

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

BRUNO RENÓFIO

**HIDRÓXIDO DE CÁLCIO E SUA CAPACIDADE DE NEUTRALIZAR
ENDOTOXINAS: REVISÃO DE LITERATURA**

BAURU

2023

BRUNO RENÓFIO

**HIDRÓXIDO DE CÁLCIO E SUA CAPACIDADE DE NEUTRALIZAR
ENDOTOXINAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Orientadora: Prof.^a Dr Guilherme Ferreira
da Silva

BAURU

2023

R418h

Renofio, Bruno Castanho

Hidróxido de cálcio e sua capacidade de neutralizar endotoxinas: revisão de literatura / Bruno Castanho Renofio. - 2023.
23f.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Ferreira da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Hidróxido de cálcio. 2. Endotoxinas. 3. Medicação intracanal. I. Silva, Guilherme Ferreira da. II. Título.

**HIDRÓXIDO DE CÁLCIO E SUA CAPACIDADE DE NEUTRALIZAR
ENDOTOXINAS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia - Centro Universitário
Sagrado Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dr. Guilherme Ferreira da Silva
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dr. Thiago Amadei Pegoraro
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dr. Valdey Suedam
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À minha família, que sempre esteve ao meu lado, oferecendo suporte emocional, compreensão e encorajamento nos momentos desafiadores. Sem o amor e apoio de vocês, esta conquista não seria possível.

Agradeço também aos meus amigos e colegas de curso, pela troca de experiências, discussões enriquecedoras e pelo incentivo mútuo durante toda a jornada acadêmica.

À instituição de ensino UNISAGRADO, pelo ambiente propício ao aprendizado, recursos disponibilizados e corpo docente qualificado, que contribuíram significativamente para minha formação acadêmica.

“Um trabalho científico é uma aventura,
[...] é uma forma de exploração que nos
leva a descobertas” (GIBALDI, 1999, p. 3).

RESUMO

Introdução: O hidróxido de cálcio é a substância mais utilizada como medicação intracanal no tratamento endodôntico. Uma de suas propriedades é a neutralização de endotoxinas que são liberadas por bactérias gram-negativas presentes em infecções endodônticas, levando a patologias pulpares e periapicais. **Objetivo:** Essa revisão de literatura tem como objetivo abordar a capacidade do hidróxido de cálcio de neutralizar e eliminar as endotoxinas de infecções endodônticas. **Materiais e Métodos:** A revisão foi realizada a partir da busca nas bases de dados PubMed e Lilacs/BBO com publicações a partir do ano de 2010. Foram adotados os termos: *calcium hydroxide*, *endotoxins* e *intracanal medication*. **Resultados:** O total de resultados obtidos foi 52 artigos. A partir disso foram eliminados 38 artigos a partir dos critérios estabelecidos, sendo selecionados 14 artigos para serem incluídos no presente estudo. **Considerações finais:** O hidróxido de cálcio utilizado como medicação intracanal é capaz de reduzir as endotoxinas presentes nos canais radiculares em quantidades significativas, mas sem eliminá-las completamente.

Palavras-Chave: Hidróxido de cálcio; Endotoxinas; Medicação intracanal.

ABSTRACT

Introduction: Calcium hydroxide is the substance most used as intracanal medication in endodontic treatment. One of its properties is the neutralization of endotoxins that are released by gram-negative bacteria present in endodontic infections, leading to pulpal and periapical pathologies. **Objective:** This literature review aims to address the ability of calcium hydroxide to neutralize and eliminate endotoxins from endodontic infections. **Materials and Methods:** A review was carried out by searching the PubMed and Lilacs/BBO databases with publications from 2010 onwards. The terms: calcium hydroxide, endotoxins and intracanal medication were adopted. **Results:** The total results obtained were 52 articles. From this, 38 articles were eliminated based on the established criteria, and 14 articles were selected to be included in the present study. **Final considerations:** Calcium hydroxide used as an intracanal medication is capable of reducing the endotoxins present in the root canals in significant detail, but without eliminating them completely.

Keywords: Calcium hydroxide; Endotoxins; Intracanal medication.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia de buscas nos bancos de dados PubMed e LILACS e BBO	13
Tabela 2 – Descrição dos estudos utilizados	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	232
2	MATERIAIS E MÉTODOS	13
3	RESULTADOS	14
4	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	21
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
	REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

O hidróxido de cálcio é o material mais utilizado como medicação intracanal em endodontia de forma pura ou em associação com outras medicações, devido às suas propriedades antimicrobianas e de indução de remineralização. Devido à sua baixa solubilidade, o hidróxido de cálcio vai liberando íons de cálcio e hidroxila, tornando o canal radicular alcalino. Outra propriedade importante do hidróxido de cálcio para o tratamento endodôntico é a ação sobre endotoxinas.

As endotoxinas são compostas de polissacarídeos, lipídios e proteínas, sendo também conhecidas como lipopolissacarídeos (LPS). Estão presentes em todas as bactérias gram-negativas, encontradas na maioria das infecções endodônticas. As endotoxinas estão mais especificadamente na parede celular dessas bactérias, sendo liberadas durante a multiplicação das células ou na morte celular.

Ao serem liberadas, as endotoxinas causam efeitos biológicos desencadeando uma reação inflamatória, imunológica e a reabsorção de osso na região periapical do dente afetado, causando patologias pulpares e periapicais, além de sinais e sintomas dessas patologias, ao liberar mediadores químicos da inflamação e citocinas, como fator de necrose tumoral e interleucina-1, agindo principalmente sobre os macrófagos.

O hidróxido de cálcio age sobre os lipídios-A dos LPS, causando sua hidrólise e assim os convertendo em ácido graxo e açúcares

Sendo assim, essa revisão de literatura tem como objetivo abordar sobre a capacidade de hidróxido de cálcio, utilizado como medicação intracanal, de neutralizar e eliminar as endotoxinas presentes em infecções endodônticas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão da literatura, na qual foi feita uma busca de artigos científicos, selecionados nos bancos de dados PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Brasileira de Odontologia (BBO), com publicações realizadas nos últimos 13 anos (2010-2023). A busca de dados foi feita utilizando terminologia registrada nos Descritores de Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual de Saúde desenvolvida a partir da US Medical

Subject Headings Nacional Library of Medicine, que permite o uso de terminologia comum em português, inglês e espanhol. Também foi utilizada uma palavra livre. As palavras-chave usadas em inglês foram: calcium hydroxide, intracanal medication e endotoxins (Tabela 1). Os indicadores booleanos AND e OR foram utilizados para realizar a estratégia de pesquisa. A partir dos resultados obtidos, foram removidas todas as duplicatas e todos os artigos foram avaliados com base no título e resumo para verificar a pertinência com o tema do estudo. As teses encontradas também foram excluídas do presente trabalho.

Tabela 1 - Estratégia de buscas nos bancos de dados PubMed e LILACS e BBO

Pubmed
(((((calcium hydroxide[MeSH Terms]) OR (calcium hydroxide[Title/Abstract])) AND (endotoxins[MeSH Terms])) OR (endotoxins[Title/Abstract])) AND (intracanal medication[Title/Abstract]))
LILACS e BBO
(mh:(calcium hydroxide)) OR (calcium hydroxide) AND (mh:(endotoxins)) OR (endotoxins) AND (intracanal medication)

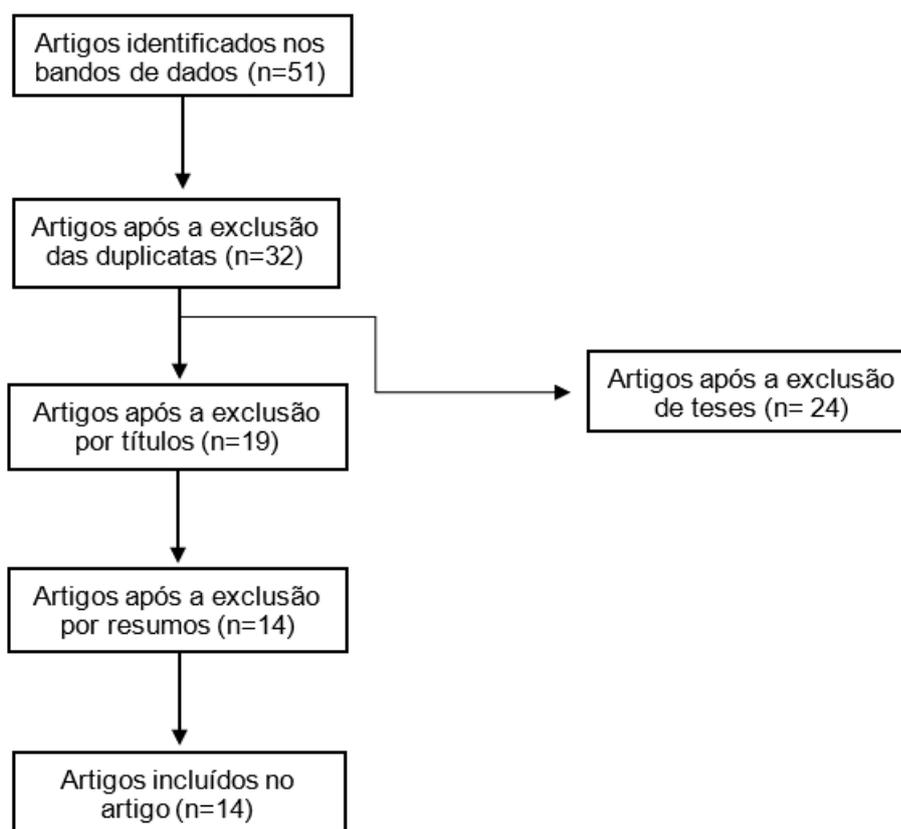
Fonte: Elaborado pelo autor

3. RESULTADOS

A partir da pesquisa realizada, foram identificados 52 artigos. Todos os artigos duplicados foram removidos manualmente, resultando em 32 artigos. Em seguida, os artigos foram excluídos por títulos ou resumos por não possuírem um tema relacionado com a pesquisa, chegando a um total de 14 artigos. As teses encontradas durante a pesquisa também foram excluídas. Finalmente, os 14 estudos

foram selecionados para realizar esta revisão de literatura, como mostrado na Figura 1 e Tabela 2.

Figura 1 - Números de artigos excluídos e incluídos no estudo



Fonte: Elaborado pelo autor

Tabela 2 – Descrição dos estudos utilizados

ESTUDO	MÉTODO	GRUPOS (n)	RESULTADOS
AHMAD <i>et al</i> 2022	Revisão de literatura	_____	O hidróxido de cálcio como medicação intracanal em dentes com sintomatologia foi significativamente efetivo na redução de endotoxinas. Tratamentos com mais de uma sessão foram mais efetivos na redução das endotoxinas do que tratamentos realizados em uma sessão.
BEDRAN NR <i>et al</i> 2020	Revisão sistemática e meta análise	_____	Ca(OH) ₂ , com ou sem substância antimicrobiana reduziu as endotoxinas antes PQM (SMD -1.087 [-1.453, -0.721], p < 0.001, I ₂ = 58.7%) e depois PQM (SMD -0.919 [-1.156, -0.682], p < 0.001, I ₂ = 24.7%). A redução de LPS foi de 98,9% e de 61,7% para Ca(OH) ₂ com e sem substância antimicrobiana respectivamente.
CARVALHO <i>et al</i> 2016	Ensaio clínico	Os dentes foram divididos em três grupos (n=11), de acordo com o agente irrigante usado: NaOCl + água de cal: 2,5%, NaOCl + polimixina B e 2,5% NaOCl (controle). Foram feitas quatro amostras durante o estudo: após abertura coronária (S1), após a instrumentação (S2), após o uso do EDTA (S3) e após 14 dias com a medicação intracanal (hidróxido de cálcio + clorexidina gel 2%) (S4).	NaOCl + polimixina B apresentaram a menor redução nos níveis de endotoxina depois da instrumentação (76,71%), similar a NaOCl + água de cal (67,64%, p<0,05) e diferente do grupo com NaOCl (42,7%, p<0,05). Depois da medicação intracanal, houve uma significativa redução dos níveis de endotoxina.
GABRIELLI <i>et al</i> 2022	Estudo In Vivo	Três amostras foram coletadas de 20 dentes antes e após o preparo químico-mecânico com clorexidina gel 2% e depois de 30 dias com medicação intracanal (hidróxido de cálcio + clorexidina 2%).	Houve uma significativa redução nos níveis de LPS depois do preparo químico-mecânico e medicação intracanal (P<0,05).
MAEKAWA <i>et al</i> 2010	Estudo In Vitro	Os espécimes foram divididos em três grupos (n=36) de acordo com o irrigante usado: NaOCl a 2,5% (G1), clorexidina gel a 2% (G2) e solução salina (G3). Os três grupos foram então subdivididos em três	Após a medicação intracanal, foi observado que os grupos G1A, G1B, G1C, G2A, G2C, G3A, G3C se diferenciaram do grupo controle (G4). Os grupos G1C, G2A, G2C e G3C apresentaram o menor valor de endotoxinas, sendo iguais aos grupos G1A, G1B, G3A e G3B. Os grupos G1A, G1B, G1C, G2A, G2C, G3B e G3B apresentaram redução de endotoxinas comparado com o grupo controle (G4), após 7 dias sem medicação intracanal.

		<p>grupos, de acordo com a medicação intracanal: pasta de hidróxido de cálcio (A), solução de polimixina B (B), hidróxido de cálcio + clorexidina gel 2% (C). Um quarto grupo (n=12) foi formado para controle.</p> <p>Foram feitas quatro amostras: após a instrumentação, 7 dias após a instrumentação, após 14 dias com medicação intracanal e 7 dias após a remoção da medicação intracanal.</p>	
MARINHO et al 2014	Ensaio clínico	<p>Os dentes foram divididos em 3 grupos (n=10), de acordo com o irrigante usado: hipoclorito de sódio 2,5%, clorexidina gel 2% e solução salina.</p> <p>Foram feitas quatro amostras: antes da instrumentação (S1), depois da instrumentação (S2), após o uso do EDTA (S3) e depois de 30 dias com medicação intracanal (hidróxido de cálcio + solução salina) (S4).</p>	<p>A medicação intracanal após 30 dias foi capaz de reduzir significativamente as endotoxinas: hipoclorito de sódio 2,5% (90%), clorexidina gel 2% (88,8%) e solução salina (85,7%).</p> <p>Nenhuma diferença foi encontrada na redução de endotoxinas quando comparado as amostras S2 e S4.</p>
MARINHO et al 2015	Ensaio clínico	<p>Os dentes foram divididos em 3 grupos (n=10), de acordo com o irrigante utilizado: hipoclorito de sódio 2,5%, clorexidina gel 2% e solução salina (grupo controle).</p> <p>Foram feitas cinco amostras: antes da instrumentação (S1), depois da instrumentação (S2), depois do uso do EDTA (S3), depois de 30 dias com medicação intracanal (hidróxido de cálcio + solução salina) (S4) e antes da obturação do canal (S5).</p>	<p>Após o uso do EDTA, após medicação intracanal e antes da obturação, os níveis de endotoxinas foram reduzidos sem diferenças entre os grupos ($P < .05$). As citocinas foram reduzidas em proporção as endotoxinas.</p>

MARTINHO <i>et al</i> 2017	Ensaio clínico	Foram utilizados para o estudo 72 dentes divididos em 6 grupos (n=12). 7 dias após medicação intracanal: hidróxido de cálcio + solução salina (G1), hidróxido de cálcio + clorexidina gel 2% (G2) e clorexidina gel 2% (G3). 14 dias após medicação intracanal: hidróxido de cálcio + solução salina (G4), hidróxido de cálcio + clorexidina gel 2% (G5) e clorexidina gel 2% (G6).	Os protocolos em que foi usado a clorexidina (G3 e G6) apresentaram a menor eficácia contra as endotoxinas ($p < 0,05$). Todos os protocolos foram efetivos em diminuir os níveis das citocinas, sem diferença entre as medicações, tanto com 7 dias e 14 dias ($p > 0,05$). A clorexidina com apenas 7 dias mostrou o menor efeito em diminuir as citocinas se comparado com 14 dias.
NAKAMURA <i>et al</i> 2018	Ensaio clínico randomizado	Os indivíduos foram divididos em dois grupos (n=25), sendo um com irrigação ativado por ultrassom e outro com protocolo de irrigação sem ativação. Foram feitas quatro amostras: antes da instrumentação, após a instrumentação, após a ativação do EDTA e hipoclorito de sódio e após 14 dias de medicação intracanal (pasta Calen).	Não foram encontradas diferenças significativas para os grupos para os níveis de endotoxinas ($p > 0,05$). Após medicação intracanal houve uma redução adicional dos níveis de endotoxinas.
OLIVEIRA <i>et al</i> 2012	Ensaio clínico	36 canais radiculares foram selecionados e divididos em três grupos (n=12): clorexidina gel + solução salina seguida de água de cal, clorexidina gel + solução salina seguida de polimixina B e clorexidina gel + solução salina. Foram realizadas 4 amostras: antes da instrumentação, depois da instrumentação, depois do uso do EDTA e após medicação intracanal (clorexidina + hidróxido de cálcio) por 14 dias.	Uma redução significativa de endotoxinas foram observadas depois da medicação intracanal em todos os grupos (CLX + LW, 100%; CLX + PmB, 100%; CLX, 99.2%), sem diferenças significativas entre os grupos.

SOUZA et al 2014	Ensaio clínico	Foram coletadas 4 amostras durante o estudo: antes e após preparo químico-mecânico, após o uso de EDTA 17% e após 30 dias de medicação intracanal (hidróxido de cálcio + clorexidina gel 2%). As amostras foram coletadas de 10 indivíduos.	Após 30 dias com medicação intracanal (RCS4), as endotoxinas foram reduzidas para um valor médio de 0,03 EU/ml (P= 0,001).
VALERA et al 2010	Estudo In Vitro	Os espécimes foram divididos em três grupos experimentais (n=12), de acordo com a medicação intracanal utilizada: pasta de hidróxido de cálcio, polimixina B e pó de hidróxido de cálcio com gel de clorexidina a 2%. O grupo controle (n=12) foi irrigado com solução salina. Foram feitas quatro amostras: antes da instrumentação, após 7 dias da instrumentação, após 14 dias com medicação intracanal e 7 dias após a remoção da medicação intracanal.	Os grupos Ca(OH) ₂ e Ca(OH) ₂ + clorexidina gel 2% apresentaram o menores valores de endotoxinas. Esses grupos foram semelhantes estatisticamente e estatisticamente diferentes de solução salina e polimixina B.
VALERA et al 2014	Estudo <i>in vitro</i>	Foram utilizados 72 dentes unirradiculares divididos em 6 grupos (n=12), de acordo com a medicação intracanal: clorexidina gel, hidróxido de cálcio + clorexidina gel, extrato de gengibre, hidróxido de cálcio + extrato de gengibre, hidróxido de cálcio + solução salina e solução salina (controle). Foram realizadas cinco amostras: depois da contaminação dos canais (S1), depois da	Na amostra S4, o hidróxido de cálcio e o hidróxido de cálcio + clorexidina apresentam as maiores reduções de endotoxinas (99,99% e 99,74%). Na amostra S5, os grupos: hidróxido de cálcio, hidróxido de cálcio + clorexidina, clorexidina e hidróxido de cálcio + extrato de gengibre apresentaram a maior redução de endotoxinas.

		instrumentação (S2), 7 dias após a instrumentação (S3), depois de 14 dias com a medicação intracanal (S4) e 7 dias após a remoção da medicação intracanal (S5).	
VALERA et al 2016	Estudo <i>in vitro</i>	Foram utilizados 48 dentes humanos unirradiculares e divididos em 4 grupos de acordo com a medicação intracanal utilizada: hidróxido de cálcio + solução salina, extrato de gengibre 20%, hidróxido de cálcio + extrato de gengibre 20% e solução salina (controle). Foram feitas cinco amostras: antes da preparação, após a instrumentação, 7 dias após a instrumentação, 14 dias após a medicação intracanal e 7 dias após a remoção da medicação intracanal.	Houve significante redução de endotoxinas após a instrumentação. A comparação entre a instrumentação e a medicação intracanal mostrou redução de endotoxinas em todos os grupos. A redução foi maior para o grupo em que foi usado hidróxido de cálcio.

Fonte: Elaborado pelo autor

4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Como colocado anteriormente, as endotoxinas ou lipopolissacarídeos (LPS) exercem um papel fundamental na formação das patologias pulpare e periapicais levando ocasionando uma resposta imunológica e inflamatória, causando a reabsorção do osso periapical e a sintomatologia dolorosa. O hidróxido de cálcio é a medicação intracanal mais utilizada no tratamento endodôntico sendo a neutralização das endotoxinas uma das suas propriedades mais importantes, já que o tratamento endodôntico não deve apenas eliminar os microrganismos como também seus subprodutos, para que assim seja obtido o sucesso do tratamento. O hidróxido de cálcio é uma substância alcalina, que age por hidrólise de ligações ester nas cadeias lipídicas A presentes no lipopolissacarídeos, convertendo-os em uma grande quantidade de ácidos graxos tornando a molécula inativa.

Todos os artigos incluídos neste estudo, mostraram que o hidróxido de cálcio sempre que utilizado como medicação intracanal consegue reduzir as endotoxinas em níveis muito significativos. Mas mesmo com as altas taxas de neutralização, ele não consegue eliminá-las completamente do canal radicular. Ao comparar o tempo de ação hidróxido de cálcio como medicação intracanal do canal radicular (7 dias, 14 dias e 30 dias), foi observado que quanto mais tempo ele for mantido, maiores quantidades de endotoxinas serão eliminadas e, conseqüentemente, maiores as chances de sucesso. Alguns estudos compararam a substância irrigadora utilizada durante o preparo biomecânico antes do uso do hidróxido de cálcio como medicação intracanal. Eles mostraram que o hidróxido de cálcio em ação no canal radicular, levou a causou um aumento da redução de endotoxinas após o preparo químico-mecânico, em que já havia ocorrido uma redução dos níveis de endotoxinas, sem diferenças significativas entre as fases do tratamento endodôntico e das substâncias irrigadora.

Em outro estudo, foi mostrado que as substâncias utilizadas na irrigação foram capazes de eliminar apenas os microrganismos presentes, sendo que apenas o hidróxido de cálcio foi o único capaz de reduzir as endotoxinas presentes no canal radicular. Quanto a ativação da substância química auxiliar ou não com ultrassom, não houve diferenças significativas entre os dois grupos quanto a redução de endotoxinas. Após o uso de hidróxido de cálcio por 14 dias, foi apenas verificado uma diminuição adicional de endotoxinas, tanto no grupo com ativação quanto no grupo sem ativação.

O hidróxido de cálcio também pode ser usado com outras substâncias, de forma a agregar propriedades a fim de potencializando seus efeitos, como no caso da clorexidina, que também possui ação antimicrobiana. Ao utilizar essa associação, houve também uma grande redução de lipopolissacarídeos presentes nos canais radiculares. Um dos estudos inclusive mostrou que ao associar o hidróxido de cálcio com clorexidina houve maior redução de LPS3, se comparado com a forma pura.

Com outras substâncias também estudadas, sempre em associação com o hidróxido de cálcio, também houve reduções de LPS, como no caso do extrato de gengibre. Essas mesmas substâncias quando usadas de forma pura mostraram uma redução menor de endotoxinas, mostrando que o hidróxido de cálcio ainda é a substância com maior eficácia em neutralizar as endotoxinas. As endotoxinas agem principalmente sobre os macrófagos, ao desencadear citocinas como fator de necrose tumoral e interleucina, induzindo uma resposta inflamatória no canal radicular e na região periapical do dente afetado. Assim, ao utilizar o hidróxido de cálcio como medicação intracanal uma grande quantidade de endotoxinas é neutralizada e, conseqüentemente, há uma grande diminuição de citocinas que causam os sinais e sintomas das doenças periapicais. Ao interromper os estímulos inflamatórios, o sistema imunológico do hospedeiro é capaz de reagir e iniciar o reparo tecidual.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hidróxido de cálcio de forma pura ou em associação a outras substâncias é capaz de reduzir uma grande quantidade de endotoxinas dos canais radiculares, mas não é capaz de eliminá-las totalmente. Conseqüentemente, ao diminuir as endotoxinas nos canais há uma grande diminuição nas citocinas que desencadeiam a resposta inflamatória e imunológica no local afetado. O hidróxido de cálcio continua sendo a medicação intracanal com maior capacidade de reduzir endotoxinas dos canais radiculares e é extremamente necessário para o sucesso do tratamento endodôntico.

REFERÊNCIAS

AHMAD, M. Z.; MERDAD, K. A.; SAFAD, D. **An Overview of Sistematic Reviews on Endotoxins in Endodontic Infections and the Effectiveness of Root Canal Therapy in its Removal.** Evid Based Dent. 2022.

ARCHILLA, J. R. F.; MOREIRA, M. S. N. A.; MIYAGI, S. P. H.; BOMBANA, A. C.; GUTKNECHT, N.; MARQUES, M. M. **Single Session of Nd: YAG Laser Intracanal Irradiations Neutralizes Endotoxin in Dental Root Dentin.** J Biomed Opt. 2012; 17(11):118002.

BEDRAN, N. R.; NADELMAN, P.; MAGNO, M. B.; NEVES, A. A.; FERREIRA, D. M.; PINTOR, A. V. B. *et al.* **Does calcium hydroxide reduce endotoxins in infected root canals? Systematic review and meta-analysis.** J Endod. 2020; 46(11): 1545-1558.

CARVALHO, A. S.; OLIVEIRA, L. D.; CARDOSO, F. G. R.; OLIVEIRA, F. E.; VALERA, M. C.; CARVALHO, C. A. T. **Limewater and Polimixin B Associated with NaOCl for Endotoxin Detoxification in Root Canal with Necrotic Pulp.** Braz Dent J. 2016; 27(5):573-577.

DUQUE, T. M.; PRADO, M.; HERRERA, D. R.; GOMES, B. F. A. **Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication.** Clin Oral Investig. 2019; 23(1): 53-63.

GABRIELLI, E. S.; LIMA, A. R.; FRANCISCO, P. A.; HERRERA, D. R.; JESUS-SOARES, A.; FERRAZ, C. C. R. *et al.* **Comparative analysis of bacterial contente, levels of lipopolysaccharides and lipoteichoic acid in simptomatic and asymptomatic endodontic infections at diferente stages of endodontic treatment.** Clin Oral Investig. 2022; 26(1): 287-302.

LOUZADA, L. M.; ARRUDA-VASCONCELOS, R.; DUQUE, T. M.; CASSARIN, R. C. V.; FERES, M.; GOMES, B. P. F. A. **Clinical investigation of Microbial Profile and Levels of Endotoxins and Lipoteichoic Acid at Different Phases of the Endodontic Treatment in Teeth with Vital Pulp and Associated Periodontal Disease.** J Endod. 2020; 46(6): 736-747.

MAEKAWA, L. E.; VALERA, M. C.; OLIVEIRA, L. D.; CARVALHO, C. A. T.; KOGA-ITO, JORGE, A. O. C. **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): 106-112.

MARINHO, A. C.; MARTINHO, F. C.; ZAIA, A. A.; FERRAZ, C. C.; GOMES, B. P. **Monitoring the Effectiveness of Root Canal Procedures on Endotoxins Levels Found in Teeth with Chronic Apical Periodontitis.** J Appl Oral Sci. 2014; 22(6): 490-495.

MARINHO, A. C.; MARTINHO, F. C.; LEITE, F. R.; NASCIMENTO, G. G.; GOMES, B. P. **Proinflammatory Activity of Primarily Infected Endodontic Content against Macrophages after Different Phases of the Root Canal Therapy.** J Endod. 2015; 41(6): 817-823.

MARTINHO, F. C.; GOMES, C. C.; NASCIMENTO, G. G.; GOMES, A. P. M.; LEITE, F. R. M. **Comparação clínica da eficácia de medicações intracanaís de 7 e 14 dias na desinfecção de canais radiculares e citocinas inflamatórias.** Clin Oral Investiga. 2018; 22(1):523-530.

NAKAMURA, VC; PINHEIRO, ET; PRADO, LC; SILVEIRA, AC; CARVALHO, APL; MAYER, MPA; GAVINI, G. **Efeito da ativação ultrassônica na redução de bactérias e endotoxinas em canais radiculares: um ensaio clínico randomizado.** Int Endod J. 2018; 51(1):12-22.

OLIVEIRA, L. D.; CARVALHO, G.; CARVALHO, A.S.; ALVES, J. S.; VALERA, M. C.; JORGE, A. O. C. **Eficácia do tratamento endodôntico para redução de endotoxinas em canais radiculares infectados primários e avaliação de efeitos citotóxicos.** J Endod. 2012; 38(8): 1053-1057.

SOUZA, E. L. R.; MARTINHO, F.C; NASCIMENTO, G. G.; LEITE, F. R. M; GOMES, B. P. F. A. **Quantificação de Endotoxinas em Canais Radiculares Infectados e Exsudados de Abscesso Apical Agudo: Monitorando a Eficácia de Procedimentos de Canal Radicular na Redução de Endotoxinas.** J Endod. 2014; 40(2): 177-181.

VALERA, M. C.; MAEKAWA, L.E.; OLIVEIRA, L. D.; CARVALHO, G.; KOGA-ITO, C. Y.; JORGE, A. O. C. **Avaliação da solução de clorexidina 2% e medicamentos sobre Escherichia coli e sua endotoxina em canais radiculares.** Braz dent sci. 2009;12(3):8-43.