

RESSALVA

Atendendo solicitação do (a) autor
(a), o texto completo desta tese será
disponibilizado a partir de
13/06/2021



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

BRUNA JORDÃO MOTTA CORAZZA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DO EFEITO DE DIFERENTES
MEDICAÇÕES INTRACANAIS NOS NÍVEIS DE
RESOLVINAS E LIPOXINAS PERIAPICAIS: novas
perspectivas endodônticas**

2018

BRUNA JORDÃO MOTTA CORAZZA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DO EFEITO DE DIFERENTES MEDICAÇÕES
INTRACANAIS NOS NÍVEIS DE RESOLVINAS E LIPOXINAS
PERIAPICAIS: novas perspectivas endodônticas**

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

Área: Endodontia. Linha de pesquisa: Estudos Clínicos e Laboratoriais de Materiais e Técnicas Endodônticas.

Orientadora: Profa. Tit. Dra. Marcia Carneiro Valera

São José dos Campos

2018

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2019]. 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).

Corazza, Bruna Jordão Motta

Avaliação clínica do efeito de diferentes medicações intracanaais nos níveis de resolvinas e lipoxinas periapicais: novas perspectivas

endodônticas / Bruna Jordão Motta Corazza. - São José dos Campos : [s.n.], 2018.

99 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Odontologia Restauradora) - Pós-Graduação em Odontologia Restauradora - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2018.

Orientador: Marcia Carneiro Valera.

1. Periodontite periapical. 2. Endotoxina. 3. N-acetil cisteína. 4. Resolvina. 5. Lipoxina. 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.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Achille Bassi e Seção Técnica de Informática, ICMC/USP com adaptações - STATI, STRAUD e DTI do ICT/UNESP.
Renata Aparecida Couto Martins CRB-8/8376

BANCA EXAMINADORA

Profa. Tit. Marcia Carneiro Valera (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Adj. José Benedito Oliveira Amorim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Associado José Flávio Affonso de Almeida

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Faculdade de Odontologia de Piracicaba

São José dos Campos, 13 de dezembro de 2018.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, **Claudia e Cezar**, que com tanto sacrifício investiram em minha educação, permitindo que eu tivesse acesso a um estudo de qualidade e que pudesse, com muito esforço, chegar até aqui. Que por várias vezes se sentaram ao meu lado, ao longo de minha jornada como estudante, e dedicaram seu tempo ao meu aprendizado, demonstrando, assim, a importância da educação na vida de uma pessoa, e me incentivando a sempre fazer meu melhor.

Acompanharam-me de perto durante todo esse processo, para que eu não desistisse ou desanimasse. Muito da minha perseverança e força de vontade vieram desse cuidado e amor dedicados a mim, e hoje tenho certeza de que sou um bom fruto do trabalho árduo de vocês como pais. Vocês me mostraram o quanto é gratificante obter os resultados positivos das boas escolhas. À minha irmã **Nathalia**, que sempre esteve ao meu lado e se orgulhou do meu trabalho, se preocupou comigo e cuidou de mim, se mostrando minha melhor amiga e companheira para o resto da vida. Amo-os imensamente, e tenham certeza de que este trabalho é dedicado inteiramente a vocês.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Agradeço muito à minha orientadora, **Prof. Tit. Marcia Carneiro Valera**, por ter aceitado me orientar mesmo com tantas responsabilidades em mãos. Tenha certeza de que a senhora me inspirou e motivou a buscar o meu melhor ao longo da minha pós-graduação pois acreditou no meu potencial, e mesmo com a quantidade enorme de orientados conseguiu se dedicar ao meu aprimoramento com tanto cuidado, sempre sendo minuciosa nas correções e nos “puxões de orelha” sem deixar sua doçura e delicadeza de lado. Mostrou-me o que é ser uma professora mais do que apaixonada pela sua função, quando deixava seu horário de almoço de lado para poder nos avaliar e nos ajudar a aprimorar a tão árdua prática da docência.

Levo comigo um pouco da senhora, do seu caráter e competência, da sua dedicação e esforço. Foi um prazer e uma honra ser sua orientada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro e imensamente à **Deus** por sempre estar ao meu lado e escutar minhas orações, me ajudando a enfrentar todas as etapas deste trabalho lindo e complexo. Por sempre me mostrar qual o melhor caminho a se tomar e pela calma e tranquilidade que coloca em meu coração nos momentos mais difíceis, me ajudando a lidar com as situações e a me manter centrada sempre. Por atender aos meus pedidos e permitir a realização dos meus sonhos.

Aos meus pais **Claudia** e **Cezar** e irmã **Nathalia**, que me incentivaram a continuar estudando e me aprimorando, que são meu porto seguro nos momentos de aflição e que estendem a mão sempre que necessário. Vocês são o combustível que mantém os meus planos e sonhos vivos e é por vocês que me dedico e me esforço tanto.

À minha tia e madrinha **Adriana**, pelo acolhimento e abrigo no último ano, pela ajuda e companhia durante minhas semanas cansativas de especialização. Você foi fundamental para que eu pudesse realizar mais um sonho meu, isso não tem preço.

Às amigas, **Fernanda Tessarin**, **Vanessa Mazza** e **Vanessa de Faria**, que felizmente continuaram a fazer parte da minha vida e tornaram os dias de trabalho pesado no mestrado em dias mais leves e alegres. Agradeço pelos cafés, cervejas, almoços e desabafos. Vocês são mulheres incríveis e me orgulho muito de tê-las como amigas.

Aos colegas de pós-graduação que ingressaram no mestrado comigo, **Laís**, **Thais** e **Ricardo** pela companhia e coleguismo inigualáveis.

À minha equipe de pesquisa, **Felipe**, **Esteban** e **Cássia**, que me acolheram e me ajudaram muito desde o início, vocês foram fundamentais para que esse trabalho fosse para a frente, obrigada por tudo.

Aos meus colegas de pós-graduação **Rayana, Amjad, Alessandra, Felipe, Christian e Diego** por todo o conhecimento compartilhado e pela amizade.

Às professoras **Janete e Estela** e à **equipe de propedêutica**, que me ajudaram permitindo que eu buscasse e triasse meus pacientes em sua clínica, que sempre se lembravam de me enviar casos para que eu pudesse alcançar minha meta, e dedicaram um pouco do seu tempo a me escutar e me auxiliar. Eu não tenho palavras para descrever a minha gratidão.

Ao professor **Sérgio**, que tão gentilmente separava radiografias para que eu selecionasse os casos que se encaixavam em minha pesquisa, e que sempre com muita dedicação e prontidão atendia às minhas dúvidas e pedidos, o senhor é um professor sensacional. Obrigada.

Ao professor **José Flávio Affonso de Almeida**, por gentilmente aceitar fazer parte da minha banca examinadora em um momento tão importante para minha carreira.

Às alunas de iniciação, **Dani Junqueira, Dani Oliveira, Bia, Karol e Karina**, pelo auxílio durante a pesquisa, sempre atendendo aos meus pedidos e estando prontas para ajudar.

Ao professor **Frederico Canato Martinho**, por ter me aceitado como aluna de iniciação e inicialmente de mestrado. Por ter confiado em meu trabalho e por sempre ter demonstrado isso. O senhor me ajudou a crescer como profissional e pessoa, e a escolha de fazer pós-graduação foi em parte pela sua ajuda e orientação excelentes. Muito obrigada.

Ao Sr. **Carlos Guedes e Michelle Ramos** do Apoio à Fapesp pela sempre muito atenciosa disposição em me atender e orientar diante de qualquer dúvida ou problema. Muito obrigada.

À Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, através de seu Diretor,

Prof. Dr. Estevão Tomomitsu Kimpara, e ao Programa de Pós-graduação em Odontologia Restauradora, sob coordenação do **Prof. Adj. Alexandre Luiz Souto Borges**.

À **Capes** pela concessão de bolsa de mestrado.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP** que concedeu bolsa de mestrado (Processo nº 2016/26012-3) e auxílio pesquisa (Processo 2014/25789-9).

À **Josi e Fernanda**, por sempre estarem prontas a nos auxiliar no agendamento de exames, atendimentos clínicos e materiais. Vocês são maravilhosas meninas.

À **triagem**, em especial à **Márcia**, que com muita paciência nos recebia regularmente e montava listas de triagem para que pudéssemos realizar o agendamento e avaliação de pacientes para esta pesquisa.

Aos **pacientes**, que se comprometeram e confiaram em nosso trabalho. Muito obrigada! Sem vocês essa pesquisa não seria possível.

À **todos que direta ou indiretamente colaboraram na execução deste trabalho**.

Muito Obrigada!

“O que eu penso, não muda nada além do meu pensamento, o que eu faço a partir disso, muda tudo!”

Leandro Karnal

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	11
RESUMO	13
ABSTRACT	15
1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1 Periodontite Apical.....	25
2.2 Medicação Intracanal	28
2.2.1 Hidróxido de Cálcio	28
2.2.2 N-acetil cisteína.....	31
2.3 Mediadores lipídicos	34
2.3.1 Resolvinas.....	34
2.3.2 Lipoxinas	36
3 PROPOSIÇÃO	40
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	41
4.1 Procedimentos Experimentais.....	41
4.1.1 Seleção dos Pacientes	41
4.1.2 Divisão dos grupos experimentais.....	42
4.1.3 Intervenções odontológicas.....	43
4.1.4 Preparo biomecânico.....	46
4.1.5 Medicação intracanal.....	48
4.1.6 Segunda sessão e obturação.....	49
4.2 Análise Antimicrobiana – Unidades formadoras de colônia (UFC/mL).....	51
4.3 Quantificação de Endotoxinas (LPS) pelo Ensaio Cinético Cromogênico de Lisado de Amebócitos de Limulus (LAL)	52
4.4 Quantificação dos Mediadores Lipídicos pelo Ensaio Imunoenzimático (ELISA)	54

4.5 Análise estatística	55
5 RESULTADO	56
5.1 Análise da efetividade do tratamento endodôntico.....	56
5.1.1 Avaliação da atividade antimicrobiana para microrganismos aeróbios e anaeróbios	56
5.1.2 Análise da redução de endotoxinas dos canais radiculares.....	62
5.2 Análise da efetividade anti-inflamatória das medicações intracanaís ...	64
5.2.1 Avaliação do efeito das medicações sobre os níveis de resolvina E1, D2 e lipoxina A4 do fluido intersticial	64
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS	76
APÊNDICE	91
ANEXOS	94

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Radiografia de dente com necrose pulpar e lesão periapical com indicação para tratamento endodôntico 42
- Figura 2 – Imagens ilustrativas da intervenção endodôntica: a- realização de barreira de resina, b- profilaxia com pasta profilática e c- desinfecção do campo operatório e coroa dental1 44
- Figura 3 - Imagens ilustrativas da intervenção endodôntica: a- abertura coronária e b- coletas do canal 1 45
- Figura 4 - Microtubos com as coletas para análise de endotoxina e microbiológica, 1 cone armazenado em 1ml de água apirogênica e 3 cones em 1 ml de VMGAI 1 46
- Figura 5 - Imagens ilustrativas da intervenção endodôntica: a- início da instrumentação, b- odontometria, c- finalização da instrumentação e d- irrigação final..... 48
- Figura 6 - Imagens ilustrativas da intervenção endodôntica: a- colocação da medicação, b- selamento..... 49
- Figura 7 - Fluxograma demonstrativo dos diferentes tempos das coletas de endotoxinas, microbiológicas e do fluido intersticial nos grupos experimentais..... 50

Figura 8 - Manejo das amostras microbiológicas para semeadura, diluições seriadas até 10^{-3}	52
Figura 9 - Materiais utilizados para quantificação de endotoxinas.....	53
Figura 10 - Representação gráfica da quantidade de microrganismos em UFC/mL durante o tratamento endodôntico para microrganismos aeróbios	61
Figura 11 - Representação gráfica da quantidade de microrganismos em UFC/mL durante o tratamento endodôntico para microrganismos anaeróbios	62
Figura 12 - Representação gráfica da redução de endotoxinas em EU/mL em cada grupo analisado	64
Figura 13- Concentrações de RvD2 antes e após o uso da NAC	67
Figura 14 – Gráficos com as concentrações iniciais e finais de cada mediador lipídico	68

Corazza BJM. Avaliação clínica do efeito de diferentes medicações intracanaís nos níveis de resolvínas e lipoxinas periapicais: novas perspectivas endodônticas [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2018.

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da terapia endodôntica utilizando NaOCl 2,5% e medicações intracanaís a base de hidróxido de cálcio e de N-acetil cisteína (NAC) na desinfecção dos canais radiculares, na redução de endotoxinas e na estimulação de liberação dos mediadores lipídicos Resolvina E1, D2 (RvE1, RvD2) e Lipxina A4 (LxA4). Foram selecionados quarenta dentes unirradiculares, com infecção endodôntica primária e periodontite apical. Os dentes foram aleatoriamente divididos em 3 grupos de acordo com a medicação intracanal a ser utilizada: G1: soro fisiológico + Ca(OH)₂ (n=14), G2: N-Acetil Cisteína (n=13), G3: clorexidina (CLX) + Ca(OH)₂ (n=14). Amostras bacterianas e de endotoxinas foram coletadas do canal radicular, após abertura coronária, após preparo dos canais com limas recíprocas (Reciproc) selecionadas de acordo com o diâmetro do canal radicular e a solução irrigante (NaOCl 2,5%) e após medicação intracanal. A análise da atividade antimicrobiana foi através da contagem de unidades formadoras de colônias (UFC/mL) de microrganismos remanescentes no canal radicular e quantificação de endotoxinas (EU/mL) através do teste Limulus Amebocyte Lysate – LAL. Após o preparo biomecânico (PBM) os dentes foram preenchidos com as medicações intracanaís de acordo com os grupos por quatorze dias. O fluido intersticial foi coletado após preparo dos canais e após 14 dias de medicação e a quantificação dos mediadores lipídicos (RvE1, RvD2, LxA4) foi realizada através do teste imunoenzimático (ELISA). Os valores obtidos foram tabulados, analisados pelo software GraphPad Prism 6.01 e submetidos aos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Lilliefors e em seguida aos testes Kruskal-Wallis e Dunn e Anova one-way e Tukey (P <0.05). Para carga microbiana, o PBM reduziu em média 96% dos microrganismos aeróbios e 92,5% dos anaeróbios em todos os grupos (p<0,05). A utilização de medicação intracanal à base de Ca(OH)₂ manteve os níveis atingidos com o PBM (p>0,05), porém no grupo NAC houve aumento de bactérias. Os níveis de endotoxinas diminuíram após o preparo dos canais e o uso das medicações reduziu o nível de endotoxinas porém sem diferença estatística em relação à redução alcançada com o preparo biomecânico. Quanto aos mediadores lipídicos, somente no grupo NAC foi observado aumento de Rv D2. Concluiu-se que o PBM reduziu significativamente o número de bactérias e a quantidade de endotoxinas do canal,

e as medicações à base de Ca(OH)_2 foram eficientes na eliminação de microrganismos do canal, entretanto NAC não foi eficaz para a redução da carga microbiana; As três medicações avaliadas foram capazes de atuar no LPS bacteriano. Somente a NAC foi capaz de influenciar positivamente esse resultado com o aumento de RvD2 pós 14 dias da medicação. Os mediadores lipídicos têm grande potencial para uso nos diversos tipos de tratamento endodôntico.

Palavras-chave: Periodontite periapical. N-acetil cisteína. Endotoxinas. Resolvinas. Lipoxinas.

Corazza BJM. *Clinical evaluation of the effect of different intracanal medications on levels of periapical resolvins and lipoxins: new endodontic perspectives*[dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2018.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effect of endodontic therapy using 2.5% NaOCl and intracane medications based on calcium hydroxide and N-acetyl cysteine (NAC) on root canal disinfection, reduction of endotoxins and stimulation of release of the lipid mediators Resolvin E1, D2 (RvE1, RvD2) and Lipoxin A4 (LxA4). Forty uniradicular teeth were selected, with primary endodontic infection and apical periodontitis. The teeth were randomly divided into 3 groups according to the intracanal medication to be used: G1: saline + Ca (OH) 2 (n = 14), G2: N-Acetyl Cysteine (n = 13), G3: chlorhexidine CLX) + Ca (OH) 2 (n = 14). Bacterial and endotoxin samples were collected from the root canal after coronary opening after preparation of the channels with reciprocal files (Reciproc) selected according to the root canal diameter and the irrigating solution (NaOCl 2.5%) and after intracanal medication. The analysis of the antimicrobial activity was by count of colony forming units (CFU / mL) of microorganisms remaining in the root canal and quantification of endotoxins (EU / mL) using the Limulus Amebocyte Lysate - LAL test. After biomechanical preparation (PBM) the teeth were filled with intracanal medications according to the groups for fourteen days. The interstitial fluid was collected after preparation of the channels and after 14 days of medication and quantification of the lipid mediators (RvE1, RvD2, LxA4) was performed through the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The values obtained were tabulated, analyzed by GraphPad Prism 6.01 software and submitted to Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors normality tests, followed by Kruskal-Wallis and Dunn and Anova one-way and Tukey tests (P <0.05). For microbial load, PBM reduced on average 96% of aerobic microorganisms and 92.5% of anaerobes in all groups (p <0.05). The use of intracanal medication based on Ca (OH) 2 maintained levels reached with PBM (p > 0.05), but in the NAC group there was an increase of bacteria. The endotoxin levels decreased after the preparation of the canals and the use of the medications reduced the endotoxin level, but without statistical difference in relation to the reduction achieved with the biomechanical preparation. As for the lipid mediators, only in the NAC group an increase of D2 Rv was observed. It was concluded that PBM significantly reduced the number of bacteria and the amount of endotoxins in the canal, and Ca (OH) 2-based medications were efficient in the elimination of

microorganisms from the canal, however NAC was not effective for reducing the load microbial; The three medications evaluated were able to act on bacterial LPS. Only the NAC was able to positively influence this result with the increase of RvD2 after 14 days of the medication. Lipid mediators have great potential for use in various types of endodontic treatment.

Key words: Periapical periodontitis. N-acetyl cysteine. Endotoxins. Resolvins. Lipoxins.

1 INTRODUÇÃO

As infecções endodônticas ocorrem quando bactérias conseguem entrar no sistema de canais radiculares através de lesões cariosas profundas, trincas, vasos sanguíneos apicais ou mesmo através do periodonto causando danos ao tecido pulpar e provocando necrose deste (Tennert et al., 2014). A contaminação dos canais gera uma resposta do sistema imunológico do hospedeiro levando à inflamação periapical, esse processo terá como sequela a reabsorção de tecidos duros e destruição de outros tecidos formando-se assim a lesão periapical (Nair, 2004).

O principal objetivo da resposta inflamatória é detectar e eliminar os fatores que interferem na homeostase, além de proteger o hospedeiro das agressões (Serhan, Chiang, 2009). Uma resposta inflamatória típica é constituída por quatro componentes: indutores inflamatórios; sensores de detecção; mediadores e tecidos-alvo afetados, o tipo e grau da resposta inflamatória são dependentes da natureza do gatilho (bactérias, vírus ou parasitas) e da sua persistência (Medzhitov, 2010). O reconhecimento dos patógenos bacterianos é realizado por receptores de reconhecimento padrão, tais como os receptores Toll-like, que são expressos por macrófagos presentes no tecido (Aderem, Ulevitch, 2000; Darveau, 2010). A ligação aos receptores Toll-like induz a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas e mediadores lipídicos pró-inflamatórios, tais como as prostaglandinas que são os principais responsáveis por estabelecer a resposta inflamatória de forma eficaz e promover a eliminação bacteriana. As interleucinas IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral TNF- α e prostaglandina E2 são produzidos localmente nos tecidos inflamados. Citocinas pró-inflamatórias na circulação resultam em leucocitose e presença de proteínas da fase aguda, e a exposição contínua aos agentes agressores, antígenos solúveis

reagem expressando anticorpos circulantes específicos para formar complexos imunológicos que irão amplificar a inflamação (Freire, Van Dyke, 2013).

A detecção da resposta inflamatória por células da imunidade inata e células residentes desencadeia a produção de mediadores que modulam o destino de inflamação. Neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e mastócitos produzem proteínas de baixo peso molecular - citocinas - que controlam o início da inflamação, sua manutenção, amplitude e a duração da resposta. A regulação genética, que conduz à secreção de citocinas pró-inflamatórias a partir de uma variedade de tipos celulares é geralmente dependente da ativação transcricional ativada pelo fator nuclear kappaB (Baldwin, 1996; Hanada, Yoshimura, 2002). As vias do fator nuclear kappaB são ativadas por receptores de reconhecimento padrão, tais como lipopolissacáridos (LPS), através da via do receptor Toll-like (Hanada, Yoshimura, 2002). As quimiocinas, citocinas com funções quimiotáticas, induzem a migração de células para o local da infecção. Uma vez que os leucócitos saem dos vasos sanguíneos, estes são atraídos por gradientes funcionais de fatores quimiotáticos para o local de infecção (Zlotnik and Yoshie, 2000)(Rossi, Zlotnik, 2000; Zlotnik, Yoshie, 2000). As quimiocinas são sintetizadas por uma variedade de tipos celulares, incluindo células endoteliais, epiteliais e do estroma, bem como por leucócitos. O fracasso da resposta inflamatória ou a ativação contínua das respostas torna-se prejudicial para o tecido levando ao desenvolvimento de lesões crônicas, que chamamos de doenças inflamatórias (Cekici et al., 2014).

Nas infecções endodônticas primárias, há predomínio de bactérias gram-negativas (Martinho et al., 2010; Rôças, Siqueira, 2010) essas bactérias possuem como constituinte de sua parede celular os lipopolissacarídeos (LPS) (Rietschel, Brade, 1992) que são liberados durante a divisão ou morte das células (Gorbet, Sefton, 2005). Essas moléculas são altamente virulentas, provocando resposta inflamatória exacerbada (Pitts et al., 1982), podendo desencadear a liberação de

citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 alfa e TNF-alfa, com consequente liberação de matriz de metaloproteinase -1 (MMP-1) causando reabsorção óssea.

Sendo assim, para obter o sucesso da terapia endodôntica é necessário eliminar a infecção do canal (Mohammadi, Dummer, 2011), e também inativar os subprodutos dos microrganismos como o LPS a fim de modular a inflamação (Siqueira, Rôças, 2007).

A instrumentação do canal radicular resulta em redução significativa, mas não completa, das bactérias (Hulsmann et al., 2005; Shuping et al., 2000), sendo necessário o uso de substâncias químicas auxiliares, como os irrigantes com ação bactericida que são utilizadas durante o preparo biomecânico (Haapasalo et al., 2010; Shuping et al., 2000) e a medicação intracanal para a obtenção da assepsia do sistema de canais, auxiliando na modulação da inflamação (Athanasiadis et al., 2007).

O hipoclorito de sódio é a solução irrigadora mais utilizada devido à sua capacidade de dissolver a matéria orgânica e matar microrganismos de forma eficaz (Haapasalo et al., 2010) e o hidróxido de cálcio é a medicação mais utilizada por sua propriedade antimicrobiana associada à liberação de íons hidroxila que são altamente oxidantes e provocam danos à membrana das bactérias, desnaturando proteínas e danificando o DNA (Siqueira, Lopes, 1999). Essa medicação age sobre o LPS bacteriano, inativando-o (Oliveira et al., 2005) e também é capaz de inibir citocinas do tipo Th1, atuando no processo inflamatório (Martinho et al., 2015).

A clorexidina (CLX) também tem sido utilizada como medicação intracanal, especialmente associada ao hidróxido de cálcio (Valera et al., 2010b) pois é um agente antimicrobiano de amplo espectro, e possui ação antimicrobiana residual após exposição do canal a essa substância por longos períodos, atua na eliminação de bactérias resistentes e possui baixo grau de toxicidade (Basrani, Lemonie, 2005).

A N-acetil cisteína (NAC) é uma substância derivada da cisteína que possui ação antioxidante pela presença do grupo tiol (Samuni et al., 2013). Os grupos tiol estimulam a síntese de GSH, atuam na desintoxicação e eliminam espécies reativas de oxigênio (ROS) (Cacciatore et al., 2010). Vem sendo estudada e apresentou bons resultados como medicação analgésica em relação à dor pós tratamento endodôntico (Ehsani et al., 2012) e também se mostrou eficaz contra patógenos e biofilme endodônticos em estudos *in vitro* (Choi et al., 2018; Moon et al., 2016).

Tem sido sugerido que defeitos na resolução dos mecanismos inflamatórios resultam em um fenótipo inflamatório presente em doenças crônicas, e os mediadores lipídicos podem eliminar esse fenótipo. Esses mediadores lipídicos pró-resolvedores desempenham o papel de moléculas naturais na manutenção da homeostase, apresentando-se como agentes terapêuticos promissores para doenças humanas (Spite et al., 2014).

Durante muitos anos, somente as lipoxinas haviam sido identificadas como mediadores anti-inflamatórios (Serhan et al., 2008), mas atualmente novos mecanismos da suplementação alimentar com ômega-3 e liberação de mediadores lipídicos com ação anti-inflamatória foi descoberto (Serhan et al., 2002, 2000). Esse conjunto separado de mediadores lipídicos tais como as lipoxinas, derivadas do ácido araquidônico ou desencadeadas pela aspirina as resolvinas da série E, derivadas do ácido ômega3-eicosapentaenóico, as resolvinas da série D, derivadas do ácido docosaenoico, as protectinas e maresinas atuam como agonistas endógenos para ativar o fim da inflamação, estimulando sua resolução, (Gilroy et al., 2004; Serhan, 2010). Os mediadores lipídicos, atuam como sinalizadores endógenos de parada inflamatória, proporcionando evidências de que a resolução da inflamação é um processo bioquimicamente ativo (Serhan et al., 2000). Esses mediadores lipídicos têm chamado atenção devido a sua potente capacidade anti-inflamatória e pró-

resolvedora em concentrações tão baixas quanto nanomols (Serhan et al., 2002). Ambas as ações possuem o mesmo objetivo, eliminar a inflamação e a dor. O tratamento com resolvinas é de particular interesse, pois ao contrário dos anti-inflamatórios, as estratégias das resolvinas não são unicamente dependentes do bloqueio de um evento natural, em vez disso são orientadas para a promoção de uma via de defesa natural (Yoo et al., 2013).

As interações seletivas dos mediadores lipídicos com os receptores acoplados à proteína-G, molécula de transdução de sinal, das células da imunidade inata induzem o fim do infiltrado leucocitário, o retorno da permeabilidade vascular, morte dos neutrófilos por apoptose, presença de infiltrado não-flogístico de monócitos e macrófagos e remoção apoptótica de neutrófilos, bactérias e debris necróticos. Estes eventos celulares alcançam o resultado ideal da inflamação, ou seja, a resolução, com o retorno à homeostase tecidual (Freire, Van Dyke, 2013).

Resolvinas (Rv) são mediadores lipídicos, com liberação induzida endogenamente durante a fase de resolução da inflamação (Serhan, Chiang, 2009). Estes mediadores lipídicos são biossintetizados a partir dos ácidos graxos essenciais precursores do ômega-3 poliinsaturado de ácido eicosapentaenoico e ácido docosaexaenoico derivados da dieta (Bannenberg et al., 2005). Os principais grupos da família de resolvinas têm estruturas químicas distintas: série E, derivados do ácido eicosapentaenoico; série D, derivados do ácido docosaexaenoico (Simopoulos, 2002). As Rvs da série E são produzidas pelo endotélio vascular via ciclooxigenase-2 modificada pela aspirina que converte ácido eicosapentaenoico em 18R-hydroperoxyeicoapentaenoic e ácido 18S-hydroperoxyeicoapentaenoic. Esses intermediários são rapidamente absorvidos por neutrófilos humanos e metabolizados em RvE1 e E2 pela lipoxigenase-5. A produção de RvE1 é aumentada no plasma de indivíduos que usam aspirina ou ácido eicosapentaenoico, resultando na melhoria dos sinais clínicos

inflamatórios (Ho et al., 2010; Makriyannis, Nikas, 2011; Oh et al., 2011). Da mesma forma, demonstrou-se que as Rv da série D, derivadas do ácido docosaexaenoico são capazes de reduzir a inflamação, diminuindo a adesão de leucócitos-plaquetas; e a conversão do ácido docosaexaenoico desencadeada pela aspirina produz moléculas com função anti-inflamatória e pró-resolvedora (Serhan, Chiang, 2009).

As lipoxinas (Lx) são moléculas pró-resolvedoras naturais produzidas a partir de ácidos graxos endógenos. Derivados do ácido araquidônico, as lipoxinas têm ações anti-inflamatórias e de resolução potentes (Samuelsson et al., 1987; Serhan et al., 2000, 1995). As LxA4 e B4 foram as primeiras isoladas e identificadas como inibidoras da infiltração de neutrófilos e estimuladoras do recrutamento de macrófagos (Bannenberg et al., 2004; Maddox et al., 1998). Três vias principais de síntese de Lxs foram identificadas, na primeira via, em tecidos de mucosas humanas, tais como no trato gastrointestinal, vias aéreas e na cavidade oral, a oxigenação sequencial de ácido araquidônico pela 15-lipoxigenase e 5-lipoxigenase, seguido por hidrólise enzimática, conduzem à produção de LxA4 e LxB4 (Levy et al., 2001). Na segunda via, em vasos sanguíneos, a 5-lipoxigenase biossintetiza a lipoxina A4, e a 12-lipoxigenase das plaquetas produz a lipoxina B4. A LxA4 regula as funções celulares através da ativação de receptores específicos; estes receptores são expressos por neutrófilos e monócitos. Uma terceira via da síntese é desencadeada pela aspirina. A aspirina promove a acetilação da ciclooxigenase-2, resultando em uma alteração na atividade da ciclooxigenase-2 que passa a produzir 15R-HETE, leucócitos 5-LOX convertem este produto em 15-epi-LXA4 que são denominados lipoxinas desencadeadas pela aspirina. As células que expressam a ciclooxigenase-2 incluem células endoteliais vasculares, células epiteliais, macrófagos e neutrófilos. Além da síntese de lipoxinas, a aspirina também bloqueia a síntese de prostaglandinas por acetilação da ciclooxigenase-2, inibindo a inflamação

(Serhan et al., 2008).

A LxA4, lipoxinas desencadeadas pela aspirina e a RvE1 mostraram capacidade em inibir o recrutamento de neutrófilos, atenuar a expressão do gene pró-inflamatório e reduzir a gravidade da colite em modelos murinos (Lee et al., 1984; Serhan et al., 2000). A presença de infiltrado neutrofilico e a remoção de fagócitos foram observados quando as RvE1 e D2, Lx e maresinas foram utilizadas no tratamento da colite (Arita et al., 2005; Hudert et al., 2006; Schwab et al., 2007). Em um modelo semelhante, a RvD1 foi associada à regulação de microRNAs, genes-alvo e com a redução de leucotrieno B4, prostaglandina D2, tromboxano A2, prostaglandina F2a no exsudato peritoneal (Fredman et al., 2012; Krishnamoorthy et al., 2012). Em modelos de doenças periodontais, a LxA4 / lipoxinas desencadeadas pela aspirina impediram a perda óssea e de tecido conjuntivo (Wallace, Fiorucci, 2003).

Topicamente aplicada, a RvE1 reduziu a inflamação local e a perda óssea induzida pelos osteoclastos no periodonto de coelhos (Hasturk et al., 2006). Na periodontite agressiva localizada, a RvE1 foi capaz de reverter a função defeituosa dos macrófagos (Fredman et al., 2011) e inibir a liberação de superóxidos pelos neutrófilos (Hasturk et al., 2006). Outros estudos também mostram que as resolvinas D e E1 são capazes de contribuir na eliminação bacteriana (Chiang et al., 2012; Seki et al., 2010). Um estudo clínico em pacientes com periodontite moderada a severa avaliou a suplementação da dieta com ômega-3 e aspirina e o tratamento local com raspagem e alisamento radicular. Foi observado que as bolsas periodontais diminuíram de tamanho promovendo aumento nos níveis de inserção clínica e redução nos níveis de mediadores inflamatórios na saliva quando comparados apenas ao tratamento periodontal sozinho (El-Sharkawy et al., 2010).

Diante do exposto, o tratamento de doenças periodontais e endodônticas com um ou mais mediadores lipídicos específicos é claramente uma opção na

prática odontológica, no entanto, mais estudos são necessários no que diz respeito ao seu uso como medicação intracanal em pacientes com periodontite apical.

Portanto, o presente estudo avaliou se medicações a base de Ca(OH)_2 com soro fisiológico, Ca(OH)_2 com CLX e NAC estimulam ou não a liberação de resolvinas e lipoxinas melhorando o reparo das lesões periapicais. E ainda comparou o efeito destas medicações na eliminação de endotoxinas e microorganismos presentes nas infecções endodônticas primárias.

5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que:

- O preparo biomecânico reduziu significativamente o número de bactérias e a quantidade de endotoxinas do canal, e as medicações à base de hidróxido foram eficientes na eliminação de microrganismos do canal, entretanto NAC não foi eficaz para a redução da carga microbiana;
- As três medicações avaliadas foram capazes de atuar no LPS bacteriano;
- Quanto ao retorno à homeostasia, somente a NAC foi capaz de influenciar positivamente esse resultado com o aumento de RvD2 pós 14 dias da medicação;
- Os mediadores lipídicos têm grande potencial para uso nos diversos tipos de tratamento endodôntico, sendo que mais estudos devem ser realizados para viabilizar sua aplicação clínica, bem como mais estudos devem ser realizados utilizando NAC na resolução das periapicopatias.

REFERÊNCIAS*

Aderem A, Ulevitch R. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. *Nature*. 2000;406(6797):782–7. doi: 10.1038/35021228. PMID: 10963608.

Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783–801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015. PMID: 16497588.

Arita M, Yoshida M, Hong S, Tjonahen E, Glickman JN, Petasis NA, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(21):7671–6. doi: 10.1073/pnas.0409271102. PMID: 15890784.

Armada L, Marotta PDS, Pires FR, Siqueira JF. Expression and Distribution of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B, Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand, and Osteoprotegerin in Periradicular Cysts. *J Endod*. 2015;41(8):1281–7. doi: 10.1016/j.joen.2015.03.025. PMID: 25956608.

Athanassiadis B, Abbott P V, Walsh LJ. The use of calcium hydroxide, antibiotics and biocides as antimicrobial medicaments in endodontics. *Aust Dent J*. 2007;52(1 Suppl):S64–82. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00527.x. PMID: 17546863.

Azuma MM, Samuel RO, Gomes-Filho JE, Dezan-Junior E, Cintra LTA. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J*. 2014;47(7):615–21. doi: 10.1111/iej.12196. PMID: 24224782.

Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:649–83. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.649. PMID: 8717528.

Baldwin AS. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*. 1996;14(1):649–81. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.649. PMID: 8717528.

Bannenberg G, Moussignac R-L, Gronert K, Devchand PR, Schmidt BA, Guilford WJ, et al. Lipoxins and novel 15-epi-lipoxin analogs display potent anti-inflammatory actions after oral administration. *Br J Pharmacol*. 2004;143(1):43–52. doi: 10.1038/sj.bjp.0705912. PMID: 15302682.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 04 nov 2015; acesso em 25 jun 2017]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular Circuits of Resolution: Formation and Actions of Resolvins and Protectins. *J Immunol*. 2005;174(7):4345–55. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4345. PMID: 15778399.

Basrani B, Lemonie C. Chlorhexidine gluconate. *Aust Endod J*. 2005;31(2):48–52. doi: 10.1111/j.1747-4477.2005.tb00221.x. PMID: 16128251.

Baumgartner JC, Cuenin PR. Efficacy of several concentrations of sodium hypochlorite for root canal irrigation. *J Endod*. 1992. doi: 10.1016/S0099-2399(06)81331-2. PMID: 1298800.

Börjeson E, Lönn J, Bergström I, Brodin VP, Ramström S, Nayeri F, et al. Lipoxin A 4 inhibits *Porphyromonas gingivalis*-induced aggregation and reactive oxygen species production by modulating neutrophil-platelet interaction and CD11b expression. *Infect Immun*. 2011;79(4):1489–97. doi: 10.1128/IAI.00777-10. PMID: 21263017.

Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals. *Endod Dent Traumatol*. 1985;1(5):170–5. doi: 10.1111/j.1600-9657.1985.tb00652.x. PMID: 3865763.

Byström A, Sundqvist G. Bacteriologic evaluation of the effect of 0.5 percent sodium hypochlorite in endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;55(3):307–12. doi: 10.1016/0030-4220(83)90333-X. PMID: 6572884.

Byström A, Sundqvist G. Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy. *Scand J Dent Res*. 1981;89(4):321–8. doi: 10.1111/j.1600-0722.1981.tb01689.x. PMID: 6947391.

Cacciatore I, Cornacchia C, Pinnen F, Mollica A, Di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules*. 2010. doi: 10.3390/molecules15031242. PMID: 20335977.

Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014;64(1):57–80. doi: 10.1111/prd.12002. PMID: 24320956.

Chiang N, Fredman G, Bäckhed F, Oh SF, Vickery T, Schmidt BA, et al. Infection regulates pro-resolving mediators that lower antibiotic requirements.

Nature. 2012;484(7395):524–8. doi: 10.1038/nature11042. PMID: 22538616.

Chiang N, de la Rosa X, Libreros S, Serhan CN. Novel Resolvin D2 Receptor Axis in Infectious Inflammation. *J Immunol*. 2017. doi: 10.4049/jimmunol.1601650. PMID: 27994074.

Choi YS, Kim C, Moon JH, Lee JY. Removal and killing of multispecies endodontic biofilms by N-acetylcysteine. *Brazilian J Microbiol*. 2018;49(1):184–8. doi: 10.1016/j.bjm.2017.04.003. PMID: 28916389.

Cianci E, Recchiuti A, Trubiani O, Diomedede F, Marchisio M, Miscia S, et al. Human Periodontal Stem Cells Release Specialized Proresolving Mediators and Carry Immunomodulatory and Prohealing Properties Regulated by Lipoxins. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(1):20–32. doi: 10.5966/sctm.2015-0163. PMID: 26607175.

Croasdell A, Thatcher TH, Kottmann RM, Colas RA, Dalli J, Serhan CN, et al. Resolvins Attenuate Inflammation and Promote Resolution in Cigarette Smoke-Exposed Human Macrophages. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2015;ajplung.00125.2015. doi: 10.1152/ajplung.00125.2015. PMID: 26301452.

Dal Bello Y, Mezzalana GI, Jaguszewski LA, Hoffmann IP, Menchik VHS, Cecchin D, et al. Effectiveness of calcium and sodium hypochlorite in association with reciprocating instrumentation on decontamination of root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Aust Endod J*. 2018(4):1–6. doi: 10.1111/aej.12289.

Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481–90. doi: 10.1038/nrmicro2337. PMID: 20514045.

Dondoni L, Scarparo RK, Kantarci A, Van Dyke TE, Figueiredo JAP, Batista JL. Effect of the pro-resolution lipid mediator Resolvin E1 (RvE1) on pulp tissues exposed to the oral environment. *Int Endod J*. 2014;47(9):827–34. doi: 10.1111/iej.12224. PMID: 24298979.

Van Dyke TE, Hasturk H, Kantarci A, Freire MO, Nguyen D, Dalli J, et al. Proresolving nanomedicines activate bone regeneration in periodontitis. *J Dent Res*. 2015;94(1):148–56. doi: 10.1177/0022034514557331. PMID: 25389003.

Eakin K, Baratz-Goldstein R, Pick CG, Zindel O, Balaban CD, Hoffer ME, et al. Efficacy of N-acetyl cysteine in traumatic brain injury. *PLoS One*. 2014;9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0090617. PMID: 24740427.

Ehsani M, Moghadamnia A-A, Zahedpasha S, Maliji G, Haghanifar S, Mir SM, et al. The role of prophylactic ibuprofen and N-acetylcysteine on the level of cytokines in periapical exudates and the post-treatment pain. *DARU J Pharm Sci.* 2012;20(1):30. doi: 10.1186/2008-2231-20-30. PMID: 23351387.

El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, et al. Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis With Daily Dietary Supplementation With Omega-3 Fatty Acids and Low-Dose Aspirin. *J Periodontol.* 2010;81(11):1635–43. doi: 10.1902/jop.2010.090628. PMID: 20572767.

Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, Malhi GS, Berk M. *N*-Acetylcysteine in Depressive Symptoms and Functionality. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(4):e457–66. doi: 10.4088/JCP.15r09984. PMID: 27137430.

Ferreira NS, Martinho FC, Cardoso FGR, Nascimento GG, Carvalho CAT, Valera MC. Microbiological profile resistant to different intracanal medications in primary endodontic infections. *J Endod.* 2015;41(6):824–30. doi: 10.1016/j.joen.2015.01.031. PMID: 25892513.

Fredman G, Li Y, Dalli J, Chiang N, Serhan CN. Self-limited versus delayed resolution of acute inflammation: Temporal regulation of pro-resolving mediators and microRNA. *Sci Rep.* 2012;2:639. doi: 10.1038/srep00639. PMID: 22957142.

Fredman G, Oh SF, Ayilavarapu S, Hasturk H, Serhan CN, van Dyke TE. Impaired phagocytosis in localized aggressive periodontitis: Rescue by resolvin E1. *PLoS One.* 2011;6(9):e24422. doi: 10.1371/journal.pone.0024422. PMID: 21935407.

Freire M, Van Dyke T. Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000.* 2013;63(1):149–64. doi: 10.1111/prd.12034. PMID: 23931059.

Ghatole K, Gowdra RG, Azher S, Sabharwal S, Singh V, Sundararajan B. Enhancing the antibacterial activity of the gold standard intracanal medicament with incorporation of silver zeolite: An in vitro study. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(1):75–9. doi: 10.4103/2231-0762.175418. PMID: 27011937.

Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory Resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):401–16. doi: 10.1038/nrd1383. PMID: 15136788.

Gomes BPF de A, Vianna ME, Sena NT, Zaia AA, Ferraz CCR, de 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(4):544–50. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.04.010. PMID: 16997123.

Gondim JO, Avaca-Crusca JS, Valentini SR, Zanelli CF, Spolidorio DMP, Giro EMA. Effect of a calcium hydroxide/chlorhexidine paste as intracanal dressing in human primary teeth with necrotic pulp against *Porphyromonas gingivalis* and *Enterococcus faecalis*. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(2):116–24. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01174.x. PMID: 21883559.

Gorbet MB, Sefton M V. Endotoxin: The uninvited guest. *Biomaterials.* 2005;26(34):6811–7. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.04.063. PMID: 16019062.

Haapasalo M, Shen Y, Qian W, Gao Y. Irrigation in endodontics. *Dent Clin North Am.* 2010;54(2):291–312. doi: 10.1016/j.cden.2009.12.001. PMID: 20433979.

Han B, Wang X, Liu J, Liang F, Qu X, Yang Z, et al. Influence of calcium hydroxide-loaded microcapsules on osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand activity. *J Endod.* 2014;40(12):1977–82. doi: 10.1016/j.joen.2014.08.008. PMID: 25266469.

Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4–5):413–21. doi: 10.1016/S1359-6101(02)00026-6. PMID: 12220554.

Hasna AA. Efeitos da N-acetilcisteína e da terapia fotodinâmica sobre *Enterococcus faecalis* em canais radiculares. [Dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciências e Tecnologia; 2018.

Hasselgren G, Olsson B, Cvek M. Effects of calcium hydroxide and sodium hypochlorite on the dissolution of necrotic porcine muscle tissue. *J Endod.* 1988;14(3):125–7. doi: 10.1016/S0099-2399(88)80212-7. PMID: 3268627.

Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, et al. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *FASEB J.* 2006;20(2):401–3. doi: 10.1096/fj.05-4724fje. PMID: 16373400.

Hermann BW. Calciumhydroxyd Als Mittel Zum Behandein und FuÈllen Von ZahnwurzelkanaÈlen. 1920.

Ho KJ, Spite M, Owens CD, Lancero H, Kroemer AHK, Pande R, et al. Aspirin-triggered lipoxin and resolvin E1 modulate vascular smooth muscle phenotype and correlate with peripheral atherosclerosis. *Am J Pathol.* 2010;177(4):2116–23. doi: 10.2353/ajpath.2010.091082. PMID: 20709806.

Hong C-Y, Lin S-K, Kok S-H, Cheng S-J, Lee M-S, Wang T-M, et al. The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(3):162–9. doi: 10.1111/j.0904-2512.2004.00045.x. PMID: 15128058.

Hsu BG, Lee RP, Yang FL, Harn HJ, Chen HI. Post-treatment with N-acetylcysteine ameliorates endotoxin shock-induced organ damage in conscious rats. *Life Sci.* 2006;79(21):2010–6. doi: 10.1016/j.lfs.2006.06.040. PMID: 16860347.

Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S, Dignass A, et al. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(30):11276–81. doi: 10.1073/pnas.0601280103. PMID: 16847262.

Hulsmann M, Peters OA, Dummer PMH. Mechanical preparation of root canals: shaping goals, techniques and means. *Endod Top.* 2005;10(1):30–76. doi: 10.1111/j.1601-1546.2005.00152.x.

Hurley JC. Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates. *Clin Microbiol Rev.* 1995;268–92. PMID: 7621402.

Kakehashi S, Stanley HR, Fitzgerald RJ. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1965;20(3):340–9. doi: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(65\)90166-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(65)90166-0). PMID: 14342926.

Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N, Fredman G, Serhan CN. Resolvin D1 receptor stereoselectivity and regulation of inflammation and proresolving MicroRNAs. *Am J Pathol.* 2012;180(5):2018–27. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.01.028. PMID: 22449948.

Lee C-T, Teles R, Kantarci A, Chen T, McCafferty J, Starr JR, et al. Resolvin E1 Reverses Experimental Periodontitis and Dysbiosis. *J Immunol.*

2016;197(7):2796–806. doi: 10.4049/jimmunol.1600859. PMID: 27543615.

Lee TH, Mencia-Huerta JM, Shih C, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils. *J Clin Invest*. 1984;74(6):1922–33. doi: 10.1172/JCI111612. PMID: 6096400.

Lee YH, Bhattarai G, Park IS, Kim GR, Kim GE, Lee MH, et al. Bone regeneration around N-acetyl cysteine-loaded nanotube titanium dental implant in rat mandible. *Biomaterials*. 2013;34(38):10199–208. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.080. PMID: 24054849.

Leonardi R, Perrotta RE, Loreto C, Musumeci G, Crimi S, Dos Santos JN, et al. Toll-like receptor 4 expression in the epithelium of inflammatory periapical lesions. An immunohistochemical study. *Eur J Histochem*. 2015;59(4):2547. doi: 10.4081/ejh.2015.2547.

Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: Signals in resolution. *Nat Immunol*. 2001;2(7):612–9. doi: 10.1038/89759. PMID: 11429545.

Lin YP, Love RM, Friedlander LT, Shang HF, Pai MH. Expression of Toll-like receptors 2 and 4 and the OPG-RANKL-RANK system in inflammatory external root resorption and external cervical resorption. *Int Endod J*. 2013;46(10):971–81. doi: 10.1111/iej.12088. PMID: 23521017.

Maddox JF, Colgan SP, Clish CB, Petasis NA, Fokin V V, Serhan CN. Lipoxin B4 regulates human monocyte/neutrophil adherence and motility: design of stable lipoxin B4 analogs with increased biologic activity. *FASEB J*. 1998;12(6):487–94. PMID: 9535221.

Maheswari E, Saraswathy GR, Santhranii T. Hepatoprotective and antioxidant activity of N-acetyl cysteine in carbamazepine-administered rats. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(2):211. doi: 10.4103/0253-7613.129321. PMID: 24741196.

Makriyannis A, Nikas SP. Aspirin-triggered metabolites of EFAs. *Chem Biol*. 2011;18(10):1208–9. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.10.005. PMID: 22035788.

Manzur A, González AM, Pozos A, Silva-Herzog D, Friedman S. Bacterial Quantification in Teeth with Apical Periodontitis Related to Instrumentation and Different Intracanal Medications: A Randomized Clinical Trial. *J Endod*.

2007;33(2):114–8. doi: 10.1016/j.joen.2006.11.003. PMID: 17258626.

Marchese A, Bozzolasco M, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;2:95–100. doi: 10.1016/S0924-8579(03)00232-2. PMID: 14527779.

Martínez-Banaclocha MA. N-acetyl-cysteine in the treatment of Parkinson's disease. What are we waiting for? *Med Hypotheses*. 2012;79(1):8–12. doi: 10.1016/j.mehy.2012.03.021. PMID: 22546753.

Martinho FC, Chiesa WMM, Leite FRM, Cirelli JA, Gomes BPFA. 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 alfa. *J Endod*. 2010;36(9):1467–74. doi: 10.1016/j.joen.2010.06.012. PMID: 20728711.

Martinho FC, Gomes CC, Nascimento GG, Gomes APM, Leite FRM. Clinical comparison of the effectiveness of 7-and 14-day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines. *Clin Oral Investig*. 2018;22(1):523–30. doi: 10.1007/s00784-017-2143-x.

Martinho FC, Leite FRM, Chiesa WMM, Nascimento GG, Feres M, Gomes BPFA. Signaling pathways activation by primary endodontic infectious contents and production of inflammatory mediators. *J Endod*. 2014. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.022. PMID: 24666896.

Martinho FC, Nascimento GG, Leite FRM, Gomes APM, Freitas LF, Camões ICG. Clinical influence of different intracanal medications on th1-type and th2-type cytokine responses in apical periodontitis. *J Endod*. 2015. doi: 10.1016/j.joen.2014.09.028. PMID: 25453567.

Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*. 2010;140(6):771–6. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.006. PMID: 20303867.

Menezes MM, Valera MC, Jorge AOC, Koga-Ito CY, Camargo CHR, Mancini MNG. In vitro evaluation of the effectiveness of irrigants and intracanal medicaments on microorganisms within root canals. *Int Endod J*. 2004;37(5):311–9. doi: 10.1111/j.0143-2885.2004.00799.x. PMID: 15086752.

Menon R, Krzyszczyk P, Berthiaume F. Pro-Resolution Potency of Resolvins D1, D2 and E1 on Neutrophil Migration and in Dermal Wound Healing. *Nano*

Life. 2017;07(01):1750002. doi: 10.1142/S1793984417500027. PMID: 29552232.

Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology. *Int Endod J*. 2011;44(8):697–730. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01886.x. PMID: 21535021.

Möller AJ, Fabricius L, Dahlén G, Ohman AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand J Dent Res*. 1981;89(6):475–84. doi: 10.1111/j.1600-0722.1981.tb01711.x. PMID: 6951246.

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. PMID: 27033208.

Mustafa M, Zarrouh A, Bolstad AI, Lygre H, Mustafa K, Hasturk H, et al. Resolvin D1 protects periodontal ligament. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;305(6):C673–9. doi: 10.1152/ajpcell.00242.2012. PMID: 23864609.

Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15(6):348–81. doi: 10.1177/154411130401500604. PMID: 15574679.

Nair PNR. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol 2000*. 1997;13:121–48. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00098.x. PMID: 9567926.

Oh SF, Pillai PS, Recchiuti A, Yang R, Serhan CN. Pro-resolving actions and stereoselective biosynthesis of 18S E-series resolvins in human leukocytes and murine inflammation. *J Clin Invest*. 2011;121(2):569–81. doi: 10.1172/JCI42545. PMID: 21206090.

Oliveira LD, Leao MVP, Carvalho CAT, Camargo CHR, Valera MC, Jorge AOC, et al. In vitro effects of calcium hydroxide and polymyxin B on endotoxins in root canals. *J Dent*. 2005. doi: 10.1016/j.jdent.2004.08.008. PMID: 15683891.

Olofsson AC, Hermansson M, Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(8):4814–22. doi:

10.1128/AEM.69.8.4814-4822.2003. PMID: 12902275.

Palacio JR, Markert UR, Martínez P. Anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Inflamm Res*. 2011;60(7):695–704. doi: 10.1007/s00011-011-0323-8. PMID: 21424515.

Palaniswamy U, Lakkam S, Arya S, Aravelli S. Effectiveness of N-acetyl cysteine, 2% chlorhexidine, and their combination as intracanal medicaments on *Enterococcus faecalis* biofilm. *J Conserv Dent*. 2016;19(1):17. doi: 10.4103/0972-0707.173186.

Parry MF, Neu HC. Effect of N-acetylcysteine on antibiotic activity and bacterial growth in vitro. *J Clin Microbiol*. 1977;5(1):58–61. PMID: 401831.

Pitts DL, Williams BL, Morton TH. Investigation of the role of endotoxin in periapical inflammation. *J Endod*. 1982;8(1):10–8. doi: 10.1016/S0099-2399(82)80310-5. PMID: 6948902.

Podbielski A, Spahr A, Haller B. Additive antimicrobial activity of calcium hydroxide and chlorhexidine on common endodontic bacterial pathogens. *J Endod*. 2003;29(5):340–5. doi: 10.1097/00004770-200305000-00006. PMID: 12775007.

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):81–5. doi: 10.1016/j.joen.2011.10.004. PMID: 22152626.

Rabello DGD, Corazza BJM, Ferreira LL, Santamaria MP, Gomes APM, Martinho FC. Does supplemental photodynamic therapy optimize the disinfection of bacteria and endotoxins in one-visit and two-visit root canal therapy? A randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017;19:205–11. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.06.005. PMID: 28619613.

Reit C, Dahlén G. Decision making analysis of endodontic treatment strategies in teeth with apical periodontitis. *Int Endod J*. 1988;21(5):291–9. doi: 10.1111/j.1365-2591.1988.tb01138.x. PMID: 3248906.

Rietschel ET, Brade H. Bacterial endotoxins. *Sci Am*. 1992;267(2):54–61. doi: 10.1038/scientificamerican0892-54. PMID: 1641625.

Rôças IN, Provenzano JC, Neves MAS, Siqueira JF. Disinfecting Effects of Rotary Instrumentation with Either 2.5% Sodium Hypochlorite or 2% Chlorhexidine as the Main Irrigant: A Randomized Clinical Study. *J Endod*.

2016;42(6):943–7. doi: 10.1016/j.joen.2016.03.019. PMID: 27142579.

Rôças IN, Siqueira 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. doi: 10.1016/j.joen.2009.10.022. PMID: 20003934.

Rossi D, Zlotnik A. The Biology of Chemokines and their Receptors. *Annu Rev Immunol*. 2000;18(1):217–42. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217. PMID: 10837058.

Safavi KE, Nichols FC. Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod*. 1993;19(2):76–8. doi: 10.1016/S0099-2399(06)81199-4. PMID: 8509740.

Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science*. 1987;237(4819):1171–6. doi: 10.1126/science.2820055. PMID: 2820055.

Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(8):4117–29. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.04.016. PMID: 23618697.

Scarparo RK, Dondoni L, Böttcher DE, Grecca FS, Figueiredo JAP, Kantarci A, et al. Intracanal delivery of resolvin E1 controls inflammation in necrotic immature rat teeth. *J Endod*. 2014;40(5):678–82. doi: 10.1016/j.joen.2013.12.037. PMID: 24767563.

Schein B, Schilder H. Endotoxin content in endodontically involved teeth. *J Endod*. 1975;1(1):19–21. doi: 10.1016/S0099-2399(75)80244-5. PMID: 1061764.

Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature*. 2007;447(7146):869–74. doi: 10.1038/nature05877. PMID: 17568749.

Seki H, Fukunaga K, Arita M, Arai H, Nakanishi H, Taguchi R, et al. The Anti-Inflammatory and Proresolving Mediator Resolvin E1 Protects Mice from Bacterial Pneumonia and Acute Lung Injury. *J Immunol*. 2010;184(2):836–43. doi: 10.4049/jimmunol.0901809. PMID: 20007539.

Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute

inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol.* 2010;177(4):1576–91. doi: 10.2353/ajpath.2010.100322. PMID: 20813960.

Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O’Neill LAJ, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J.* 2007;21(2):325–32. doi: 10.1096/fj.06-7227rev. PMID: 17267386.

Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol.* 2009;153(S1):S200–15. doi: 10.1038/sj.bjp.0707489. PMID: 17965751.

Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med.* 2000;192(8):1197–204. doi: 10.1084/jem.192.8.1197. PMID: 11034610.

Serhan CN, Hong S, Gronert K, Colgan SP, Devchand PR, Mirick G, et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J Exp Med.* 2002;196(8):1025–37. doi: 10.1084/jem.20020760. PMID: 12391014.

Serhan CN, Maddox JF, Petasis NA, Akritopoulou-Zanze I, Papayianni A, Brady HR, et al. Design of Lipoxin A4 Stable Analogs That Block Transmigration and Adhesion of Human Neutrophils. *Biochemistry.* 1995;34(44):14609–15. doi: 10.1021/bi00044a041. PMID: 7578068.

Serhan CN, Yacoubian S, Yang R. Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2008;3(1):279–312. doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151409. PMID: 18233953.

Shuping GB, Ørstavik D, Sigurdsson A, Trope M. Reduction of intracanal bacteria using nickel-titanium rotary instrumentation and various medications. *J Endod.* 2000;26(12):751–5. doi: 10.1097/00004770-200012000-00022. PMID: 11471648.

Signoretti FGC, Gomes BPF de A, Montagner F, Barrichello Tosello F, Jacinto RC. Influence of 2% chlorhexidine gel on calcium hydroxide ionic dissociation and its ability of reducing endotoxin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(5):653–8. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.11.016. PMID: 21393032.

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. doi: 10.1016/S0099-2399(06)81199-4. PMID: 11833697.

Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(6):495–505. doi: 10.1080/07315724.2002.10719248. PMID: 12480795.

Siqueira JF, Lopes HP. Mechanisms of antimicrobial activity of calcium hydroxide: A critical review. *Int Endod J.* 1999. doi: 10.1046/j.1365-2591.1999.00275.x. PMID: 10551109.

Siqueira JF, Rôças IN. Bacterial pathogenesis and mediators in apical periodontitis. *Braz Dent J.* 2007;18(4):267–80. doi: 10.1590/S0103-64402007000400001. PMID: 18278296.

Siqueira JF, Rôças IN, Favieri A, Lima KC. Chemomechanical reduction of the bacterial population in the root canal after instrumentation and irrigation with 1%, 2.5%, and 5.25% sodium hypochlorite. *J Endod.* 2000;26(6):331–4. doi: 10.1097/00004770-200006000-00006. PMID: 11199749.

Sousa ELR, Martinho FC, Leite FRM, Nascimento GG, Gomes BPFA. Macrophage cell activation with acute apical abscess contents determined by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha production. *J Endod.* 2014;40(11):1752–7. doi: 10.1016/j.joen.2014.06.019. PMID: 25205261.

Spite M, Clària J, Serhan CN. Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab.* 2014;19(1):21–36. doi: 10.1016/j.cmet.2013.10.006. PMID: 24239568.
Spite M, Norling LV, Summers L, Yang R, Cooper D, Petasis NA, et al. Resolvin D2 is a potent regulator of leukocytes and controls microbial sepsis. *Nature.* 2009;461(7268):1287–91. doi: 10.1038/nature08541. PMID: 19865173.

Takahama A, Rôças IN, Faustino ISP, Alves FRF, Azevedo RS, Gomes CC, et al. Association between bacteria occurring in the apical canal system and expression of bone-resorbing mediators and matrix metalloproteinases in apical periodontitis. *Int Endod J.* 2018;51(7):738–46. doi: 10.1111/iej.12895. PMID: 29363148.

Tang L, Zhou XD, Wang Q, Zhang L, Wang Y, Li XY, et al. Expression of TRAF6 and pro-inflammatory cytokines through activation of TLR2, TLR4, NOD1, and NOD2 in human periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol.*

2011;56(10):1064–72. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.02.020. PMID: 21457942.

Tarannum F, Faizuddin M. Association between lipoxin A4 and interleukin-12 in gingival crevicular fluid: a preliminary investigation. *J Periodontal Res.* 2017;52(2):210–7. doi: 10.1111/jre.12383. PMID: 27083145.

Tavares WLF, De Brito LCN, Henriques LCF, Teles FRF, Teles RP, Vieira LQ, et al. 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. PMID: 22980179.

Tennert C, Fuhrmann M, Wittmer A, Karygianni L, Altenburger MJ, Pelz K, et al. New bacterial composition in primary and persistent/secondary endodontic infections with respect to clinical and radiographic findings. *J Endod.* 2014;40(5):670–7. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.005. PMID: 24767562.

Toker H, Ozdemir H, Balcı H, Ozer H. N-acetylcysteine decreases alveolar bone loss on experimental periodontitis in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Periodontal Res.* 2012;47(6):793–9. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01497.x. PMID: 22712627.

Türkün M, Cengiz T. The effects of sodium hypochlorite and calcium hydroxide on tissue dissolution and root canal cleanliness. *Int Endod J.* 1997;30(5):335–42. doi: 10.1111/j.1365-2591.1997.tb00720.x. PMID: 9477824.

Vajdovich P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2008;38(1):31–123. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.11.008. PMID: 18249244.

Valdivieso ÁG, Dugour A V, Sotomayor V, Clauzure M, Figueroa JM, Santa-Coloma TA. N-acetyl cysteine reverts the proinflammatory state induced by cigarette smoke extract in lung Calu-3 cells. *Redox Biol.* 2018;16:294–302. doi: 10.1016/j.redox.2018.03.006. PMID: 29573703.

Valera MC, da Rosa JA, Maekawa LE, de Oliveira LD, Carvalho CAT, Koga-Ito CY, et al. Action of propolis and medications against *Escherichia coli* and endotoxin in root canals. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2010a;110(4):e70–4. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.01.029. PMID: 20868987.

Valera MC, Salvia ACRD, Maekawa LE, Camargo SEA, Carvalho CAT,

Camargo CHR, et al. Antimicrobial analysis of chlorhexidine gel and intracanal medicaments against microorganisms inoculated in root canals. *Minerva Stomatol.* 2010b;59(7–8):415–21. PMID: 20842079.

Wallace JL, Fiorucci S. A magic bullet for mucosal protection...and aspirin is the trigger! *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24(7):323–6. doi: 10.1016/S0165-6147(03)00166-4. PMID: 12871661.

Weidenbach H, Orth M, Adler G, Mertens T, Schmid RM. Treatment of chronic hepatitis B with high-dose intravenous N-acetyl-L-cysteine. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):2105–8. PMID: 14696474.

Xavier ACC, Martinho FC, Chung A, Oliveira LD, Jorge AOC, Valera MC, et al. One-Visit Versus Two-Visit Root Canal Treatment: Effectiveness in the Removal of Endotoxins and Cultivable Bacteria. *J Endod.* 2013;39(8):959–64. doi: 10.1016/j.joen.2013.04.027. PMID: 23880258.

Yoo S, Lim JY, Hwang SW. Resolvins: Endogenously-Generated Potent Painkilling Substances and their Therapeutic Perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(6):664–76. doi: 10.2174/1570159X11311060009. PMID: 24396341.

Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabeled M, Buurman WA, Vincent JL. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. *Am J Physiol.* 1994;266(5 Pt 2):H1746-54. doi: 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H1746. PMID: 8203575.

Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: A New Classification Review System and Their Role in Immunity. *Immunity.* 2000;12(3):121–7. doi: 10.1016/S1074-7613(00)80165-X.

