/PIPS e NA/PUI respectivamente, concluindo a eficácia da ativação da solução irrigante de AgNps para eliminação de *E. faecalis* (AFHKAMI *et al.*, 2021).

O maior desafio em combater esse biofilme com *E. faecalis*, é a sua capacidade de aderência entre as bactérias, formando colônias, uma camada químico-física resistente. Chávez-Andrade e colaboradores (2019) avaliaram a capacidade anti-adesão de biofilme em dentina radicular bovino. Após a análise por MEV, apresentou-se excelente resultado de atividade antimicrobiana e antiaderente de biofilme com o uso de nanopartículas de prata (CHÁVEZ-ANDRADE *et al.*, 2019).

Madla-Cruz *et al.* (2020), também avaliaram em seu estudo a atividade antimicrobiológica de compósitos esféricos de AgNp em biofilmes. Apresentando citotoxicidade significativa de 89%, mas com resultados positivos de 66% de inibição do crescimento de *E. faecalis*. Também demonstrando uma redução de 58 % do biofilme em discos de dentina (MADLA-CRUZ *et al.*, 2020).

Nayyar *et al.* (2021) em um estudo mais recente, compararam e avaliaram o efeito antibacteriano de nanopartículas de prata isoladas e da combinação de nanopartículas de prata com hidróxido de cálcio e clorexidina contra *Enterococcus faecalis*. O presente estudo *in vitro*, concluíram que a combinação de todos os medicamentos intracanaís é a melhor entre para eliminação do biofilme de *E. faecalis* do canal radicular. Foi observada diferença estatisticamente significativa no efeito antibacteriano da combinação de gel de nanocure de prata com vários medicamentos quando comparado ao efeito de gel de nanocure de prata sozinho. O gel de nanocura de prata em combinação com hidróxido de cálcio (Grupo B) foi mais eficaz em comparação com o gel de nanocura de prata sozinho (Grupo A). A atividade antibacteriana do gel de nanocure de prata em combinação com clorexidina também foi significativamente maior do que o gel de nanocure de prata sozinho (NAYYAR *et al.*, 2021).

Recentemente, um novo estudo realizado por Tulu e colaboradores (2021)

incorporaram AgNps em hidróxido de cálcio e clorexidina para avaliar o efeito antibacteriano das nanopartículas em biofilmes multiespécies. Blocos de dentina foram inoculados com *E. faecalis*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* e *Actinomyces naeslundii* por uma semana. Os blocos de dentina infectados foram divididos aleatoriamente em grupos de acordo com a medicação; solução salina (SS), Ca(OH)², Ca (OH) 2+ AgNP, 2% CHX gel e 2% CHX gel + AgNP e tempo de aplicação de 1 e 7 dias. A adição de AgNPs ao Ca(OH)² aumentou a eficácia do medicamento em termos de redução bacteriana em ambos os tempos de aplicação (1 e 7 dias). AgNPs com CHX matou significativamente mais bactérias em comparação com todos os outros medicamentos em tempos de aplicação de 1 e 7 dias. A eficácia do Ca(OH)² misturado com AgNPs foi superior ao Ca(OH)² usado sozinho em ambos os tempos de aplicação (TÜLÜ *et al.*, 2021).

Leng *et al.* (2020) estudaram a incorporação de nanopartículas de AgNps juntamente com nanopartículas de silicato de cálcio (MCSNs) tendo em vista boas perspectivas na área médica devido às suas grandes características físico-químicas, atividade antibacteriana e capacidade de liberação de fármacos. O objetivo deste estudo foi analisar a atividade antibiofilme e os mecanismos dos MCSNs incorporados de prata (Ag) e zinco (Zn) (Ag / Zn-MCSNs) com diferentes porcentagens de Ag e Zn. A atividade antibiofilme de Ag / Zn-MCSNs com diferentes proporções de Ag e Zn foi testada pelo modelo de biofilme de *E. faecalis* em raízes humanas. As raízes humanas pré-tratadas por diferentes Ag / Zn-MCSNs foram cultivadas com *E. faecalis*. Os Ag / Zn-MCSNs liberam Ag⁺ e destroem as membranas celulares para matar as bactérias. Os MCSNs contendo Ag apresentaram atividade antibacteriana contra biofilmes de *E. faecalis* em diferentes graus, podendo aderir às superfícies dentinárias para obter um efeito antibacteriano contínuo. No entanto, MCSNs e Zn-MCSNs não poderiam interromper os biofilmes bacterianos obviamente. Portanto, os autores relataram Ag/Zn-MCSNs com uma boa atividade antibiofilme (LENG *et al.*, 2020).

Halkai *et al.* (2018) também avaliaram a eficácia antibiofilme de AgNps biossintetizadas contra patógenos endodônticos-periodontais *Porphyromonas gingivalis*, *Bacillus pumilus* e *E. faecalis*. Neste estudo, os autores relataram que Ag Nps não são eficazes contra patógenos endo-péριο, inclusive *Enterococcus faecalis* (HALKAI *et al.*, 2018a).

Um estudo *in vitro* realizado por Sadek e colaboradores (2019) avaliaram a eficácia antibacteriana da pasta de antibiótico duplo (DAP), gel de nanopartículas de prata (AgNP) e vidro bioativo multiporoso amorfo personalizado (TAMP-BG) em concentrações adequadas para endodôntica regenerativa (RE) contra *E. faecalis* em espécimes de dentina humana inoculados em *E. faecalis*. Os resultados mostraram que 1 mg/mL de DAP ou AgNPs 0,02% proporcionaram efeitos antibiofilme significativos em ambos os intervalos de tempo. Tanto o DAP quanto o AgNPs reduziram significativamente as contagens de bactérias e biofilmes após 7 dias em comparação com 24 horas. No entanto, a eliminação completa só foi possível com DAP e AgNPs. TAMP- BG teve um efeito antibiofilme impotente (SADEK *et al.*, 2019).

Elshinawy et al. (2018) concluíram que a combinação dupla de medicamentos usando AgNps apresenta de potencial de erradicar biofilmes persistentes, entre eles *E. faecalis* (ELSHINAWY *et al.*, 2018).

Nanopartícula de Prata (Ag Np)						
AgNps	Clorexidina	Hipoclorito de Sódio	Zn O Np	Ca(OH) ²	Antibióticos	MCSNS
	de Almeida J <i>et al.</i> , 2018	de Almeida J <i>et al.</i> , 2018	de Almeida J <i>et al.</i> , 2018			
	Halkai KR <i>et al.</i> , 2018					
				Balto H <i>et al.</i> , 2020	Balto H <i>et al.</i> , 2020	
		Rodrigues CT <i>et al.</i> , 2018				
				Zhang FH <i>et al.</i> , 2016		
Chávez-Andrade GM <i>et al.</i> , 2019						
Madla-Cruz E <i>et al.</i> , 2020						
		Afhkami F <i>et al.</i> , 2021				
	Nayyar P <i>et al.</i> , 2021			Nayyar P <i>et al.</i> , 2021		
			Leng D <i>et al.</i> , 2020			Leng D <i>et al.</i> , 2020
	Tülü G <i>et al.</i> , 2021			Tülü G <i>et al.</i> , 2021		
	Halkai KR <i>et al.</i> , 2018					
					Sadek RW <i>et al.</i> , 2019	

Tabela 2 – Comparações de estudos de Ag Nps / autores

Fonte: construção do autor.

CONCLUSÃO

Portanto, este trabalho de revisão de literatura apresentou resultados significativos para a aplicação de nanopartículas de prata (AgNps) isolada ou associada com diferentes medicamentos e irrigantes já utilizados na endodontia para desinfecção.

REFERÊNCIAS

- AFHKAMI, F. et al. Effect of different activations of silver nanoparticle irrigants on the elimination of *Enterococcus faecalis*. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 12, p. 6893–6899, 3 dez. 2021.
- BALTO, H. et al. Combined Effect of a Mixture of Silver Nanoparticles and Calcium Hydroxide against *Enterococcus faecalis* Biofilm. **Journal of Endodontics**, v. 46, n. 11, p. 1689–1694, nov. 2020.
- CHÁVEZ-ANDRADE, G. M. et al. Antimicrobial and biofilm anti-adhesion activities of silver nanoparticles and farnesol against endodontic microorganisms for possible application in root canal treatment. **Archives of Oral Biology**, v. 107, p. 104481, nov. 2019.
- DE ALMEIDA, J. et al. Effectiveness of nanoparticles solutions and conventional endodontic irrigants against *Enterococcus faecalis* biofilm. **Indian Journal of Dental Research**, v. 29, n. 3, p. 347, 2018.
- ELSHINAWY, M. I. et al. Synergistic Effect of Newly Introduced Root Canal Medicaments; Ozonated Olive Oil and Chitosan Nanoparticles, Against Persistent Endodontic Pathogens. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 3 jul. 2018.
- HALKAI, K. et al. Antibacterial efficacy of biosynthesized silver nanoparticles against *Enterococcus faecalis* Biofilm: An in vitro study. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 9, n. 2, p. 237, 2018a.
- HALKAI, K. et al. Antibiofilm efficacy of biosynthesized silver nanoparticles against endodontic-periodontal pathogens: An in vitro study. **Journal of Conservative Dentistry**, v. 21, n. 6, p. 662, 2018b.
- LENG, D. et al. The Antibiofilm Activity and Mechanism of Nanosilver- and Nanozinc- Incorporated Mesoporous Calcium-Silicate Nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, v. Volume 15, p. 3921–3936, jun. 2020.
- MADLA-CRUZ, E. et al. Antimicrobial activity and inhibition of biofilm formation in vitro and on human dentine by silver nanoparticles/carboxymethyl-cellulose composites. **Archives of Oral Biology**, v. 120, p. 104943, dez. 2020.
- NAYYAR, P. et al. Antibacterial effect of silver nanoparticle gel as an intracanal medicament in combination with other medicaments against *Enterococcus faecalis*: An In vitro study. **Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences**, v. 13, n. 5, p. 408, 2021.
- RODRIGUES, C. T. et al. Antibacterial properties of silver nanoparticles as a root canal irrigant against *Enterococcus faecalis* biofilm and infected dentinal tubules. **International Endodontic Journal**, v. 51, n. 8, p. 901–911, ago. 2018.
- SADEK, R. W. et al. Evaluation of the Efficacy of Three Antimicrobial Agents Used for Regenerative Endodontics: An In Vitro Study. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 5, p. 761–771, jun. 2019.
- TÜLÜ, G. et al. Antibacterial effect of silver nanoparticles mixed with calcium hydroxide or chlorhexidine on multispecies biofilms. **Odontology**, v. 109, n. 4, p. 802–811, 28 out. 2021.
- ZHANG, F. et al. The effect of a combined nanoparticulate/calcium hydroxide medication on the biofilm of *Enterococcus faecalis* in starvation phase. **Shanghai kou qiang yi xue = Shanghai journal of stomatology**, v. 25, n. 1, p. 11–5, fev. 2016.