

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/03/2028.



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



Breno Henrique Amancio

Abordagens alternativas para medicação intracanal: avaliação *in vitro* de complexos de prata(I) e revisão de escopo sobre produtos naturais de origem vegetal

Araraquara

2026



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



Breno Henrique Amancio

Abordagens alternativas para medicação intracanal: avaliação *in vitro* de complexos de prata(I) e revisão de escopo sobre produtos naturais de origem vegetal

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

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Faria

Araraquara

2026

A484a

Amancio, Breno Henrique

Abordagens alternativas para medicação intracanal: avaliação in vitro de complexos de prata(I) e revisão de escopo sobre produtos naturais de origem vegetal / Breno Henrique Amancio. -- Araraquara, 2026

115 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Gisele Faria

1. Endodontia regenerativa 2. Medicamento fitoterápico. 3. Compostos de prata. 4 Tratamento do canal radicular I. Título.

Breno Henrique Amancio

Abordagens alternativas para medicação intracanal: avaliação *in vitro* de complexos de prata(I) e revisão de escopo sobre produtos naturais de origem vegetal

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e orientador: Profa. Dra. Gisele Faria

2º Examinador: Prof. Dr. Paulo Nelson Filho

3º Examinador: Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri

Araraquara, 04 de março de 2026.

DADOS CURRICULARES

Breno Henrique Amancio

NASCIMENTO: 28/07/2000 – Terra Roxa – São Paulo

FILIAÇÃO: José Roberto Amancio
Sandra Luiza Pinatti Amancio

2020/2023 Graduação em Odontologia - Centro Universitário da Fundação
Eduacional de Barretos - UNIFEB

2024/2026 Mestrado em Odontologia – Faculdade de Odontologia de
Araraquara – FOAr/UNESP

Dedico este trabalho a **Sandra Luiza e José Roberto**, meus amados pais, que, entre a delicadeza dos livros e a força do ferro, moldaram não apenas o meu caminho, mas também a minha coragem de sonhar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus**, que silenciosamente me guiou em cada decisão e sustentou cada esforço ao longo desta trajetória. Nos momentos de desafio e aprendizado, foi na fé que encontrei equilíbrio e coragem para seguir adiante. A certeza de que cada passo esteve sob um propósito maior permitiu-me concluir esta etapa com humildade, serenidade e profunda gratidão. A Ele, primeiramente, agradeço por esta conquista, certo de que jamais caminhei sozinho.

À **Nossa Senhora da Conceição Aparecida**, que com seu manto sagrado me cobriu e acompanhou esta caminhada com cuidado e ternura. Sob sua intercessão, cada etapa foi vivida com confiança e gratidão, tornando esta conquista ainda mais significativa.

À minha amada família, **José Roberto Amancio, Sandra Luiza Pinatti Amancio, Brenda Iris Amancio, Jorge Luiz Mouco, Anthony Amancio Mouco, e meu sobrinho(a)**, que ainda está por vir, **Igor Roberto Amancio, João José Medeiros Alfineto, Iago Gabriel Amancio, Luana Gabriela Donatto e Marta Glória Pinatti**, deixo registrado meu carinho e minha gratidão. Vocês estiveram presentes na minha vida, de maneiras diferentes, mas igualmente importantes. Com apoio, cuidado e incentivo, ajudaram a construir quem eu sou. Tudo o que conquistei até aqui carrega a marca de vocês. Saber que posso contar com cada um torna qualquer desafio mais leve. Obrigado por serem parte da minha vida e da minha história.

À **Profa. Dra. Gisele Faria**, minha orientadora, expresso minha gratidão pelo apoio e confiança em meu trabalho. Agradeço por cada oportunidade de aprendizado, por compartilhar seu conhecimento científico, sua experiência e seu rigor acadêmico.

Aos docentes da Disciplina de Endodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP, **Prof. Dr. Mario Tanomaru Filho, Profa. Dra. Juliane Maria Guerreiro Tanomaru, Prof. Dr. Renato de Toledo Leonardo, Profa. Dra. Fernanda Ferrari Esteves Torres Carvalho e Prof. Dr. Fabio Luiz Camargo Vilella Berbert** pelas valiosas contribuições para minha formação acadêmica e profissional e por todo o aprendizado adquirido ao longo do curso de mestrado.

Ao **Prof. Dr. Wilton Rogério Lustri** e à **Profa. Dra. Silmara Cristina Lazarini**, da **UNIARA** (Universidade de Araraquara), pelo apoio, colaboração e disponibilidade ao longo do desenvolvimento deste trabalho, bem como ao **Laboratório Quimera**,

pela infraestrutura disponibilizada e colaboração que possibilitaram a realização de etapas importantes desta pesquisa.

Ao **Prof. Dr. Fabiano Jeremias**, meu orientador de Iniciação Científica, pelo incentivo, apoio e valiosas contribuições para o início e desenvolvimento da minha carreira acadêmica.

Aos meus amigos pós-graduandos que entraram comigo nessa jornada, **Lais Ventura Barroti, Leonardo Ventura Barroti, Andreia Bosco Boaventura, Jesus Aranda, Rosmeli Daysi Coasaca e Bárbara Roma Mendes** pela convivência, troca de experiências e apoio ao longo desta etapa.

À **Mayara Mulato e Bárbara Lima Schravinato**, minhas amigas e funcionárias do Departamento de Odontologia Restauradora, deixo meu agradecimento especial pela amizade e apoio constante. Aos demais funcionários, em especial a **Ana Paula Pereira e Luciene**, agradeço pelo suporte técnico e pela colaboração ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

A **Francisco Souza Meirelles Pires**, pela presença, pelo cuidado e pela escuta. Seu incentivo, sua sensibilidade e a forma leve com que esteve ao meu lado deixaram marcas que vão além da construção deste trabalho.

A todos **meus amigos**, pelo apoio, incentivo constante e amizade sincera. A presença de vocês, seja nos momentos de alegria ou de dificuldade, foi fundamental.

Ao **Prof. Dr. Paulo Sergio Cerri**, e ao **Prof. Dr. Paulo Nelson Filho** da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FOB/USP), que gentilmente aceitaram o convite para compor a banca de defesa desta dissertação de mestrado, registro meu agradecimento pela disponibilidade.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), na pessoa da Reitora, **Profa. Dra. Maysa Furlan**, e do Vice-Reitor, **Prof. Dr. Cesar Martins**.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOAr/UNESP), na pessoa da Diretora, **Profa. Dra. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia**, e da Vice-Diretora, **Profa. Dra. Elaine Pereira da Silva Tagliaferro**.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP, na pessoa da Coordenadora, **Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães-Stabili**, e da Vice-Coordenadora, **Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos**.

À **FAPESP** – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2024/15905-3) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

À **CAPES**: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim, terás o que colher.”*

Coralina, C. Vintém de cobre: meias confissões de Aninha. Goiânia: Editora da UFG, 1987.

Amancio BH. Abordagens alternativas para medicação intracanal: avaliação *in vitro* de complexos de prata(I) e revisão de escopo sobre produtos naturais de origem vegetal [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

As medicações intracanaís (MICs) tradicionalmente utilizadas, como o hidróxido de cálcio e as pastas antibióticas, apresentam limitações relevantes, incluindo eficácia reduzida frente a micro-organismos associados a infecções endodônticas persistentes, citotoxicidade dependente da concentração e potencial indução de resistência bacteriana. Nesse contexto, a busca por alternativas antimicrobianas eficazes e biologicamente seguras tem impulsionado a investigação de MICs alternativas, como complexos metálicos de prata(I) e produtos naturais. **Publicação 1** - O objetivo foi avaliar a atividade antimicrobiana dos complexos de prata(I) com os ligantes probenecida (Ag-PROB), furosemida (Ag-FSE) e ácido 4-aminobenzoico (Ag-pABA) frente a *Candida albicans* e *Enterococcus faecalis*, bem como a sua citotoxicidade sobre células da papila apical humana (hAPCs). A síntese e caracterização dos complexos foram confirmadas por FTIR. A atividade antimicrobiana foi analisada por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM), teste de difusão em ágar e pela análise do metabolismo de biofilmes por *AlamarBlue*. A viabilidade/metabolismo das hAPCs foi determinada pelo ensaio de *AlamarBlue*. Duas formulações de pasta triantibiótica (TAP), compostas por metronidazol, ciprofloxacino e minociclina, preparadas a partir de comprimidos/cápsulas (TC) ou de antibióticos grau *United States Pharmacopeia* (USP), foram utilizadas como controles. Os complexos de prata(I) apresentaram atividade antimicrobiana frente a *E. faecalis* e *C. albicans*, enquanto TAP TC e TAP USP exibiram halos de inibição apenas para *E. faecalis*. Em biofilmes, Ag-PROB, Ag-FSE e Ag-pABA promoveram maior redução da atividade metabólica de ambos os micro-organismos em comparação às TAPs ($p < 0,05$). Os complexos de prata(I) foram mais citotóxicos do que as TAPs. **Publicação 2** - O objetivo foi identificar e sintetizar, por meio de revisão de escopo, as evidências científicas sobre o uso de produtos naturais como MIC no tratamento endodôntico de dentes permanentes. Foram incluídos na revisão 78 estudos experimentais e ensaios clínicos que investigaram produtos naturais como MICs em dentes permanentes. Houve predomínio de estudos *in vitro* e *ex vivo*, com foco principal na avaliação da atividade antimicrobiana, especialmente frente a *E. faecalis*. Os produtos naturais mais investigados foram própolis, *Aloe vera* (babosa), *Azadirachta indica* (neem) e *Curcuma longa* (cúrcuma), os quais apresentaram atividade antimicrobiana, em parte dos estudos, comparável às MICs convencionais, além de apresentarem perfis de biocompatibilidade favoráveis. Entretanto, os resultados mostraram-se heterogêneos e dependentes do modelo experimental empregado. Alguns produtos também apresentaram efeitos de preservação das propriedades mecânicas da dentina e potencial anti-inflamatório. Em relação à **Publicação 1**, concluiu-se que os complexos de prata(I) Ag-PROB, Ag-FSE e Ag-pABA apresentaram atividade antimicrobiana superior sobre *E. faecalis* e *C. albicans* em comparação às formulações TAP TC e TAP USP. No entanto, esses complexos foram mais citotóxicos do que as TAPs. Na **Publicação 2** conclui-se que os produtos naturais apresentam potencial para serem utilizados como MIC; entretanto, a heterogeneidade de resultados e a escassez de ensaios clínicos limitam sua indicação clínica.

Palavras – chave: Endodontia regenerativa; Medicamento fitoterápico; Compostos de prata; Tratamento do canal radicular.

Amancio BH. Alternative approaches to intracanal medication: in vitro evaluation of silver(I) complexes and scoping review of plant-derived natural products [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Intracanal medicaments (MICs) traditionally used, such as calcium hydroxide and antibiotic pastes, present important limitations, including reduced efficacy against microorganisms associated with persistent endodontic infections, concentration-dependent cytotoxicity, and the potential induction of bacterial resistance. In this context, the search for effective and biologically safe antimicrobial alternatives has driven the investigation of new MICs, including silver(I) metal complexes and natural products. **Publication 1** - The objective was to evaluate the antimicrobial activity of silver(I) complexes with the ligands probenecid (Ag-PROB), furosemide (Ag-FSE) and 4-aminobenzoic acid (Ag-pABA) against *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*, as well as their cytotoxicity on human apical papilla cells (hAPCs). The synthesis and characterization of the complexes were confirmed by FTIR. Antimicrobial activity was assessed through determination of the minimum inhibitory concentration (CIM), agar diffusion assay, and analysis of biofilm metabolism using AlamarBlue. The viability/metabolism of hAPCs was determined by the AlamarBlue assay. Two triple antibiotic paste formulations (TAP), composed of metronidazole, ciprofloxacin, and minocycline, prepared from tablets/capsules (TC) or from United States Pharmacopeia grade antibiotics (USP), were used as controls. The silver(I) complexes exhibited antimicrobial activity against *E. faecalis* and *C. albicans*, whereas TAP TC and TAP USP showed inhibition halos only against *E. faecalis*. In biofilms, Ag-PROB, Ag-FSE, and Ag-pABA promoted a greater reduction in the metabolic activity of both microorganisms compared with TAPs ($p < 0,05$). The silver(I) complexes were more cytotoxic than the TAPs. **Publication 2** - The objective was to identify and synthesize, through a scoping review, the scientific evidence regarding the use of natural products as MIC in the endodontic treatment of permanent teeth. The review included 78 experimental studies and clinical trials investigating natural products as MICs in permanent teeth. A predominance of *in vitro* and *ex vivo* studies was observed, mainly focused on antimicrobial activity, especially against *E. faecalis*. The most investigated natural products were própolis, *Aloe vera* (babosa), *Azadirachta indica* (neem), and *Curcuma longa* (cúrcuma), which demonstrated antimicrobial activity, in part of the studies, comparable to conventional MICs, in addition to favorable biocompatibility profiles. However, the results were heterogeneous and dependent on the experimental model employed. Some products also showed preservation effects on dentin mechanical properties and anti-inflammatory potential. Regarding **Publication 1**, it was concluded that the silver(I) complexes Ag-PROB, Ag-FSE, and Ag-pABA exhibited superior antimicrobial activity against *E. faecalis* and *C. albicans* compared with TAP TC and TAP USP formulations; however, these complexes were more cytotoxic than TAPs. In **Publication 2**, it was concluded that natural products show potential to be used as MIC; however, the heterogeneity of results and the scarcity of clinical trials limit their clinical indication.

Keywords: Regenerative endodontics; Phytotherapeutic drugs; Silver compounds; Root canal therapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 PROPOSIÇÃO	22
3 PUBLICAÇÕES	23
3.1 Publicação 1	24
3.2 Publicação 2	45
4 CONCLUSÃO	90
REFERÊNCIAS	91
APÊNDICE	97
ANEXO	105

1 INTRODUÇÃO

O tratamento endodôntico tem como principal objetivo controlar a infecção do sistema de canais radiculares. Essa infecção é de natureza polimicrobiana e envolve uma microbiota organizada em biofilmes¹. A anatomia irregular do canal, incluindo canais laterais, istmos e túbulos dentinários, cria nichos protegidos que favorecem a persistência microbiana, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção das lesões periapicais^{2,3}. É reconhecido que a instrumentação e a irrigação não agem nos micro-organismos de áreas de complexidades anatômicas do sistema de canais radiculares. Nesse contexto, a medicação intracanal (MIC) desempenha um papel importante na redução da carga microbiana residual, na prevenção da reinfecção do canal radicular e na promoção do reparo periapical⁴.

Procedimento endodôntico regenerativo (REP) visa promover a completa formação da raiz em dentes com rizogênese incompleta e necrose pulpar, resultando no aumento da espessura e do comprimento radicular e no desenvolvimento apropriado da morfologia apical⁵. A técnica mais comumente utilizada nos REPs envolve irrigação do canal radicular, uso de MIC para a posterior indução do sangramento apical para formação de coágulo e selamento com material biocerâmico^{6,7}.

O controle eficaz da infecção, e consequentemente da inflamação, é fundamental para a diferenciação adequada das células-tronco mesenquimais em células responsáveis pela produção de tecidos dentais e periapicais, promovendo o sucesso dos REPs⁸. Nesse contexto, a complementação da desinfecção por meio de uma MIC desempenha um papel determinante no controle microbiano, promovendo um ambiente favorável à regeneração endodôntica^{9,10}. As MICs empregadas em REPs devem ser utilizadas em concentrações apropriadas para assegurar eficácia antibacteriana e ao mesmo tempo não apresentar toxicidade às células-tronco mesenquimais responsáveis pelo reparo/regeneração endodôntica¹¹.

As MICs mais comumente utilizadas na prática clínica incluem o hidróxido de cálcio (HC) e a clorexidina (CHX). Em REP, além dessas duas medicações, destaca-se a pasta triantibiótica (TAP)^{9,10,12}.

A atividade antimicrobiana do HC é decorrente da liberação de íons de hidroxila na presença de água, o que eleva o pH, danificando a membrana citoplasmática, causando desnaturação de proteínas, danos ao DNA e, conseqüentemente, destruição da maioria dos micro-organismos presentes na infecção endodôntica¹³. Além disso, o HC apresenta capacidade de neutralizar o lipopolissacarídeo (LPS)¹⁴ e o ácido lipoteicoico - LTA -¹⁵ bacterianos e de ativar, na região periapical, mecanismos celulares e moleculares da reparação tecidual^{16,17}. No entanto, o HC tem eficácia limitada frente a micro-organismos presentes no biofilme endodôntico como *Candida albicans* e *Enterococcus faecalis*^{9,18,19}. Ainda, o uso prolongado de HC pode estar associado ao enfraquecimento da dentina²⁰.

A CHX apresenta ampla atividade antimicrobiana, demonstrando eficácia, inclusive diante de patógenos endodônticos frequentemente associados às infecções persistentes, como *E. faecalis*. No entanto, exibe efeitos citotóxicos em determinadas concentrações^{21, 22}.

A TAP, composta por ciprofloxacino, metronidazol e minociclina, é eficaz sobre micro-organismos da infecção endodôntica²³. Sua eficácia é comparável ou maior do que a do HC frente a esses micro-organismos^{24,25}. Por outro lado, evidências indicam que elevadas concentrações de antibióticos empregadas para obtenção de consistência de pasta (1000 mg/mL) são altamente tóxicas para o tecido conjuntivo²⁶ e tem efeitos prejudiciais na viabilidade de células-tronco mesenquimais da papila apical humana, que são as principais responsáveis pela regeneração/reparação tecidual^{5,11,27}. Por essa razão, recomenda-se o uso de concentrações mais baixas (1-5 mg/mL) de antibióticos²⁸. Porém, em tais concentrações essa MIC é uma solução e não uma pasta, e que pode ter a sua disponibilidade reduzida devido à absorção pelos tecidos periapicais²⁵. Diante disso, pesquisas recentes sugerem a utilização de nanofibras ou géis para liberar gradualmente a TAP, controlando a infecção endodôntica sem prejudicar as células mesenquimais indiferenciadas^{5,29}.

Porém, o uso de antibióticos no canal radicular está associado ao risco de desenvolvimento de resistência bacteriana⁹. A resistência bacteriana a antibióticos é uma preocupação de saúde significativa em todo mundo³⁰. Foi projetado que, até

2050, haverá mais mortes devido à essa resistência do que ao câncer, se nada for feito para controlar o uso excessivo e inapropriado dos antibióticos. Dessa forma o uso regular de antibióticos em MIC é desencorajado^{9, 31}.

Adicionalmente, a Associação Americana de Endodontistas (AAE)²⁸ destaca que, embora concentrações elevadas de TAP tenham sido empregadas em casos clínicos, sua utilização não é recomendada devido à ausência de evidências científicas que comprovem a segurança em tais concentrações. No mesmo sentido, a Associação Europeia de Endodontia indica o uso de HC em vez de TAP⁶ e recomenda evitar antibióticos nos REPs devido à ausência de evidências robustas que sustente seu uso^{6,32}.

Considerando as desvantagens do HC, da clorexidina e das pastas antibióticas, a busca por novas MICs capazes de controlar a infecção endodôntica com melhor efetividade, redução de efeitos adversos, mínimo potencial de indução de desenvolvimento de resistência bacteriana e que sejam biocompatíveis com os tecidos periapicais e com as células da papila apical é de grande importância.

A combinação de íons metálicos, com ligantes biologicamente ativos tem sido considerada uma estratégia eficaz para desenvolver agentes antibacterianos³³, capazes de agir também sobre bactérias multirresistentes³⁴. Mais especificamente, complexos de prata(I) têm mostrado resultados promissores como agentes antimicrobianos³³⁻³⁹. Um exemplo de composto de prata utilizado na medicina é sulfadiazina de prata, que é amplamente reconhecida por seu uso no tratamento de infecções em feridas e queimaduras⁴⁰.

Os íons prata - prata(I) - são agentes antimicrobianos potentes que, mesmo em concentrações mínimas, conseguem se ligar e danificar as células bacterianas em múltiplos pontos⁴¹. Atuam penetrando nas células bacterianas, afetando a integridade e permeabilidade da parede celular. Ao interagir com componentes celulares, interferem no metabolismo, levam a desnaturação de proteínas, inibição da respiração bacteriana e oxidação de moléculas de ATP^{35,42}. Além disso, interferem no processo de replicação bacteriana, aderindo ao DNA e RNA e assim inibindo sua replicação⁴².

Complexos de prata com diferentes ligantes bioativos apresentaram eficácia antimicrobiana contra uma ampla gama de micro-organismos, como bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos, incluindo *E. faecalis* e *C. albicans*³⁶, os quais estão relacionados à infecção endodôntica e casos de insucesso⁴³. É importante destacar que os complexos de prata [combinação de íons prata - prata(I) - com ligantes biologicamente ativos] são compostos diferentes e com efeitos diferentes tanto da prata como do ligante bioativo e apresentam menos efeitos adversos do que a prata, dentre eles menor toxicidade^{34,38,44}.

Foi desenvolvido recentemente um novo complexo de prata(I) e probenecida, denominado Ag-PROB³⁴. Probenecida, uma sulfonamida lipossolúvel, é um agente uricosúrico que não apresenta atividade antibacteriana. Ela é utilizada em combinação com outros medicamentos para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos, como penicilina e antirretrovirais, alterando seu comportamento farmacocinético e prolongando seus efeitos⁴⁵. O complexo Ag-PROB apresentou amplo espectro de atividade antimicrobiana, sendo eficaz sobre uma variedade de bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e cepas resistentes a múltiplos antibióticos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (incluindo a cepa produtora de biofilme PA01), *Bacillus cereus*, além de diversas cepas de *Escherichia coli*, como as multirresistentes uropatogênicas e produtoras de β -lactamases de espectro estendido, assim como *E. coli entero-hemorrágica* (O157) e *E. coli enteroagregativa*. Ademais, o Ag-PROB não demonstrou atividade mutagênica e exibiu baixa citotoxicidade em células HUVEC (endotélio vascular - cordão umbilical) e HaCat (queratinócitos humanos imortalizados). Além disso, Ag-PROB apresentou-se estável quando exposto ao ar e à luz por 120 horas, mantendo sua atividade antimicrobiana. As características de amplo espectro de ação antimicrobiana, baixa citotoxicidade, ausência de mutagenicidade e estabilidade, indicam o potencial de uso de Ag-PROB para incorporação em suportes biocompatíveis para aplicação tópica³⁴.

Outro complexo de prata(I), denominado Ag-FSE, foi desenvolvido com a furosemida, uma sulfonilamida pertencente ao grupo dos diuréticos de alça³⁷.

Embora não tenha atividade antimicrobiana, a furosemida apresenta a propriedade de desestabilizar o biofilme⁴⁶. O complexo Ag-FSE mostrou estabilidade à exposição ao ar/luz por 92 horas e atividade antimicrobiana, *in vitro*, sobre as cepas bacterianas Gram-negativas *E. coli* e *P. aeruginosa*, Gram-positiva *S. aureus* e levedura *C. albicans*. Além disso, Ag-FSE não apresentou atividade mutagênica, tanto na presença quanto na ausência de ativação metabólica. Esses achados sugerem uma abordagem promissora para o desenvolvimento de medicamentos antimicrobianos à base de prata, mais seguros para uso tópico³⁷.

Um complexo de prata(I) com o ligante ácido 4-aminobenzóico (pABA) denominado Ag-pABA foi sintetizado¹⁶. O pABA é um substrato essencial para a via biossintética do ácido fólico em bactérias⁴⁷ e é considerado um ligante versátil para coordenar íons metálicos através dos grupos carboxílico e/ou amino⁴⁸. Os ensaios de atividade antimicrobiana confirmaram a ampla capacidade inibitória de Ag-pABA sobre diversas cepas, incluindo de *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, além de cepas uropatogênicas multirresistentes e produtoras de biofilme, como UPEC EC958. O complexo de prata também mostrou eficácia contra cepas produtoras de biofilme, como UTI89, CFT073, patógeno diarreogênico enteroagregativo EAEC O104 (Stx+), *P. aeruginosa* PAO1a produtora de biofilme, bem como EHEC O157 (Stx+) e dois isolados clínicos do trato urinário (BR43-DEC e BR64-DEC). Outros ensaios mostraram que o complexo Ag-pABA teve estabilidade da atividade antimicrobiana mesmo após exposto ao ar/luz por 120 horas, além de ausência de atividade mutagênica e de toxicidade sobre macrófagos e fibroblastos pulmonares. Adicionalmente, Ag-pABA foi incorporado a uma membrana de celulose bacteriana (CB) e foi realizado teste de liberação sustentada. O dispositivo CB-Ag-pABA apresentou capacidade de retenção e liberação de Ag-pABA por 120 horas (5 dias), o que permitiria a aplicação tópica desse composto. O conjunto de resultados mostram o potencial e a segurança do complexo como agente antibacteriano visando à expansão do arsenal terapêutico para o tratamento de infecções³⁸.

Dadas suas propriedades antimicrobianas, citocompatibilidade, estabilidade e ausência de indução de mutagenicidade, os complexos Ag-PROB, Ag-FSE e Ag-

pABA apresentam potencial para uso como MIC. No entanto, por se apresentarem na forma de pó, torna-se necessária a associação a um veículo que viabilize sua aplicação no canal radicular, como um veículo pastoso composto por pomada de macrogol e propilenoglicol (macro/propil)^{5,49,50}.

Macrogol é a nomenclatura internacional do polietileno glicol (PEG) e é frequentemente seguido por um número que indica sua massa molecular, esse número está diretamente relacionado às propriedades físicas do composto, especialmente à sua consistência. PEGs de menor massa molecular, apresentam-se como líquidos viscosos, enquanto PEGs de maior massa molecular exibem consistência semissólida, semelhante à de pomadas ou pastas⁵¹. Ele é um polímero que não possui carga iônica. O propilenoglicol também não tem carga iônica. Ambos são utilizados em formulações farmacêuticas e como veículo de MICs, por exemplo na TAP^{49,50}.

Cientes de que a MIC antimicrobiana mais desejável é aquela que combina o máximo efeito antimicrobiano com a mínima toxicidade⁵², todas as evidências levantadas encorajam o estudo dos complexos Ag-PROB, Ag-FSE e Ag-pABA associados ao macro/propil para potencial aplicação como MIC em procedimentos endodônticos regenerativos ou tratamento endodôntico convencional.

Paralelamente, produtos naturais têm emergido como alternativas promissoras na terapia endodôntica, combinando atividade antimicrobiana com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e biocompatibilidade, além de apresentarem, em geral, um perfil de segurança favorável e baixo custo⁵³. Compostos de origem vegetal, animal e microbiana vêm sendo investigados como potenciais MICs. Exemplos são própolis, *Aloe vera* (babosa), *Azadirachta indica* (neem) e *Curcuma longa* (cúrcuma), sendo que há predominância de estudos envolvendo produtos derivados de plantas⁵⁴⁻⁵⁷.

A própolis é definida como uma mistura resinosa e balsâmica complexa coletada por abelhas (*Apis mellifera*) a partir de brotos, seiva e outras fontes vegetais, sendo posteriormente modificada por secreções glandulares desses insetos. Sua estrutura química é composta majoritariamente por resina, cera, óleos essenciais e pólen, sendo os flavonoides (como a pinocembrina e a galangina) os

principais responsáveis por suas atividades biológicas^{58,59}. Em estudos utilizando o modelo de biofilme em blocos de dentina inoculados com *E. faecalis*, a própolis apresentou capacidade de redução bacteriana semelhante à CHX e a TAP e superior ao HC^{60, 61}. Embora eficaz sobre biofilmes monoespécie, a própolis foi menos eficaz sobre biofilmes multiespécies (*E. faecalis* associado a *C. albicans*) quando comparada à CHX⁶². Além da atividade antimicrobiana, a própolis exibiu biocompatibilidade^{55,63,64} e foi removida mais facilmente das paredes do canal radicular do que as pastas de HC e TAP⁶⁵.

Já a *Aloe vera* é um membro da família Liliaceae, cujo gel mucilaginoso extraído do parênquima interno das folhas contém nutrientes, vitaminas e antraquinonas, substâncias responsáveis por seu efeito antibacteriano e cicatrizante⁶⁹. Em modelos de biofilme em blocos de dentina, a *Aloe vera* reduziu a contagem de *E. faecalis*, embora tenha se mostrado menos eficaz do que à CHX, própolis e TAP^{60,70}. No entanto, estudos evidenciaram que o gel de *Aloe vera* foi capaz de eliminar biofilmes de *E. faecalis* de 4 e 6 semanas, enquanto o HC apresentou menor efeito antibacteriano⁷¹.

O neem (*Azadirachta indica*) é uma planta de grande relevância na medicina tradicional indiana, pertencente à família Meliaceae, cujas folhas, cascas e sementes contêm fitoativos potentes como a nimbidina e a azadiractina⁶⁶. Quanto ao extrato de neem, em modelos com dentes humanos inoculados com biofilme de *E. faecalis*, sua eficácia foi inferior à da CHX⁶⁷. Em contrapartida, estudos em blocos de dentina infectados com *E. faecalis*, o neem exibiu atividade antimicrobiana superior ao HC e similar à da CHX. Recentemente, um ensaio clínico confirmou que a redução de unidades formadoras de colônias (UFC) promovida pelo neem é superior à do HC⁶⁸.

A *Curcuma longa* (cúrcuma ou açafrão-da-terra) é a planta da qual se extrai a curcumina, um polifenol natural obtido do rizoma, que constitui o principal componente bioativo responsável pelas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias atribuídas à planta^{57,69}. A *Curcuma longa* mostrou a maior redução percentual de UFC de *E. faecalis* aos 14 dias, superando o HC, *Aloe vera* e extratos de cogumelo⁷². A incorporação de nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)

carregadas com curcumina, potencializou esses achados, apresentando ação bactericida dose e tempo-dependente superior à forma livre do composto. A *Curcuma longa* assim como a *Aloe vera*, não prejudicou a microdureza dentinária após 14 dias de aplicação⁵⁶.

Outros produtos naturais relevantes incluem o alcaçuz (*Liquorice*), que consiste na raiz da planta *Glycyrrhiza glabra*, cujo constituinte mais ativo é a glicirrizina, um saponósido triterpênico⁷³. O siwak (*Salvadora persica*), também conhecido como miswak, é uma árvore cujas raízes e ramos são utilizados secularmente como ferramentas de higiene oral (escova de dentes natural), sendo rico em isotiocianato de benzila⁷⁴. A triphala é descrita como uma formação ayurvédica polierbal composta pela mistura em proporções iguais dos pós de três frutos secos: *Terminalia chebula* (haritaki), *Terminalia bellirica* (bibhitaki) e *Embolia officinalis* (amla)⁷⁵. Por fim, a bromelina é uma enzima proteolítica extraída especificamente do caule e do fruto do abacaxi (*Ananas comosus*)⁷⁶.

Entretanto, a literatura disponível sobre o uso de produtos naturais como MIC é limitada e heterogênea, envolvendo diferentes substâncias, modelos experimentais, metodologias e desfechos avaliados. Diante desse cenário, uma revisão de escopo mostra-se apropriada para identificar as evidências disponíveis sobre o uso de produtos naturais como MIC, identificar os principais compostos investigados, seus efeitos antimicrobianos, segurança, bem como verificar se há evidências científicas para seu uso clínico.

Diante das evidências que sustentam o potencial dos complexos de prata Ag-PROB, Ag-FSE e Ag-pABA como materiais de interesse para uso como MIC, bem como do conhecimento na literatura sobre o potencial de produtos naturais nesse contexto, este trabalho foi estruturado em dois capítulos: um estudo experimental avaliando complexos de prata e uma revisão de escopo sobre o emprego de produtos naturais como MIC.

4 CONCLUSÃO

Os complexos de prata(I) Ag-PROB, Ag-FSE e Ag-pABA apresentaram maior atividade antimicrobiana frente a *E. faecalis* e *C. albicans* quando comparados às formulações TAP TC e TAP USP. Entretanto, esses complexos apresentaram maior citotoxicidade em relação às pastas antibióticas.

A revisão de escopo mostrou que produtos naturais podem exibir atividade antimicrobiana relevante e, em diversos casos, perfil favorável de biocompatibilidade, embora os achados sejam heterogêneos e limitados, em sua maioria derivados de estudos *in vitro* e *ex vivo*.

Os resultados experimentais e as evidências disponíveis na literatura indicam que os complexos de prata(I) e os produtos naturais apresentam potencial como alternativas às MIC, embora estudos mais robustos precisem ser realizados para poder indicá-los ou não na clínica. Endodôntica

REFERÊNCIAS*

1. Campello AF, Rodrigues RCV, Brasil SC, Souza TM, Alves FRF, Mdala I et al. Intracanal antibacterial effects of a bioceramic medication compared with calcium hydroxide pastes in different vehicles. *J Endod.* 2025; 51(2): 207-12.
2. Pérez AR, Ricucci D, Vieira GCS, Provenzano JC, Alves FRF, Marceliano-Alves MF et al. Cleaning, shaping, and disinfecting abilities of two instrument systems as evaluated by a correlative micro-computed tomographic and histobacteriologic approach. *J Endod.* 2020; 46(6): 846-57.
3. Hernández SR, Siqueira JF Jr, Voigt DD, Soimu G, Brasil SC, Provenzano JC et al. Bacteriologic conditions of the apical root canal system of teeth with and without posttreatment apical periodontitis: a correlative multianalytical approach. *J Endod.* 2024; 50(2): 154-63.
4. Zou X, Zheng X, Liang Y, Zhang C, Fan B, Liang J et al. Expert consensus on irrigation and intracanal medication in root canal therapy. *Int J Oral Sci.* 2024; 16(1): 23.
5. Diogenes A, Simon S, Law AS. Endodontia regeneradora. In: Berman LH, Hargreaves KM, Rotstein I, editors. *Cohen: caminhos da polpa*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021. p. 465-500.
6. Galler KM, Krastl G, Simon S, Van Gorp G, Meschi N, Vahedi B et al. European Society of Endodontology position statement: revitalization procedures. *Int Endod J.* 2016; 49(8): 717-23.
7. Al-Qudah A, Almomani M, Hassoneh L, Awawdeh L. Outcome of regenerative endodontic procedures in nonvital immature permanent teeth using two intracanal medications: a prospective randomized clinical study. *J Endod.* 2023; 49(7): 776-85.
8. Diogenes A, Ruparel NB. Regenerative endodontic procedures: clinical outcomes. *Dent Clin North Am.* 2017; 61(1): 111-25.
9. Ordinola-Zapata R, Noblett WC, Perez-Ron A, Ye Z, Vera J. Present status and future directions of intracanal medicaments. *Int Endod J.* 2022; 55(Suppl 3): 613-36.
10. Botero T, Chrepa V, Shrestha A, Gibbs J, Hezaimi KA, Law A et al. Web-based survey on regenerative endodontic practices among members of the American Association of Endodontists. *J Endod.* 2024.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Ruparel NB, Teixeira FB, Ferraz CC, Diogenes A. Direct effect of intracanal medicaments on survival of stem cells of the apical papilla. *J Endod.* 2012; 38(10): 1372-5.
12. Rotchanachiranon R, Ruangsawasdi N, Kaewprag J. Human stem cells of apical papilla viability following the removal of triple antibiotic paste in a 3D root canal culture model. *Eur Endod J.* 2025; 10(5): 406-10.
13. Mohammadi Z, Shalavi S, Yazdizadeh M. Antimicrobial activity of calcium hydroxide in endodontics: a review. *Chonnam Med J.* 2012; 48(3): 133-40.
14. Silva L, Nelson-Filho P, Leonardo MR, Rossi MA, Pansani CA. Effect of calcium hydroxide on bacterial endotoxin *in vivo*. *J Endod.* 2002; 28(2): 94-8.
15. Arruda-Vasconcelos R, Louzada LM, Feres M, Tomson PL, Cooper PR, Gomes BPFA et al. Investigation of microbial profile, levels of endotoxin and lipoteichoic acid in teeth with symptomatic irreversible pulpitis: a clinical study. *Int Endod J.* 2021; 54(1): 46-60.
16. Mohammadi Z, Dummer PM. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2011; 44(8): 697-730.
17. Siqueira JF Jr, Antunes HS, Pérez AR, Alves FRF, Rôças IN et al. The apical root canal system of teeth with posttreatment apical periodontitis. *J Endod.* 2020; 46(9): 1195-203.
18. Kim D, Kim E. Antimicrobial effect of calcium hydroxide as an intracanal medicament in root canal treatment: a literature review – part I. *In vitro* studies. *Restor Dent Endod.* 2014; 39(4): 241-52.
19. Momenijavid M, Salimizand H, Korani A, Dianat O, Nouri B et al. Effect of calcium hydroxide on morphology and physicochemical properties of *E. faecalis* biofilm. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 7595.
20. Sunlakawit C, Chaimanakarn C, Srimaneekarn N, Osiri S. Effect of calcium hydroxide as an intracanal medication on dentine fracture resistance: a systematic review and network meta-analysis. *J Endod.* 2024; 50(12): 1714-24.e6.
21. Faria G, Celes MR, De Rossi A, Silva LA, Silva JS, Rossi MA. Evaluation of chlorhexidine toxicity injected in the paw of mice and added to cultured L929 fibroblasts. *J Endod.* 2007; 33(6): 715-22.
22. Wang Y, Fang L, Wang P, Qin L, Jia Y, Cai Y et al. Antibacterial effects of silica nanoparticles loading nano-silver and chlorhexidine in root canals infected by *E. faecalis*. *J Endod.* 2025; 51(1): 54-63.
23. Pereira ACC, Aguiar APS, Barbosa VL, Régis JR, Miyazima EM, Araujo LMP et al. Enhancing antibiotic efficacy in regenerative endodontics by improving biofilm susceptibility. *J Endod.* 2024; 50(7): 962-5.

24. Latham J, Fong H, Jewett A, Johnson JD, Paranjpe A. Disinfection efficacy of current regenerative endodontic protocols in simulated necrotic immature permanent teeth. *J Endod*. 2016; 42(8): 1218-25.
25. Arruda MEF, Neves MAS, Diogenes A, Mdala I, Guilherme BPS, Siqueira JF Jr et al. Infection control in teeth with apical periodontitis using a triple antibiotic solution or calcium hydroxide with chlorhexidine: a randomized clinical trial. *J Endod*. 2018; 44(10): 1474-9.
26. Pereira MS, Rossi MA, Cardoso CR, da Silva JS, Bezerra da Silva LA, Kuga MC et al. Cellular and molecular tissue response to triple antibiotic intracanal dressing. *J Endod*. 2014; 40(4): 499-504.
27. Yadlapati M, Souza LC, Dorn S, Garlet GP, Letra A, Silva RM et al. Deleterious effect of triple antibiotic paste on human periodontal ligament fibroblasts. *Int Endod J*. 2014; 47(8): 769-75.
28. American Association of Endodontists. AAE clinical considerations for a regenerative procedure. Chicago: American Association of Endodontists; 2021.
29. Soares DG, Bordini EAF, Swanson WB, de Souza Costa CA, Bottino MC et al. Platform technologies for regenerative endodontics from multifunctional biomaterials to tooth-on-a-chip strategies. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(8): 4749-79.
30. GLASS Report. Global antimicrobial resistance and use surveillance system report. Geneva: World Health Organization; 2022.
31. Pulingam T, Parumasivam T, Gazzali AM, Sulaiman AM, Chee JY, Lakshmanan M et al. Antimicrobial resistance: prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *Eur J Pharm Sci*. 2022; 170: 106103.
32. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A et al. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *Int Endod J*. 2018; 51(1): 20-5.
33. Liang X, Luan S, Yin Z, He M, He C, Yin L et al. Recent advances in the medical use of silver complexes. *Eur J Med Chem*. 2018; 157: 62-80.
34. Lustri WR, Lazarini SC, Aquaroni NAS, Resende FA, Aleixo NA, Pereira DH et al. A new complex of silver(I) with probenecid. *J Inorg Biochem*. 2023; 243: 112201.
35. Medici S, Peana M, Crisponi G, Nurchi VM, Lachowicz JI, Remelli M et al. Silver coordination compounds: a new horizon in medicine. *Coord Chem Rev*. 2016; 327-328: 349-59.

36. Kaloğlu M, Kaloğlu N, Özdemir İ, Günel S, Özdemir İ et al. Novel benzimidazol- 2-ylidene carbene precursors and their silver(I) complexes. *Bioorg Med Chem*. 2016; 24(16): 3649-56.
37. Lustri WR, Lazarini SC, Lustri BC, Corbi PP, Silva MAC, Nogueira FAR et al. Spectroscopic characterization of a new silver complex with furosemide. *J Mol Struct*. 2017; 1134: 386-94.
38. Aquaroni NAS, Nakahata DH, Lazarini SC, Resende FA, Cândido ALP, da Silva Barud H et al. Silver complex with 4-aminobenzoic acid. *J Inorg Biochem*. 2020; 212: 111247.
39. Bensalah D, Gurbuz N, Özdemir I, Gatri R, Mansour L, Hamdi N et al. Silver-N-heterocyclic carbene complexes. *Bioinorg Chem Appl*. 2023; 2023: 3066299.
40. De Francesco F, Riccio M, Jimi S. Contribution of topical agents such as hyaluronic acid and silver sulfadiazine to wound healing. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(6): 835.
41. Brandt O, Mildner M, Egger AE, Groessl M, Rix U, Posch M et al. Nanoscale silver possesses broad-spectrum antimicrobial activities. *Nanomedicine*. 2012; 8(4): 478-88.
42. Lansdown AB. Silver: antibacterial properties and mechanism of action. *J Wound Care*. 2002; 11(4): 125-30.
43. Kovac J, Kovac D, Slobodnikova L, Kotulova D. *E. faecalis* and *Candida albicans* in dental infections. *Bratisl Lek Listy*. 2013; 114(12): 716-20.
44. Poon VKM, Burd A. In vitro cytotoxicity of silver. *Burns*. 2004; 30(2): 140-7.
45. Ahmed MU, Bennett DJ, Hsieh TC, Doonan BB, Ahmed S, Wu JM et al. Repositioning of drugs using DTome: probenecid. *Int J Mol Med*. 2016; 37(1): 3-10.
46. Cross JL, Ramadan HH, Thomas JG. Impact of furosemide on *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilm architecture. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137(1): 21-6.
47. Sagone AL Jr, Husney RM, Davis WB. Biotransformation of para-aminobenzoic acid and salicylic acid by PMN. *Free Radic Biol Med*. 1993; 14(1): 27-35.
48. Wang R, Zhang J, Cui G, Tian L. Triorganotin complexes of 3-aminobenzoic acid-based Schiff bases. *Main Group Met Chem*. 2022; 45(1): 242-54.
49. Trope M. Regenerative potential of dental pulp. *Pediatr Dent*. 2008; 30: 206-10.
50. Faria G, Rodrigues EM, Coaguila-Llerena H, Gomes-Cornélio AL, Neto Angélico RR, Swerts Pereira MS et al. Influence of vehicle and antibiotic

- formulation on cytotoxicity of triple antibiotic paste. *J Endod*. 2018; 44(12): 1812-6.
51. World Health Organization. International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. Geneva: WHO; 2015.
 52. Spangberg L, Engström B, Langeland K. Biologic effects of dental materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973; 36(6): 856-71.
 53. Moghadam ET, Yazdanian M, Tahmasebi E, Tebyanian H, Ranjbar R, Yazdanian A et al. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry. *Eur J Pharmacol*. 2020; 889: 173665.
 54. Kusuma CS, Manjunath V, Gehlot PM. Neem, Aloe vera, chlorhexidine and calcium hydroxide as intracanal medicaments. *J Clin Diagn Res*. 2018; 12(3): ZC21-5.
 55. Park HB, Dinh Y, Yesares Rubi P, Gibbs JL, Michot B. Chinese propolis and dental pulp stem cell viability. *PeerJ*. 2024; 12: e18742.
 56. Patri G, Lath H, Jena D, Banka A, Bajoria AA. Herbal intracanal medicaments and dentin microhardness. *Cureus*. 2024; 16(6): e63165.
 57. Ferreira S, Grenho L, Fernandes MH, Lima SAC. Curcumin-loaded lipid nanoparticles against *E. faecalis*. *Pharmaceutics*. 2025; 17(1): 108.
 58. Yuanita T, Kunarti S, Zubaidah N. East Java extract propolis as intracanal medicament. *Indian J Dent Res*. 2019; 30(3): 342-6.
 59. Parolia A, Kumar H, Ramamurthy S, Davamani F, Pau A. Chitosan–propolis nanoparticle against *E. faecalis* biofilms. *BMC Oral Health*. 2020; 20(1): 339.
 60. Bazvand L, Aminoazarbian MG, Farhad A, Noormohammadi H, Hasheminia SM, Mobasherizadeh S et al. Antibacterial effect of triantibiotic mixture and natural materials. *Dent Res J*. 2014; 11(4): 469-74.
 61. Saha S, Nair R, Asrani H. Propolis, metronidazole with chlorhexidine, calcium hydroxide and *Curcuma longa*. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9(11): ZC19-ZC21.
 62. Ramachandran VS, Rathakrishnan M, Ravindrran MB, Alagarsamy V. Mangosteen, Triphala, Chitosan, and chlorhexidine on biofilms. *Eur Endod J*. 2022; 7(1): 58-66.
 63. Ramos IF, Biz MT, Paulino N, Scremin A, Della Bona A, Barletta FB et al. Propolis paste formulation as intracanal medication. *J Appl Oral Sci*. 2012; 20(1): 50-56.
 64. Neiva KG, Catalfamo DL, Holliday LS, Wallet SM, Pileggi R. Propolis decreases inflammatory mediators. *Dent Traumatol*. 2014; 30(5): 362-67.

65. Rouhani A, Erfanzadeh M, Jafarzadeh H, Najafi E. Residual triple antibiotic paste and propolis. *Iran Endod J.* 2018; 13(1): 25-29.
66. Reddy JM, Sandhya R. Neem and calcium hydroxide as intracanal medicament. *Plant Cell Biotechnol Mol Biol.* 2020; 21(25-26): 88-95.
67. Bhardwaj A, Srivastava N, Rana V, Adlakha VK, Asthana AK. How efficacious are Neem, Tulsi, Guduchi extracts and chlorhexidine as intracanal disinfectants? A comparative *ex vivo* study. *Ayu.* 2017; 38(1-2): 70-75.
68. Sharma L, Sinha DJ, Puri N, Dhawan A, Prakash P, Sharif N et al. Triphala and *Azadirachta indica* as intracanal medicaments. *J Conserv Dent Endod.* 2024; 27(10): 1004-09.
69. Shakouei Bonab S, Samiei M, Shahmorad Moghanlou A. Curcumin and Aloe vera on pH changes. *Iran Endod J.* 2022; 17(4): 172-78.
70. Vasudeva A, Sinha DJ, Tyagi SP, Singh NN, Garg P, Upadhyay D et al. Disinfection with chlorhexidine gel and herbal medicaments. *Singapore Dent J.* 2017; 38: 39-44.
71. Ghasemi N, Behnezhad M, Asgharzadeh M, Zeinalzadeh E, Kafil HS. Aloe vera antibacterial properties against *E. faecalis* biofilm. *Int J Dent.* 2020; 2020: 8855277.
72. Patil V, Akal N, Biradar S, Ratnakar P, Rairam S, Batta O et al. Mushroom, Aloe vera and *Curcuma longa* as intracanal medicaments. *J Conserv Dent.* 2022; 25(4): 415-19.
73. Eltantawi AR, Abdel-Razik GM, Elhawary YM, Badr AE. *Glycyrrhizin* as intracanal medicament. *J Contemp Dent Pract.* 2024; 25(6): 540-46.
74. Al-Sabawi NA, Al-Naimi AM, Yahya EM. Plant extracts as intracanal medicament. *J Int Oral Health.* 2020; 12(4): 362-69.
75. Selvi MM, Selvabalaji A, Chonat A, Ananthan V, Mani E, Chinnaswamy AD et al. Triphala and calcium hydroxide antimicrobial efficacy. *J Pharm Bioallied Sci.* 2022; 14(Suppl 1): S774-S780.
76. Nikhade P, Agrawal P, Mahapatra J, Suryawanshi T, Bhopatkar J, Umate L et al. Triple antibiotic paste and bromelain paste as intracanal medicament. *Cureus.* 2023; 15(11): e48098.