

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 02/03/2028.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

RAFAEL ARAÚJO DA COSTA WARD

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS
QUÍMICAS UTILIZADAS COMO IRRIGANTES OU COMO MEDICAÇÃO
INTRACANAL NO CONTROLE DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS
PRIMÁRIAS**

RAFAEL ARAÚJO DA COSTA WARD

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E MICROBIOLÓGICA DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS
UTILIZADAS COMO IRRIGANTES OU COMO MEDICAÇÃO INTRACANAL NO
CONTROLE DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS PRIMÁRIAS**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Endodontia. Linha de pesquisa: patogenia, imaginologia e terapias em odontologia.

Orientadora: Profa. Tit. Marcia Carneiro Valera

São José dos Campos

2026

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2026]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Ward, Rafael Araújo da Costa

Avaliação clínica e microbiológica de substâncias químicas utilizadas como irrigantes ou como medicação intracanal no controle das infecções endodônticas primárias / Rafael Araújo da Costa Ward. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.

109 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2026.

Orientadora: Marcia Carneiro Valera.

1. Acetilcisteína. 2. Endotoxinas. 3. Hidróxido de cálcio; . 4. Periodontite apical. 5. Zingiber officinale. I. Valera, Marcia Carneiro, orient. II. Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - UNESP. IV. Universidade Estadual Paulista (UNESP). V. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A pesquisa investiga a N-acetilcisteína como medicação intracanal e o extrato glicólico de gengibre como solução irrigadora no tratamento endodôntico. Ambas apresentam propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antibiofilme, com potencial para otimizar o controle da infecção, neutralizar mediadores inflamatórios e contribuir para protocolos mais eficazes e biocompatíveis.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The research investigates N-acetylcysteine as an intracanal medication and glycolic ginger extract as an irrigating solution in endodontic treatment. Both exhibit antimicrobial, anti-inflammatory, and antibiofilm properties, with the potential to optimize infection control, neutralize inflammatory mediators, and contribute to more effective and biocompatible treatment protocols.

BANCA EXAMINADORA

Marcia Carneiro Valera Garakis (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Cassia Cestari Toia

Faculdade São Leopoldo Mandic

Endodontia

Campinas

Rayana Duarte Khoury

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 02 de março de 2026.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Ana Maria Gouveia da Costa Ward** e **José Ward**, por todo amor, confiança e incessante investimento em meu futuro. Sou eternamente grato pelo constante apoio que, com certeza, continuarão me fornecendo. Amo vocês imensamente.

À minha namorada, **Fernanda Consiglio Figueiredo**, que sempre soube me incentivar a continuar nos meus piores momentos e a comemorar comigo os melhores. Agradeço sempre por tê-la comigo, compartilhando nossas conquistas que, com certeza, temos muitas a alcançar juntos. Você torna tudo mais fácil, leve e confortável. Amo muito você.

Aos meus irmãos, **Fernando** e **Pedro**, minha cunhada **Thielly** e sobrinha **Elisa**, que foram essenciais durante essa longa jornada, me incentivando a todos os momentos e tornando a caminhada mais leve. Obrigado por tudo.

Aos meus sogros, **Figueiredo** e **Patrícia**, que me acolheram com muito cuidado e atenção, sendo grandes colaboradores em tudo que tenho vivido. Agradeço por tanto e sou muito feliz em poder considerá-los como minha família. Obrigado por tudo.

Às minhas avós, **Elizabeth** (in memorian) e **Lili** (in memorian), que com muito carinho cuidaram e oraram por mim desde o início, e hoje continuam me mandando forças e boas energias lá de cima. Amo vocês demais e sinto sua falta todos os dias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora **Márcia Carneiro Valera Garakis**, que me orientou de forma excepcional desde a iniciação científica, no mestrado e, até mesmo, na vida pessoal, me auxiliando em todas as etapas desse processo. Me sinto honrado por todos os ensinamentos e feliz por todo o tempo passado e conhecimento obtido com você. Muito obrigado pelo apoio.

À professora **Rayana Duarte Khoury**, por toda sua simpatia, paciência e profissionalismo em sua profissão que confirmaram meu desejo em seguir a área acadêmica e clínica de Endodontia. Me inspiro em você desde a graduação e continuo durante toda minha caminhada profissional. Muito obrigado.

À professora **Cassia Cestari Toia**, que tive o prazer de conhecer pessoalmente no exame de qualificação e de adquirir conhecimentos fundamentais para meu crescimento acadêmico. Sou grato pelos ensinamentos e por aceitar o convite para fazer parte desse momento tão importante. Obrigado!

À professora **Juliana Campos Junqueira**, por ter sido minha primeira orientadora incrível e a minha porta de entrada para o mundo acadêmico. Sou muito grato por ter sua ajuda durante os 3 primeiros anos de faculdade e por ter me feito desejar ainda mais ser professor.

Aos meus amigos de pós-graduação da Endodontia, em especial os orientados da professora Márcia: **Aline, Beatriz, Camila, Carol, Gustavo, Leila e Letícia**, que passaram por todas as conquistas e os desafios acadêmicos comigo, dividindo as dificuldades e felicidades. Fico feliz por ter feito parte dessa família da endodontia.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Ciência e Tecnologia – ICT UNESP pela colaboração para minha formação profissional e pessoal, sempre me recebendo com muita dedicação e paciência.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) pelo auxílio em pesquisa concedido à professora Marcia Carneiro Valera, através do Processo nº 2022/09805-0, no período de 01/05/2023 a 30/04/2025.

À equipe da Biblioteca pela ajuda na elaboração dessa defesa e durante todo o caminho do curso de Odontologia, que sempre me auxiliavam de forma tranquila e solícita em todos os momentos.

RESUMO

Ward RAC. Avaliação clínica e microbiológica de substâncias químicas utilizadas como irrigantes ou como medicação intracanal no controle das infecções endodônticas primárias [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

A redução de microrganismos e de seus subprodutos no sistema de canais radiculares é essencial para o controle da infecção endodôntica, sendo o preparo biomecânico associado à irrigação e à medicação intracanal a base dos protocolos de desinfecção, apesar de limitações na neutralização completa de biofilmes e subprodutos bacterianos. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar, *in vivo*, o efeito de diferentes estratégias químicas adjuvantes sobre microrganismos, endotoxinas e marcadores inflamatórios em dentes com infecção endodôntica primária, necrose pulpar e periodontite apical, correlacionando os achados microbiológicos com parâmetros clínicos e tomográficos. Dentes unirradiculares com infecção endodôntica primária e lesões periapicais foram submetidos à anamnese, exame clínico e tomografia computadorizada de feixe cônico previamente ao tratamento. Durante as etapas clínicas, amostras do conteúdo dos canais radiculares foram coletadas após a abertura coronária (S1), após o preparo biomecânico (S2) e após período de uso de medicações intracanaís (S3). Foram avaliados grupos experimentais compostos por hidróxido de cálcio associado ao soro fisiológico ($\text{Ca(OH)}_2 + \text{SS}$), clorexidina ($\text{Ca(OH)}_2 + \text{CHX}$) ou N-acetilcisteína ($\text{Ca(OH)}_2 + \text{NAC}$) como medicação intracanal, bem como grupos nos quais o preparo biomecânico foi realizado com diferentes soluções irrigadoras, incluindo hipoclorito de sódio a 1%, clorexidina gel a 2% e extrato glicólico de gengibre a 20%, seguidos da aplicação de medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio. As amostras foram analisadas por métodos moleculares (PCR total e checkerboard DNA–DNA hybridization), cultura microbiológica, quantificação de endotoxinas pelo teste do lisado de amebócitos de *Limulus* e dosagem de ácido lipoteicoico por ELISA. Os resultados demonstraram que a principal redução da carga e da diversidade bacteriana ocorreu após o preparo biomecânico, independentemente das estratégias químicas adjuvantes utilizadas. Observou-se redução significativa dos níveis de endotoxinas após a instrumentação em todos os grupos avaliados, enquanto as medicações intracanaís exerceram efeito complementar, sem diferenças estatisticamente significativas entre as associações de hidróxido de cálcio testadas. De modo semelhante, as diferentes soluções irrigadoras apresentaram desempenho comparável na redução de microrganismos e endotoxinas. Não foi observada correlação direta entre volumetria periapical e demais sinais e sintomas clínicos. De forma geral, as associações de hidróxido de cálcio com N-acetilcisteína e o uso do extrato glicólico de gengibre como solução irrigadora apresentaram desempenho consistente e comparável aos protocolos convencionais, sem significância estatística, reforçando seu potencial como abordagens adjuvantes no controle da infecção endodôntica.

Palavras-chave: Acetilcisteína; Endotoxinas; Hidróxido de cálcio; Periodontite apical; *Zingiber officinale*

ABSTRACT

Ward RAC. *Clinical and Microbiological Evaluation of Chemical Substances Used as Irrigants or as Intracanal Medications in the Control of Primary Endodontic Infections* [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2026.

The reduction of microorganisms and their by-products within the root canal system is essential for the control of endodontic infection, with biomechanical preparation associated with irrigation and intracanal medication forming the basis of disinfection protocols, despite limitations in the complete neutralization of biofilms and bacterial by-products. In this context, the present study aimed to evaluate, *in vivo*, the effect of different adjunctive chemical strategies on microorganisms, endotoxins, and inflammatory markers in teeth with primary endodontic infection, pulp necrosis, and apical periodontitis, correlating microbiological findings with clinical and tomographic parameters. Single-rooted teeth with primary endodontic infection and periapical lesions were subjected to anamnesis, clinical examination, and cone-beam computed tomography prior to treatment. During the clinical procedures, samples of root canal contents were collected after coronal access (S1), after biomechanical preparation (S2), and after a period of intracanal medication use (S3). Experimental groups consisted of calcium hydroxide associated with saline solution (Ca(OH)_2 + SS), chlorhexidine (Ca(OH)_2 + CHX), or N-acetylcysteine (Ca(OH)_2 + NAC) as intracanal medication, as well as groups in which biomechanical preparation was performed using different irrigating solutions, including 1% sodium hypochlorite, 2% chlorhexidine gel, and 20% glycolic ginger extract, followed by the application of calcium hydroxide-based intracanal medication. Samples were analyzed using molecular methods (total PCR and checkerboard DNA–DNA hybridization), microbiological culture, endotoxin quantification by the *Limulus* amoebocyte lysate assay, and lipoteichoic acid measurement by ELISA. The results demonstrated that the main reduction in bacterial load and diversity occurred after biomechanical preparation, regardless of the adjunctive chemical strategies used. A significant reduction in endotoxin levels was observed after instrumentation in all evaluated groups, while intracanal medications exerted a complementary effect, with no statistically significant differences among the tested calcium hydroxide associations. Similarly, the different irrigating solutions showed comparable performance in reducing microorganisms and endotoxins. No direct correlation was observed between periapical volumetry and other clinical signs and symptoms. Overall, the associations of calcium hydroxide with N-acetylcysteine and the use of glycolic ginger extract as an irrigating solution demonstrated consistent and comparable performance to conventional protocols, without statistical significance, reinforcing their potential as adjunctive approaches in the control of endodontic infection.

Keywords: Apical periodontitis; Calcium hydroxide; Endotoxins; acetylcysteine; *Zingiber officinale*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 ARTIGOS	14
2.1 Artigo 1 – Ward, RAC; Barbosa, CGC; Santos, LF; Santos, AC; Guerrero, GG; Valera, MC. Ação da N-acetilcisteína associada ao hidróxido de cálcio sobre bactérias e seus subprodutos em dentes com infecção endodôntica primária e lesão periapical / Effect of N-acetylcysteine combined with calcium hydroxide on bacteria and their by-products in teeth with primary endodontic infection and periapical lesions	14
2.2 Artigo 2 – Ward, RAC; Chung, A; Khoury, RD; Santos, LF; Bento, MT; Cardoso, FGR; Gomes, BPFA; Valera, MC. Avaliação in vivo do <i>Zingiber officinale</i> sobre microrganismos e endotoxinas em dentes com necrose pulpar e periodontite apical / In vivo evaluation of <i>Zingiber officinale</i> on microorganisms and endotoxins in teeth with pulp necrosis and apical periodontitis.....	52
3 CONSIDERAÇÕES GERAIS	86
REFERÊNCIAS	88
ANEXOS	93
APÊNDICES.....	102

1 INTRODUÇÃO

A polpa dentária constitui um tecido conjuntivo especializado, altamente vascularizado e innervado, cuja integridade é essencial para a manutenção da homeostase pulpar e periapical. Quando submetida a estímulos agressivos, como cárie profunda, restaurações defeituosas, fraturas dentárias ou contaminação periodontal, a polpa responde inicialmente por meio de um processo inflamatório reversível ou irreversível, caracterizando a pulpíte, que pode evoluir para necrose pulpar completa (Yu, Abbott, 2018; Sui et al., 2020; Xie et al., 2021). A perda da vitalidade pulpar favorece a colonização microbiana do sistema de canais radiculares, permitindo a progressão da infecção em direção aos tecidos periapicais e culminando no estabelecimento da periodontite apical (Siqueira, Rôças, 2022).

A patogênese da periodontite apical resulta de uma complexa interação entre fatores microbianos e a resposta imunoinflamatória do hospedeiro. A progressão e a severidade da lesão periapical dependem tanto da virulência e organização dos microrganismos quanto da capacidade do sistema imune em modular a resposta inflamatória local (Aveiro et al., 2020; Alves-Silva et al., 2022; Martinho et al., 2021). Estudos demonstram que a infecção endodôntica é tipicamente polimicrobiana, envolvendo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbias, anaeróbias facultativas e, predominantemente, anaeróbias estritas, favorecidas pelo ambiente hipoxêmico e rico em nutrientes do canal radicular com polpa necrosada (Siren et al., 1997; Bordea et al., 2020; Lukic et al., 2020).

Nas infecções endodônticas primárias, observa-se predominância de microrganismos anaeróbios estritos, incluindo espécies fastidiosas de difícil cultivo, como *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* e *Filifactor alocis*, frequentemente associadas em complexos sinérgicos que potencializam sua patogenicidade (Seltzer, Farber, 1994; Gomes et al., 2008). A utilização de métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), permite ampliar significativamente a compreensão da microbiota endodôntica, possibilitando a detecção de DNA bacteriano mesmo em baixas concentrações e superando as limitações dos métodos de cultura convencionais (Siqueira, Rôças, 2003).

Grande parte desses microrganismos anaeróbios são bactérias Gram-negativas, cuja parede celular contém lipopolissacarídeos (LPS), também denominados endotoxinas. O LPS é liberado durante a multiplicação ou morte bacteriana e exerce papel central na patogênese das lesões periapicais, uma vez que não causa dano tecidual direto, mas atua como potente estimulador da resposta imune inata, ativando macrófagos, neutrófilos e fibroblastos (Wang, Stashenko, 1993). Essa ativação resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além de metaloproteinases, culminando em inflamação persistente, dor e reabsorção óssea periapical (Mattison et al., 1987; Matsushita et al., 1999; Martinho et al., 2010).

Além das endotoxinas associadas às bactérias Gram-negativas, microrganismos Gram-positivos também contribuem significativamente para a inflamação periapical por meio de seus fatores de virulência, como o ácido lipoteicóico (LTA), componente da parede celular capaz de ativar a resposta imune do hospedeiro e estimular a produção de mediadores inflamatórios (Costa et al., 2003; Baik et al., 2008; Barbosa-Ribeiro et al., 2016; Gomes et al., 2021). Assim, a persistência de LPS e LTA no sistema de canais radiculares representa um desafio clínico relevante, mesmo após a redução microbiana obtida durante o tratamento endodôntico.

O tratamento endodôntico tem como objetivo principal a eliminação ou redução significativa da microbiota intracanal e de seus subprodutos, criando condições favoráveis para o reparo dos tecidos periapicais. O sucesso terapêutico é avaliado por meio da ausência de sinais e sintomas clínicos, como dor, exsudato ou fístula, associada à regressão ou estabilização radiográfica das lesões periapicais (Prada et al., 2019; Malmberg et al., 2019). Nesse contexto, o preparo biomecânico desempenha papel fundamental na limpeza e desinfecção do sistema de canais radiculares, sendo potencializado pelo uso de soluções irrigadoras. O hipoclorito de sódio é a solução mais amplamente utilizada atualmente, em razão de sua elevada ação antimicrobiana e capacidade de dissolução do tecido pulpar orgânico; entretanto, apresenta limitações relacionadas à citotoxicidade, risco de acidentes por extravasamento e ausência de substantividade (Coaguila-Llerena et al., 2024). A clorexidina, por sua vez, destaca-se pelo amplo espectro antimicrobiana e pela substantividade, proporcionando efeito residual prolongado e dificultando a recolonização bacteriana. Seu mecanismo de ação envolve alterações na

permeabilidade da membrana celular bacteriana, interferindo na adesão microbiana e na formação de biofilmes. No entanto, não apresenta capacidade de dissolver tecido orgânico nem ação efetiva sobre endotoxinas e biofilmes maduros, o que restringe seu uso como irrigante único nos protocolos de desinfecção endodôntica (Boutsioukis, Arias-Moliz, 2022; Weissheimer et al., 2023; Sebbane et al., 2024).

Paralelamente, substâncias naturais têm despertado crescente interesse na Odontologia, especialmente devido à busca por alternativas terapêuticas com menor toxicidade e boa biocompatibilidade. Extratos vegetais, tradicionalmente utilizados na medicina popular, vêm sendo cientificamente investigados quanto às suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes (Valera et al., 2013). Nesse contexto, o *Zingiber officinale*, popularmente conhecido como gengibre, destaca-se por suas múltiplas ações farmacológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, imunomoduladores e antimicrobianos (Afzal et al., 2001; Chrubasik et al., 2005; Ali et al., 2008).

Estudos demonstram que compostos bioativos do gengibre, como gingeróis e shogaóis, apresentam atividade antimicrobiana e antifúngica contra microrganismos relevantes na patogênese das infecções endodônticas, incluindo *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* (Valera et al., 2014; Park et al., 2008). Ensaios *in vitro* evidenciaram ainda sua capacidade de reduzir níveis de endotoxinas bacterianas, sugerindo potencial aplicação clínica como substância auxiliar ao preparo biomecânico (Valera et al., 2015; Valera et al., 2013).

Apesar dos resultados promissores *in vitro*, estudos clínicos *in vivo* avaliando a eficácia do extrato glicólico de gengibre na redução de microrganismos e endotoxinas em canais radiculares ainda são limitados. Assim, considerando a complexidade da microbiota endodôntica, o papel central das endotoxinas na patogênese das lesões periapicais e a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e biocompatíveis, torna-se relevante investigar novas alternativas para o tratamento endodôntico.

Contudo, mesmo após instrumentação adequada com uso de irrigantes com atividade antimicrobiana, microrganismos e endotoxinas podem alojados nos túbulos dentinários e no interior do sistema de canais radiculares, contribuindo para falhas terapêuticas (Leonardo, 2005).

A medicação intracanal é tradicionalmente utilizada como complemento ao preparo biomecânico, com o objetivo de potencializar a ação antimicrobiana, neutralizar endotoxinas e controlar a inflamação periapical. O hidróxido de cálcio é a medicação mais amplamente empregada, devido à sua capacidade de dissociação iônica, elevando o pH do meio e promovendo efeitos antimicrobianos e antiendotóxicos (de Oliveira et al., 2022; Martinho et al., 2023). No entanto, sua eficácia pode ser limitada pela capacidade tampão da dentina e pela resistência de determinadas espécies bacterianas, como *Enterococcus faecalis*, o que justifica a busca por substâncias alternativas ou associações medicamentosas mais eficazes (Ahmad et al., 2022). A clorexidina também tem sido empregada como medicação intracanal, sobretudo na forma de gel, devido à sua ampla atividade antimicrobiana e à sua adsorção à dentina com liberação gradual, podendo ser utilizada isoladamente ou em associação ao hidróxido de cálcio com a proposta de ampliar o espectro antimicrobiano, inclusive frente a microrganismos persistentes como *E. faecalis*. Entretanto, as evidências clínicas ainda são divergentes quanto à sua ação associada (Sharma et al., 2024; Zou et al., 2024).

Na busca por novos compostos químicos capazes de realizar a desinfecção, a N-acetilcisteína (NAC) é um derivado da cisteína amplamente utilizado na prática médica devido às suas propriedades antioxidantes, mucolíticas e desintoxicantes, atuando principalmente como precursor da glutathione intracelular e modulador do equilíbrio redox (Dinicola et al., 2014). No contexto endodôntico, a NAC tem despertado interesse por sua atividade antimicrobiana de amplo espectro, com ação comprovada contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de apresentar efeito antibiofilme ao interferir na adesão bacteriana e na estrutura da matriz extracelular do biofilme (Pinar Karapinar et al., 2016; Hasna et al., 2020). Estudos demonstram que a NAC é capaz de reduzir a viabilidade de microrganismos persistentes, como *Enterococcus faecalis*, frequentemente associados a falhas do tratamento endodôntico, além de exercer efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e da neutralização de espécies reativas de oxigênio (Choi et al., 2018; Tenório et al., 2021). Dessa forma, a associação da NAC a medicações intracanaís convencionais, como o hidróxido de cálcio ou a clorexidina, tem sido proposta como estratégia promissora para potencializar a desinfecção do sistema de canais radiculares e o controle da

inflamação periapical (Souza Calefi et al., 2022).

Dessa forma, os objetivos deste estudo foram identificar os microrganismos presentes em dentes com necrose pulpar e avaliar *in vivo*; avaliar a ação antimicrobiana e antiendotóxica do extrato glicólico de *Zingiber officinale* a 20%, comparativamente ao hipoclorito de sódio a 1% e à clorexidina gel a 2% e; avaliar a ação da N-acetilcisteína (NAC) associada ao hidróxido de cálcio como medicação intracanal na desinfecção do sistema de canais radiculares. Os achados microbiológicos e moleculares foram correlacionados com a presença de endotoxinas, sinais e sintomas clínicos e características das lesões periapicais, visando ampliar a compreensão sobre a eficácia dessas abordagens terapêuticas no controle da infecção endodôntica.

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As infecções endodônticas representam um desafio clínico relevante em Endodontia, sobretudo em razão de sua natureza polimicrobiana e da persistência de subprodutos bacterianos biologicamente ativos, como endotoxinas e componentes da parede celular, mesmo após as etapas convencionais do tratamento (Wong et al., 2021; Neelakantan et al., 2019). Sendo assim, tanto as soluções irrigadoras quanto as medicações intracanaís exercem papel fundamental na redução microbiana e no controle do processo inflamatório periapical, embora limitações importantes ainda sejam observadas quanto à neutralização desses agentes (Gonçalves et al., 2016).

Os achados do primeiro estudo clínico demonstraram que o preparo biomecânico foi o principal responsável pela redução significativa da carga e da diversidade bacteriana, bem como dos níveis de LPS. As associações Ca(OH)_2 + soro fisiológico, Ca(OH)_2 + clorexidina e Ca(OH)_2 + N-acetilcisteína apresentaram desempenho semelhante nos parâmetros microbiológicos, inflamatórios e clínicos avaliados, não sendo observada diferença estatística pela formulação contendo NAC. Ainda assim, a associação do hidróxido de cálcio com a N-acetilcisteína promoveu redução de LPS, sugerindo efeito relevante sobre componentes bacterianos estruturalmente estáveis, mesmo na ausência de diferenças estatísticas significativas.

Em congruência, os resultados do segundo estudo reforçam a importância do preparo biomecânico como etapa determinante no controle da infecção endodôntica. A instrumentação associada às diferentes soluções irrigadoras testadas, sendo o extrato glicólico de gengibre, hipoclorito de sódio e a clorexidina, foi capaz de promover redução significativa de microrganismos e redução de endotoxinas nos canais radiculares. No entanto, assim como observado no primeiro estudo, a utilização da medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio não potencializou de maneira significativa os efeitos antimicrobianos ou a neutralização das endotoxinas após o preparo biomecânico, evidenciando as limitações dessa estratégia frente à complexidade anatômica e da infecção endodôntica.

Ambos os estudos confirmam a persistência de DNA bacteriano e de endotoxinas mesmo após protocolos clínicos considerados eficazes, o que reforça o entendimento de que a eliminação dos agentes etiológicos e de seus subprodutos

ainda não totalmente alcançada. Ademais, a detecção de correlação entre níveis de endotoxinas e o tamanho das lesões periapicais, observada no segundo estudo, destaca o papel dessas moléculas na manutenção da inflamação periapical e na progressão da destruição óssea, ainda que essa relação não tenha sido estatisticamente confirmada no primeiro estudo.

No que se refere aos aspectos clínicos e microbiológicos, apesar da ausência de correlação direta entre volumetria periapical e sinais e sintomas, o grupo contendo NAC apresentou comportamento clínico semelhante ao grupo com soro fisiológico. Isso indica que a N-acetilcisteína, embora não tenha demonstrado diferença estatística significativa, apresenta desempenho favorável, permanecendo como uma alternativa viável à medicação intracanal convencional com hidróxido de cálcio e soro fisiológico, sendo necessária a avaliação de mais estudos na área.

Ainda, os resultados do segundo estudo reforçam a relevância das soluções irrigadoras no controle da infecção endodôntica, evidenciando que o preparo biomecânico associado ao uso do extrato glicólico de gengibre a 20% foi eficaz na redução significativa de microrganismos e na redução de endotoxinas dos canais radiculares. O desempenho do gengibre mostrou-se semelhante ao do hipoclorito de sódio e da clorexidina, o que destaca seu potencial como agente irrigador alternativo, especialmente considerando suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias já descritas na literatura.

Dessa forma, considerando as limitações metodológicas, os achados integrados indicam que tanto a N-acetilcisteína, como medicação intracanal, quanto o extrato glicólico de gengibre, como solução irrigadora, apresentam desempenho favorável ao controle da infecção endodôntica. Entretanto, a ausência de diferenças estatísticas significantes reforça a necessidade de estudos clínicos adicionais, com amostras e acompanhamento mais robustas, utilizando outras análises que superem as limitações do PCR e com uso de TCFC, de forma a definir melhor o papel dessas substâncias como alternativas ou complementares aos protocolos endodônticos tradicionais.

REFERÊNCIAS

Afzal M, Al-Hadidi D, Menon M, Pesek J, Dhimi MS, Singh IP, et al. Ginger: an ethnomedical, chemical and pharmacological review. *Med Chem Res*. 2001;11(6-7):471-82. doi:10.1515/DMDI.2001.18.3-4.159.

Ahmad MZ, Sadaf D, Merdad KA, Almohaimeed A, Onakpoya IJ. Calcium hydroxide as an intracanal medication for postoperative pain during primary root canal therapy: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *J Evid Based Dent Pract*. 2022;22(1):101680. doi:10.1016/j.jebdp.2021.101680.

Ali BH, Blunden G, Tanira MO, Nemmar A. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):409-20. doi:10.1016/j.fct.2007.09.085.

Alves-Silva EG, Arruda-Vasconcelos R, Louzada LM, de Jesus-Soares A, Ferraz CCR, Almeida JFA, et al. The effect of photodynamic therapy on postoperative pain in teeth with primary endodontic infection. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022;37:102700. doi:10.1016/j.pdpdt.2021.102700.

Aveiro E, Chiarelli-Neto VM, de Jesus-Soares A, Zaia AA, Ferraz CCR, Almeida JFA, et al. Efficacy of reciprocating and ultrasonic activation of 6% sodium hypochlorite in the reduction of microbial content and virulence factors in teeth with primary endodontic infection. *Int Endod J*. 2020;53(5):604-18. doi:10.1111/iej.13261.

Baik JE, Ryu YH, Han JY, Im J, Kum KY, Yun CH, et al. Lipoteichoic acid partially contributes to the inflammatory responses to *Enterococcus faecalis*. *J Endod*. 2008;34(8):975-82. doi:10.1016/j.joen.2008.05.005.

Barbosa-Ribeiro M, de Jesus-Soares A, Zaia AA, Ferraz CCR, Almeida JFA, Gomes BPFA. Quantification of lipoteichoic acid contents and cultivable bacteria at the different phases of the endodontic retreatment. *J Endod*. 2016;42(4):552-6. doi:10.1016/j.joen.2016.01.002.

Bordea IR, Hanna R, Chiniforush N, Grădinaru E, Câmpian RS, Sîrbu A, et al. Evaluation of the outcome of various laser therapy applications in root canal disinfection: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;29:101611. doi:10.1016/j.pdpdt.2019.101611.

Boutsoukakis C, Arias-Moliz MT. Present status and future directions – irrigants and irrigation methods. *Int Endod J*. 2022;55 Suppl 3:588-612. doi:10.1111/iej.13739.

Choi YS, Kim C, Moon JH, Lee JY. Removal and killing of multispecies endodontic biofilms by N-acetylcysteine. *Braz J Microbiol*. 2018;49(1):184-8. doi:10.1016/j.bjm.2017.04.003.

Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine*. 2005;12(9):684-701. doi:10.1016/j.phymed.2004.07.009.

Coaguila-Llerena H, Al-Haddad A, Kishen A, Peters OA. Research methods assessing sodium hypochlorite cytotoxicity: a scoping review. *J Endod*. 2024;50(2):197-210. doi:10.1016/j.joen.2023.11.012.

Costa EDJ, de Souza-Filho FJ, Barbosa SV. Tissue reactions to a component of root canal system bacteria: lipoteichoic acid. *Braz Dent J*. 2003;14(2):95-8. doi:10.1590/S0103-64402003000200004.

de Oliveira LD, de Oliveira FE, Hatje BA, Valera MC, Carvalho CAT, Hasna AA. Detoxification of LTA by intracanal medication: analysis by macrophages proinflammatory cytokines production. *Braz Dent J*. 2022;33(6):36-43. doi:10.1590/0103-6440202205195.

Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2942-8.

Gomes BPFA, Francisco PA, Godoi EP, Endo MS, Barbosa-Ribeiro M, Delboni MG, et al. Identification of culturable and nonculturable microorganisms, lipopolysaccharides, and lipoteichoic acids from root canals of teeth with endodontic failure. *J Endod*. 2021;47(7):1075-86. doi:10.1016/j.joen.2021.04.011.

Gomes BPFA, Jacinto RC, Pinheiro ET, Sousa ELR, Zaia AA, Ferraz CCR, et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella intermedia* and *Prevotella nigrescens* in endodontic lesions detected by culture and by PCR. *Oral Microbiol Immunol*. 2005;20(4):211-5. doi:10.1111/j.1399-302X.2005.00214.x.

Gonçalves LS, Rodrigues RCV, Andrade Junior CV, Soares RG, Vettore MV. The effect of sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigant solutions for root canal disinfection: a systematic review of clinical trials. *J Endod*. 2016;42(4):527-32. doi:10.1016/j.joen.2015.12.021.

Hasna AA, Khoury RD, Toia CC, de Andrade FB, Goncalves GB, Ribeiro Camargo CH, et al. In vitro evaluation of the antimicrobial effect of N-acetylcysteine and photodynamic therapy on root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Iran Endod J*. 2020;15(4):236-45. doi:10.22037/IEJ.V15I4.26865.

Leonardo MR, Silva RAB, Assed S, Nelson-Filho P. Importance of bacterial endotoxin (LPS) in endodontics. *J Appl Oral Sci*. 2004;12(2):93-8. doi:10.1590/S1678-77572004000200001.

Lukic D, Karygianni L, Flury M, Attin T, Thurnheer T. Endodontic-like oral biofilms as models for multispecies interactions in endodontic diseases. *Microorganisms*. 2020;8(5):674. doi:10.3390/microorganisms8050674.

Malmberg L, Hägg E, Björkner AE. Endodontic infection control routines among general dental practitioners in Sweden and Norway: a questionnaire survey. *Acta Odontol Scand*. 2019;77(6):434-8. doi:10.1080/00016357.2019.1584330.

Martinho FC, Corazza BJM, Khoury RD, Orozco EIF, Toia CC, Machado FP, et al. Impact of N-acetylcysteine (NAC) and calcium hydroxide intracanal medications in primary endodontic infection: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2023;27(2):817-26. doi:10.1007/s00784-022-04585-9.

Martinho FC, Leite FRM, Arruda-Vasconcelos R, Louzada LM, Darveau RP, Gomes BPFA. Influence of bacterial profiles in cytokine and clinical features of endodontic disease. *J Endod*. 2021;47(8):1265-71. doi:10.1016/j.joen.2021.04.026.

Martinho FC, Chiesa WM, Leite FRM, Cirelli JA, Gomes BPFA. Antigenicity of primary endodontic infection against macrophages by the levels of PGE2 production. *J Endod*. 2011;37(5):602-7. doi:10.1016/j.joen.2011.01.025.

Matsushita K, Motani R, Sakuta T, Nagaoka S, Matsuyama T, Abeyama K, et al. Lipopolysaccharide enhances the production of vascular endothelial growth factor by human pulp cells in culture. *Infect Immun*. 1999;67(4):1633-9. doi:10.1128/IAI.67.4.1633-1639.1999.

Mattison GD, Haddix JE, Kehoe JC, Progulske-Fox A. The effect of *Eikenella corrodens* endotoxin on periapical bone. *J Endod*. 1987;13(12):559-65. doi:10.1016/S0099-2399(87)80005-5.

Neelakantan P, Herrera DR, Pecorari VGA, Gomes BPFA. Endotoxin levels after chemomechanical preparation of root canals with sodium hypochlorite or chlorhexidine: a systematic review of clinical trials and meta-analysis. *Int Endod J*. 2019;52(1):19-27. doi:10.1111/iej.12963.

Park M, Bae J, Lee DS. Antibacterial activity of [10]-gingerol and [12]-gingerol isolated from ginger rhizome against periodontal bacteria. *Phytother Res*. 2008;22(11):1446-9. doi:10.1002/ptr.2473.

Pinar Karapinar S, Ulum YZA, Ozcelik B, Dogan Buzoglu H, Ceyhan D, Balci Peynircioglu B, et al. The effect of N-acetylcysteine and calcium hydroxide on TNF- α and TGF- β 1 in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Arch Oral Biol*. 2016;68:48-54. doi:10.1016/j.archoralbio.2016.03.017.

Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado-Castellano N, Manzano-Saiz A. Influence of microbiology on endodontic failure: literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(3):e364-72. doi:10.4317/medoral.22907.

Sebbane N, Abramovitz I, Kot-Limon N, Steinberg D. Mechanistic insight into the anti-bacterial/anti-biofilm effects of low chlorhexidine concentrations on *Enterococcus faecalis*: an in vitro study. *Microorganisms*. 2024;12(11):2297. doi:10.3390/microorganisms12112297.

Seltzer S, Farber PA. Microbiologic factors in endodontology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(5):522-9. doi:10.1016/0030-4220(94)90178-3.

Sharma L, Sinha DJ, Puri N, Dhawan A, Prakash P, Sharif N. Antimicrobial efficacy of 2% chlorhexidine gel, triphala, and Azadirachta indica as intracanal medicaments against *Enterococcus faecalis*: a randomized clinical trial. *J Conserv Dent Endod.* 2024;27(10):1004-9. doi:10.4103/JCDE.JCDE_435_24.

Siqueira JF Jr, Rôças IN. PCR methodology as a valuable tool for identification of endodontic pathogens. *J Dent.* 2003;31(5):333-9. doi:10.1016/S0300-5712(03)00051-4.

Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: microbiology of endodontic infections. *Int Endod J.* 2022;55 Suppl 3:512-30. doi:10.1111/iej.13677.

Siren EK, Haapasalo MPP, Ranta K, Salmi P, Kerosuo ENJ. Microbiological findings and clinical treatment procedures in endodontic cases selected for microbiological investigation. *Int Endod J.* 1997;30(2):91-5. doi:10.1046/j.1365-2591.1997.00057.x.

Souza Calefi PH, de Azevedo Queiroz IO, Alcalde MP, de Oliveira SHP, Vivan RR, Weckwerth PH, et al. Comparison of the physicochemical properties, antimicrobial action, and cytotoxicity of ambroxol hydrochloride, N-acetylcysteine, and calcium hydroxide pastes. *Eur Endod J.* 2022;7(3):217-22. doi:10.14744/eej.2022.30306.

Sui B, Wu D, Xiang L, Fu Y, Kou X, Shi S. Dental pulp stem cells: from discovery to clinical application. *J Endod.* 2020;46(9 Suppl):S46-55. doi:10.1016/j.joen.2020.06.027.

Tenório MCDS, Graciliano NG, Moura FA, de Oliveira ACM, Goulart MOF. N-acetylcysteine (NAC): impacts on human health. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(6):967. doi:10.3390/antiox10060967.

Valera MC, Cardoso FGR, Maekawa LE, Camargo CHR, Oliveira LD, Oliveira CL, et al. In vitro antimicrobial and anti-endotoxin action of *Zingiber officinale* as auxiliary chemical and medicament combined to calcium hydroxide and chlorhexidine. *Acta Odontol Scand.* 2015;73(7):556-61. doi:10.3109/00016357.2014.949846.

Valera MC, Maekawa LE, Chung A, Cardoso FGR, Oliveira LD, Oliveira CL, et al. The effect of sodium hypochlorite and ginger extract on microorganisms and endotoxins in endodontic treatment of infected root canals. *Gen Dent.* 2014;62(3):25-9.

Valera MC, Maekawa LE, de Oliveira LD, Carvalho CAT, Camargo CHR, Jorge AOC. Effect of *Zingiber officinale* and propolis on microorganisms and endotoxins in root canals. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(1):25-31. doi:10.1590/1678-7757201302129.

Valera MC, Maekawa LE, Oliveira LD, Jorge AOC, Shygei E, Carvalho CAT. In vitro antimicrobial activity of auxiliary chemical substances and natural extracts on

Candida albicans and *Enterococcus faecalis* in root canals. *J Appl Oral Sci.* 2013;21(2):118-23. doi:10.1590/1678-7757201302135.

Wang CY, Stashenko P. Characterization of bone-resorbing activity in human periapical lesions. *J Endod.* 1993;19(3):107-11. doi:10.1016/S0099-2399(06)80503-0.

Weissheimer T, Pinto KP, da Silva EJNL, Hashizume LN, da Rosa RA, Só MVR. Disinfectant effectiveness of chlorhexidine gel compared to sodium hypochlorite: a systematic review with meta-analysis. *Restor Dent Endod.* 2023;48(4):e37. doi:10.5395/rde.2023.48.e37.

Wong J, Manoil D, Näsman P, Belibasakis GN, Neelakantan P. Microbiological aspects of root canal infections and disinfection strategies: an updated review on current knowledge and challenges. *Front Oral Health.* 2021;2:672887. doi:10.3389/froh.2021.672887.

Xie Z, Shen Z, Zhan P, Yang J, Huang Q, Huang S, et al. Functional dental pulp regeneration: basic research and clinical translation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8991. doi:10.3390/ijms22168991.

Yu CY, Abbott PV. Pulp microenvironment and mechanisms of pain arising from the dental pulp: from an endodontic perspective. *Aust Endod J.* 2018;44(2):82-98. doi:10.1111/aej.12257.

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;16:23. doi:10.1038/s41368-024-00280-5.