



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



Yasmim Veronese da Graça

Papel das endotoxinas em infecções endodônticas e eficácia do tratamento endodôntico no seu controle

Araraquara
2023



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



Yasmim Veronese da Graça

Papel das endotoxinas em infecções endodônticas e eficácia do tratamento endodôntico no seu controle

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista, para a obtenção do grau de Cirurgião-dentista.

Orientadora: Prof. Dra. Juliane Maria Guerreiro Tanomaru

Araraquara
2023

G729p Graça, Yasmim Veronese da
Papel das endotoxinas em infecções endodônticas e eficácia do tratamento endodôntico no seu controle / Yasmim Veronese da Graça. -- Araraquara, 2023
25 f.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Odontologia)
- Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientadora: Juliane Maria Guerreiro Tanomaru

1. Endodontia. 2. Endotoxinas. 3. Hidróxido de cálcio. I.
Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Lucilene Valeria Veronese Fernandes da Graça e José Eduardo Fernandes da Graça, que sempre me apoiaram durante toda a minha jornada acadêmica.

Ao meu noivo, Rodrigo Fernando Ribeiro, que apesar de todas as dificuldades nunca me deixou desistir.

Ao meu irmão, Thiago Veronese Fernandes da Graça, que me apoiou em todas as situações e me emprestou seu notebook para que eu pudesse redigir o trabalho de conclusão de curso.

À minha orientadora Juliane Guerreiro Tanomaru e a aluna de doutorado Larissa Bras Pontes, que me auxiliaram muito durante na elaboração deste trabalho de conclusão de curso.

Graça YV. Papel das endotoxinas em infecções endodônticas e eficácia do tratamento endodôntico no seu controle [Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Odontologia]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

Endotoxinas presentes nas infecções endodônticas exercem importante papel na formação e persistência das lesões periapicais. Foi realizada revisão de literatura acerca da eficácia dos procedimentos endodônticos no controle da endotoxina. Bancos de dados eletrônicos como Medline e Scopus foram pesquisados incluindo revisões sobre endotoxinas baseadas em estudos clínicos e/ou observacionais. Nível de endotoxinas foi correlacionado com exsudação e presença de dor. O preparo químico-mecânico dos canais radiculares e redução dos níveis de endotoxinas foram revisados, bem como a atuação da medicação intracanal de hidróxido de cálcio e sua efetividade na remoção/inativação de endotoxinas/lipopolissacarídeos. A partir de pesquisa bibliográfica foram selecionados artigos científicos para a descrição da literatura, discussão e apresentação de conclusões obtidas a partir da literatura pertinente. Apesar da limitação de estudos disponíveis, existe uma associação significativa de endotoxinas em dentes infectados com sintomas clínicos. O preparo químico-mecânico do canal radicular e a utilização de uma medicação intracanal não são capazes de eliminar as endotoxinas do sistema de canais radiculares; no entanto, o tratamento endodôntico utilizando a medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio tem demonstrado contribuir para a redução significativa dos níveis de endotoxinas após 14 dias.

Palavras – chave: Endodontia. Endotoxinas. Hidróxido de cálcio.

Graça YV. Role of endotoxins in endodontic infections and efficacy of endodontic treatment without their control [Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Odontologia]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

ABSTRACT

Endotoxins present in endodontic infections play a crucial role in the formation and persistence of periapical lesions. A literature review was conducted to assess the effectiveness of endodontic procedures in controlling endotoxin. Electronic databases such as Medline and Scopus were searched, encompassing reviews on endotoxins derived from clinical and/or observational studies. Endotoxin levels were correlated with exudation and the presence of pain. The chemical-mechanical preparation of root canals and the reduction of endotoxin levels were scrutinized, along with the performance of intracanal calcium hydroxide medication and its effectiveness in removing/inactivating endotoxins/lipopolysaccharides. Based on the bibliographic research, scientific articles were selected to describe the literature, discuss findings, and present conclusions derived from the relevant literature. Within the limitations of available studies, there is a significant association of endotoxins in infected teeth with clinical symptoms. The chemical-mechanical preparation of the root canal and the use of intracanal medication is not able to eliminate endotoxins from the root canal system; however, endodontic treatment using intracanal medication based on calcium hydroxide has been shown to contribute to a significant reduction in endotoxin levels after 14 days.

Keywords: Endodontics. Endotoxins. Calcium hydroxide.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
2 PROPOSIÇÃO	08
3 REVISÃO DA LITERATURA	09
3.1 Papel das Endotoxinas na Infecção Endodôntica	09
3.2 O Efeito do Tratamento Endodôntico na Redução das Endotoxinas	10
3.2.1 O preparo químico-mecânico na redução das endotoxinas	11
3.2.2 O hidróxido de cálcio na redução das endotoxinas	13
4 DISCUSSÃO	15
5 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

Os microrganismos e seus produtos são os principais responsáveis pelos casos de necrose pulpar e lesões periapicais. A infecção endodôntica é polimicrobiana, com predomínio das bactérias anaeróbicas gram-negativas¹. As bactérias gram-negativas apresentam diversos fatores de virulência, dentre eles, apresentam na sua membrana externa um componente chamado lipopolissacarídeo (LPS) também conhecido como endotoxina bacteriana¹⁻³. Este componente é liberado durante a sua morte ou divisão celular e apresenta papel importante na patogenicidade das lesões periapicais¹.

O LPS promove a liberação de mediadores químicos inflamatórios e citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 e interleucina, responsáveis por efeitos biológicos que causam uma reação inflamatória e reabsorção dos tecidos periapicais¹. Estudos demonstram que quanto maior a quantidade de LPS presente, maior a destruição óssea periapical^{4,5}. A concentração de LPS também está fortemente relacionada com a sintomatologia clínica do paciente e presença de exsudato^{5,6}. Além disso, o LPS pode promover alterações sistêmicas, se aderir de forma irreversível aos tecidos mineralizados e induzir o metabolismo do ácido araquidônico. Logo, o objetivo do tratamento endodôntico não consiste apenas na eliminação dos microrganismos, mas também na eliminação e inativação dos seus fatores de virulência, como o LPS^{7,8}.

O preparo químico-mecânico é uma etapa importante do tratamento endodôntico e consiste na combinação da instrumentação mecânica e o uso de uma substância irrigante com o objetivo de promover a ampliação, limpeza e a modelagem do canal radicular⁹. Para a instrumentação do canal radicular, diversas limas de diferentes materiais estão disponíveis comercialmente¹⁰. Fatores como técnica de instrumentação e diâmetro final do preparo podem influenciar na eliminação das endotoxinas bacterianas¹⁰. Durante o preparo, a escolha da substância química tem papel importante na desinfecção do canal radicular e pode auxiliar na remoção das endotoxinas¹¹. As soluções de hipoclorito de sódio (NaOCl) e clorexidina são frequentemente utilizadas durante a irrigação do canal radicular¹¹. No entanto, estudos são controversos em relação

a sua eficácia na eliminação do LPS.

Devido a presença de complexidades anatômicas, como ramificações do canal radicular, é impossível a completa eliminação de microrganismos e endotoxinas do sistema de canais radiculares¹². Logo, a utilização de uma medicação intracanal visa complementar o preparo biomecânico, promovendo uma desinfecção mais adequada e conseqüentemente, auxiliando no processo de reparo periapical¹³. O Hidróxido de Cálcio é frequentemente utilizado como medicação intracanal devido as suas propriedades biológicas e antibacterianas¹⁴. Suas propriedades, em sua maioria, são derivadas a partir da sua dissociação em íons cálcio (Ca^{++}) e íons hidroxilas (OH^-), aumentando o pH do meio¹⁴. O pH alcalino é capaz de inibir o crescimento e a sobrevivência de uma ampla variedade de bactérias¹⁴. Ainda, estudos mostram que além do hidróxido de cálcio contribuir na redução da carga microbiana do sistema de canais radiculares, tem a capacidade de inativar endotoxinas bacterianas, auxiliando no controle da infecção endodôntica^{15,16}.

Embora diversos estudos tenham abordado a eficácia do tratamento endodôntico no controle das endotoxinas bacterianas, alguns fatores ainda são bastante controversos. Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca do papel das endotoxinas em infecções endodônticas e a eficácia dos procedimentos endodônticos no controle da endotoxina desde a correlação do nível de endotoxinas com exsudação e presença de dor, o preparo químico-mecânico dos canais radiculares e redução dos níveis de endotoxinas, bem como a atuação da medicação intracanal de hidróxido de cálcio e sua efetividade na remoção/inativação de endotoxinas/lipopolissacarídeos.

2 PROPOSIÇÃO

A proposição deste estudo é revisar artigos científicos para identificar o papel das endotoxinas em infecções endodônticas e eficácia do tratamento endodôntico para o controle da infecção com medicamentos intracanaís como hidróxido de cálcio.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Papel das Endotoxinas na Infecção Endodôntica

Os lipopolissacarídeos (LPSs) também conhecidos como endotoxinas desempenham um papel importante nas infecções endodônticas, sendo considerados um dos fatores de virulência mais importantes envolvidos no desenvolvimento de inflamação periapical e destruição óssea¹⁷. Essas endotoxinas são encontradas nas membranas celulares de bactérias Gram-negativas, incluindo diversas espécies comumente associadas às infecções endodônticas, como *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e outros^{2,3}.

Estudos clínicos têm demonstrado que as endotoxinas estão presentes em 100% dos canais radiculares com infecção endodôntica¹⁸⁻²⁰. Além disso, os estudos sugerem que níveis mais elevados de endotoxina estão associados à gravidade da destruição óssea dos tecidos periapicais e ao desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos da infecção endodôntica^{7,20}.

As endotoxinas são agentes inflamatórios potentes, capazes de ativar as vias clássicas e alternativas do sistema complemento²¹. A ativação do sistema complemento libera peptídeos biologicamente ativos que desempenham diversas funções no processo inflamatório²¹. O LPS pode provocar dor de várias maneiras distintas, incluindo através da ativação do fator de Hageman, assim como de propriedades neurotóxicas nos terminais nervosos pré-sinápticos²². Além disso, podem sensibilizar diretamente os nociceptores, que são receptores especializados em detectar estímulos nocivos, aumentando assim a sensibilidade à dor²³. Também há evidências que as endotoxinas estão envolvidas na regulação positiva do canal catiônico potencial do transitório, subfamília V, membro 1 (TRPV1), que desempenha papel importante na transmissão de sinais de dor²⁴.

Quando o LPS é liberado do canal radicular infectado, desencadeia a síntese citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1-beta (IL – 1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Hong et al. 2004, Martinho et al. 2016). Essas citocinas, por sua vez, regulam positivamente a produção de metaloproteinases

da matriz (MMP) pelos macrófagos, promovendo assim a reabsorção óssea periapical²⁵. Martinho et al. 2010²⁶ observaram que maiores quantidades de IL – 1 β estavam presentes em maiores reabsorções ósseas. Além disso, o LPS estimula esse processo ao aumentar a produção de ativador do receptor do ligante NF-kB (RANKL) através da ativação do receptor toll-like-2 nos osteoblastos²⁶. Esse mecanismo contribui para o aumento da reabsorção óssea²⁷. O LPS também possui efeito inibitório na diferenciação osteoblástica, afetando negativamente a formação de um novo osso²⁸.

Além da correlação da dor e destruição periapical, níveis mais elevados de endotoxinas estão associados à presença de exsudação em canais radiculares infectados⁵. Um estudo clínico observou uma forte associação dos altos níveis de endotoxinas encontrados em dentes com abscessos apicais agudos²⁹. A exsudação consiste ao acúmulo de fluido, células e proteínas plasmáticas em tecidos, resultante tipicamente de processos inflamatórios⁵. O LPS, presente nas bactérias Gram- negativas, é um potente estimulante de liberação de prostaglandinas E2 (PGE2) por células micrófagas^{30,31}. Foi observada uma correlação positiva entre o número de espécies de bactérias Gram-negativas e os níveis de PGE2 secretados por macrófagos⁵. A PGE2 desempenha um papel direto e indireto na maioria das mudanças inflamatórias e destrutivas que ocorrem nas lesões apicais, como vasodilatação, o que aumenta a permeabilidade vascular e a degradação do colágeno³². Takayama et al. 1996³³ sugeriram que a concentração de PGE2 no exsudato periapical pode refletir o estado da atividade da doença na periodontite periapical. Além disso, a interleucina 1-beta (IL – 1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) também estão envolvidos na exsudação^{34,35}. Portanto, uma rede mais complexa de interações entre essas e outras citocinas parece desempenhar um papel na exsudação⁵.

3.2 O Efeito do Tratamento Endodôntico na Redução das Endotoxinas

O preparo químico-mecânico do tratamento endodôntico tem como objetivo criar um ambiente impróprio para a proliferação e sobrevivência dos microrganismos, alcançado através da limpeza e da desinfecção do sistema de canais radiculares^{9,10}. Para atingir esse objetivo, meios químicos (substancia

química auxiliar) e meios mecânicos (instrumentos endodônticos) são fundamentais, além da complementação com a medicação intracanal para potencializar a desinfecção⁹. Logo, a finalidade do tratamento endodôntico consiste em reduzir de maneira eficaz o conteúdo infeccioso do sistema de canais radiculares, permitindo o reparo da região periapical^{9,10}.

No entanto, estudos têm mostrado que o preparo químico-mecânico não é capaz de eliminar completamente as endotoxinas, mesmo após o tratamento endodôntico^{36,37}. Apesar da sua efetividade na redução da carga microbiana, estudos demonstram que apenas 60% das endotoxinas são removidas³⁷. Isso levanta questões sobre o potencial citotóxico dos resíduos bacterianos nos canais radiculares, especialmente dos lipopolissacarídeos e seu papel na manutenção do processo inflamatório, assim como no fracasso do tratamento endodôntico¹⁷.

Os produtos resultantes da degradação dos tecidos e a possibilidade de acúmulo e degradação de componentes proteicos dos fluidos nos tecidos funcionam como nutrientes essenciais para a sobrevivência de microrganismos dentro do sistema de canais radiculares. Isso pode desencadear ou perpetuar as respostas de defesa do hospedeiro. Mesmo após a remoção dos microrganismos, as endotoxinas são capazes de induzir ou manter lesões periapicais, podendo comprometer o sucesso do tratamento endodôntico³⁸.

3.2.1 O preparo químico-mecânico na redução das endotoxinas

A utilização de substâncias químicas durante o preparo do canal radicular pode contribuir na redução de microrganismos e endotoxinas no canal radicular, desde que possuam efetividade antimicrobiana¹¹. Além disso, é importante que apresente capacidade de dissolução de tecido pulpar, ser biocompatível, auxiliar na remoção da camada residual, apresentar ampla disponibilidade, baixo custo e ser capaz de inativar os fatores de virulência bacteriana, como as endotoxinas¹¹. As substâncias mais utilizadas durante o preparo químico-mecânico são o hipoclorito de sódio e a clorexidina¹¹.

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é um composto halogenado amplamente utilizado na Endodontia devido ao seu amplo espectro antimicrobiano, além de ser capaz de dissolver tecido orgânico, apresentar ação lubrificante, clareadora, desodorizante e ser de baixo custo. Apesar das diversas vantagens, apresenta

algumas limitações, que são: potencial citotóxico, odor, sabor desagradável e possibilidade de promover uma reação alérgica³⁹. Em relação ao seu efeito sobre as endotoxinas bacterianas, um estudo observou que o NaOCl não apresentou efetividade na remoção de endotoxinas¹⁵. Como alternativa ao NaOCl, a clorexidina tem sido utilizada como substância irrigadora. Apresenta amplo espectro antimicrobiano, capacidade de adsorção pela dentina, além da sua citotoxicidade reduzida⁴⁰.

No entanto, apesar do hipoclorito de sódio e a clorexidina demonstrarem uma excelente atividade antimicrobiana, tem sido observado pouco ou nenhum efeito sobre o LPS^{15,41}. Em um estudo *in vitro*⁴², o hipoclorito de sódio nas concentrações de 2,5% e 5,25% e da clorexidina 2% não foram capazes de inativar o LPS em canais radiculares. Outro estudo clínico avaliou a eficácia do hipoclorito de sódio a 2,5% e a clorexidina gel a 2% na eliminação de LPS em dentes com polpa necrosada e periodontite apical de 54 canais radiculares e observaram que houve redução dos níveis de LPS comparado com a análise inicial, no entanto, não conseguiu erradicar 100% em nenhuma amostra⁴¹. Melhores resultados foram observados quando o canal radicular foi irrigado com hipoclorito de sódio a 2,5%⁴¹.

Estudos clínicos têm mostrado que o preparo químico-mecânico utilizando limas K manuais para o preparo 1 mm aquém do ápice radiográfico e como irrigante, o hipoclorito de sódio (NaOCl) ou clorexidina (CHX), apresenta efeito limitado ou praticamente nulo sobre o LPS presentes nos canais radiculares, resultando em uma redução cerca de 50% do LPS^{10,41}. Em contrapartida, quando utilizado instrumentos rotatórios para o preparo do canal radicular foi observado uma remoção de 90% do LPS¹⁰. No entanto, esse fator de virulência ainda pôde ser detectado em 100% das amostras de canais radiculares após a instrumentação^{36,37,43}.

Comparando os sistemas mecanizados na eficácia sobre o LPS, um estudo avaliou 48 canais radiculares com infecção primária e utilizaram para o tratamento endodôntico os sistemas WaveOne, Reciproc, ProTaper e Mtwo e como irrigante o hipoclorito de sódio a 2,5%⁴³. Eles observaram que os sistemas reciprocantes (WaveOne e Reciproc) e os rotatórios (ProTaper e Mtwo) apresentaram efetividade semelhante na redução dos níveis de endotoxinas, no

entanto, nenhum foi capaz de eliminar completamente⁴³. Outro estudo avaliou a eficácia do Reciproc, Mtwo, ProTaper e FKG Race, o qual também observou eficácia semelhante dos sistemas sobre o LPS⁴⁴.

Outro fator que pode influenciar na redução dos níveis de endotoxinas durante

o preparo do canal radicular é o preparo apical, ou seja, o tamanho do alargamento apical⁴⁵. Marinho et al.⁴⁵ (2012) avaliaram a influência do tamanho do alargamento apical utilizando limas rotatórias na redução das endotoxinas em 40 canais radiculares e observaram redução superior de 10% quando limas com diâmetro 35/05 e 40/05 foram utilizadas, quando comparado a 25/06. No entanto, não foi capaz de eliminar completamente. Outro estudo também avaliou a influencia do diâmetro apical em dentes com periodontite apical, o qual utilizou R25, seguido de R40 e posteriormente, a lima autoajustável (SAF)⁴⁶. Eles observaram redução significativa quando utilizado a lima R40 quando comparado a R25; no entanto, a complementação com a lima SAF não promoveu redução das endotoxinas⁴⁶. Logo, protocolos com maior diâmetro apical têm demonstrado ser eficaz na redução dos níveis de endotoxinas^{45,46}.

3.2.2 O hidróxido de cálcio na redução das endotoxinas

O hidróxido de cálcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) é um pó branco e inodoro que foi introduzido em 1920 na Endodontia por Herman¹⁴. É amplamente utilizado como medicação intracanal para complementar a desinfecção do sistema de canais radiculares após o preparo químico-mecânico^{13,16}. Sua atividade antimicrobiana está associada a liberação de íons hidroxila, os quais proporcionam um ambiente alcalino ao meio, que causa danos à membrana citoplasmática, desnaturação proteica e danifica o DNA das bactérias^{14,47}. Além disso, o hidróxido de cálcio é capaz de hidrolisar o componente lipídio-A do LPS bacteriano e após a hidrólise, o agente tóxico do LPS é transformado em ácidos graxos e amino açúcares, os quais não exibem toxicidade¹⁴.

Um estudo *in vivo* avaliou o impacto do hidróxido de cálcio nas endotoxinas bacterianas por meio da análise histopatológica do tecidos periapical de dentes de cães⁴⁸. Para este estudo, pré-molares caninos foram divididos em quatro grupos distintos: G1 (dentes obturados com LPS), G2 (dentes obturados

com LPS e hidróxido de cálcio), G3 (canais preenchidos com solução salina) e G4 (lesão periapical induzida pela ausência de tratamento) e foram avaliados após 30 dias⁴⁸. Os resultados revelaram que o infiltrado inflamatório, a espessura do ligamento periodontal e a presença de áreas de reabsorção eram semelhantes nos grupos 1 e 4 e os grupos 2 e 3 mostraram similaridades entre si⁴⁸. Os autores concluíram que as endotoxinas bacterianas provocam lesões periapicais e que o hidróxido de cálcio é capaz de inibir o LPS bacteriano de forma efetiva, demonstrando seu potencial benefício *in vivo*⁴⁸. Outro estudo também observou através da análise histológica em cães que o preparo químico-mecânico com as soluções de hipoclorito de sódio nas concentrações de 1%, 2,5% e 5%, digluconato de clorexidina a 2% e soro fisiológico não inativou os efeitos da endotoxina, mas a medicação à base de hidróxido de cálcio demonstrou inativar os efeitos induzidos pela endotoxina¹⁵.

No entanto, apesar dos estudos demonstrarem efetividade do hidróxido de cálcio sobre o LPS, elas podem persistir no interior do sistema de canais radiculares e continuar a desencadear um processo inflamatório na região periapical. Vianna et al. 2007⁴⁹ avaliaram a quantidade de endotoxinas e bactérias em canais radiculares humanos antes do tratamento endodôntico, após o preparo químico-mecânico e após a utilização do hidróxido de cálcio por 7 dias. Os autores observaram que após o preparo houve uma redução de 44,4% de endotoxinas e após 7 dias de medicação intracanal houve uma redução apenas de 1,4%⁴⁹. No entanto, quando utilizado o hidróxido de cálcio por 14 dias, demonstrou melhorar a remoção de endotoxinas consideravelmente⁵⁰, indicando que a utilização prolongada da medicação intracanal pode desempenhar um papel significativo na remoção de endotoxinas de canais infectados.

4 DISCUSSÃO

A endotoxina bacteriana é considerada um dos fatores de virulência mais importante no desenvolvimento e na manutenção da lesão periapical, mediando a destruição tecidual e aumento da dor²⁵. Para o sucesso do tratamento endodôntico, é necessário a remoção do tecido pulpar, microrganismos e seus produtos através de meios de desinfecção, como preparo químico-mecânico e medicação intracanal. Logo, este estudo foi proposto com o intuito de estabelecer um consenso que possa guiar a tomada de decisões clínicas, especificamente acerca dos procedimentos endodônticos no controle da endotoxina através de uma visão geral das revisões sistemáticas baseadas em estudos clínicos e observacionais que avaliaram a relação entre os níveis de endotoxinas e a presença de dor e exsudação, assim como o efeito do preparo químico-mecânico e da medicação intracanal no seu controle.

A visão geral de revisões sistemáticas foi proposta como um novo tipo de estudo, com o intuito de resumir e integrar informações provenientes de múltiplos estudos, reduzindo as incertezas no processo de tomada de decisões^{51,52}. As revisões sistemáticas englobam evidências científicas de diferentes tipos de estudos, entre eles: estudos clínicos e observacionais. Essa revisão geral baseada em 47 estudos nas 8 revisões sistemáticas resultou na consolidação dos dados compilados a partir de um grande número de estudos primários.

A pesquisa incluiu 7 revisões sistemáticas com e sem metanálise, as quais avaliaram o efeito dos procedimentos do tratamento endodôntico (instrumentação, irrigação, ativação da substância irrigante e medicação intracanal) na redução de endotoxinas. Esta revisão concentrou-se em revisões sistemáticas que incluíram estudos clínicos e/ou observacionais relativos à redução de endotoxinas com diferentes estratégias de desinfecção.

Apenas uma revisão sistemática analisou a relação dos níveis de endotoxinas com a presença de sinais e sintomas, que incluiu 8 estudos clínicos⁵. Níveis mais altos de endotoxinas estavam associados a pacientes com episódio prévio de dor e dentes sensíveis a percussão⁵, apoiando a hipótese de que as endotoxinas bacterianas contribuem para a geração de dor e alodinia mecânica⁵³. Além disso, a presença de exsudação em canais radiculares infectados também estava associada a níveis mais altos de endotoxinas,

indicando inflamação aguda na lesão periapical⁵. As endotoxinas das bactérias Gram-negativas estimulam a liberação de PGE2 por macrófagos, desempenhando um papel importante nas alterações inflamatórias das lesões apicais⁵. A concentração de PGE2 no exsudato periapical reflete a atividade da doença³³, enquanto as citocinas como IL-1 β e TNF- α também contribuem para a exsudação, sugerindo uma rede complexa de citocinas nesse processo⁵⁴.

O preparo químico-mecânico consiste na utilização de substâncias irrigadoras e instrumentos mecânicos, limas endodônticas, para promover o alargamento, a limpeza e modelagem do canal radicular⁴³. O NaOCl é o irrigante mais utilizado durante o tratamento endodôntico, seguido pela clorexidina. Duas revisões sistemáticas^{55,56} avaliaram a eficácia dessas soluções sobre a endotoxina, as quais, de forma geral, observaram menores valores de endotoxinas após o preparo do canal radicular para as duas substâncias. No estudo de Neelakantan et al.⁵⁵ (2019), melhores resultados foram observados para o NaOCl, independente da concentração (1% e 2,5%); enquanto que o estudo de Goncalves et al.⁵⁶ (2016), relatou que não houve diferença entre o NaOCl e a clorexidina, no entanto, apenas um estudo foi incluído nesta revisão sistemática para análise dos níveis de endotoxinas. Apesar da eficácia, os resultados mostraram que nenhum dos irrigantes foram capazes de eliminar completamente as endotoxinas. Independente da solução utilizada, fatores como volume, fluxo e refluxo do irrigante utilizado durante o tratamento estava associado a uma maior remoção da endotoxina, assim como a ação mecânica dos instrumentos nas paredes do canal radicular⁵⁵. Ainda, como forma de promover maior remoção do LPS do canal radicular, o estudo de Ali et al.⁵⁷ (2022) observou que a agitação ultrassônica do irrigante proporcionou maior efetividade sobre o LPS do que o sistema de irrigação convencional. A agitação ultrassônica tem sido associada a melhorar os aspectos químicos, assim como mecânicos da irrigação⁵⁸.

Diversos sistemas para instrumentação do canal radicular estão disponíveis, entre eles o sistema rotatório e reciprocante. O estudo de Neelakantan et al.⁵⁹ (2018) avaliou o efeito dos dois tipos de sistemas em uma revisão sistemática baseado em 3 estudos clínicos, onde foi realizado a metanálise comparando dois deles, visto que 1 estudo avaliou casos de retratamento endodôntico. Em todos os estudos foram observados resultados

semelhantes para a redução dos níveis de LPS do canal radicular, assim como foi observado pela revisão de Siddique et al.⁶⁰ (2019). Neelakantan et al.⁵⁹ (2019) relatam que a ação mecânica das limas na dentina juntamente com o irrigante é mais importante para a desinfecção adequada do que o número de limas utilizadas, visto que os estudos incluídos na sua revisão tiveram volume de irrigante padronizado, independente de ser lima única ou múltiplas limas. No entanto, remanescente de LPS estava presente em 100% dos casos. Ressaltaram ainda, a necessidade de mais estudos clínicos randomizados para comparar os diversos tipos de sistemas na redução do LPS.

Como complementação ao preparo químico-mecânico, o hidróxido de cálcio é utilizado como medicação intracanal¹⁶. Estudos *in vitro* e *in vivo* tem demonstrado efetividade sobre o LPS^{15,16}. Duas revisões sistemáticas avaliaram a efetividade da sua utilização na remoção das endotoxinas bacterianas^{61,62}. De forma geral, demonstram que a o tratamento endodôntico em sessões múltiplas utilizando uma medicação à base de hidróxido de cálcio demonstrou reduzir os níveis de endotoxinas. Na revisão sistemática de Bedran et al.⁶¹ (2020) foram incluídos 9 estudos, todos os casos de tratamento endodôntico primário. Os autores observaram que o hidróxido de cálcio, associado ou não a um agente antimicrobiano, independente do irrigante utilizado, foi capaz de reduzir os níveis de endotoxinas, principalmente após 30 dias de medicação intracanal⁶¹. A revisão de Nascimento et al.⁶² (2021), o qual incluiu 9 estudos clínicos, 223 dentes tratados em sessão única e 293 em múltiplas sessões utilizando a pasta à base de hidróxido de cálcio de dentes com periodontite apical, observaram que quando o hidróxido de cálcio foi mantido no canal radicular por um período de 14 dias ou 30 dias foram mais eficazes com do que o tratamento em sessão única ou até mesmo com o hidróxido de cálcio por um período de 7 dias⁶². No entanto, ainda não foram capazes de eliminar 100% das endotoxinas bacterianas⁶². Os estudos incluídos na revisão supracitada⁶², a metodologia utilizada para a análise dos níveis de endotoxinas foi igual em todos os estudos; enquanto que na revisão de Bedran et al.⁶¹ (2020), foram diferentes, o que pode ter diferido em relação aos resultados obtidos dos períodos de medicação, visto que o tipo de teste utilizado pode ter impacto na quantificação de endotoxinas.

A principal limitação desta revisão consiste no número limitado de estudos incluídos. Além disso, incluem variabilidade nas metodologias dos estudos

clínicos incluídos nas revisões sistemáticas, protocolos de tratamento, como concentrações de substâncias irrigantes, instrumentos utilizados, medicações com diferentes tipos de veículos e agentes antimicrobianos, assim como heterogeneidade em alguns estudos. Logo, é sugerido estudos clínicos randomizados que sejam uniformes quanto ao tipo de amostra, seleção de casos, protocolo de tratamento, análise dos resultados e protocolos de acompanhamento e futuras revisões sistemáticas baseadas nas recomendações do PRISMA e Cocharane Handbook.

5 CONCLUSÃO

Apesar da limitação de estudos disponíveis, existe uma associação significativa de endotoxinas em dentes infectados com sintomas clínicos. O preparo químico- mecânico do canal radicular e a utilização de uma medicação intracanal não foram capazes de eliminar as endotoxinas do sistema de canais radiculares; no entanto, o tratamento endodôntico utilizando a medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio tem demonstrado contribuir para a redução significativa dos níveis de endotoxinas após 14 dias.

REFERÊNCIAS*

1. Gomes BPFA, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res.* 2018; 32(suppl 1): e69.
2. Gomes BP, Lilley JD, Drucker DB. Associations of endodontic symptoms and signs with particular combinations of specific bacteria. *Int Endod J.* 1996; 29(2): 69-75.
3. Rôças IN, Siqueira Jr JF. Identification of bacteria enduring endodontic treatment procedures by a combined reverse transcriptase-polymerase chain reaction and reverse-capture checkerboard approach. *J Endod.* 2010; 36(1): 45-52.
4. Cardoso FG, Ferreira NS, Martinho FC, Nascimento GG, Manhães Jr LR, Rocco MA, Carvalho CA, Valera MC. Correlation between volume of apical periodontitis determined by cone-beam computed tomography analysis and endotoxin levels found in primary root canal infection. *J Endod.* 2015; 41(7): 1015-9.
5. Martinho FC, de Rabello DGD, Ferreira LL, Nascimento GG. Participation of endotoxin in root canal infections: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dent.* 2017; 11(3): 398-406.
6. Jacinto RC, Gomes BP, Shah HN, Ferraz CC, Zaia AA, Souza-Filho FJ. Quantification of endotoxins in necrotic root canals from symptomatic and asymptomatic teeth. *J Med Microbiol.* 2005; 54(Pt 8): 777-83.
7. Martinho FC, Chiesa WM, Leite FR, Cirelli JA, Gomes BP. Antigenic activity of bacterial endodontic contents from primary root canal infection with periapical lesions against macrophage in the release of interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha. *J Endod.* 2010; 36(9): 1467-74.
8. Gomes BP, Endo MS, Martinho FC. Comparison of endotoxin levels found in primary and secondary endodontic infections. *J Endod.* 2012; 38(8): 1082-6.
9. Basmadjian-Charles CL, Farge P, Bourgeois DM, Lebrun T. Factors influencing the long-term results of endodontic treatment: a review of the literature. *Int Dent J.* 2002; 52(2): 81-6.
10. Martinho FC, Chiesa WM, Marinho AC, Zaia AA, Ferraz CC, Almeida JF et al. Clinical investigation of the efficacy of chemomechanical preparation with rotary nickel-titanium files for removal of endotoxin from primarily infected root canals. *J Endod.* 2010; 36(11): 1766-9.
11. Boutsoukis C, Arias-Moliz MT. Present status and future directions: irrigants and irrigation methods. *Int Endod J.* 2022; 55(Suppl 3): 588-612.

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

12. Ricucci D, Russo J, Rutberg M, Burleson JA, Spangberg LSW. A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112(6): 825-42.
13. Vera J, Siqueira Jr JF, Ricucci D, Loghin S, Fernández N, Flores B et al. One-versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *J Endod.* 2012; 38(8): 1040-52.
14. Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J.* 2011; 44(8): 697-730.
15. Tanomaru JMG, Leonardo MR, Tanomaru Filho M, Bonetti Filho I, Silva LAB. Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. *Int Endod J.* 2003; 36(11): 733–9.
16. Tanomaru-filho M, Leonardo MR, Silva LAB. Effect of irrigating solution and calcium hydroxide root canal dressing on the repair of apical and periapical tissues of teeth with periapical lesion. *J Endod.* 2002; 28(4): 295-99.
17. Mohammadi Z. Endotoxin in endodontic infections: a review. *J Calif Dent Assoc.* 2011; 39(3): 152-5, 158-61.
18. Martinho FC, Chiesa WM, Marinho AC, Zaia AA, Ferraz CC, Almeida JF, Souza- Filho FJ, Gomes BP. Clinical investigation of the efficacy of chemomechanical preparation with rotary nickel-titanium files for removal of endotoxin from primarily infected root canals. *J Endod.* 2010; 36(11): 1766-9.
19. Endo MS, Martinho FC, Zaia AA, Ferraz CC, Almeida JF, Gomes BP. Quantification of cultivable bacteria and endotoxin in post-treatment apical periodontitis before and after chemo-mechanical preparation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(10): 2575-83.
20. Gomes BP, Endo MS, Martinho FC. Comparison of endotoxin levels found in primary and secondary endodontic infections. *J Endod.* 2012; 38(8): 1082-6.
21. Morrison DC, Kline LF. Activation of the classical and properdin pathways of complement by bacterial lipopolysaccharides (LPS). *J Immunol.* 1977; 118(1): 362-8.
22. Seltzer S, Farber PA. Microbiologic factors in endodontology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994; 78(5): 634-45.
23. Ferraz CC, Henry MA, Hargreaves KM, Diogenes A. Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* sensitizes capsaicin-sensitive nociceptors. *J Endod.* 2011; 37(1): 45-8.
24. Diogenes A, Ferraz CC, Akopian AN, Henry MA, Hargreaves KM. LPS sensitizes TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *J Dent Res.* 2011; 90(6): 759-64.

25. Hong CY, Lin SK, Kok SH, Cheng SJ, Lee MS, Wang TM et al. The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33(3): 162-9.
26. Martinho FC, Leite FR, Nóbrega LM, Endo MS, Nascimento GG, Darveau RP et al. Comparison of fusobacterium nucleatum and porphyromonas gingivalis lipopolysaccharides clinically isolated from root canal infection in the induction of pro-inflammatory cytokines secretion. *Braz Dent J.* 2016; 27(2): 202-7.
27. Kassem A, Henning P, Lundberg P, Souza PP, Lindholm C, Lerner UH. Porphyromonas gingivalis stimulates bone resorption by enhancing RANKL (Receptor Activator of NF- κ B Ligand) through activation of toll-like receptor 2 in osteoblasts. *J Biol Chem.* 2015; 290(33): 20147-58.
28. Bandow K, Maeda A, Kakimoto K, Kusuyama J, Shamoto M, Ohnishi T et al. Molecular mechanisms of the inhibitory effect of lipopolysaccharide (LPS) on osteoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 402(4): 755-61.
29. Sousa EL, Martinho FC, Nascimento GG, Leite FR, Gomes BP. Quantification of endotoxins in infected root canals and acute apical abscess exudates: monitoring the effectiveness of root canal procedures in the reduction of endotoxins. *J Endod.* 2014; 40(2): 177-81.
30. Cohen JS, Reader A, Fertel R, Beck M, Meyers WJ. A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandins E2 and F2alpha in painful and asymptomatic human dental pulps. *J Endod.* 1985; 11(8): 330-5.
31. Garrison SW, Holt SC, Nichols FC. Lipopolysaccharide-stimulated PGE2 release from human monocytes: comparison of lipopolysaccharides prepared from suspected periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1988; 59(10): 684-7.
32. Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol.* 1993; 64(5 Suppl): 432-44.
33. Takayama S, Miki Y, Shimauchi H, Okada H. Relationship between prostaglandin E2 concentrations in periapical exudates from root canals and clinical findings of periapical periodontitis. *J Endod.* 1996; 22(12): 677-80.
34. Safavi KE, Rossomando EF. Tumor necrosis factor identified in periapical tissue exudates of teeth with apical periodontitis. *J Endod.* 1991; 17(1): 12-4.
35. Ataoğlu T, Ungör M, Serpek B, Haliloğlu S, Ataoğlu H, Ari H. Interleukin-1beta and tumour necrosis factor-alpha levels in periapical exudates. *Int Endod J.* 2002; 35(2): 181-5.
36. Cavalli D, Toia CC, Flores Orozco EI, Khoury RD, Cardoso FGDR, Alves MC et al. Effectiveness in the removal of endotoxins and microbiological profile in primary endodontic infections using 3 different instrumentation systems: a randomized clinical study. *J Endod.* 2017; 43(8): 1237-45.

37. Martinho FC, Freitas LF, Nascimento GG, Fernandes AM, Leite FR, Gomes AP, Camões IC. Endodontic retreatment: clinical comparison of reciprocating systems versus rotary system in disinfecting root canals. *Clin Oral Investig*. 2015; 19(6): 1411-7.
38. Leonardo MR. Endodontia: tratamento de canais radiculares: princípios técnicos e biológicos. São Paulo: Artes Médicas; 2005. v.2, p. 1049 - 1240.
39. Clarkson RM, Moule AJ. Sodium hypochlorite and its use as an endodontic irrigant. *Aust Dent J*. 1998; 43(4): 250-6.
40. Gomes BP, Vianna ME, Zaia AA, Almeida JF, Souza-Filho FJ, Ferraz CC. Chlorhexidine in endodontics. *Braz Dent J*. 2013; 24(2): 89-102.
41. Gomes BP, Martinho FC, Vianna ME. Comparison of 2.5% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine gel on oral bacterial lipopolysaccharide reduction from primarily infected root canals. *J Endod*. 2009; 35(10): 1350-3.
42. de Oliveira LD, Jorge AO, Carvalho CA, Koga-Ito CY, Valera MC. In vitro effects of endodontic irrigants on endotoxins in root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104(1): 135-42.
43. Martinho FC, Gomes AP, Fernandes AM, Ferreira NS, Endo MS, Freitas LF et al. Clinical comparison of the effectiveness of single-file reciprocating systems and rotary systems for removal of endotoxins and cultivable bacteria from primarily infected root canals. *J Endod*. 2014; 40(5): 625-9.
44. Marinho AC, Martinho FC, Gonçalves LM, Rabang HR, Gomes BP. Does the reciproc file remove root canal bacteria and endotoxins as effectively as multife rotary systems? *Int Endod J*. 2015; 48(6): 542-8.
45. Marinho AC, Martinho FC, Zaia AA, Ferraz CC, Gomes BP. Influence of the apical enlargement size on the endotoxin level reduction of dental root canals. *J Appl Oral Sci*. 2012; 20(6): 661-6.
46. Silva EJNL, Ferreira VM, Silva CC, Herrera DR, De-Deus G, Gomes BP. Influence of apical enlargement and complementary canal preparation with the self-adjusting file on endotoxin reduction in retreatment cases. *Int Endod J*. 2017; 50(7): 646-51.
47. Estrela C, Pécora JD, Souza-Neto MD, Estrela CR, Bammann LL. Effect of vehicle on antimicrobial properties of calcium hydroxide pastes. *Braz Dent J*. 1999; 10(2): 63-72.
48. Silva L, Nelson-Filho P, Leonardo MR, Rossi MA, Pansani CA. Effect of calcium hydroxide on bacterial endotoxin in vivo. *J Endod*. 2002; 28(2): 94-8.
49. Vianna ME, Horz HP, Conrads G, Zaia AA, Souza-Filho FJ, Gomes BP. Effect of root canal procedures on endotoxins and endodontic pathogens. *Oral Microbiol Immunol*. 2007; 22(6): 411-8.

50. Maekawa LE, Valera MC, Oliveira LD, Carvalho CA, Koga-Ito CY, Jorge AO. In vitro evaluation of the action of irrigating solutions associated with intracanal medications on *Escherichia coli* and its endotoxin in root canals. *J Appl Oral Sci.* 2011; 19(2): 106-12.
51. Tewari N, Goel S, Mathur VP, O'Connell AC, Johnson RM, Rahul M, Sultan F et al. Success of medicaments and techniques for pulpotomy of primary teeth: an overview of systematic reviews. *Int J Paediatr Dent.* 2022; 32(6): 828-42.
52. Di Spirito F, Scelza G, Fornara R, Giordano F, Rosa D, Amato A. Post-operative endodontic pain management: an overview of systematic reviews on post-operatively administered oral medications and integrated evidence-based clinical recommendations. *Healthcare (Basel).* 2022; 10(5): 760.
53. Cahill CM, Dray A, Coderre TJ. Priming enhances endotoxin-induced thermal hyperalgesia and mechanical allodynia in rats. *Brain Res.* 1998; 808(1): 13-22.
54. Martinho FC, Chiesa WM, Leite FR, Cirelli JA, Gomes BP. Correlation between clinical/radiographic features and inflammatory cytokine networks produced by macrophages stimulated with endodontic content. *J Endod.* 2012; 38(6): 740-5.
55. Neelakantan P, Herrera DR, Pecorari VGA, Gomes BPF. 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.
56. Gonçalves LS, Rodrigues RC, 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.
57. Ali NT, El-Boghdadi RM, Ibrahim AM, Amin SAW. Clinical and microbiological effects of ultrasonically activated irrigation versus syringe irrigation during endodontic treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Odontology.* 2022; 110(3): 419-33.
58. van der Sluis LW, Versluis M, Wu MK, Wesselink PR. Passive ultrasonic irrigation of the root canal: a review of the literature. *Int Endod J.* 2007; 40(6): 415-26.
59. Neelakantan P, Ahmed HMA, Chang JWW, Nabhan MS, Wei X, Cheung GSP et al. Effect of instrumentation systems on endotoxin reduction from root canal systems: a systematic review of clinical studies and meta-analysis. *Aust Endod J.* 2019; 45(3): 407-13.
60. Siddique R, Nivedhitha MS. Effectiveness of rotary and reciprocating systems on microbial reduction: a systematic review. *J Conserv Dent.* 2019; 22(2): 114-22.

61. Bedran NR, Nadelman P, Magno MB, de Almeida Neves A, Ferreira DM, Braga Pintor AV et al. Does calcium hydroxide reduce endotoxins in infected root canals? systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2020; 46(11): 1545-58.
62. Nascimento GG, Rabello DGD, Corazza BJM, Gomes APM, Silva EG, Martinho FC. Comparison of the effectiveness of single- and multiple-sessions disinfection protocols against endotoxins in root canal infections: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 1226.