

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 27/02/2027.



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

CAMILA GOBBI DE CARVALHO BARBOSA

**O EFEITO DA N-ACETILCISTEÍNA COMO MEDICAÇÃO INTRACANAL
SOBRE CITOCINAS INFLAMATÓRIAS, MEDIADORES LIPÍDICOS E
MARCADORES ÓSSEOS EM DENTES COM INFECÇÃO ENDODÔNTICA
PRIMÁRIA**

CAMILA GOBBI DE CARVALHO BARBOSA

**O EFEITO DA N-ACETILCISTEÍNA COMO MEDICAÇÃO INTRACANAL SOBRE
CITOCINAS INFLAMATÓRIAS, MEDIADORES LIPÍDICOS E MARCADORES
ÓSSEOS EM DENTES COM INFECÇÃO ENDODÔNTICA PRIMÁRIA**

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 MESTRA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

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

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Carneiro Valera

São José dos Campos

2025

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2025]. 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).

Barbosa, Camila Gobbi de Carvalho

O efeito da N-Acetilcisteína como medicação intracanal sobre citocinas inflamatórias, mediadores lipídicos e marcadores ósseos em dentes com infecção endodôntica primária / Camila Gobbi de Carvalho Barbosa. - São José dos Campos : [s.n.], 2025.

86 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, 2025.

Orientadora: Marcia Carneiro Valera.

1. Acetilcisteína. 2. Enterococcus faecalis. 3. Hidróxido de cálcio. 4. Ligante RANK. 5. Via de sinalização Wnt. 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

O estudo oferece uma avaliação crítica e inovadora sobre o uso de N-acetilcisteína (NAC) como medicação intracanal, comparando-a com os tratamentos convencionais para infecção endodôntica primária. A pesquisa contribuirá para um avanço nas terapias endodônticas, oferecendo uma alternativa terapêutica mais eficaz na redução da inflamação e controle da infecção, com potenciais efeitos sobre a cicatrização óssea e redução de lesões periapicais.

Além disso, poderá expandir o conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos na inflamação e na regeneração óssea pós-tratamento endodôntico, resultando na identificação de novas terapias e na melhoria dos protocolos clínicos atuais.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The study offers a critical and innovative evaluation of the use of N-acetylcysteine (NAC) as an intracanal medication, comparing it with conventional treatments for primary endodontic infection. The research will contribute to an advance in endodontic therapies, offering a more effective therapeutic alternative for reducing inflammation and controlling infection, with potential effects on bone healing and reducing periapical lesions.

In addition, it could expand knowledge about the molecular mechanisms involved in inflammation and bone regeneration after endodontic treatment, resulting in the identification of new therapies and the improvement of current clinical protocols.

BANCA EXAMINADORA

Professora Titular Marcia Carneiro Valera Garakis (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Professora Doutora Rayana Duarte Khoury

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Professora Doutora Maria Tereza Pedrosa de Albuquerque

Universidade Federal da Bahia

Faculdade de Odontologia

Campus Bahia

São José dos Campos, 27 de fevereiro de 2025.

Dedicatória

Aos meus pais e tudo o que sempre fizeram por mim.

Agradecimentos

Aos meus pais,

"Quanta sorte tenho eu, por ter algo que faz a despedida ser tão difícil." Não há palavras suficientes para expressar minha gratidão por tudo o que vocês fizeram e ainda fazem por mim. Os ensinamentos e amor que sempre recebi foram fundamentais para minha formação, tanto pessoal quanto profissional. Por cada sacrifício, por cada palavra de encorajamento e por cada gesto de amor, meu mais sincero agradecimento. Espero um dia retribuir, ao menos em parte, tudo o que fizeram por mim. Amo vocês profundamente!

Às minhas tias Celeste e Magda e ao meu tio Henrique,

Por serem exemplos pessoais e profissionais, por estarem ao meu lado independentemente de onde for minha morada. Vocês são extremamente especiais e importantes para mim!

À minha avó Jessy,

Pela fé e por todas as orações que, mesmo vindas de longe, foram muito bem ouvidas e atendidas.

Ao apartamento 55 e seus integrantes (Ana, Ítalo e Luís),

Sem vocês essa jornada não seria a mesma, obrigada pela amizade, companheirismo e por dividirem a mesma batalha. Vocês foram família e espero que nesse sucesso seja tão brilhante quanto sonhamos juntos. Amo vocês!

Aos meus amigos da pós,

Vocês mais do que ninguém entendem tudo isso! Obrigada Beatriz, Leticia e Rafael por terem sido "o alívio cômico" em muitos momentos, vocês são incríveis e muito queridos por mim! Obrigada Aline por dividir toda essa trajetória comigo, aprendi muito com você! Obrigada Carolina G, Gustavo G, Paulinha, Maryane, Gustavo A., Patrícia, Felipe e Jayná por tornarem as rotinas de laboratório e clínica descontraídas! Obrigada também a Leila, Carolina e Mariana por todo apoio!

Aos professores Amjad e Cláudio,

Vocês são exemplos a serem seguidos. Agradeço imensamente por todo aprendizado e pela oportunidade que me deram de integrar o time de alunos de pós-graduação.

Ao professor Alexandre,

Pela paciência e disponibilidade em todos os momentos e por ter nos ajudado no desenvolvimento do hidrogel.

À professora Rayana,

Por sua generosidade em aceitar compor minha banca duas vezes e por me ensinar não apenas sobre Endodontia, mas também sobre a importância de ser uma profissional comprometida e apaixonada pelo que faz. Você me inspira a buscar a excelência.

Aos professores Cláudio e Tereza,

Vocês foram o início desse sonho. Obrigada por acreditarem mais em mim do que eu mesma! Essa conquista também é de vocês.

Às professoras Flávia Cardoso e Tereza Pedrosa,

Por aceitarem compor minha banca no EGG e defesa, respectivamente. Suas considerações foram essenciais para o enriquecimento da pesquisa e sou muito grata por isso.

E por último, mas não menos importante, os meus mais sinceros agradecimentos a professora titular Marcia Carneiro Valera,

Primeiramente por ter me dado a oportunidade de ingressar no programa de pós-graduação e acreditar no meu potencial, sem nem me conhecer pessoalmente. Sua orientação foi fundamental para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal. A forma como a senhora conduz seu trabalho me inspira a seguir em frente, buscando a excelência e a ética que você sempre demonstrou. Mais do que uma orientadora a senhora foi uma mentora que me fez enxergar a ciência com olhar crítico, a buscar sempre qualidade no que faço e a acreditar no meu potencial

mesmo nos momentos mais difíceis. Admiro sua dedicação incansável ao conhecimento, sua paixão pela pesquisa e pelo ensino, isso me inspira a seguir esse caminho com responsabilidade e dedicação. Por tudo isso, agradeço. Tenho imenso orgulho de ter sido sua orientanda e levarei seus ensinamentos comigo por toda a minha vida profissional e pessoal.

Deixo aqui também meus sinceros agradecimentos institucionais a UNESP e seus funcionários, a CAPES pela bolsa concedida no início do meu mestrado e a FAPESP pelo financiamento da pesquisa e pela bolsa concedida no segundo ano de mestrado.

“Quando surge uma oportunidade para mudar sua vida, esteja pronta para fazer o que for preciso”

RESUMO

Barbosa CGC. O efeito da N-Acetilcisteína como medicação intracanal sobre citocinas inflamatórias, mediadores lipídicos e marcadores ósseos em dentes com infecção endodôntica primária [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2025.

A terapia endodôntica baseia-se no controle da infecção e inflamação com base na limpeza e modelagem dos canais e colocação de medicação intracanal. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a ação da medicação intracanal N-acetilcisteína (NAC) sobre os marcadores ósseos em pacientes com infecção endodôntica primária.

Artigo 1: Neste estudo foi desenvolvida uma metodologia para estabilização do pH da NAC para que ela pudesse ser associada ao Ca(OH)_2 e utilizada na pesquisa clínica, e outra metodologia para confecção do hidrogel da NAC que apresenta essa medicação em sua forma pura para inserção intracanal com consistência. Para avaliar a eficácia dessas novas medicações, foi realizado um estudo in vitro utilizando biofilmes de *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*, testando as seguintes medicações: Ca(OH)_2 + soro, Ca(OH)_2 + CHX, Ca(OH)_2 + NAC e NAC na forma de hidrogel. A viabilidade das células microbianas foi analisada, e os dados obtidos foram submetidos à análise estatística. Os resultados indicaram que todas as medicações foram eficazes na redução das populações de *E. faecalis* e *E. coli*, demonstrando o potencial da NAC. **Artigo 2:** Avaliou os níveis de marcadores ósseos (RANKL, osteoprotegerina (OPG), esclerostina (SOST), proteína Dickkopf1 (DKK1), osteocalcina (OC) e fator de crescimento de fibroblastos – 23 (FGF-23)) na região periapical, antes (SF1) e após 14 dias (SF2) do uso de medicações intracanal de Ca(OH)_2 + solução salina; NAC + CHX e NAC + Ca(OH)_2 , através da coleta do fluido intersticial. A quantificação dos marcadores ósseos foi realizada por teste multiplex, e os dados foram submetidos aos testes estatísticos que revelaram que diferença entre SF1 e SF2 foi significativa apenas nos níveis de OC no grupo Ca(OH)_2 + soro e DKK-1 no grupo NAC + Ca(OH)_2 . O grupo Ca(OH)_2 + CHX. O grupo Ca(OH)_2 + CHX ainda não foi analisado.

Palavras-chave: Acetilcisteína; Citocinas; Endodontia; Periodontite apical.

ABSTRACT

Barbosa CGC. *The effect of N-Acetylcysteine as an intracanal medication on inflammatory cytokines, lipid mediators and bone markers in teeth with primary endodontic infection [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2024.*

Endodontic therapy is based on controlling infection and inflammation by cleaning and shaping the canals and placing intracanal medication. Therefore, the aim of this study was to evaluate the action of the intracanal medication N-acetylcysteine (NAC) on bone markers in patients with primary endodontic infection. **Article 1:** In this study, a methodology was developed for stabilizing the pH of NAC so that it could be associated with $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and used in clinical research, and another methodology for making NAC hydrogels that present this medication in its pure form for consistent intracanal insertion. To assess the effectiveness of these new medications, an *in vitro* study was carried out using Enterococcus faecalis and Escherichia coli biofilms, testing the following medications: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + saline, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + CHX, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + NAC and NAC in hydrogel form. The viability of the microbial cells was analyzed, and the data obtained was subjected to statistical analysis. The results indicated that all the medications were effective in reducing the populations of E. faecalis and E. coli, demonstrating the potential of NAC. **Article 2:** Evaluated the levels of bone markers (RANKL, osteoprotegerin (OPG), sclerostin (SOST), Dickkopf1 protein (DKK1), osteocalcin (OC) and fibroblast growth factor-23 (FGF-23)) in the periapical region, before (SF1) and 14 days after (SF2) the use of $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + saline intracanal medications; NAC + CHX and NAC + $\text{Ca}(\text{OH})_2$, by collecting the interstitial fluid. Bone markers were quantified using a multiplex test, and the data was submitted to statistical tests which revealed that the difference between SF1 and SF2 was significant only in the levels of OC in the $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + saline group and DKK-1 in the NAC + $\text{Ca}(\text{OH})_2$ group. The $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + CHX group. The $\text{Ca}(\text{OH})_2$ + CHX group has not yet been analyzed.

Keywords: Acetylcysteine; Cytokines; Endodontics; Periapical Periodontitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 ARTIGOS	19
2.1 Artigo – Barbosa CGC, Santos AC, Fiamini BK, Gagliardi CF, Carvalho LS, Siqueira L, Khoury RD, Valera MC. Hidrogel de N-acetilcisteína: Um novo método de utilização como medicação intracanal / <i>N-acetylcysteine hydrogel: A new method of use as intracanal medication</i>.....	19
2.2 Artigo – Barbosa CGC, Santos AC, Fiamini BK, Santos LF, Ward RAC, Valera MC. Avaliação comparativa dos efeitos das medicações intracanal a base de Ca(OH)₂ e NAC na expressão de marcadores ósseos / <i>Comparative evaluation of the effects of intracanal medications using Ca(OH)₂ and NAC on the expression of bone markers</i>	41
3 CONSIDERAÇÕES GERAIS	69
REFERÊNCIAS.....	71
ANEXO.....	77

1 INTRODUÇÃO

O órgão dentário é composto de tecidos mineralizados representados pelo esmalte, dentina e cimento, e em seu interior encontra-se a polpa dentária, um tecido conjuntivo frouxo o qual apresenta inervação, vasos sanguíneos e linfáticos que, além de ter função formadora de tecido, atua como defensora contra agentes patógenos (Sedgley, Silva, Fouad, 2021).

A presença de tecido cariado, fraturas e/ou infiltração marginal de restaurações antigas, leva a desmineralização dos tecidos duros tendo como consequência o processo inflamatório (Yu, Abbott, 2007; Sedgley, Silva, Fouad, 2021).

Diferentemente de outros tecidos conjuntivos, a polpa quando inflamada resulta na vasodilatação com conseqüente aumento de pressão no interior do tecido e compressão das fibras nervosas gerando dor. Por estar confinada entre paredes rígidas de dentina, a circulação sanguínea e o retorno venoso ficam comprometidos na região periapical, resultando na dificuldade de defesa no interior do sistema de canais radiculares (SDR) (Leonardi et al., 2011; Sedgley, Silva, Fouad, 2021). Caso a resposta pulpar seja ineficaz ao combate dos microrganismos, ocorre a necrose deste tecido com conseqüente repercussão nos tecidos perirradiculares culminando com o desenvolvimento da lesão periapical (Saraf et al., 2014).

Lesão perirradicular ou lesão periapical é uma resposta inflamatória caracterizada pela reabsorção óssea (Cavalla et al., 2021), com liberação de citocinas pró inflamatórias e anti-inflamatórias. O desequilíbrio entre citocinas pode influenciar no desenvolvimento das lesões (Neto, 2016), que podem ser ocasionadas pelo dano direto ou indireto dos microrganismos aos tecidos. O dano direto é caracterizado pela destruição de células pelas próprias bactérias e suas toxinas, e o dano indireto, através da resposta inflamatória do organismo representando o dano mais significativo

(Bergenholtz, 1990).

A identificação dos biomarcadores inflamatórios contribui para a compreensão do desenvolvimento das lesões periapicais e consecutivo diagnóstico e plano de tratamento (Braz-Silva et al., 2019). Citocinas são compostos necessários para que haja a resposta inflamatória, influenciam na proliferação e diferenciação das células imunológicas e regulam a atividade de outras citocinas. As citocinas pró inflamatórias (Th1) são caracterizadas pela progressão da lesão periapical, enquanto as citocinas anti-inflamatórias (Th2) são responsáveis pelo processo de cura. Dentre as pró inflamatórias podemos citar as interleucinas (IL) 1 beta, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF) (Zhang, An, 2007) sintetizados por macrófagos que estimulam a produção de neutrófilos, linfócitos e mais macrófagos, contribuindo também para o processo de remodelação óssea (Zhou, Li, Pathak, 2019).

O processo de remodelação óssea ocorre pelo equilíbrio entre osteoblastos (células formadoras de osso) e osteoclastos (células de reabsorção óssea); além de citocinas locais produzidas por células imunológicas e ósseas. Quando há presença de inflamação nos tecidos, ocorre o desequilíbrio entre essas células e a possibilidade de haver destruição óssea é maior (Li, Ling, Jiang, 2021), uma vez que IL-1 beta, assim como as células TNF alfa e IL-6, estimulam a reabsorção ligando-se em receptores de células osteoclásticas (Mundy, 1991).

Os osteoblastos regulam a formação de osteoclastos mediante das células do conjunto TNF, o qual compõe RANK, RANK-L e osteoprotegerina (OPG). A sinalização RANK-L/ RANK é responsável pela diferenciação e ação das células osteoclásticas, assim como sua sobrevivência na remodelação óssea. Por outro lado, a OPG tem como função proteger o osso da reabsorção, agindo como competidor direto do RANKL impedindo-o de se ligar ao RANK (Hofbauer, Heufelder, 2001; Bezerra et al., 2005; Boyce, Xing, 2008). Dessa forma, a massa óssea é determinada pela concentração de RANKL e OPG no osso (Boyce, Xing, 2008).

O RANKL é um fator necessário em lesões ósseas independentemente do

processo inflamatório, uma vez que a maioria das citocinas pró inflamatórias, como IL-1 beta, IL-6 e TNF alfa, parecem agir indiretamente facilitando sua expressão (Spelling, 2008). Portanto, na presença de inflamação essas citocinas aumentam a expressão RANKL em osteoblastos, osteócitos e em outras células como fibroblastos e linfócitos, favorecendo dessa forma o processo de reabsorção óssea promovido pelos osteoclastos (Roskamp, Vaz, 2006).

Em contrapartida, os osteoblastos compõem a via de sinalização Wingless (Wnt), a qual os estimula para a formação de osso, fazendo-se necessária para o desenvolvimento esquelético, remodelação óssea e homeostase óssea adulta (Kramer et al., 2010; Barbosa, 2018; Dias, 2022). A ativação dessa via estimula uma cascata intracelular regulada por b-catenina através de ligantes, receptores e transdução intracelular. Wnt liga-se ao receptor Frizzled (Fz) e co-receptor LRP5/6 para formar um complexo para recrutar mediadores (Gordon, Nusse, 2006). Dentre os antagonistas dessa via pode-se citar a esclerostina, uma glicoproteína secretada principalmente por osteócitos (De Maré, D'Haese, Verhulst, 2020) e a proteína Dickkopf1 (DKK1), cuja função de ambos é ligar-se aos receptores e impedir a sinalização Wnt (Cruciat, Niehrs, 2013).

Além dos fatores internos, fatores extra esqueléticos derivados do osso denominados osteocinas fazem parte de um sistema endócrino importante que também tem atuação em outros órgãos para equilíbrio homeostático. Integram a osteocalcina (OC) e fator de crescimento de fibroblastos – 23 (FGF 23), sendo que ambos possuem ação antiapoptóticas e podem dar suporte para o funcionamento normal da homeostase vascular, vasodilatação e função endotelial (Millar, Anderson, O'Sullivan, 2019).

Osteoblastos e osteócitos, quando maduros, secretam a osteocalcina localizada na matriz óssea e com alta afinidade para hidroxapatita. Na presença de descarboxilação em momentos de baixo pH, é secretada na circulação e se liga ao seu receptor Gpcr6a presente na membrana plasmática de diversas células (Oury,

2011) sendo uma das suas funções fazer a ligação do cálcio à matriz óssea (Razzaque, 2011). Já o fator de crescimento fibroblástico 23 (FBF 23), faz parte do importante sistema endócrino ósseo e age controlando os níveis de cálcio, vitamina D e fósforo, regulando o equilíbrio iônico, além de aumentar a concentração celular em locais de reparo (Oliveira, Moysés, 2010).

Apesar do processo inflamatório ser uma resposta celular de proteção, quando ocorre de forma exacerbada, promove danos teciduais e proliferação de células anti-inflamatórias também com participação de mediadores lipídicos, moléculas orgânicas as quais recrutam neutrófilos e contribuem na vasodilatação; assim como auxilia na resposta anti-inflamatória durante o processo de resolução do quadro inflamatório, diminuindo as células concentradas na região da lesão periapical (Pereira et al., 2021). Dentre esses mediadores podemos citar a Resolvina, regulador de fagócitos (Li et al., 2020), e Maresina, metabólito importante com ações anti-inflamatórias em diversas células imunes (Chiang et al., 2022).

Dessa forma, a terapia endodôntica tem como um dos principais objetivos a eliminação de microrganismos presentes no SCR, utilizando substâncias químicas e medicamentos intracanaís, que favoreçam o processo de cicatrização periapical (Peters, Peters, Basrani, 2021).

As substâncias químicas auxiliares utilizadas durante a terapia endodôntica atuam sobre microrganismos presentes no interior dos canais radiculares, irá remover tecido infectado por meio da remoção de tecido infectado aderido na parede dos canais na etapa de ampliação e modelagem, criando espaço propício para a ação das substâncias químicas em toda a extensão do canal, e conseqüente preenchimento de medicação intracanal, para subsequente obturação. (Peters, Peters, Basrani, 2021).

A medicação intracanal tem como objetivo restringir o crescimento das bactérias que possam sobreviver após a limpeza e modelagem dos canais, atuando na manutenção da desinfecção, criando uma barreira física (Albuquerque-Souza et al., 2020). É importante ressaltar que o medicamento intracanal deve possuir, dentre

outras características, propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e que seja biocompatível aos tecidos periapicais (Abdulrab et al., 2022).

O hidróxido de cálcio $[Ca(OH)_2]$ é considerado o principal medicamento intracanal de rotina devido as suas características anti-inflamatórias, antimicrobianas, indutor de mineralização e biocompatibilidade aos tecidos periapicais (Siqueira Júnior, Lopes, 1999; Ahmad et al., 2022). Além disso, estimula a formação de tecido duro a partir da dissociação de seus compostos sendo eficiente na paralização da formação de exsudato inflamatório (Tavares et al., 2012). Outro ponto a ser considerado, é a utilização do $Ca(OH)_2$ em associação com diferentes veículos, propiciando um maior espectro de ação em bactérias Gram + e Gram -, podendo variar o tempo do medicamento (Pedano et al., 2020).

A clorexidina (CHX) é utilizada na terapia endodôntica como substância química auxiliar (Ferraz et al., 2001) e como medicação intracanal (Gomes et al., 2006), sendo que sua principal propriedade é a ação antimicrobiana (Almeida, Duque, Marion, 2014) atuando sobre microrganismos Gram + e Gram -, leveduras e fungos (Karpíński, Szkaradkiewicz, 2015). Além disso, a CHX é incorporada para aumentar a ação antibacteriana dos medicamentos tradicionalmente utilizados no interior do canal em casos de infecções persistentes e retratamentos endodônticos (Stuart et al., 2006; Cook, Nandakumar, Fouad, 2007).

Recentemente a N-acetilcisteína (NAC) tem recebido atenção devido as suas propriedades biológicas e farmacológicas, inclusive como medicação intracanal. É uma cisteína, precursora do glutathiona (GSH), utilizada convencionalmente por suas características mucolíticas ou em casos de deficiência de GSH, porém, outra aplicabilidade é em reações inflamatórias atuando na inibição da expressão de citocinas pró inflamatórias (Pei et al., 2018). Estudos in vitro já comprovaram a sua efetividade em biofilmes polimicrobianos endodônticos (Moon et al., 2016; Choi et al., 2018), quando associada a outro antimicrobiano (Dinicola et al., 2014), no controle do *Enterococcus faecalis* (Quah et al., 2012) e *Streptococcus mutans* (Bhasin et al.,

2019).

Dessa forma, a NAC pode ser uma opção para ser utilizada como MIC devido suas propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e potencial antioxidante (Abdulrab et al., 2017; Tenório et al., 2021), reduzindo os níveis de TNF alfa, IL-1 beta e IL-6 através da diminuição da atividade do fator NK-KB (Tenório et al., 2021) e aumentando a expressão de mediadores lipídicos como as resolvinas E1 e D2 os quais irão atuar a favor da resolução do processo inflamatório (Corazza et al., 2020).

Uma vez que ainda não existe uma medicação ideal para ser utilizada na terapia endodôntica que alie propriedades antimicrobianas, ação sobre biofilme e ação intraradicular anti-inflamatória, esse estudo avaliará in vivo a ação da medicação intracanal N-acetilcisteína sobre os mediadores inflamatórios e lipídicos, assim como sua influência sobre citocinas e marcadores do metabolismo ósseo em dentes com infecção endodôntica primária e presença de lesão periapical.

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento endodôntico tem como fundamento eliminar fontes de infecção para que assim ocorra a resolução do quadro de periodontite apical (Nair, 2004). Todavia, o sistema imunológico também é fundamental na cicatrização do tecido periapical, bem como na patogênese da periodontite apical. A resistência bacteriana em canais radiculares complica o tratamento endodôntico, exigindo estratégias que associem modulação da resposta imunológica com terapia antimicrobiana (Hussein, Kishen, 2022).

O artigo exposto anteriormente traz a NAC como MIC devido suas propriedades antimicrobianas (Moon et al., 2016; Choi et al., 2018; Martinho et al., 2022; Khoury et al., 2024; Abu Hasna et al., 2025), mas diferentemente dos outros artigos presentes na literatura nosso grupo de pesquisa estudou duas novas possibilidades de MICs: a NAC associada ao Ca(OH)_2 , com pH estabilizado (Pedre et al., 2021) em neutro e sua forma pura incorporada ao hidrogel de alginato que é inerte, fazendo com que as propriedades da NAC não fossem potencializadas nem prejudicadas.

Os resultados foram promissores uma vez que todas as medicações foram capazes de reduzir o biofilme de *E. faecalis* e *E. coli*. Um resultado significativo foi o hidrogel não apresentando diferença estatística entre o grupo Ca(OH)_2 + soro em nenhum dos microrganismos, medicação que é consagrada na literatura. Outro resultado relevante foi o grupo de MIC NAC + CHX que apresentou a redução de biofilme mais significativa em termos percentuais, embora na presença de *E. faecalis* não tenha apresentado diferença estatística entre os outros grupos de MICs com exceção do grupo Ca(OH)_2 + NAC, na presença de *E. coli* apresentou percentual de redução maior juntamente com Ca(OH)_2 + CHX, associação também consagrada na literatura. O grupo de Ca(OH)_2 + NAC, não reduziu o biofilme bacteriano da mesma forma que as outras medicações, portanto mais estudos precisam ser realizados para

entender essa associação e compreender se ambas medicações são sinérgicas. Um ponto que é válido ressaltar é que as MICs preparadas em seus pHs naturais tiveram desempenho melhor.

Embora nosso grupo de pesquisa já tenha publicado alguns artigos comprovando a eficácia dessa medicação em biofilmes (Martinho et al., 2022; Khoury et al., 2024; Au Hasna et al., 2025), nenhum deles abordou como a NAC pode ser associada ao Ca(OH)_2 de forma estabilizada e nem como sua forma pura poderia ser introduzida no canal radicular. Esse artigo traz essa nova abordagem, fazendo com que seja possível novas investigações in vitro para melhorar compreensão dessas MICs, e também seus possíveis efeitos no processo de resolução inflamatório periapical, uma vez que a associação da NAC com Ca(OH)_2 está sendo aplicada em estudo clínico com a metodologia de preparo descrita nesse artigo.

REFERÊNCIAS

Abdulrab S, Halboub E, Barnkggei I, Al-Hebshi N. N-Acetylcysteine as a Candidate Therapeutic for Recurrent Aphthous and Aphthous-Like Ulcers. *Dent. Hypotheses*. 2017; 8 (10): 17-22. doi: 10.4103/2155-8213.202028

Abdulrab S, Mostafa N, Al-Maweri SA, Abada H, Halboub E, Alhadainy HA. Antibacterial and anti-inflammatory efficacy of N-acetyl cysteine in endodontic treatment: a scoping review. *BMC Oral Health*. 2022; 22(1): 398. doi: 10.1186/s12903-022-02458-x. PMID: 36096839; PMCID: PMC9469528.

Abu Hasna A, Theodoro AL, Pereira LM, Ramos LP, Campos TMB, Ala Rachi M, Al-Nahalwi T, de Oliveira LD, Carvalho CAT. Antimicrobial Action, Genotoxicity, and Morphological Analysis of Three Calcium Silicate-Based Cements. *BioMed research international*, 2022, 2155226. doi: 10.1155/2022/2155226

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

Albuquerque-Souza E, Schulte F, Chen T, Hardt M, Hasturk H, Dyke TEV, Holzhaus M, Kantarci A. Maresin-1 and Resolvin E1 Promote Regenerative Properties of Periodontal Ligament Stem Cells Under Inflammatory Conditions. *Front. Immunol*. 2020; 11: 1-15.

Almeida AP, Duque TM, Marion JJC. The use of chlorhexidine in endodontics. *UNINGÁ Ver*. 2014; 20(2): 68-73.

Barbosa AD. Perfil de expressão dos genes SOST, LRP5, DKK1, WNT2, WNT16 e BMP2 da via Wnt de sinalização em pacientes osteoporóticos em uso de bisfosfonatos [dissertation]. Recife: Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco; 2018. 107 p.

Bergenholtz G. Pathogenic Mechanisms in Pulpal Disease. *JOE*. 1990; 16(2): 98-101. doi:10.1016/S0099-2399(06)81571-2

Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RMR. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. *Braz J Med Biol Res.* 2005; 38(2): 161-70. doi:10.1590/s0100-879x2005000200004

Bhasin P, Sharma M, Bindal D, Tomar D, Sarin A, Sharma N. An In Vitro Evaluation of Antimicrobial Effects of Three Different Root Canal Irrigating Solutions against *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus mutans*. *J Contemp Dent Pract.* 2019; 20(2): 221–225. PMID: 31058639

Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008; 473(2): 139-46. doi:10.1016/j.abb.2008.03.018

Braz-Silva PH, Bergamini ML, Mardegan AP, De Rosa CS, Hasseus B, Jonasson P. Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. *Acta Odontol. Scand.* 2019; 77(3): 173-80. doi:10.1080/00016357.2018.1521005

Cavalla F, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Determinants of Periodontal/Periapical Lesion Stability and Progression. *J. Dent. Res.* 2021; 100(1): 29–36. doi:10.1177/0022034520952341

Chiang N, Sakuma M, Rodriguez AR, Spur BW, Irimia D, Serhan CN. Resolvin T-series reduce neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2022;139(8): 1222-33. doi:10.1182/blood.2021013422

Choi YS, Kim C., Moon JH, & Lee JY. Removal and killing of multispecies endodontic biofilms by N-acetylcysteine. *Braz. J. Microbiol.* 2018; 49(1):184–188. doi:10.1016/j.bjm.2017.04.003

Cook J, Nandakumar R, Fouad AF. Molecular- and culture-based comparison of the effects of antimicrobial agents on bacterial survival in infected dentinal tubules. *J Endod.* 2007; 33(6): 690-2. doi:10.1016/j.joen.2007.01.022

Corazza BJM, Martinho FC, Khoury RD, Toia CC, Orozco EIF, Prado RF, Machado FP, Valera MC. Clinical influence of calcium hydroxide and N-acetylcysteine on the levels of resolvins E1 and D2 in apical periodontitis. *Int. Endod. J.* 2021; 54: 61-73. doi:10.1111/iej.13403

Cruciat CM, Niehrs C. Secreted and Transmembrane Wnt Inhibitors and Activators.

Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013; 5(3): 1-26. doi:10.1101/cshperspect.a015081

De Maré A, D'Haese PC, Verhulst A. The role of sclerostin in bone and ectopic calcification. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3199. doi:10.3390/ijms21093199

Dias NRM. O papel da via wnt canônica na perda óssea periodontal: uma revisão sistemática [undergraduate thesis]. Fortaleza: Faculdade de Farmácia Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2022. 35 p.

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): 2942–48. PMID: 25339490

Ferraz CCR, Gomes BPFA, Zaia AA, Teixeira FB, SouzaFilho FJ. In vitro assessment of the antimicrobial action and mechanical ability of chlorhexidine gel as an endodontic irrigant. J Endod. 2001; 27: 452-5.

Gomes BPFA, Vianna ME, Senna NT, Zaia AA, Ferraz CCR, Souza-Filho FJ. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of calcium hydroxide combined with chlorhexidine gel used as intracanal medicament. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102: 544-50. doi:10.1016/j.tripleo.2006.04.010

Gordon MD, Nusse R. Wnt Signaling: Multiple Pathways, Multiple Receptors, and Multiple Transcription Factors. JBC. 2006; 281(32): 22429-33. doi:10.1074/jbc.R600015200

Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J Mol Med. 2001; 79: 243–53. doi:10.1007/s001090100226

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

Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine--pharmaco-biological activity and application. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(7):1321-1326. PMID: 25912596

Khoury RD, Abu Hasna A, Gagliardi CF, Marinho RMM, Carvalho CAT, Bresciani E, Valera MC. Antimicrobial and anti-endotoxin activity of N-acetylcysteine, calcium hydroxide and their combination against *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* and

lipopolysaccharides. PeerJ. 2024;12:e18331. doi:10.7717/peerj.18331

Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, Feng JQ, Bonewald LF, Kneissel M. Osteocyte Wnt/ β -Catenin Signaling Is Required for Normal Bone Homeostasis. *Mol Cell Biol*. 2010; 30(12): 3071-85.

Leonardi DP, Giovanini AF, Almeida S, Schramm CA, Baratto-Filho F. Alterações pulpares e periapicais. *RSBO*. 2011; 8(4):47-61.

Li QF, Hao H, Tu WS, Guo N, Zhou XY. Maresins: anti-inflammatory pro-resolving mediators with therapeutic potential. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(13): 7442-53. doi:10.26355/eurrev_202007_21913

Li Y, Ling J, Jiang Q. Inflammasomes in Alveolar Bone Loss. *Front Immunol*. 2021; 12: 1-28. doi:10.3389/fimmu.2021.691013

Martinho FC, Corazza BJM, Khoury RD, Orozco EIF, Toia CC, Machado FP, Valera MC. Impact of N-acetylcysteine (NAC) and calcium hydroxide intracanal medications in primary endodontic infection: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2022; 27(2): 817-26. doi:10.1007/s00784-022-04585-9

Millar SA, Anderson SI, O'Sullivan SE. Osteokines and the vasculature: a review of the in vitro effects of osteocalcin, fibroblast growth factor-23 and lipocalin-2. *PeerJ*. 2019; 7: 1-22. doi: 10.7717/peerj.7139

Moon JH, Choi YS, Lee HW, Heo JS, Chang SW, Lee JY. Antibacterial effects of N-acetylcysteine against endodontic pathogens. *J. Microbiol*. 2016; 54(4): 322–9. doi:10.1007/s12275-016-5534-9

Mundy GR. Inflammatory mediators and the destruction of bone. *J Periodont Res*. 1991; 26: 213-17. doi:10.1111/j.1600-0765.1991.tb01647.x

Neto ND. Comparação entre a expressão de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e manifestações clínicas e tomográficas em lesões perirradiculares [dissertation]. Rio de Janeiro: Universidade Estácio de Sá; 2016. 100 p.

Oliveira RB, Moysés RMA. FGF-23: estado da arte. *J Bras Nefrol*. 2010; 32(3): 323-31. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000300015>

Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE, Hermo L, Suarez S, Roth BL, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell*. 2011; 144(5): 796-809. doi:10.1016/j.cell.2011.02.004

Pedano MS, Li X, Yoshihara K, Landuyt KV, Van Meerbeek B. Cytotoxicity and Bioactivity of Dental Pulp-Capping Agents towards Human Tooth-Pulp Cells: A Systematic Review of In-Vitro Studies and Meta-Analysis of Randomized and Controlled Clinical Trials. *Materials (Basel)*. 2020; 13(12): 2670. doi:10.3390/ma13122670

Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther*. 2021;228:107916. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107916

Pei Y, Liu H, Yang Y, Yang Y, Jiao Y, Tay FR, Chen J. Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 2835787. doi:10.1155/2018/2835787

Pereira DC, Braga DO, Swenson LB, Silva MLS, Frota MVM, Zoccal KF. Network dos mediadores lipídicos com doenças autoimunes: uma revisão de literatura.

Recima21. 2021; 2(4): 1-22. <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i4.238>

Peters OA, Peters CI, Basrani B. Limpeza e Modelagem do Sistema de Canais Radiculares. In: Berman LH, Hargreaves KM. *Cohen- Caminhos da Polpa*. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A.; 2021. p. 232-98.

Quah SY, Wu S, Lui JN, Sum CP, Tan KS. N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of *Enterococcus faecalis*. *J Endod*. 2012; 38(1): 81-85. doi:10.1016/j.joen.2011.10.004

Razzaque MS. Osteocalcin: a pivotal mediator or an innocent bystander in energy metabolism?. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 42–5. doi:10.1093/ndt/gfq721

Roskamp L, Vaz RS, Lima JHC. Fatores imunológicos envolvidos na reabsorção de tecido duro na doença periodontal. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 2006; 29(6): 250-5.

Saraf PA, Kamat S, Puranik RS, Puranik S, Saraf SP, Singh BP. Comparative evaluation of immunohistochemistry, histopathology and conventional radiography in

differentiating periapical lesions. J Conserv Dent. 2014; 17(2): 164–68. doi:10.4103/0972-0707.128061

Sedgley C, Silva R, Fouad AF. Patogênese das doenças pulpares e periapicais. In: Torabinejad M, Fouad A, Shabahang S. Endodontia- Princípios e Prática. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional S.A.; 2021. p. 1-22.

Siqueira Júnior JF, Lopes, HP. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: a critical review. Int Endod J. 1999; 32(5): 361–9. doi:10.1046/j.1365-2591.1999.00275.x

Spelling PF. Avaliação do sistema osteoprotegerina e RANKL em pacientes com artrite idiopática juvenil de início poliarticular [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 71 p. doi: 10.11606/T.5.2008.tde-29042008-142908

Stuart CH, Schwartz SA, Beeson TJ, Owatz CB. *Enterococcus faecalis*: its role in root canal treatment failure and current concepts in retreatment. J Endod. 2006; 32(2): 93-8. doi: 10.1016/j.joen.2005.10.049

Tavares WL, de Brito LC, Henriques LC, Teles FR, Teles RP, Vieira LQ, Ribeiro Sobrinho AP. Effects of calcium hydroxide on cytokine expression in endodontic infections. J Endod. 2012; 38(10): 1368–71. doi:10.1016/j.joen.2012.06.036

Tenório MCS, Graciliano NG, Moura FA, Oliveira ACM, Goulart MOF. N-Acetylcysteine (NAC): Impacts on Human Health. Antioxidants (Basel). 2021;10(6): 967. doi:10.3390/antiox10060967

Yu C, Abbott PV. An overview of the dental pulp: its functions and responses to injury. Aust. Dent. J. 2007; 52(1):5-16. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00525.x

Zhang JM, An J. Cytokines, Inflammation and Pain. Int Anesthesiol Clin. 2007; 45(2): 27–37. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e

Zhou M, Li S, Pathak JL. Pro-inflammatory Cytokines and Osteocytes. Curr Osteoporos Rep. 2019; 17: 97-104. doi:10.1007/s11914-019-00507-z