

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 04/03/2028.



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

GUSTAVO GUIMARÃES GUERRERO

**RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: Implicações Clínicas e
Biológicas no Tratamento Endodôntico**

GUSTAVO GUIMARÃES GUERRERO

**RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: Implicações Clínicas e Biológicas
no Tratamento Endodôntico**

Tese 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 DOUTOR, 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).

Guerrero, Gustavo Guimarães

Radioterapia de cabeça e pescoço: implicações clínicas e biológicas no tratamento endodôntico / Gustavo Guimarães Guerrero. - São José dos Campos : [s.n.], 2026.
134 f. : il.

Tese (doutorado) - 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. Endodontia. 2. Radioterapia. 3. N-acetilcisteína. 4. Células troncos mesenquimais. 5. Biomarcadores. 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 presente pesquisa apresenta impacto potencial relevante ao integrar evidências experimentais, clínicas e celulares para elucidar, de forma abrangente, a interação entre radioterapia de cabeça e pescoço e a biologia da periodontite apical. Ao combinar modelos animais, investigação clínica longitudinal, análise de biomarcadores e estudo envolvendo células-tronco mesenquimais derivadas de lesões periapicais, esta tese amplia a compreensão do comportamento do microambiente periapical em tecidos irradiados, demonstrando que a radiação ionizante pode modular de maneira dose-dependente a resposta inflamatória e a reabsorção óssea, além de alterar a relação fisiológica entre atividade biológica e expressão volumétrica das lesões. Do ponto de vista científico, a identificação dessa dissociação contribui para o refinamento conceitual da patogênese da periodontite apical em contextos sistêmicos modificados. No âmbito clínico, os achados reforçam que o tratamento endodôntico permanece uma alternativa viável e segura para a preservação dentária em pacientes irradiados, oferecendo suporte para condutas conservadoras e potencial redução do risco de complicações severas, como a osteorradionecrose. Paralelamente, a investigação da N-acetilcisteína introduz uma perspectiva inovadora ao propor a modulação do microambiente redox como alvo terapêutico adjuvante, demonstrando propriedades antibiofilme e efeitos biológicos dependentes da concentração sobre células periapicais, com identificação de uma janela terapêutica hormética que equilibra atividade antimicrobiana e potencial osteogênico. Dessa forma, esta tese contribui para a transição de um paradigma estritamente de desinfecção para uma abordagem biologicamente orientada, ao estabelecer bases científicas para o desenvolvimento de protocolos endodônticos personalizados que considerem não apenas a eliminação microbiana, mas também a modulação inflamatória e a preservação do potencial regenerativo tecidual. Em conjunto, os resultados apresentados oferecem fundamentos para a evolução da Endodontia em pacientes oncológicos irradiados, promovendo práticas clínicas mais seguras, previsíveis e alinhadas aos princípios da odontologia contemporânea.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research presents significant potential impact by integrating experimental, clinical, and cellular evidence to comprehensively elucidate the interaction between head and neck radiotherapy and the biology of apical periodontitis. By combining animal models, longitudinal clinical investigation, biomarker analysis, and studies involving mesenchymal stem cells derived from periapical lesions, this thesis expands the understanding of the behavior of the periapical microenvironment in irradiated tissues, demonstrating that ionizing radiation can dose-dependently modulate the inflammatory response and bone resorption, as well as alter the physiological relationship between biological activity and volumetric expression of lesions. From a scientific perspective, the identification of this dissociation contributes to the conceptual refinement of the pathogenesis of apical periodontitis in systemically modified contexts. Clinically, the findings reinforce that endodontic treatment remains a viable and safe alternative for tooth preservation in irradiated patients, supporting conservative management and potentially reducing the risk of severe complications such as osteoradionecrosis. In parallel, the investigation of N-acetylcysteine introduces an innovative perspective by proposing modulation of the redox microenvironment as an adjunctive therapeutic target, demonstrating antibiofilm properties and concentration-dependent biological effects on periapical cells, with identification of a hormetic therapeutic window that balances antimicrobial activity and osteogenic potential. Thus, this thesis contributes to a transition from a strictly disinfection-centered paradigm toward a biologically oriented approach by establishing scientific foundations for the development of personalized endodontic protocols that consider not only microbial elimination but also inflammatory modulation and preservation of tissue regenerative potential. Collectively, the presented findings provide a basis for advancing endodontics in irradiated oncologic patients, promoting safer, more predictable clinical practices aligned with the principles of contemporary dentistry.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Tit. Marcia Carneiro Valera (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Carla Renata Sipert

Universidade de São Paulo (USP)

Faculdade de Odontologia

Campus de São Paulo

Prof. Dra. Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Faculdade de Odontologia

Campus de Piracicaba

Profa. Dra. Rayana Duarte Khoury

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Amjad Abu Hasna

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 04 de março de 2026.

DEDICATÓRIA

No passado, tive três momentos importantes na minha vida em que precisei dedicar o resultado do meu trabalho. O primeiro foi na minha graduação, quando dediquei à minha irmã Paloma, por me apresentar a Odontologia e fazer com que eu me apaixonasse por essa profissão. O segundo momento foi no mestrado, em que dediquei à minha família como um todo, por serem pessoas que nunca me deixaram desistir, mesmo com todas as dificuldades que uma pandemia pode trazer. O terceiro foi na minha especialização, que dediquei ao meu avô, ele havia falecido seis meses antes da minha apresentação de monografia e sempre foi a pessoa que brincava comigo, toda vez que me via, em relação à especialidade que escolhi.

Hoje eu defendo minha tese de doutorado e esse é o título que mais almejei, mesmo antes de saber qual graduação gostaria de fazer. Que loucura pensar como passou rápido e que orgulho sinto de mim mesmo por ter conseguido!

E nesse momento, eu poderia novamente dedicar este trabalho as mesmas pessoas de antes, mas decido colocar o que meu coração está falando mais alto.

Dedico este resultado, então, a todos os pacientes oncológicos que tive o prazer de conhecer durante nesses anos de pós-graduação, pois eles verdadeiramente me ensinaram que, independentemente dos desafios que a vida pode apresentar, devemos sempre seguir em frente e lutar para que o amanhã chegue melhor do que ontem, mas, ao mesmo tempo, viver o hoje e ser grato pelo momento “agora”.

Como pesquisador, me dediquei a entregar a essa população específica resultados concretos e significativos. Espero poder contribuir para que a literatura proporcione segurança no atendimento endodôntico em paciente oncológico e que, no futuro, essa área chegue a um ponto em que tratar esse paciente não seja mais motivo de medo e desconfiança, e sim apenas mais um paciente comum em nossa rotina clínica.

AGRADECIMENTOS

No momento em que parei para escrever meus agradecimentos, veio à minha cabeça a famosa frase que todo mundo já ouviu: “Quem caminha sozinho pode até chegar mais rápido, mas aquele que vai acompanhado, com certeza, vai mais longe”. Sinceramente, eu discordo dessa afirmação, pois acredito que, sozinho, não saímos do lugar e, acompanhados, temos força e impulsionamento para ir mais rápido e para muito mais longe. Por isso, venho aqui agradecer pela força e pelo impulsionamento que essas pessoas me ofereceram.

À minha mãe, **Eliane**, por me ensinar a ser humano, justo e confiante, por demonstrar (mesmo sem intenção) o que é sabedoria para planejar, força para continuar e alegria para comemorar.

Ao meu pai e minha segunda mãe, **Fernando** e **Lorena**, por direcionarem meus sonhos e me ajudarem a conquistar tudo o que tive vontade, sem questionar ou julgar o motivo das minhas escolhas.

Aos meus irmãos, **Paloma**, **Rodrigo** e **Jade**, por comemorarem minhas conquistas como se fossem conquistas de vocês. Cada um, com sua individualidade e visão de mundo, me complementa e faz com que eu seja uma pessoa melhor a cada dia.

Aos meus avós, **Sérgio** (*in memoriam*) e **Aracy**, obrigado pela formação do meu caráter, por orarem e vibrarem pelos meus sonhos e se orgulharem quando os realizo.

Em especial ao meu noivo, **Pedro**, que diariamente deixa minha vida mais engraçada e colorida, que me apoiou e cresceu comigo nesses quase oito anos juntos. Não preciso prometer que acabei de estudar o que queria e que agora não terei mais desafios à frente, pois você, mais do que ninguém, sabe que isso seria uma mentira, e por isso te agradeço mais uma vez por ser meu suporte diário, meu melhor amigo e meu companheiro de vida, que topa todos os meus sonhos.

A todos os outros membros não citados da **minha família**, que verdadeiramente torcem por mim e me incentivam cada vez mais.

A todos os meus amigos pessoais e da pós-graduação, pelo apoio e por me lembrarem que tudo o que conquistei é grandioso e que ainda posso ir mais longe. Em especial, meus amigos e atual grupo de pesquisa: **Aline Santos, Camila Gobbi, Carolina Gagliardi, Leila Paes, Leticia Ferreira, Marina Tibúrcio e Rafael Ward.** Obrigado pela contribuição para que este trabalho fosse concluído. Ele é nosso, e cada um sabe o lugar especial que tem dentro do meu coração (não vou destacar para não me comprometer rs). Sentirei saudades da nossa convivência diária e desejo que nossa amizade perdure por muitos e muitos anos.

À minha orientadora, **Marcia Valera**, expresso minha sincera gratidão por, mais uma vez, confiar em mim e enxergar meu potencial, por não me deixar adiar o doutorado, por me incentivar ao CAPES-PRINT, por direcionar meus pensamentos e abrir meus olhos para o mundo acadêmico. Hoje tenho certeza de que todas as suas contribuições e críticas construtivas foram valiosas. Levarei a senhora como referência e exemplo de ética, responsabilidade e paixão pela endodontia. Muito obrigado!

Aos **professores de Endodontia do ICT UNESP**, que refinaram minha endodontia com pensamento crítico e fundamento teórico, tornaram-se amigos e deixaram a pós-graduação mais leve e divertida todos os dias.

Aos **professores e amigos de pós-graduação da Universidade de Birmingham**, que me receberam e foram minha casa por seis meses durante meu doutorado sanduíche no Reino Unido, em especial o professor **Phillip Thomson**, por me aceitar como orientando e me proporcionar uma das maiores experiências da minha vida profissional.

Um agradecimento superespecial ao **Projeto Onco do ICT UNESP**, que tornou possível a realização deste trabalho e que me transformou como profissional durante meu período contribuindo com vocês. Destaco aqui os professores **Lucio dos Santos e Maximiliano Neisser**, e as professoras **Vitória Carvalho e Marignês Dutra**, pela dedicação e brilhante coordenação do projeto.

Aos **pacientes dos meus estudos clínicos**, pela contribuição com o projeto, pela paciência com o processo e pela confiança em nossa pesquisa. À **Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – Universidade Estadual**

Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, pelo corpo docente, funcionários e estrutura física que contribuíram para a execução desta pesquisa.

À CAPES, pela concessão da bolsa de doutorado (Processo nº 88887.668373/2022-00) e pelo programa CAPES-PRINT (Processo nº 88887.936432/2024-00), que financiou meu período de doutorado sanduíche.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, que concedeu auxílio à pesquisa (Processo nº 2022/09805-0).

A todos que, direta ou indiretamente, me ajudaram na execução deste trabalho.

Muito obrigado!

RESUMO

Guerrero GG. Radioterapia de cabeça e pescoço: implicações clínicas e biológicas no tratamento endodôntico [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2026.

O objetivo desta tese foi avaliar de forma integrada a interação entre radioterapia de cabeça e pescoço e a biologia da periodontite apical, bem como investigar o potencial terapêutico da N-acetilcisteína (NAC) como moduladora do microambiente periapical. Inicialmente, estudos experimentais em modelo animal demonstraram que a radiação ionizante exerce efeitos sistêmicos e locais relevantes, promovendo alterações comportamentais e intensificando, de maneira dose-dependente, a progressão da periodontite apical, com aumento da reabsorção óssea e da resposta inflamatória em tecidos irradiados. Na etapa clínica, uma série de casos e um estudo clínico-laboratorial envolvendo pacientes irradiados e não irradiados avaliaram desfechos microbiológicos, volumétricos e biológicos após o tratamento endodôntico. Os resultados evidenciaram que a desinfecção intracanal promoveu redução significativa das lesões periapicais mesmo em ambiente irradiado, embora com maior persistência de microrganismos resistentes e particularidades técnicas associadas ao tratamento. A análise de biomarcadores revelou que, diferentemente de pacientes sistemicamente saudáveis, indivíduos irradiados apresentaram dissociação entre a atividade biológica e a expressão volumétrica das lesões, sugerindo que a radioterapia altera a relação fisiológica entre inflamação, remodelação óssea e reparo periapical. Paralelamente, uma revisão integrativa consolidou a NAC como um agente multifuncional com propriedades antibiofilme e antioxidantes, destacando seu potencial translacional em Endodontia. Complementarmente, um estudo in vitro avaliou os efeitos da NAC sobre células-tronco mesenquimais derivadas de lesões periapicais, demonstrando um padrão de resposta hormético dependente da concentração, no qual níveis intermediários favoreceram a diferenciação osteogênica, enquanto concentrações elevadas comprometeram a atividade metabólica e o potencial regenerativo celular. Em conjunto, os achados indicam que, embora a radioterapia imponha alterações biológicas significativas ao microambiente periapical, o tratamento endodôntico permanece eficaz para a preservação dentária, desde que consideradas as particularidades do tecido irradiado. Adicionalmente, a modulação do ambiente redox por meio da NAC emerge como estratégia terapêutica promissora, capaz de conciliar controle antimicrobiano e preservação do potencial regenerativo periapical. Dessa forma, esta tese contribui para a compreensão mecanística e clínica da Endodontia em pacientes irradiados e estabelece bases científicas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais seguras nessa população.

Palavras-chave: endodontia; radioterapia; n-acetilcisteína; células-tronco mesenquimais; biomarcadores; periodontite apical.

ABSTRACT

Guerrero GG. Head and neck radiotherapy: clinical and biological implications for endodontic treatment [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (UNESP), Institute of Science and Technology; 2026.

The aim of this thesis was to comprehensively evaluate the interaction between head and neck radiotherapy and the biology of apical periodontitis, as well as to investigate the therapeutic potential of N-acetylcysteine (NAC) as a modulator of the periapical microenvironment. Initially, experimental studies using an animal model demonstrated that ionizing radiation exerts relevant systemic and local effects, promoting behavioral alterations and intensifying, in a dose-dependent manner, the progression of apical periodontitis, with increased bone resorption and inflammatory response in irradiated tissues. In the clinical phase, a case series and a clinical-laboratory study involving irradiated and non-irradiated patients evaluated microbiological, volumetric, and biological outcomes following endodontic treatment. The results showed that intracanal disinfection significantly reduced periapical lesions even in an irradiated environment, although with greater persistence of resistant microorganisms and technical particularities associated with treatment. Biomarker analysis revealed that, unlike systemically healthy patients, irradiated individuals exhibited a dissociation between biological activity and volumetric expression of lesions, suggesting that radiotherapy alters the physiological relationship among inflammation, bone remodeling, and periapical repair. In parallel, an integrative review consolidated NAC as a multifunctional agent with antibiofilm and antioxidant properties, highlighting its translational potential in endodontics. Complementarily, an in vitro study evaluated the effects of NAC on mesenchymal stem cells derived from periapical lesions, demonstrating a concentration-dependent hormetic response pattern, in which intermediate levels favored osteogenic differentiation, whereas higher concentrations impaired metabolic activity and cellular regenerative potential. Collectively, the findings indicate that although radiotherapy imposes significant biological alterations on the periapical microenvironment, endodontic treatment remains effective for tooth preservation when the specific characteristics of irradiated tissues are considered. Additionally, modulation of the redox environment through NAC emerges as a promising therapeutic strategy capable of balancing antimicrobial control with preservation of periapical regenerative potential. Thus, this thesis contributes to the mechanistic and clinical understanding of endodontics in irradiated patients and establishes a scientific basis for the development of safer therapeutic approaches in this population.

Keywords: endodontics; radiotherapy; n-acetylcysteine; mesenchymal stem cells; biomarkers; apical periodontitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 ARTIGO(S).....	15
2.1 Artigo – Guerrero GG, Minhoto GB, Tibúrcio-Machado CDS, Pinto IAR, Federico CA, Valera MC. Efeitos colaterais de diferentes doses de radioterapia de cabeça e pescoço no comportamento de ratos wistar /<i>Side effects of different head and neck radiotherapy doses on wistar rat's behavior</i>.....	15
2.2 Artigo – Guerrero GG, Minhoto GB, Tibúrcio-Machado CDS, Khoury RD, Lima CO, Silva EJNL, Federico CA, Valera MC. INFLUÊNCIA DAS DOSES DE RADIOTERAPIA NA REGIÃO DA CABEÇA E PESCOÇO NA PROGRESSÃO DA PERIODONTITE APICAL: Um estudo baseado em animais / <i>INFLUENCE OF HEAD AND NECK RADIOTHERAPY DOSES ON APICAL PERIODONTITIS PROGRESSION: An animal-based study</i>*	29
2.3 Artigo – Guerrero GG, Valera MC. IMPACTO DA RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO NO SUCESSO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO: Série de casos / <i>Impact of Head and Neck Radiotherapy on the Success of Endodontic Treatment: A Case Series</i>	53
2.4 Artigo – Guerrero GG, Valera MC. CORRELAÇÃO DE BIOMARCADORES E VOLUME DA PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES IRRADIADOS VERSUS NÃO IRRADIADOS / CORRELATION OF BIOMARKERS AND APICAL PERIODONTITIS VOLUME IN IRRADIATED VERSUS NON-IRRADIATED PATIENTS*	74
2.5 Artigo – Guerrero GG, Valera MC. USO DA N-ACETILCISTEÍNA EM ENDODONTIA: Revisão Integrativa Sistematizada / <i>USE OF N-ACETYLCYSTEINE IN ENDODONTICS: Systematized Integrative Review</i>*. 89	89

2.6 Artigo – Guerrero GG, Tomson PL, Virdee SS, Grant MM, Wiench M, Valera MC. Potencial Regenerativo da N-Acetilcisteína em Células-Tronco Mesenquimais Derivadas de Lesões Periapicais: Um Estudo In Vitro / <i>Regenerative Potential of N-Acetylcysteine on Periapical Lesion-Derived Mesenchymal Stem Cell: An In Vitro Study*</i>	111
3 CONSIDERAÇÕES GERAIS	127
REFERÊNCIAS	129
ANEXO	132

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas de cabeça e pescoço representam um importante problema de saúde pública mundial, associadas a elevada morbidade e impacto funcional significativo. A radioterapia, isoladamente ou em associação à cirurgia e à quimioterapia, constitui um dos principais pilares terapêuticos para o controle locorregional dessas neoplasias (Epstein et al., 2012; Jham, Freire, 2006; Vissink et al., 2003). Embora os avanços tecnológicos tenham permitido maior precisão na entrega da dose e redução de danos aos tecidos adjacentes, a radiação ionizante inevitavelmente promove alterações estruturais e biológicas nos tecidos irradiados, incluindo mucosa oral, glândulas salivares, osso alveolar e estruturas dentárias (Maret et al., 2024; Vera-Llonch et al., 2006).

Na cavidade oral, a redução do fluxo salivar, as alterações qualitativas da saliva, o aumento do risco de cárie de radiação, as mudanças na composição da dentina e do esmalte e a hipovascularização óssea estabelecem um ambiente biologicamente modificado (Mercadante et al., 2017; Rogers et al., 2007; Lu et al., 2019). Essas alterações aumentam a suscetibilidade à infecção e comprometem os mecanismos naturais de defesa e reparo tecidual (Castro et al., 2025), tornando intervenções odontológicas em pacientes irradiados procedimentos de maior complexidade e risco (Weissheimer et al., 2022; Ribeiro et al., 2023).

Nesse contexto, a Endodontia assume papel estratégico, uma vez que a preservação dentária por meio do tratamento endodôntico torna-se preferível diante do risco aumentado de complicações associadas à exodontia em osso irradiado, especialmente a osteorradionecrose (Castagnola et al., 2020; Seto et al., 1985; Beumer et al., 1983; Saito et al., 2022). Entretanto, apesar da relevância clínica dessa abordagem conservadora, ainda há escassez de evidências integradas que esclareçam como o ambiente irradiado influencia a progressão da periodontite apical e a resposta ao tratamento endodôntico. Alterações na vascularização, na celularidade e na dinâmica inflamatória podem modificar o processo de reparo ósseo e interferir na previsibilidade dos desfechos clínicos (Barbosa-Ribeiro et al., 2021; Guerrero et al., 2026), mas a literatura permanece limitada quanto à correlação entre alterações biológicas locais, expressão volumétrica das lesões e evolução clínica em

pacientes irradiados.

Paralelamente, a compreensão contemporânea da patogênese das lesões periapicais reconhece o microambiente periapical como um sistema biologicamente ativo, no qual células inflamatórias, células-tronco mesenquimais residentes e mediadores redox interagem dinamicamente (Milojevic et al., 2024; Virdee et al., 2022). O equilíbrio entre infecção persistente, estresse oxidativo e potencial regenerativo é determinante para a resolução ou cronificação da lesão (Gomes et al., 2021). Todavia, ainda são escassos os estudos que investigam como a radiação ionizante interfere nesse equilíbrio biológico, particularmente no que se refere à modulação do estado redox e à capacidade osteogênica de células residentes.

A modulação do ambiente redox emerge, portanto, como eixo central nessa discussão. Espécies reativas de oxigênio exercem papel dual na homeostase tecidual: em níveis fisiológicos, atuam como mediadores essenciais de sinalização celular e diferenciação osteogênica; em excesso, promovem dano oxidativo e disfunção celular (Checa, Aran, 2020; Sánchez-De-Diego et al., 2019). Considerando que a radioterapia intensifica a geração de radicais livres (Sonis, 2002; Marwah et al., 2016), torna-se pertinente investigar estratégias capazes de modular esse microambiente sem comprometer a viabilidade e o potencial regenerativo das células periapicais (Hussein, Kishen, 2022).

Nesse cenário, a N-acetilcisteína destaca-se por suas propriedades antioxidantes e antibiofilme, demonstrando potencial para interferir na estrutura e na viabilidade de biofilmes endodônticos (Cacciatore et al., 2010; Choi et al., 2018). Entretanto, a definição de uma faixa terapêutica que concilie eficácia antimicrobiana com preservação da viabilidade celular e do potencial osteogênico ainda representa lacuna científica relevante (Pawar et al., 2021; Jariyamana et al., 2021). A ausência de dados específicos sobre sua atuação em células derivadas de lesões periapicais, especialmente em contexto de estresse oxidativo aumentado, limita a translação clínica segura dessa molécula.

Diante dessas lacunas, a presente tese foi desenvolvida com o objetivo de integrar evidências experimentais, clínicas e celulares para compreender de forma abrangente o comportamento da periodontite apical em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e investigar o potencial da N-acetilcisteína como agente modulador do microambiente periapical.

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

De maneira abrangente, os estudos apresentados demonstram a complexa interação entre a radioterapia (RT) de cabeça e pescoço e a endodontia, avançando desde a observação clínica e microbiológica até a investigação de novos protocolos terapêuticos. O conjunto dos estudos permitiu compreender que, embora a radiação ionizante promova alterações biológicas significativas no microambiente periapical, o tratamento endodôntico permanece uma intervenção viável, segura e eficaz para a preservação dentária em pacientes oncológicos.

Inicialmente, nos estudos em animais, demonstraram que a RT de cabeça e pescoço exerce efeitos biológicos sistêmicos e locais relevantes, influenciando tanto o comportamento geral dos indivíduos quanto a dinâmica da doença periapical. A progressão da periodontite apical em tecidos irradiados ocorre de forma dose-dependente, com aumento significativo da extensão da reabsorção óssea e da intensidade inflamatória em doses mais elevadas. Em conjunto, esses achados experimentais indicam que a radiação ionizante não apenas compromete o estado sistêmico do indivíduo, mas também modifica o microambiente periapical, favorecendo uma resposta inflamatória exacerbada e potencialmente menos previsível, estabelecendo bases para a compreensão das particularidades clínicas observadas em pacientes submetidos à RT.

Os achados clínicos demonstraram que a desinfecção do sistema de canais radiculares em pacientes irradiados enfrenta desafios particulares, como a persistência de microrganismos com alto potencial patogênico e alterações morfológicas que dificultam a patência apical. Contudo, o sucesso terapêutico, evidenciado pela redução volumétrica das lesões periapicais em 80% dos casos, reafirma que o controle da infecção intraradicular é o determinante primário para o reparo ósseo, mesmo em tecidos com metabolismo alterado pela radiação.

A investigação dos biomarcadores revelou uma importante dissociação biológica no grupo irradiado: ao contrário de pacientes sistemicamente saudáveis, nos quais o volume da lesão correlaciona-se de forma previsível com marcadores de remodelação óssea (como a osteocalcina), os pacientes submetidos à radioterapia apresentam um perfil inflamatório e de degradação da matriz (MMP-13)

que não reflete diretamente a extensão estrutural da periodontite apical. Essa constatação sugere que o acompanhamento clínico desses pacientes deve ser criterioso, uma vez que os parâmetros radiográficos convencionais podem não espelhar fielmente a atividade biológica subjacente.

Diante das limitações das medicações intracanaais tradicionais em ambientes de alto estresse oxidativo, a N-acetilcisteína (NAC) foi explorada como uma alternativa promissora. A revisão integrativa consolidou o papel multifuncional da NAC, destacando sua capacidade de desorganização de biofilmes e modulação da resposta imune. Subsequentemente, o estudo experimental com células-tronco mesenquimais derivadas de lesões periapicais (PL-MSCs) estabeleceu parâmetros de segurança fundamentais, identificando uma janela terapêutica hormética. Observou-se que concentrações intermediárias de NAC favorecem a diferenciação osteogênica, enquanto doses excessivas podem comprometer a viabilidade celular.

Sendo assim, a partir dos resultados desta tese conclui-se que são necessários protocolos endodônticos personalizados para pacientes irradiados, que priorizem não apenas a eliminação microbiana, mas também a modulação do microambiente redox e que a utilização da N-acetilcisteína emerge como uma estratégia inovadora e biologicamente plausível, capaz de conciliar a desinfecção necessária com o estímulo ao potencial regenerativo inerente aos tecidos periapicais, abrindo novas perspectivas para a endodontia regenerativa e clínica.

REFERÊNCIAS

- Barbosa-Ribeiro M, Arruda-Vasconcelos R, Louzada LM, dos Santos DG, Andreote FD, Gomes BPFA. Microbiological analysis of endodontically treated teeth with apical periodontitis before and after endodontic retreatment. *Clin Oral Investig*. 2021;25(4):2017–27. doi: 10.1007/S00784-020-03510-2.
- Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg*. 1983;6(1):581–6. doi: 10.1002/hed.2890060107.
- Cacciatore I, Cornacchia C, Pinnen F, Mollica A, Di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules*. 2010;15(3):1242–64. doi: 10.3390/MOLECULES15031242,.
- Castagnola R, Minciocchi I, Rupe C, Marigo L, Grande NM, Contaldo M, et al. The Outcome of Primary Root Canal Treatment in Postirradiated Patients: A Case Series. *J Endod*. 2020;46(4):551–6. doi: 10.1016/j.joen.2019.12.005.
- Castro VT, Di Carvalho Melo L, Silvestre-Barbosa Y, Ferreira EB, Reis PED, Almeida FT, et al. Imaging-based maxillomandibular changes after head and neck radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2025;126(5). doi: 10.1016/j.jormas.2025.102432.
- Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res*. 2020;13:1057–73. doi: 10.2147/JIR.S275595.
- Choi YS, Kim C, Moon JH, Lee JY. Removal and killing of multispecies endodontic biofilms by N-acetylcysteine. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2018;49(1):184–8. doi: 10.1016/j.bjm.2017.04.003.
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(6):400–22. doi: 10.3322/caac.21157.
- 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.
- Guerrero GG, Minhoto GB, Tibúrcio-Machado C dos S, Khoury RD, Lima CO, Silva EJNL, et al. Influence of head and neck radiotherapy doses on apical periodontitis progression: An animal-based study. *Arch Oral Biol*. 2026;181. doi: 10.1016/j.archoralbio.2025.106422.
- Hussein H, Kishen A. Local Immunomodulatory Effects of Intracanal Medications in Apical Periodontitis. *J Endod*. 2022;48(4):430–56. doi: 10.1016/j.joen.2022.01.003.

- Jariyamana N, Chuveera P, Dewi A, Leelapornpisid W, Ittichaicharoen J, Chattipakorn S, et al. Effects of N-acetyl cysteine on mitochondrial ROS, mitochondrial dynamics, and inflammation on lipopolysaccharide-treated human apical papilla cells. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):3919–28. doi: 10.1007/S00784-020-03721-7.
- Jham BC, Freire ARDS. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(5):704–8. doi: 10.1016/S1808-8694(15)31029-6.
- Lu H, Zhao Q, Guo J, Zeng B, Yu X, Yu D, et al. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiat Oncol*. 2019;14(1). doi: 10.1186/s13014-019-1208-1.
- Maret D, Palmier NR, Guignes P, Betancourt S, Teulières MC, Vigarios E, et al. Consequences of hyposalivation in relation to cancer treatment and early management of radiation-induced caries: case reports. *Br Dent J*. 2024;237(9):705–9. doi: 10.1038/s41415-024-7894-6.
- Marwah A, Iqbal Z, Zafaryab M, Verma M, Rizvi MMA, Gupta S. Profiling of Pro-Inflammatory Cytokines in Radiation Induced Oral Mucositis (RIOM) among Indian patients. *Braz J Oral Sci*. 2016;15(4):280–6. doi: 10.20396/bjos.v15i4.8650040.
- Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2017;66:64–74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.031.
- Milojevic N, Lazic EK, Lukic L, Puresevic D, Mirkovic M, Jakovljevic A. Inflammatory mediators' essence in apical periodontitis. *Eur Oral Res*. 2024;58(3):160–8. doi: 10.26650/eor.20241423117.
- Pawar M, Pawar V, Thete SG, Dutta SD, Sadan PP, Maria R, et al. Enhancement of Odontoblastic Differentiation of Stem Cells from Exfoliated Deciduous Tooth Using N-acetylcysteine—An In Vitro Study. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2021;22(8):882–9. doi: 10.5005/jp-journals-10024-3140.
- Ribeiro TE, Novais VR, Estrela C, Santana MLL, Rossi-Fedele G, de Almeida Decurcio D. Does radiotherapy treatment alter the pulp condition in patients with head and neck cancer? A systematic review. *Braz Oral Res*. 2023;37. doi: 10.1590/1807-3107bor-2023.vol37.0079.
- Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on “quality of life” in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol*. 2007;43(9):843–68. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.02.006.
- Saito I, Hasegawa T, Kawashita Y, Kato S, Yamada S ichi, Kojima Y, et al. Association between dental extraction after radiotherapy and osteoradionecrosis: A multi-centre retrospective study. *Oral Dis*. 2022;28(4):1181–7. doi: 10.1111/odi.13826.

Sánchez-De-Diego C, Antonio Valer J, Pimenta-Lopes C, Luis Rosa J, Ventura F. Interplay between BMPs and Reactive Oxygen Species in Cell Signaling and Pathology. *Biomolecules* 2019, Vol 9, Page 534. 2019;9(10):534. doi: 10.3390/biom9100534.

Seto BG, Beumer J, Kagawa T, Klokkevold P, Wolinsky L. Analysis of endodontic therapy in patients irradiated for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(5):540–5. doi: 10.1016/0030-4220(85)90245-2.

Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):380–9. doi: 10.1177/154411130201300502.

Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006;106(2):329–36. doi: 10.1002/cncr.21622.

Virdee SS, Bashir N, Camilleri J, Cooper PR, Tomson PL. Exploiting Dentine Matrix Proteins in Cell-Free Approaches for Periradicular Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022;28(4):707–32. doi: 10.1089/ten.teb.2021.0074.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.* 2003;14(3):199–212. doi: 10.1177/154411130301400305,.

Weissheimer T, Bruna Barcelos S, Pradebon MC, de Figueiredo JAP, Martins MD, Marcus Vinicius Reis S. Head and neck radiotherapy effects on the dental pulp vitality and response to sensitivity tests: A systematic review with meta-analysis. *Int Endod J.* 2022;55(6):563–78. doi: 10.1111/iej.13726.