



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS -
PPGCSB

PAMELA CONCEIÇÃO BRAGA CASTANHA

**EMPREGO DO GENGIBRE (*Zingiber* spp.) NO MANEJO DA
MICROBIOTA ENDODÔNTICA PERSISTENTE: uma revisão de
escopo e elaboração de um modelo analítico (framework)**

PETROLINA- PE

2024

PAMELA CONCEIÇÃO BRAGA CASTANHA

**EMPREGO DO GENGIBRE (*Zingiber spp.*) NO MANEJO DA
MICROBIOTA ENDODÔNTICA PERSISTENTE: uma revisão de
escopo e elaboração de um modelo analítico (framework)**

Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências com ênfase na
linha de pesquisa: Saúde, Sociedade
e Ambiente, pela Universidade
Federal do Vale do São Francisco.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Gradela
Coorientadora: Profa. Dra. Cleônia R. M.
Araújo

PETROLINA- PE

2024

Castanha, Pamela Conceição Braga
C346e Emprego do gengibre (*Zingiber spp.*) no manejo da microbiota endodôntica persistente: uma revisão de escopo e elaboração de um modelo analítico (framework) / Pamela Conceição Braga Castanha. – Petrolina, 2024.
x, 69 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina-PE, 2024.

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Gradela

1. Endodontia. 2. Plantas medicinais. 3. Infecções. 4. Bactérias. I. Título. II. Gradela, Adriana. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 617.6342

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E
BIOLÓGICAS**

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAMELA CONCEIÇÃO BRAGA CASTANHA

**EMPREGO DO GENGIBRE (*ZINGIBER* spp.) NO MANEJO DA MICROBIOTA
ENDODÔNTICA PERSISTENTE: UMA REVISÃO DE ESCOPO E
ELABORAÇÃO DE UM MODELO ANALÍTICO (FRAMEWORK)**

Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências com ênfase na
linha de pesquisa: Saúde, Sociedade
e Ambiente, pela Universidade
Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 02 de dezembro de 2024

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente

 ADRIANA GRADELA
Data: 06/12/2024 15:04:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Adriana Gradela, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Documento assinado digitalmente

 LUIS ALBERTO VALOTTA
Data: 06/12/2024 17:58:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Luis Alberto Valotta, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Documento assinado digitalmente

 GABRIELA LEMOS DE AZEVEDO MAIA
Data: 06/12/2024 15:26:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Gabriela Lemos de Azevedo Maia, Doutora
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

AGRADECIMENTOS

Obrigada meu Aba Pai por me ajudar em toda minha caminhada de vida.

Minha eterna gratidão ao meu pai (*in memorian*) que, pelo exemplo de amor, me inspira a realizar meus sonhos.

À Profa. Dra. Adriana Gradela, por todo o apoio, orientação, dedicação e disponibilidade que me deu para a construção deste trabalho, assim como a sua permanente gentileza com que sempre me recebeu e incentivou.

Agradeço à toda a minha família, professores, funcionários e amigos com quem partilhei os diversos momentos deste percurso, pela cumplicidade, apoio, incentivo, pois de alguma forma participaram e colaboraram durante o período do mestrado, me ensinaram, ajudaram, permitiram e efetivamente presenciaram toda a trajetória desta etapa, que sinceramente sou grata, pois recebi muitos ensinamentos e aprendizagem sobre a área da pesquisa.

Agradeço à CAPES; à UnivASF; ao PPGCSB.

Sou grata.

RESUMO

O microbioma oral é constituído por mais de 700 espécies de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus, que desempenham um papel fundamental na saúde humana. Na endodontia, a abordagem de produtos fitoterápicos ainda é escassa. O objetivo deste estudo foi examinar e mapear as evidências científicas sobre o emprego do gengibre (*Zingiber* spp.) no manejo da microbiota endodôntica persistente. Foi realizada uma Scoping Review, baseada nos procedimentos recomendados pelo Instituto Joanna Briggs, para mapear os principais conceitos, elucidar e identificar lacunas do conhecimento acerca do uso do *Zingiber* spp. na endodontia. Buscou-se responder à pergunta norteadora “Quais as evidências envolvendo o uso do gengibre (*Zingiber* spp.) no tratamento endodôntico de lesões perirradiculares como alternativa terapêutica às infecções persistentes”? As buscas foram conduzidas em cinco bases de dados utilizando-se três estratégias diferentes. Os dados que foram registrados no Microsoft Office 2016 programa Windows Word e colocados em ordem alfabética. Manuscritos duplicados foram excluídos manualmente para obtenção da amostra geral e, após a leitura dos resumos e aplicação dos critérios para exclusão, estabeleceu-se a amostra final. Os manuscritos foram lidos em sua íntegra e separados segundo o modelo experimental utilizando. Os resultados foram analisados utilizando-se de análise descritiva com porcentagem simples. Dos 119 estudos encontrados, 51 foram removidos por estarem duplicados e 53 por não preencherem os critérios de elegibilidade, resultando em uma amostra final de 15 artigos. Destes, 08 (53%) empregaram o gengibre como estratégia de tratamento de lesões persistentes no contexto da endodontia utilizando o modelo meio de cultura e 07 (47%) o modelo de raízes dentárias. Todos os artigos compreenderam abordagens investigativas de natureza experimental *in vitro* e apenas um do tipo multicritério *in vivo*. Pelo menos uma espécie bacteriana em 100% dos estudos, fungos e bactérias em 27% e vírus em 0%. *Z. officinale* foi utilizada em 93,3% dos artigos e *Z. zerumbet* em 6,7% frente a seis microrganismos distintos. Os resultados reforçam o potencial uso do gengibre no tratamento de infecções persistentes, mas a ausência de estudos *in vivo* e estudos clínicos não reproduz as condições bióticas e abióticas dos canais dentários, o que limita a extração desses resultados para os cenários da prática.

Palavras-chave: Endodontia; Infecções Persistentes; Bactérias; Fungos.

ABSTRACT

The oral microbiome consists of more than 700 species of microorganisms, including bacteria, fungi and viruses, which play a fundamental role in human health. In endodontics, the use of herbal products is still scarce. The aim of this study was to examine and map the scientific evidence on the use of ginger (*Zingiber* spp.) in the management of persistent endodontic microbiota. A Scoping Review was performed, based on the procedures recommended by the Joanna Briggs Institute, to map the main concepts, elucidate and identify knowledge gaps regarding the use of *Zingiber* spp. in endodontics. The aim was to answer the guiding question "What is the evidence involving the use of ginger (*Zingiber* spp.) in the endodontic treatment of periradicular lesions as a therapeutic alternative for persistent infections"? The searches were conducted in five databases using three different strategies. The data were recorded in Microsoft Office 2016 Windows Word program and placed in alphabetical order. Duplicate manuscripts were manually excluded to obtain the general sample and, after reading the abstracts and applying the exclusion criteria, the final sample was established. The manuscripts were read in full and separated according to the experimental model used. The results were analyzed using descriptive analysis with simple percentage. Of the 119 studies found, 51 were removed because they were duplicates and 53 because they did not meet the eligibility criteria, resulting in a final sample of 15 articles. Of these, 08 (53%) used ginger as a treatment strategy for persistent lesions in the context of endodontics using the culture medium model and 07 (47%) the tooth root model. All articles included investigative approaches of an experimental in vitro nature and only one of the multicriteria in vivo type. At least one bacterial species was used in 100% of the studies, fungi and bacteria in 27% and viruses in 0%. *Z. officinale* was used in 93.3% of the articles and *Z. zerumbet* in 6.7% against six different microorganisms. The results reinforce the potential use of ginger in the treatment of persistent infections, but the absence of in vivo studies and clinical studies does not reproduce the biotic and abiotic conditions of dental canals, which limits the extrapolation of these results to practical scenarios.

Keywords: Endodontics; Persistent Infections; Bacteria; Fungi.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|----------------------|---|
| <i>C. albicans</i> | <i>Candida albicans</i> |
| Ca(OH) | Hidróxido de cálcio |
| CLX | Gel de clorexidina a 2% |
| DM2 | diabetes mellitus tipo 2 |
| DMSO | <i>Dimetilsulfóxido</i> |
| <i>E. coli</i> | <i>Escherichia coli</i> |
| EEB | Extrato etanólico bruto |
| <i>E. faecalis</i> | <i>Enterococcus faecalis</i> |
| GENG | Extrato glicólico de <i>Zingiber officinale</i> 20% |
| IFI | Índice de Fração Inibitória |
| IFIs | Infecções Fúngicas Invasivas |
| JBI | Joanna Briggs Institute |
| NaOCl | Hipoclorito de sódio a 2,5% |
| PA | Periodontite apical |
| PCR | Reação em cadeia da polimerase |
| RP | Radiografia periapical |
| SCR | Sistema de canais radiculares |
| <i>S. aureus</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| <i>S. mutans</i> | <i>Streptococcus mutans</i> |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCCB | Tomografia computadorizada feixe cônico |
| UFC/ml | Unidades formadoras de colônias por ml |
| WMP | Média ponderada geral |
| <i>Z. officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> Roscoe |
| <i>Z. zerumbet</i> | <i>Zingiber zerumbet</i> |

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1:** Estratégias de busca empregadas na identificação de manuscritos voltados ao emprego do gengibre (*Zingiber* spp.) no tratamento de lesões persistentes em endodontia. 26
- Quadro 2:** Descrição dos manuscritos que empregaram o gengibre (*Zingiber* spp.) como estratégia de tratamento de lesões persistentes no contexto da endodontia utilizando o modelo meio de cultura. 32
- Quadro 3:** Descrição dos manuscritos que empregaram o gengibre (*Zingiber* spp.) como estratégia de tratamento de lesões persistentes no contexto da endodontia utilizando o modelo raízes dentárias. 34
- Quadro 4:** Sumário das principais características dos artigos selecionados através da busca sistemática da literatura envolvendo o emprego de espécies de *Zingiber* spp. (*Zingiber officinale*; *Zingiber zerumbet*) para emprego como antimicrobiano no contexto da endodontia. 37

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1: | Imagen radiográfica de dente humano com periodontite perirradicular. | 14 |
| Figura 2: | Dinâmica da resposta pulpar devido à exposição à cárie (A), à inflamação pulpar (B), à necrose pulpar (C) e à formação de periodontite apical (D). | 15 |
| Figura 3: | Exemplificação de como aplicar os descritores da Estratégia 1 em uma base de dados: Pubmed. | 27 |
| Figura 4: | Diagrama de fluxo da estratégia de busca sistemática adotada na identificação de manuscritos voltados ao emprego do gengibre (<i>Zingiber</i> spp.) no tratamento da infecção persistente em endodontia. | 30 |
| Figura 5: | Quantidade de trabalhos publicados por país (considerando a participação de pelo menos um autor). Trabalhos multicêntricos foram contabilizados para todos os países envolvidos. | 36 |
| Figura 6: | Microrganismos avaliados nos 15 artigos selecionados. | 40 |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO | 13 |
| 2.1 Patologias Periradiculares | 13 |
| 2.2 Microbiologia e Endodontia | 15 |
| 2.3 As Infecções Fúngicas Invasivas e a Endodontia | 16 |
| 2.3.1 Endodontia e <i>Candida</i> | 18 |
| 2.4 Endodontia e Resistência Bacteriana | 19 |
| 2.5 Alternativas Antimicrobianas para a Terapia Endodôntica | 20 |
| 2.6 Revisão de Escopo | 22 |
| 3 OBJETIVOS | 23 |
| 3.1 Objetivo Geral | 23 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 23 |
| 4 METODOLOGIA | 24 |
| 4.1 Estratégias de Buscas | 25 |
| 4.2 Etapa de Identificação dos Manuscritos | 26 |
| 4.3 Critérios para Inclusão e Exclusão dos Manuscritos | 26 |
| 4.4 Amostra Final | 27 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES | 29 |
| 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 58 |
| REFERÊNCIAS | 61 |

1. INTRODUÇÃO

A cavidade oral humana hospeda uma gama diversificada de microrganismos, mais de 700 espécies sendo o microbioma oral definido como todo o genoma (genes) de microrganismos (bactérias, *archaea*, eucariotos inferiores ou superiores e vírus) e seus arredores, dentro do ambiente puramente oral (Dewhirst *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2023).

Em uma análise bibliométrica de tendências e pontos críticos na pesquisa de microbioma oral de 2013 a 2022, houve uma taxa média de crescimento de 31,7%. O aumento constante de publicações ressalta o papel fundamental do microbioma oral na saúde humana e as oportunidades em expansão para colaboração e inovação interdisciplinares (Li *et al.*, 2023). Assim, associar o microbioma oral apenas a doenças orais, como cárie dentária e doença periodontal é bastante limitado (Colombo; Tanner, 2019), haja vista que há também íntima relação com doenças sistêmicas, como *Diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, artrite reumatoide, parto prematuro, doenças respiratórias, câncer colorretal, doença inflamatória intestinal e doença de Alzheimer (He *et al.*, 2015; Flemer *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2018). Em um estudo para detectar bactérias e fungos em raízes dentárias com radiolúcências periapicais submetidos a retratamento do canal radicular houve crescimento bacteriano com dominância de *Streptococcus* spp. e *Enterococcus faecalis*, como também crescimento fúngico do gênero *Candida* spp. (Al-Sakati *et al.*, 2021).

Os fungos são cada vez mais reconhecidos por terem um papel na definição das comunidades microbianas e na interação com as células imunes (Underhill; Iliev, 2014). A melhoria de sobrevida de pessoas com sistema imune suprimido, aumenta o desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas (IFIs), principalmente quando essa interação é alterada, como no caso da infecção por HIV (Du *et al.*, 2022); no uso não racional de antimicrobianos; no tratamento com agentes quimioterápicos; nas terapias com corticosteroides e nos transplantes. Ademais, podem ser relevantes em doenças que não são primariamente fúngicas, como fibrose cística ou doença inflamatória intestinal (Underhill; Iliev, 2014; Deberaldini; Santos, 2021). Dentre os principais fungos causadores das IFIs está o gênero da *Candida* spp., que possui mecanismos não patogênicos no organismo, mas que

quando há um desequilíbrio da microbiota humana ou do sistema imune pode se tornar patogênico (Perlroth; Choi; Spellberg, 2007). Entre as mais de 200 espécies patogênicas e saprófitas humanas, a espécie de maior importância médica é a *Candida albicans* (*C. albicans*), a qual é isolada em mais de 80% das lesões. As interações entre *C. albicans* e bactérias orais desempenham um papel importante na microecologia oral e estão intimamente associados à ocorrência, desenvolvimento e tratamento de doenças bucais relacionadas ao biofilme (Du *et al.*, 2022). Os fatores de virulência como acidogenicidade, adesão e tolerância a ácidos são ligados à cariogenicidade, que permitem direcionar os microrganismos ao tecido pulpar, através do complexo dentino-pulpar (Ahmed *et al.*, 2022). Nesse processo ocorre uma evolução inflamatória irreversível, onde a polpa necrosa, havendo uma contínua invasão microbiana em toda a extensão do Sistema de Canais Radiculares (SCR), que se agrupam na forma de biofilme em sua estrutura anatômica complexa (Vasudeva *et al.*, 2017). A persistência da infecção endodôntica promove inflamação e comprometimento do tecido perirradicular, desenvolvendo a periodontite perirradicular (Narayanan; Vaishnavi, 2010; Siqueira Junior *et al.*, 2012), com predominância polimicrobiana, envolvendo anaeróbios, aeróbios e fungos facultativos e estritos (Valera *et al.*, 2015).

Na endodontia, a abordagem de produtos fitoterápicos é geralmente segura e bem tolerada (Falcon *et al.*, 2022). Neste sentido vários bioativos com propriedades terapêuticas decorrentes das propriedades dos óleos essenciais têm sido utilizados com eficácia antimicrobiana, antifúngica e antiparasitária, os quais apresentam substâncias aromáticas de muitas plantas para essa finalidade (Sarto; Zanusso-Junior, 2014), sendo uma alternativa, promissora ao uso de antimicrobianos (Sakkas; Papadopoulou, 2017). Entre eles está o *Zingiber officinale* Roscoe (*Z. officinale*), que revelou propriedades terapêuticas anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas (De Sousa *et al.*, 2019) e anticancerígenas (Song; Chung, 2023), sendo os principais compostos farmacológicos o gingerol e o shagaol (De Sousa *et al.*, 2019). Embora estudos revelem suas propriedades antimicrobianas (Abuga; Gaobotse, 2019) ainda são necessárias pesquisas para avaliar sua atividade antimicrobiana contra diferentes isolados bacterianos e fúngicos, em especial, naqueles provenientes da cavidade oral de pacientes submetidos a terapia endodôntica (Valera *et al.*, 2016; Al-Sakati *et al.*, 2021).

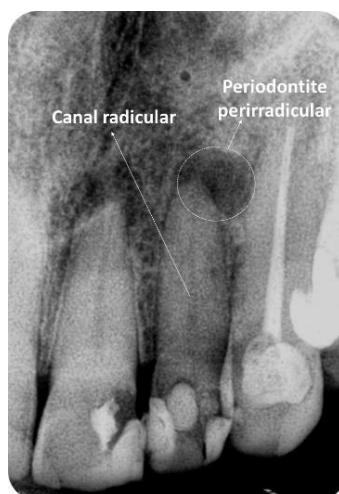
2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Patologias Periradiculares

Um problema de relevância mundial na odontologia é a periodontite apical (PA), pois acomete pelo menos um dente em metade da população adulta mundial. Por ser assintomática, a carga oculta da doença endodôntica na população em todo o mundo, chama a atenção aos formuladores de políticas públicas, comunidades médicas e odontológicas para reconhecer o estado de saúde periapical das populações, pois assim resultará em uma melhor gestão de recursos para a prevenção e tratamento de doenças endodônticas (Tibúrcio-Machado *et al.*, 2021). Neste contexto, o tratamento endodôntico assume uma importância especial na promoção da saúde bucal e, consequentemente, geral do paciente, pois é a principal forma conservadora de tratar a infecção do canal e da lesão inflamatória perirradicular, preservando o dente funcional e com saúde (Lopes; Siqueira Junior, 2020).

A PA (Figura 1) é uma doença inflamatória em resposta à infecção microbiana do sistema de canais radiculares (Stueland; Ørstavik; Handal, 2023). Dada a proximidade e o acesso direto aos tecidos perirradiculares, seja pelo forame e foraminas, os microrganismos localizados no segmento apical do canal radicular através dos fluidos tissulares promovem um estímulo inflamatório crônico no meio perirradicular promovendo inflamação e perda óssea do tecido periodontal afetado (Siqueira Junior; Rôças, 2022).

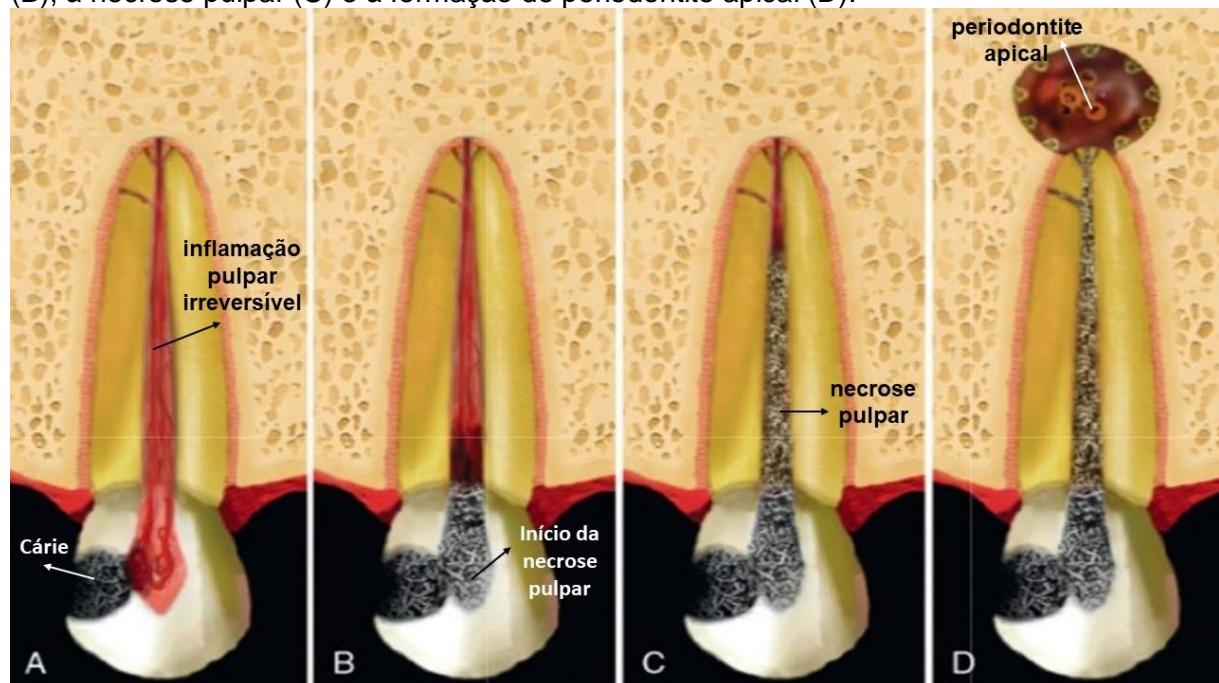
Figura 1 – Imagem radiográfica de dente humano com periodontite perirradicular.



Fonte: Autoria própria (2024)

A classificação da PA depende de sua localização em infecções intra ou extrarradiculares como os granulomas, cistos, abscessos apicais agudos, biofilmes extrarradiculares, actinomicoses apicais (Nair, 2006). A doença pode se manifestar de diferentes formas clínicas, incluindo o desenvolvimento agudo de um quadro de abscesso sintomático, com manifestações sistêmicas como aumento da temperatura, mal-estar e leucocitose. Como também desenvolver infecções endodônticas crônicas, que são quadros assintomáticos e estão associados a uma comunidade microbiana com baixa virulência presente no interior dos canais radiculares, que está em íntimo contato com os tecidos do hospedeiro, representando uma fonte de agressão constante aos tecidos perirradiculares (Siqueira Junior; Rôças, 2013) (Figura 2).

Figura 2 – Dinâmica da resposta pulpar devido à exposição à cárie (A), à inflamação pulpar (B), à necrose pulpar (C) e à formação de periodontite apical (D).



Fonte: Berman; Hargreaves; Rotstein, 2021.

Os aspectos microbiológicos das infecções endodônticas são essencialmente a infecção do SCR e constitui o principal agente etiológico de periodontite apical. Estruturalmente esses microrganismos, encontram-se suspensos no lúmen do canal radicular e séssil, quando aderidos às paredes do canal principal, mas também se estendem para ramificações apicais, canais laterais, secundários e acessórios, istmos, penetrando em túbulos dentinários e superfície apical externa próximo ao forame apical (Ricucci; Siqueira Junior, 2010).

2.2 Microbiologia e Endodontia

Na odontologia, as doenças que alcançam a população de uma forma silenciosa como periodontites e cáries são doenças associadas à microbiota (Tibúrcio-Machado *et al.*, 2021). Além disso, evidências crescentes sugerem que muitas doenças sistêmicas estão associadas a perturbações no ecossistema oral, tais como diabetes, doenças cardiovasculares e tumores (Zhang *et al.*, 2018), mesmo doenças respiratórias, tem sua origem no microbioma oral em desequilíbrio com o hospedeiro, as quais não podem ser erradicadas apenas pelas defesas do hospedeiro ou por agentes quimioterápicos de utilização sistêmica (Silva *et al.*, 2016; Deo; Deshmukh, 2019).

As infecções endodônticas e comunidades microbianas associadas estão divididas em primárias (infecção inicial), secundárias (infecção composta por microrganismos que penetram no canal radicular durante ou após o tratamento endodôntico) ou persistentes (infecção que permaneceu mesmo após os procedimentos de controle da infecção) (Nair, 2006).

Em canais radiculares infectados pela primeira vez (infecção primária) têm sido detectadas mais de 400 espécies bacterianas, organizadas em biofilmes microbianos intrarradiculares (Ricucci; Siqueira Junior, 2010), em combinações de 10 a 30 espécies, particularmente espécies anaeróbias estritas (Siqueira Junior *et al.*, 2012). Entre o gêneros mais prevalentes estão *Treponema*, *Tannerella*, *Fusobacterium*, *Dialister*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Parvimonas*, *Peptostreptococcus*, *Pseudoramibacter*, *Eubacterium* e *Actinomyces* (Siqueira Junior; Rôças, 2010) e, entre as anaeróbias facultativas, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Lactobacillus spp.* e microrganismos filamentosos (Siqueira Junior, 2002).

Em uma revisão sistemática da análise do microbioma do terço apical associado à periodontite apical primária e pós-tratamento, Siqueira Junior *et al.* (2024) observaram que os táxons bacterianos mais frequentes/abundantes foram *Pseudoramibacter alactolyticus*, *Olsenella uli*, *Fusobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella spp.*, *Actinomyces spp.*, *Parvimonas micra*, *Treponema denticola*, *Synergistetes spp.*, além de um táxon ainda não caracterizado.

Nas infecções secundárias, microrganismos que não estavam presentes na

infecção primária penetram no canal radicular durante o tratamento endodôntico, entre as sessões ou mesmo após a conclusão do tratamento. Entre eles, alguns que não são alheios à microbiota oral tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (Siquera Jr. et al., 2011).

Nas infecções persistentes ou refratárias microrganismos remanescentes de infecções primárias ou secundárias, que resistiram aos procedimentos intracanais de desinfecção, tornam-se presentes. Assim, bactérias Gram-positivas facultativas, particularmente *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), tornam-se predominantes, bem como fungos, que atingem frequências relativamente altas quando comparados às infecções primárias (Tavares et al., 2011). Por sua vez, Zhang et al. (2012) observaram a presença de *P. micra*, *S. moorei*, *Dialister invisus*, *E. faecalis* e *F. nucleatum* em dentes com tratamento endodôntico não satisfatório. Rôças e Siqueira (2012) relatam que em dentes tratados endodonticamente *E. faecalis* apresenta-se como o mais frequente, sendo também observados outros gêneros, incluindo *Streptococcus*, *Dialister*, *Fusobacterium*, *Filifactor*, *Parvimonas*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, e *Pyramidobacter*. Além destes, Siqueira Junior et al. (2024) citaram também *Enterococcus*, *Actinomyces*, *Pseudoramibacter*, *Pseudomonas* e *Propionibacterium* e, ao nível do filo, *Firmicutes*.

Canais radiculares com polpa necrosada e lesão perirradicular constituem-se num problema infeccioso e, portanto, requerem tratamento diferenciado em relação àquele de dentes com polpas vitais que são livres de infecção (Siqueira Junior et al., 2012). Em dentes decíduos com necrose pulpar e lesão periapical a infecção de seus canais radiculares é polimicrobiana, com maior prevalência de estreptococos e microrganismos anaeróbios (Ruvière et al., 2007). Assim, aumentar a taxa de sucesso do tratamento endodôntico seja em casos de polpas vitais, polpas necrosadas e de retratamento, dependerá de avançadas abordagens de desinfecção para erradicar eficazmente os biofilmes (Diogo et al., 2017; Stueland; Ørstavik; Handal, 2023).

2.3 As Infecções Fúngicas Invasivas e a Endodontia

Infecções Fúngicas Invasivas (IFIs) nos órgãos internos do corpo humano culminam em um quadro clínico grave infeccioso que pode levar a morbidade e mortalidade em pacientes graves (Terrero-Salcedo; Powers-Fletcher, 2020). Essas

infecções são caracterizadas por três elementos principais, que são representados pelos fatores relacionados ao hospedeiro, fatores clínicos e fatores microbiológicos (Neufeld, 2004). Dentre as IFIs pode-se destacar meningite criptocócica, aspergilose invasiva, infecção da corrente sanguínea por *Candida* (candidemia), pneumonia por *Pneumocystis* (Perlroth; Chois; Spellber, 2007).

A candidíase invasiva afeta mais de 250.000 pessoas em todo o mundo e causa mais de 50.000 mortes. No Brasil, os dados indicam 2,5 casos de candidemia por 1.000 pacientes internados. Dentre as manifestações da candidíase invasiva, a candidemia é a mais comum e a quarta infecção de corrente sanguínea mais comum em unidades de terapia intensiva (UTI) (Brasil, 2022). A vigilância laboratorial prospectiva da candidemia, realizada em sete hospitais terciários privados e dois públicos brasileiros, relataram 4.363 episódios de infecção de corrente sanguínea, sendo 300 causados por *Candida* spp. (6,9%). As taxas de incidência foram significativamente maiores em hospitais públicos e *C. glabrata* foi isolado mais frequente em hospitais privados (13% vs. 3%), constituindo-se num patógeno emergente em instituições privadas (Colombo *et al.*, 2013). Condições predisponentes como funcionalidade imunológica, distúrbios endócrinos, prótese dentárias mal adaptadas, má higiene oral, uso de antibióticos de amplo espectro, corticosteroides, agentes imunossupressores e medicamentos, podem induzir neutropenia e xerostomia, tornando a *Candida* um patógeno oportunista (Olson; Jayaraman; Kao, 2018).

Cada superfície mucosa é um ambiente único que molda a microbiota que o habita. Assim como as bactérias, diversas populações de fungos são características de locais específicos do corpo e o sistema imunológico em cada um deles pode interagir com fungos comensais de maneiras semelhantes ou únicas (Underhill; Iliev, 2014). O primeiro estudo a identificar o "micobioma basal" de indivíduos saudáveis, forneceu a base para a caracterização detalhada do micobioma oral na saúde e na doença. As espécies de *Candida* foram os gêneros mais frequentemente obtidos, isolados em 75% dos pacientes, seguido por *Cladosporium* (65%), *Aureobasidium* (50%), *Saccharomycetales* (50%), *Aspergillus* (35%), *Fusarium* (30%) e *Cryptococcus* (20%) (Ghannoum *et al.*, 2010).

Quando métodos severos de lise são usados para extrair DNA, dois tipos de comunidades de micobiomas orais (micotipos) são evidentes, cada um dominado por apenas um gênero, *Candida* e *Malassezia*. Até agora, *Candida* é o único gênero a

atingir uma biomassa significativa na cavidade oral, sendo a *C. albicans* a mais comum em 30 a 45% dos adultos saudáveis, a qual pode claramente estar associada a uma ecologia oral distinta (Diaz; Dongari-Bagtzoglou, 2021) e ser o isolado mais comum do micobioma endodôntico (Siqueira Junior; Roças, 2024).

As relações simbióticas entre *C. albicans* e bactérias orais têm sido bem documentadas em círies dentárias, mucosite oral, doenças endodônticas e periodontais, infecções relacionadas com implantes e cancro oral (Du *et al.*, 2022). *C. albicans* e *C. glabrata* são frequentemente co-isoladas durante a infecção, e a ocorrência de co-isolamento cresce com o aumento da inflamação, sugerindo possíveis interações sinérgicas entre elas na patogênese (Olson; Jayaraman; Kao, 2018).

2.3.1 Endodontia e *Candida*

Uma porcentagem de leveduras, principalmente do gênero *Candida*, variando de 6 a 55%, também pode ser encontrada em polpas necróticas. Além disso, a presença de *Candida* spp. em granulomas periapicais persistentes é relatado em estudos com análise de reação em cadeia da polimerase (PCR). As leveduras têm sido particularmente associadas às infecções persistentes do canal radicular que não responderam favoravelmente à terapia conservadora do canal radicular (Valera *et al.*, 2013).

A meta-análise dos dados disponíveis de um total de 39 estudos que atendem aos critérios de inclusão indica que a prevalência média ponderada geral (WMP) de espécies fúngicas em infecções endodônticas é de 9,11% (de um total cumulativo de amostras de 2003), com 9,0% em infecções primárias e 9,3% em infecções secundárias. No entanto, o WMP para fungos em infecções primárias e secundárias, que era de 6,3% e 7,5% para estudos baseados em cultura, aumentou para 12,5% e 16,0% em estudos moleculares, respectivamente e a espécie fúngica mais prevalente foi *Candida* spp. (Alberti, *et al.*, 2021).

A espécie *C. albicans* é um organismo polimórfico que possui transição morfológica entre as formas de levedura (blastoconídio), no estado saprofítico ou como filamentos (hifas e pseudohifas) especialmente no quadro de candidíase (Du *et al.*, 2022), sendo que esta última forma de hifa tem maior capacidade de aderir e penetrar nas células epiteliais humanas. Em relação a sua morfologia, apresenta uma

forma colonial úmida, cremosa e de odor específico, com aspecto liso ou rugoso e coloração branco-amarelada em meio de cultura ágar Sabouraud (Villar; Kashleva; Dongari-Bagtzoglou, 2004).

Em indivíduos saudáveis, a *C. albicans* coloniza assintomaticamente as mucosas do trato gastrointestinal e urogenital. Entretanto, quando há um desequilíbrio da microbiota humana ou quando o sistema imunológico está enfraquecido, oferece um espaço de manobra para os fungos mostrarem sua virulência (Bondaryk; Kurzatkowski; Staniszewska, 2013; Peixoto *et al.*, 2014, Monteiro *et al.*, 2024). A transição da *Candida* de um comensal oral inofensivo para um patógeno oportunista depende de uma série de condições predisponentes, incluindo funcionalidade imunológica, distúrbios endócrinos, dentaduras mal ajustadas, má higiene oral, uso de antibióticos de amplo espectro, corticosteroides, agentes imunossupressores e medicamentos que podem induzir neutropenia e xerostomia (Alberti *et al.*, 2021). *C. albicans* interage com bactérias orais coexistentes através de fixação física, sinais extracelulares e alimentação cruzada metabólica (Du *et al.*, 2022).

Em um estudo relacionando essa co-patogenidade com bactérias, afirmou que um em cada dez pacientes com infecções endodônticas apresentam *Candida* spp. (Alberti *et al.*, 2021).

2.4 Endodontia e Resistência Bacteriana

Biofilme são comunidades microbianas sésseis que se desenvolvem espontaneamente em qualquer superfície sólida em condições fisiológicas adequadas. Os mais comuns na natureza são heterogêneos e multiespécies. Os produtos do metabolismo de uma espécie podem auxiliar o crescimento das outras, e a adesão de uma dada espécie pode fornecer ligações para outras espécies (Narayanan; Vaishnavi, 2010).

As espécies anaeróbicas obrigatórias são mais abundantes nas comunidades bacterianas intrarradiculares dos dentes com periodontite apical primária, enquanto tanto os anaeróbios quanto os facultativos dominam as comunidades na periodontite apical pós-tratamento. As interações bacterianas desempenham um papel essencial na determinação da virulência global da comunidade, que tem sido considerada a unidade de patogenicidade da periodontite apical (Siqueira Junior; Rôças, 2022).

Convencionalmente, a desinfecção intrarradicular é realizada por meio químico-mecânico com instrumentos e produtos químicos antimicrobianos usados topicamente dentro dos canais radiculares e o suporte de um curativo antimicrobiano entre as sessões, para reduzir os microrganismos no interior dos canais radiculares antes da obturação, com isso alcançar as condições ideais de cura para os tecidos periapicais (Sjögren *et al.*, 1997).

Portanto, avançadas abordagens de desinfecção são necessárias para erradicar eficazmente biofilmes e aumentar a taxa de sucesso do tratamento endodôntico, onde ao analisar um estudo, observou-se que a cura perirradicular teve uma prevalência de 70,4% (Diogo *et al.*, 2014) e em outro estudo foi alcançada em 89% pela avaliação de radiografia periapical (RP) e tomografia computadorizada feixe cônicos (TCCB) (Paz, 2018).

2.5 Alternativas Antimicrobianas para a Terapia Endodôntica

As substâncias químicas auxiliares em endodontia mais empregadas mundialmente são o hipoclorito de sódio e a clorexidina, mas outras com respaldo científico são também descritas na literatura. O uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicos é relativamente (re) conhecido na Medicina, no entanto sua aplicabilidade na Odontologia em geral e, em particular, na Endodontia ainda é discreta, apesar das alegadas vantagens na sua utilização (Oliveira; Lehn, 2015). Mais recentemente, tem havido um aumento no número de estudos focados no uso de substâncias vegetais para fins medicinais (Valera *et al.*, 2013) para utilização em diferentes áreas biológicas como método alternativo de tratamento, por haver menos efeitos tóxicos para o organismo e menor agressão ao meio ambiente (Valera *et al.*, 2016). Dentre elas o extrato glicólico de *Zingiber officinale* (*Z. officinale*) (Moreira *et al.*, 2019). O nome do seu gênero, *Zingiber*, deriva de uma palavra sânscrita que significa "em forma de chifre" em referência às saliências na superfície do seu rizoma (Teles *et al.*, 2019).

O *Z. officinale* pertence à família Zingiberaceae e é conhecido popularmente como gengibre. É uma planta com flor originária e cultivada na Índia, China, Sudeste Asiático, Índias Ocidentais, México e outras regiões do mundo. Está entre os alimentos mais saudáveis e deliciosos, cujo rizoma (parte subterrânea do caule) é comumente

usado como tempero, agente aromatizante e uma das ervas mais utilizadas na medicina tradicional, com efeitos farmacológicos, antioxidante, antibacteriano, antiinflamatório, antinociceptivo, antimutagênico e hepatoprotetor (Ahmed *et al.*, 2022).

Os efeitos antimicrobianos do *Z. officinale* decorrem de compostos ativos como gingerol e shogaol, compostos fenólicos lipossolúveis isolados principalmente de sua raiz. Suas propriedades bactericidas e bacteriostáticas podem quebrar a membrana fosfolipídica para se tornar permeável devido aos principais componentes liberados da célula e inibir a função da membrana (Abdollahi-mansoorkhani; Soleimani; Mahmoud, 2022).

Khalil *et al.* (2023), ao utilizar o extrato de *Z. officinale* em úlceras orais induzidas em ratos albinos, concluíram que o óleo de gengibre resultou em melhora máxima das lesões na mucosa oral em comparação a outros grupos terapêuticos, confirmando o seu papel antiinflamatório. Por sua vez, Bazyar *et al.* (2019) ao avaliarem os efeitos da suplementação de gengibre em parâmetros inflamatórios, antioxidantes e periodontais em pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) e periodontite crônica sob terapia periodontal não cirúrgica, observaram que a suplementação de gengibre juntamente com a terapia periodontal não cirúrgica, foi eficaz na melhora da inflamação, do estado oxidativo e periodontal.

Cardoso (2011) avaliou a ação do hipoclorito de sódio 1% e extrato glicólico de *Z. officinale* 20% como substância química auxiliar sobre microrganismos e endotoxinas durante o retratamento endodôntico e concluiu que ambos foram capazes de reduzir o número de microrganismos e de endotoxinas. Por outro lado, Aguiar *et al.* (2009) ao avaliar *in vitro* a ação do hipoclorito de sódio e do extrato glicólico de *Z. officinale* sobre *C. Albicans*, concluíram que ambos tinham ação fungicida, contudo o hipoclorito de sódio apresentava atividade superior, estando a atividade fungicida do extrato glicólico de *Z. officinale* limitada à concentração mínima de 12,5%.

A segurança e a eficácia na utilização de uma planta medicinal dependem da identificação correta da planta, conhecimento de qual parte deve ser usada, modo de preparo, forma de uso e dose apropriada, que agregam saberes do uso popular consolidado e evidências reveladas por estudos científicos (Colet *et al.*, 2015). Para utilizar o *Z. officinale* no interior dos canais radiculares, mesmo nos estudos *in vitro*, faz-se necessária a avaliação prévia em modelos que permitam avaliar se ele atua sobre microrganismos do canal radicular, na concentração inibitória mínima para que

ele tenha ação antimicrobiana (Aguiar *et al.*, 2009).

2.6 Revisão de Escopo

A revisão de escopo é uma síntese de evidências, que obedece a metodologia do Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters *et al.*, 2020) para avaliar a extensão do conhecimento em um campo emergente, como também para identificar, mapear, relatar ou discutir as características ou conceitos naquele campo, tendo sua natureza exploratória e descritiva.

Apresenta a vantagem de permitir perguntas de pesquisa amplas e geradoras de hipóteses, destacando onde há necessidade de pesquisas futuras, melhorias metodológicas, contribuindo para sustentar futuras revisões sistemáticas. Suas descobertas podem ter implicações para políticas, práticas e outros processos de tomada de decisão (Pollock *et al.*, 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo foi examinar e mapear as evidências científicas sobre o emprego do gengibre (*Zingiber* spp.) no manejo da microbiota endodôntica persistente.

3.2 Objetivos Específicos

1. Mapear as evidências científicas sobre emprego do gengibre (*Zingiber* spp.) no manejo da microbiota persistente em tratamentos endodônticos;
2. Caracterizar o perfil dos manuscritos supracitados quanto à natureza da abordagem investigativa adotada e seus achados;
3. Elaborar um modelo analítico (*framework*) que considere a participação do gengibre (*Zingiber* spp.) no manejo das infecções persistentes em tratamentos endodônticos.

4 METODOLOGIA

Conduziu-se uma revisão de escopo, que é um tipo de levantamento sistemático voltado à identificação e determinação da extensão e profundidade da literatura acerca de uma determinada temática de interesse (Munn *et al.*, 2018). O estudo seguiu as diretrizes propostas pelo Instituto Joanna Briggs (Aromataris; Munn, 2020), visando mapear os principais usos, identificar lacunas do conhecimento, e obter a significância e a adequação do uso do *Zingiber* spp. na endodontia.

Para construção da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia Population, Concept e Context (PCC) para uma scoping review (JBI, 2015; Aromataris; Munn, 2020). Foram definidos: 'População' - compreenderam estudos que abordaram estratégias voltadas ao tratamento endodôntico com Infecção Persistente (DeCS), caracterizadas como aquelas que apresentam um longo período de duração com apresentação contínua de sinais e sintomas clínicos (Descritores em Ciências da Saúde, 2024); 'Conceito' - referiu-se ao *Zingiber* spp., gênero de plantas da família Zingiberaceae (Sharifi-Rad *et al.*, 2017) e; 'Contexto' - compreenderam as lesões perirradiculares, com nomenclatura reconhecida pela Associação Americana de Endodontia como periodontite perirradicular definida como inflamação do periodonto envolvendo a raiz dentária (AAE, 2020).

Estudos que abordassem apenas tratamento endodôntico de infecções persistentes ou *Zingiber* spp. sem abordar periodontites perirradiculares não fizeram parte da pesquisa. Com base nessas definições foi estabelecida a pergunta norteadora: "Quais as evidências envolvendo o uso do *Zingiber* spp., no tratamento endodôntico de lesões perirradiculares como alternativa terapêutica às infecções persistentes"?

Neste sentido, o levantamento bibliográfico foi realizado no período de novembro a dezembro de 2023/ setembro de 2024, em cinco bases de dados, a saber: Biblioteca Virtual em Saúde; Pubmed; Scopus; Web of Science e Periódicos Capes. Inicialmente, foram analisadas as palavras contidas nos títulos, resumos e descritores. Os estudos selecionados que respondiam à questão norteadora desta revisão foram lidos na íntegra e suas referências foram analisadas em busca de estudos adicionais.

4.1 Estratégias de Buscas

Foram empregados descritores nos idiomas português, inglês ou espanhol. relacionados à População, ao Conceito e ao Contexto, combinados entre si utilizando-se os operadores booleanos AND e OR (JBI, 2014). A escolha e seleção dos descritores sobre esta temática nos permitiu buscar palavras técnicas, sinônimas de diagnóstico de evolução inflamatória pulpar irreversível para necrose e patologias radiculares que desenvolvessem periodontite perirradicular, por outro lado, com relação ao gênero *Zingiber*, incluiu a família, o nome popular do gengibre, como é o caso do nome típico do gengibre na Estratégia 2 Língua Portuguesa, onde no norte do Brasil o gengibre chama-se mangarataia (Quadro 1). A estratégia de combinação desses termos, puderam ser triadas pelos mecanismos de buscas das bibliotecas virtuais com uma quantidade expressiva de artigos, que deveriam compor as seções do título, resumos e descritores dos manuscritos como está exemplificado na Figura 3.

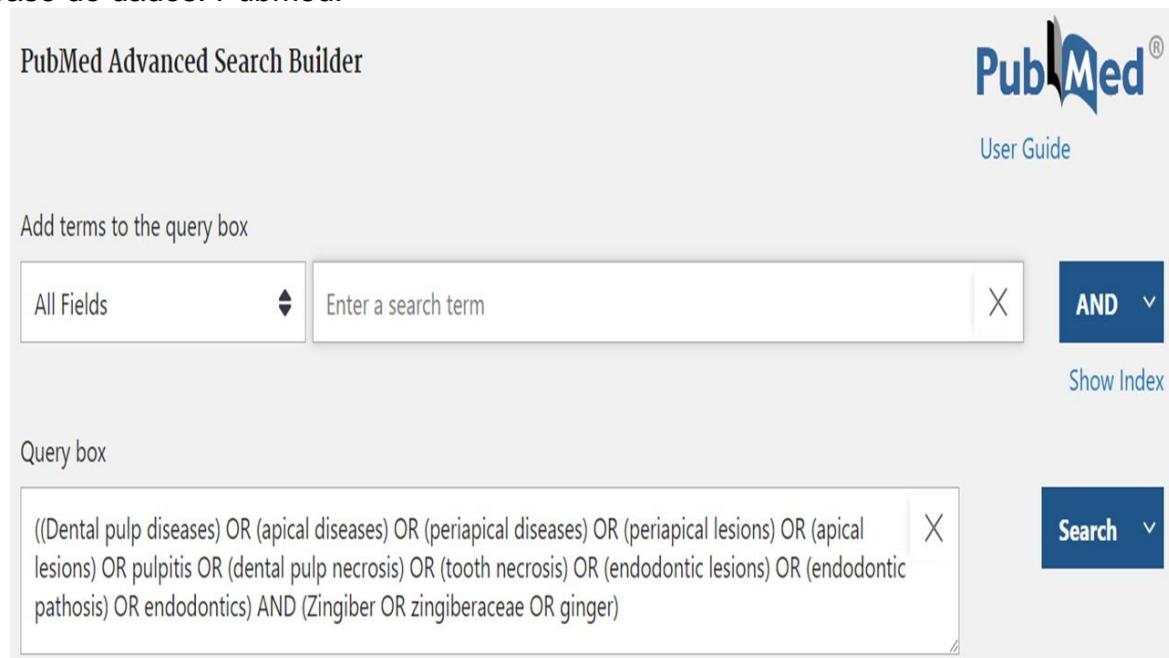
Quadro 1: Estratégias de buscas empregadas na identificação de manuscritos voltados ao emprego do *Zingiber spp.* no tratamento de lesões persistentes em endodontia.

Estratégia 1: ((Dental pulp diseases) OR (apical diseases) OR (periapical diseases) OR (periapical lesions) OR (apical lesions) OR pulpitis OR (dental pulp necrosis) OR (tooth necrosis) OR (endodontic lesions) OR (endodontic pathosis) OR endodontics) AND (Zingiber OR zingiberaceae OR ginger)

Estratégia 2: ((Doenças da polpa dentária) OR (doenças apicais) OR (doenças periapicais) OR (lesões periapicais) OR (lesões apicais) OR pulpite OR (necrose da polpa dentária) OR (necrose dentária) OR (lesões endodônticas) OR (patose endodôntica) OR endodontia) AND (Zingiber OR zingiberaceae OR gengibre OR gengivre OR mangarataia OR mangaratiá)

Estratégia 3: ((Enfermedades de la pulpa dental) OR (enfermedades apicales) OR (enfermedades periapicales) OR (lesiones periapicales) OR (lesiones apicales) OR pulpitis OR (necrosis de la pulpa dental) OR (necrosis dental) OR (lesiones endodónticas) OR (patosis endodóntica) OR endodoncia) AND (Zingiber OR zingiberaceae OR jengibre)

Figura 3 - Exemplificação de como aplicar os descritores da Estratégia 1 em uma base de dados: Pubmed.



Fonte: Autoria própria (2024)

4.2 Etapa de Identificação dos Manuscritos

Após a aplicação das estratégias de buscas foi gerado um determinado número de manuscritos, que foram identificados nominalmente e quantificadados. Em seguida, foram baixados os títulos e resumos além dos autores e vinculações acadêmicas para todos eles. Os dados que foram registrados no Microsoft Office 2016 programa Windows Word e, após essa tabulação, foram colocados em ordem alfabética, sendo o mesmo procedimento realizado com as demais bases de dados. Após a fusão de todas as bases pesquisadas, os manuscritos duplicados foram excluídos manualmente para obtenção da Amostra Geral.

4.3 Critérios para Inclusão e Exclusão dos Manuscritos

Na etapa de Elegibilidade, foram considerados elegíveis (critérios para inclusão): manuscritos originais, disponíveis integralmente, publicados a qualquer momento nos idiomas português, inglês ou espanhol e cujo percurso metodológico envolveu abordagens investigativas de natureza quantitativa, qualitativa ou mista de qualquer natureza (transversal, longitudinal, estudo de caso, estudo *in vitro*, estudo *in*

vivo etc.) acerca do emprego do *Zingiber* spp. no tratamento de lesões perirradiculares publicados ou disponibilizados de janeiro de 2013 até setembro de 2024. A partir da Amostra Geral, procedeu-se à leitura dos resumos e aplicação dos critérios para exclusão (manuscritos que não abordaram o emprego do *Zingiber* spp. no cenário da microbiota da periodontite perirradicular).

Critérios para exclusão foram artigos fora do tempo de busca, artigos de revisão, resumos simples, Trabalhos de Conclusão de Curso (monografia, dissertação ou tese), bem como manuscritos com disponibilidade parcial ou indisponíveis e/ou publicados em outro idioma que não seja inglês, português e espanhol, aqueles fora da temática do tratamento endodôntico para infecção persistente, amostras de dentes decíduos, qualquer amostra exclusiva de espécie de planta que não pertença ao gênero *Zingiber*, e que esteja fora da temática proposta, trabalhos que mesmo que utilizassem o *Zingiber* spp., mas que isso não fosse com o objetivo de investigar seu efeito sobre infecções persistentes perirradiculares.

As buscas foram realizadas por dois revisores de forma independente (tanto na triagem de título/resumo/descritores quanto na triagem de texto completo, e os poucos desacordos foram resolvidos por consenso.

4.4 Amostra Final

Após a determinação da Amostra Final, os manuscritos foram lidos em sua íntegra e os aspectos relacionados foram compilados em fichas de extração de dados elaboradas pela pesquisadora no Microsoft Office 2016 programa Windows Excell. Os aspectos relacionados analisados foram preparados para dois modelos experimentais *in vitro*, sendo eles modelo Meio de cultura e modelo Raízes dentárias. Os aspectos relacionados analisados foram:

- a) País do autor;
- b) Natureza do estudo: (experimental, estudo de caso, *in vitro*, *in vivo*);
- c) Amostras empregadas: (raízes dentárias, cultura de células, meio de cultura);
- d) Controle: positivo [+] e negativo [-];
- e) Microbiota avaliada (viral, fúngica, bacteriana);
- f) Microrganismo estudado;
- g) Substância química auxiliar;
- h) Substância química irrigante;

- i) medicação intracanal;
- j) Substância padrão ouro;
- k) Uso de fitoterápico;
- l) Espécie de *Zingiber* spp.;
- m) Inflamação pulpar, perirradicular, inflamação perirradicular persistente;
- n) Resultados.

As principais informações dos artigos selecionados foram sintetizadas em planilhas que orientaram a análise descritiva e crítica dos estudos.

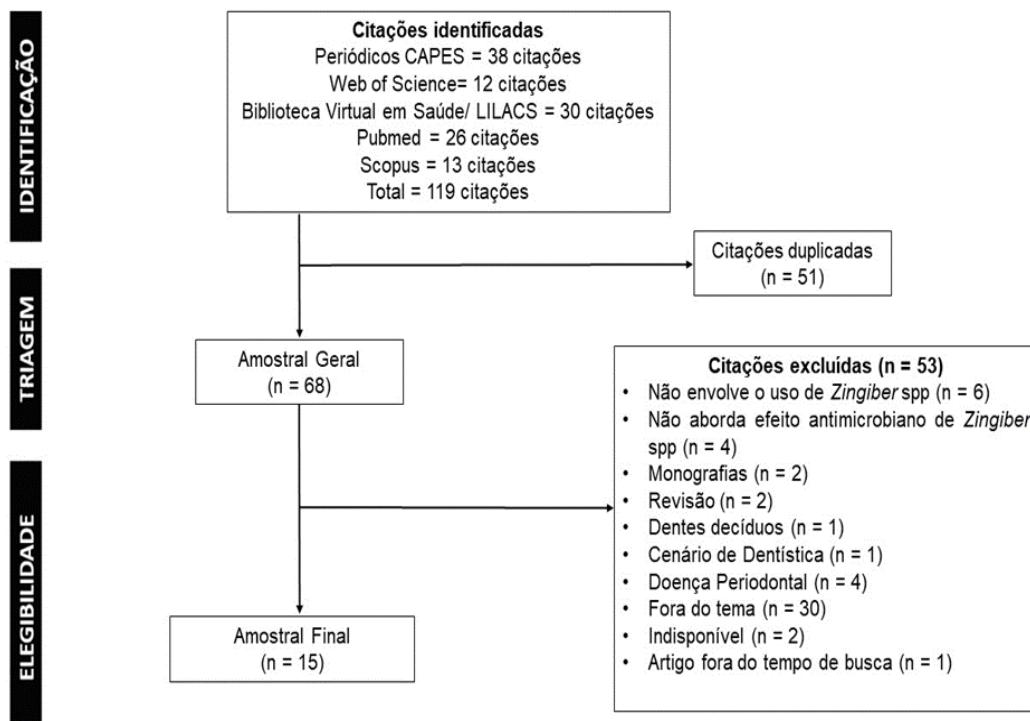
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os seres humanos fazem uso da fitoterapia na prevenção e cura de doenças desde a antiguidade. Na atualidade, um grande número de estudos evidencia os efeitos farmacológicos dos vegetais e suas aplicações terapêuticas: que vão desde alívio da dor, controle da inflamação e de infecções, ação antioxidante, e até ação antitumoral. Na odontologia, o emprego da fitoterapia tem crescido e as pesquisas para uso dos derivados das plantas sobre infecções periodontais, endodônticas, cáries e candidose bucal, por exemplo, apresenta um crescimento significativo (Meccatti *et al.*, 2022). Dentre os principais usos de plantas na área odontológica podemos citar a ação analgésica, antiinflamatória, antioxidante, antimicrobiana (incluindo ação antiviral, antibacteriana e antifúngica) e atividade ansiolítica (Dick *et al.*, 2020; Meccatti *et al.*, 2022), bem como sua utilização no tratamento da síndrome da ardência bucal, fibrose submucosa oral, xerostomia e halitose (Dick *et al.*, 2020) e, também, como irrigantes endodônticos (Groppo *et al.*, 2008).

O gengibre (*Zingiber officinale*) é uma planta que tem sido amplamente utilizada na medicina popular da China, Índia (Ayurvédica) e Península Arábica (Tibb-Unani), desde a antiguidade, no tratamento de inúmeras doenças não relacionadas como diabetes, hipertensão, inflamação, artrite, reumatismo, indigestão, cólicas, prisão de ventre, náuseas, vômitos, demência, febre, doenças infecciosas, helmintíases, câncer, e outras (Ali *et al.*, 2008; Balogun *et al.*, 2019). Sabe-se que o gengibre é rico em compostos biologicamente ativos (Prasad, Tyagi, 2015) que podem ser associados à prevenção e ao tratamentos de muitas dessas enfermidades (Rahmani *et al.*, 2014). Na atualidade, muitos estudos (*in vitro*, *in vivo* e linhagens celulares) evidenciaram os principais efeitos farmacológicos do gengibre e seus constituintes: antiinflamatório, antibiótico/antimicrobiano, antitumoral/anticancerígeno, antioxidante, antiemético, anti-hiperglicêmico, anti-hipertensivo, anticolesterolêmico, antiúlcera/gastroprotetor, hepatoprotetor, neuroprotetor e antiagregação plaquetária (Balogun *et al.*, 2019). E como há numerosos relatos em que o óleo essencial do gengibre apresentou atividade antibacteriana e antifúngica em culturas laboratoriais (Teles *et al.*, 2019) o seu potencial uso em Odontologia se justificaria, sendo considerada uma alternativa ao uso excessivo e ou indevido de antibióticos (Guzmán-Blanco *et al.*, 2000). Além de que sua ação antiinflamatória (Mashabela; Otang-Mbeng, 2022) poderia reduzir os processos inflamatórios observados em infecções endodônticas crônicas.

Mas será que existem evidências sólidas o bastante para recomendar o uso de *Zingiber* spp. em tratamentos endodônticos com infecções persistentes? A produção científica sobre este tema foi sistematicamente mapeada em cinco bases de dados nacionais e internacionais de acesso aberto (Biblioteca Virtual em Saúde, BVS; Pubmed; Scopus; Web of Science, WoS; e Periódicos CAPES), permitindo a identificação de 119 citações. E na sequência, procedeu-se a remoção dos resultados em duplicata (n= 51) e daqueles fora dos critérios de elegibilidade (n= 53). Assim, a Amostra Final foi composta por 15 manuscritos (Maekawa *et al.*, 2013; Singh *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2016; Jami; Araujo, 2017; Mohd-Said *et al.*, 2018; Kalaiselvam *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022; Ahmed *et al.*, 2022; Falcon *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023; Mokhtari *et al.*, 2023) que empregaram o *Zingiber* spp. como estratégia de tratamento de lesões persistentes no contexto da endodontia. O processo de busca e seleção desta revisão está exibido na Figura 4, conforme recomendações do JBI, segundo *checklist* adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (JBI, 2015) .

Figura 4 - Diagrama de fluxo da estratégia de busca sistemática adotada na identificação de manuscritos voltados ao emprego do gengibre (*Zingiber* spp.) no tratamento da infecção persistente em endodontia.



Fonte: Autoria própria (2024)

Após a determinação da Amostra Final, os quinze manuscritos foram lidos em sua íntegra. Constatou-se que os autores desses quinze manuscritos defendem o uso de fitoterápicos no manejo da microbiota endodôntica persistente como alternativa aos antibióticos convencionais, especialmente devido à crescente resistência antimicrobiana que resulta do uso excessivo e ou indevido destes. Argumentam que são alternativas baratas e seguras que não apresentam efeitos colaterais comuns e ou toxicidade (sendo que nenhum dos quinze manuscritos apresenta qualquer evidência adequada sobre sua segurança e biocompatibilidade). Justificam a sua utilização na Endodontia porque diversos fitoterápicos exibem propriedades antimicrobianas, antiinflamatórias e cicatrizantes que podem ser benéficas na desinfecção dos canais radiculares e na promoção da cicatrização. E em todos esses trabalhos, o gengibre é mencionado como um remédio fitoterápico popular utilizado em diversas partes do mundo e com efeitos antiinflamatórios e antimicrobianos bem estabelecidos.

É verdade que as pessoas utilizam plantas com propriedades medicinais desde sempre (Firmo *et al.*, 2012) e atualmente se observa um aumento significativo no uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Esse aumento no consumo de plantas medicinais e de fitoterápicos ocorre, em parte, por conta do incentivo das políticas governamentais, mas também pelo aumento da prescrição e orientação por parte de profissionais da área de saúde (Gamboa-Gómez *et al.*, 2015; Dias *et al.*, 2018; Lima Cavalcante; Reis, 2018; Zago; Moura, 2018). Não podemos esquecer que essa prática representa, muitas vezes, a única opção para pessoas residentes em comunidades rurais, seja por conta de limitações no acesso aos sistemas convencionais de saúde ou pela simples falta de recursos (Lopes, 2006). Além disso, um outro aspecto que deve ser considerado é que essas plantas medicinais são utilizadas como terapia complementar a muitos tratamentos instituídos, seja por influência de práticas tradicionais ou por indicação de familiares e ou pessoas próximas (Pedroso *et al.*, 2021). Como essas práticas estão fortemente enraizadas na cultura das comunidades e das pessoas, o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos não está garantido. E agora, por conta da influência crescente das mídias sociais, seja divulgando saberes antes restritos e ou substituindo a indicação de conhecidos por diversos tipos de *web influencers*, essa prática tende a se intensificar exponencialmente.

Apesar das vantagens sempre alegadas em sua utilização, pois seriam eficientes e de baixo custo (Oliveira; Lehn, 2015), soma-se a crença de que “o que é natural não faz mal”, algo que nem sempre é verdade. A segurança e a eficácia na utilização de uma planta medicinal dependem da identificação correta, do conhecimento de qual parte deve ser usada, do modo de preparo, forma de uso e dose apropriada, que agregam saberes do uso popular consolidado e evidências científicas (Colet *et al.*, 2015). No entanto, a utilização de plantas também pode levar à ocorrência de efeitos adversos, seja pelo seu uso isolado, de modo inadequado, uso crônico ou em associação com medicamentos convencionais ou mesmo com outras plantas e fitoterápicos (Veiga Junior *et al.*, 2005; Enioutina *et al.*, 2017).

Quais são, de fato, as evidências acerca do emprego do gengibre (*Zingiber* spp) no manejo da microbiota endodôntica persistente, e quais as principais limitações desses estudos? Além disso, quais seriam as principais lacunas dentro da Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de um fitoterápico endodôntico a base de gengibre que seja seguro, eficaz e com qualidade? O processo de busca e seleção de artigos desta revisão resultou, como já mencionado, numa amostra final composta de quinze manuscritos, todos investigando os efeitos antimicrobianos de *Zingiber* spp. em uma ou mais espécies de microorganismos frequentemente observados em infecções endodônticas persistentes, ou seja, 100% de estudos selecionados são de natureza experimental *in vitro*. Sendo que cada um desses estudos pode ser classificado ou no cultivo de microorganismos utilizando técnicas de microbiologia de rotina, totalizando oito manuscritos; ou no cultivo de microorganismos em raízes dentárias humanas, totalizando sete manuscritos.

As evidências atuais sobre a atividade antimicrobiana de *Zingiber* spp. utilizando técnicas de microbiologia de rotina (no contexto de infecções endodônticas persistentes) estão sumarizadas no Quadro 2 e observou-se que sete desses estudos foram realizados em países com economias emergentes localizados da Ásia e na América do Sul (Índia, Paquistão, Malásia, Camboja, Irã, Arábia Saudita, Brasil e Equador) onde práticas tradicionais e o uso de plantas medicinais são, muitas vezes, as únicas formas de acesso a saúde disponíveis (Shahrajabian; Sun; Cheng, 2019). Por outro lado, o aumento no interesse e no consumo de suplementos naturais nos EUA (Benatrehina *et al.*, 2018), poderia ter alguma relação com o único trabalho selecionado que foi realizado em um país desenvolvido (EUA).

Quadro 2: Descrição dos manuscritos que empregaram o gengibre (*Zingiber* spp.) como estratégia de tratamento de lesões persistentes no contexto da endodontia utilizando o modelo meio de cultura.

| Referência | Singh et al., 2015 | Jami; Araujo, 2017 | Mohd-Said et al., 2018 | Silva et al., 2019 |
|-------------------------------|--|--|--|--|
| País | Índia | Equador | Malásia | Brasil |
| Tipo de Estudo | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) |
| Amostra | Suco fresco obtido de <i>Allium cepa</i> ; <i>Phyllanthus emblica</i> e <i>Zingiber officinale</i> | Extrato hidroalcoólico e óleo essencial de gengibre a 4%; 5,25% e 15% | Concentrações finais de misturas de óleo de gengibre 5; 2,5; 1,25; 0,63; 0,31; 0,16; 0,08 e 0,04 mg/mL | RO (<i>Rosmarinus officinalis</i>); ROH (hidróxido de cálcio + RO); ZO (<i>Zingiber officinale</i>); ZOH (hidróxido de cálcio + ZO); AB (<i>Citrus aurantium bergamia</i>); ABH (hidróxido de cálcio + AB); CO (<i>Copaifera officinalis</i>); COH (hidróxido de cálcio + CO); DWH (hidróxido de cálcio e água destilada). |
| Controle positivo | Hipoclorito de sódio a 5.25% | Hipoclorito de sódio a 5.25% | Ampicilina | Clorexidina (2%) |
| Controle negativo | Poços contendo 30 µl de sucos frescos | Não cita | Não cita | 6,7% de Tween 80® (Sigma P4780, Steinheim, Alemanha) |
| Microbiota persistente | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota bacteriana | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota fúngica | Não | Não | Não | Não |
| Microorganismos | <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC® 29212) | <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC® 29212) | <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC® 29212) | <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 14506) |
| Ensaio antibacteriano | Técnica de difusão em disco. | Técnica de difusão em disco. | Ensaios de microdiluição | Ensaio de microdiluição |
| Uso de fitoterápico | Sim (preparado no laboratório) | Sim (preparado no laboratório) | Sim (preparado no laboratório) | Sim |
| Especie de gengibre | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> |
| Substâncias | Suco fresco de gengibre | extrato hidroalcoólico e óleo essencial de gengibre a 4%; extrato hidroalcoólico e óleo essencial de gengibre 5,25%; extrato hidroalcoólico e óleo essencial de gengibre 15% | óleo de rizoma de gengibre | Óleo essencial puro de <i>Rosmarinus officinalis</i> , L.; <i>Zingiber officinale</i> ; <i>Citrus aurantium bergamia</i> e <i>Copaifera officinalis</i> sozinho e combinados com hidróxido de cálcio |
| Resultados | <i>E. faecalis</i> mostrou resistência completa à ação do <i>Zingiber officinale</i> . | O extrato hidroalcoólico de gengibre a 15% apresenta um efeito antimicrobiano sobre o <i>E. faecalis</i> similar ao hipoclorito de sódio a 5,25%. | O óleo de gengibre tem potencial para ser usado como agente antimicrobiano. | O gengibre tem potencial antimicrobiano para o óleo essencial puro e para o óleo combinado com hidróxido de cálcio. |

| Referência | Ahmed <i>et al.</i> , 2022 | Falcon <i>et al.</i> , 2022 | Abdollahi- Mansoorkhani <i>et al.</i> , 2022 | Assiry <i>et al.</i> , 2023 |
|------------------------|--|--|--|---|
| País | Malásia, Camboja, Índia, Paquistão | EUA | Irã | Arábia Saudita, Camboja, Índia |
| Tipo de Estudo | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) e estudo multicritério | Experimental (<i>in vitro</i>) |
| Amostra | Extrato de gengibre + etanol 95%; Extrato de gengibre + clorofórmio; Extrato de gengibre + acetato de etila; Extrato de gengibre + n-hexano; Extrato de gengibre + n-butanol; Extrato de gengibre + água destilada | 10 ml de óleo essencial de canela 1% combinado com 10 ml de DMSO e 5 ml de óleo essencial de gengibre 1% com 5 ml de DMSO; hidróxido de cálcio 0,1% | Extrato etanólico de gengibre a 10%; extrato aquoso de gengibre a 10%; Clorexidina 2%; NaOCl (5,25%, 2,5%, 1,125%); DMSO (80%); água destilada | Extrato aquoso de rizoma de <i>Zingiber zerumbet</i> ; extrato etanólico de <i>Zingiber zerumbet</i> |
| Controle positivo | Não cita | Hidróxido de cálcio 0,1% | Clorexidina (2%) | Ciprofloxacina |
| Controle negativo | 80% DMSO | 80% DMSO | água destilada; 80% DMSO | Não cita |
| Microbiota persistente | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota bacteriana | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota fúngica | Não | Não | Não | Não |
| Microrganismos | <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. e <i>Lactobacillus</i> spp | <i>E. faecalis</i> , ATCC4083 | <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC® 29212) | <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus mutants</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. e <i>Staphylococcus</i> spp. |
| Ensaio antibacteriano | Técnica de difusão em disco. | Técnica de difusão em disco. | Método de poço | Técnica de difusão em disco. |
| Uso de fitoterápico | Sim (preparado no laboratório) | Sim | Sim (preparado no laboratório) | Sim (preparado no laboratório) |
| Espécie de gengibre | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber zerumbet</i> |
| Substâncias | extrato de gengibre | Óleo essencial de gengibre ([6]-gingerol, <i>Z. officinale</i> , #23513-14-6) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA). | Extrato etanólico de gengibre a 10%; extrato aquoso de gengibre a 10%. | extrato orgânico de <i>Zingiber zerumbet</i> |
| Resultados | <i>Zingiber officinale</i> pode inibir certas bactérias <i>in vitro</i> , incluindo <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. e <i>Lactobacillus</i> spp. | Os resultados indicam que o óleo de gengibre têm potencial antimicrobiano contra um biofilme pré-formado de <i>E. faecalis</i> <i>in vitro</i> , com 1 dia de idade. | O gengibre etanólico apresentou resultados comparáveis com NaOCl a 2,5% e ficou significativamente longe da concentração de NaOCl a 5,25% | Os extratos de <i>Z. zerumbet</i> apresentam propriedades antibacterianas e antioxidantes adequadas para cada uma de suas diferentes bases solventes. |

Fonte: Autoria própria (2024)

O uso de técnicas de microbiologia de rotina para avaliação das propriedades antimicrobianas do gengibre oferece uma abordagem promissora na investigação de seu potencial uso em tratamentos endodônticos, mas envolve desafios significativos. Observou-se que um trabalho utilizou o suco fresco de *Z. officinale* (Singh *et al.*, 2015), enquanto os outros sete trabalhos fizeram uso de óleos essenciais e ou extratos de *Zingiber* spp.. Destes sete estudos, três utilizaram extratos de *Zingiber* spp. (Ahmed *et al.*, 2022; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023), três utilizaram óleos essenciais de *Zingiber officinale* (Mohd-Said *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019; Falcon *et al.*, 2022) e apenas um utilizou extratos e óleos essenciais de *Z. officinale* (Jami; Araujo, 2017). O uso de uma planta medicinal pode variar significativamente dependendo da forma em que ela é preparada e administrada, seja como suco fresco, extrato ou óleo essencial (Politi *et al.*, 2019; Salmerón-Manzano *et al.*, 2020). Cada uma dessas formas de preparação possui características próprias em termos de composição, concentração de compostos bioativos e, consequentemente, efeitos biológicos. Ou seja, devem existir diferenças importantes entre os trabalhos, o que afeta a interpretação dos resultados e a avaliação do potencial de aplicação prática do *Zingiber* spp. no manejo das infecções endodônticas persistentes.

Dos sete trabalhos que fizeram uso de extratos e ou óleos essenciais, apenas um utilizou óleo essencial de *Z. officinale* de grau analítico (Falcon *et al.*, 2022). Os outros seis estudos relataram que o fitoterápico foi preparado no laboratório (Singh *et al.*, 2015; Jami; Araujo, 2017; Mohd-Said *et al.*, 2018; Ahmed *et al.*, 2022; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023), sendo altamente provável que o gengibre utilizado nessas preparações tenha sido obtido no comércio local (em países tão distantes quanto Equador, Malásia, Índia e Arábia Saudita). E esse é um outro aspecto que deve ser levado em conta, pois a origem das plantas utilizadas pode afetar a qualidade de seu fitoterápico: seja porque fatores ambientais, genéticos, ontogênicos e morfogenéticos podem ser responsáveis pela flutuação nas concentrações de metabólitos secundários das plantas (mesmo na presença de linhagens puras cultivadas de espécies selecionadas) (Verma, Shukla, 2015). Mas normalmente se observa alguma variabilidade genética entre diferentes cultivares de gengibre de uma região para outra (Zambrano-Blanco, 2015). E fora o que foi mencionado anteriormente, há o impacto causado pelas condições em que ocorrem seu cultivo e colheita (como a presença de pesticidas ou herbicidas, contaminação por metais pesados, etc) (Ramakrishna, Ravishankar, 2011).

A forma de preparo de extratos ou óleos essenciais de gengibre influencia na composição e concentração de seus componentes bioativos (Bolouri *et al.*, 2022; Oubannin *et al.*, 2024). Observou-se, nos quatro estudos que utilizaram diferentes extratos de *Zingiber* spp., a ausência de padronização nas preparações e concentrações. Além disso, em três desses trabalhos (sendo dois estudos com *Z. officinale* e outro com *Z. zerumbet*) os extratos aquoso e etanólico foram testados sozinhos (Jami; Araujo, 2017; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023), enquanto que no outro, o extrato etanólico foi testado sozinho e combinado com clorofórmio ou acetato de etila ou n-hexano ou ainda n-butanol (Ahmed *et al.*, 2022). E se observou que nos quatro estudos que fizeram uso de óleos essenciais de *Z. officinale* também não houve padronização nas preparações e concentrações. Além disso, em dois desses trabalhos (Jami; Araujo, 2017; Mohd-Said *et al.*, 2018) óleo essencial foi testado sozinho, em outro o óleo essencial foi testado sozinho e combinado com hidroxido de cálcio (Silva *et al.*, 2019), enquanto num outro trabalho o óleo essencial foi testado combinado com DMSO (Falcon *et al.*, 2022).

As grandes variações observadas na origem das plantas utilizadas e a diversidade de processos de extração e de preparo afetam significativamente o perfil químico do gengibre, ou seja, alteram a composição e concentração de seus componentes bioativos (Ramakrishna, Ravishankar, 2011; Verma, Shukla, 2015; Zambrano-Blanco, 2015; Bolouri *et al.*, 2022; Oubannin *et al.*, 2024), o que pode afetar significativamente os seus efeitos antimicrobianos. Existem diversos métodos para avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica de extratos, frações, óleos essenciais e substâncias isoladas de vegetais (Das *et al.*, 2010). E se observou que três métodos diferentes foram utilizados nos trabalhos selecionados por esta revisão: a técnica de difusão em disco (cinco estudos); o ensaio de micro diluição (dois estudos), e método do poço (um único estudo).

A técnica de difusão em disco é um dos métodos mais simples para testar a atividade antimicrobiana de extratos e óleos essências (Amparo *et al.*, 2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023) e foi testado tanto para o suco fresco do *Zingiber officinale* como para os diferentes extratos e óleos essenciais de *Zingiber* spp. (Singh *et al.*, 2015; Jami; Araujo, 2017; Ahmed *et al.*, 2022; Falcon *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023). Mas esse método tem limitações, como a dificuldade em controlar a concentração exata do extrato ou óleo essencial no disco e a dificuldade em interpretar resultados quando as zonas de inibição são pequenas ou imprecisas (Amparo *et al.*,

2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023). Já o ensaio de microdiluição é mais recomendado devido à sua alta sensibilidade, à quantidade mínima de reagentes e amostra, além de possibilitar e um maior número de réplicas (Amparo *et al.*, 2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023). No entanto, a padronização da concentração das amostras pode ser difícil devido à variação na composição dos extratos e à dificuldade de obter soluções homogêneas, especialmente quando se trabalha com óleos essenciais, que são compostos não solúveis em água (Amparo *et al.*, 2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023), aspecto foi observado nos estudos selecionados que fizeram uso dessa técnica (Mohd-Said *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019). Por outro lado, o método do poço é uma técnica eficaz utilizada para testar a atividade antimicrobiana de diversas substâncias, incluindo extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e a escolha do método de diluição apropriado deve ser seguido para garantir que a substância esteja na concentração desejada (Amparo *et al.*, 2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023), como observado no único estudo que fez uso dessa técnica (Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022). Observa-se claramente a falta de padronização nos métodos utilizados na avaliação *in vitro* da atividade antimicrobiana de *Zingiber* spp. e a utilização de métodos avaliação de susceptibilidade de antibióticos utilizados na clínica (já padronizados por normas bem estabelecidas) possibilitaria a padronização em estudos futuros (Amparo *et al.*, 2018).

Em trabalhos voltados a investigar os efeitos antimicrobianos de *Zingiber* spp., observar os tipos de controle é essencial para determinar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. O controle positivo é utilizado para garantir que o microrganismo em questão seja susceptível ao tratamento antimicrobiano e que a metodologia do estudo esteja funcionando corretamente. Ele utiliza um agente antimicrobiano conhecido, com eficácia comprovada, para induzir a inibição do crescimento dos microorganismos e verificar se o sistema experimental é sensível (Amparo *et al.*, 2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023). Observou-se que seis dos oito trabalhos utilizaram controle positivo, porém sem qualquer padronização. Quatro desses trabalhos fizeram uso de soluções antimicrobianas frequentemente utilizadas em endodontia (Ordinola-Zapata *et al.*, 2022): dois com Clorexidina 2% (Silva *et al.*, 2019; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022) e dois com Hipoclorito de Sódio 5,25% (Singh *et al.*, 2015; Jami; Araujo, 2017). E apenas dois desse trabalhos utilizaram antibióticos convencionais: um com Ampicilina (Mohd-Said *et al.*, 2018); e um com Ciprofloxacina (Assiry *et al.*, 2023). O controle negativo tem a função de verificar se o

solvente ou a base de aplicação da substância testada pode interferir nos resultados. Isso ajuda a garantir que qualquer atividade antimicrobiana observada seja devida à substância testada e não a componentes como solventes ou substâncias adicionais usadas no experimento (Amparo *et al.*, 2018; Gonzalez-Pastor *et al.*, 2023). Amparo e colaboradores (2018) recomenda a inclusão de um controle negativo da forma de solubilização das amostras, com quantificação do crescimento microbiano, para evitar a interferência nos resultados. Observou-se que cinco dos oito trabalhos utilizam controle negativo, porém sem qualquer padronização: três com DMSO 80% (Ahmed *et al.*, 2022; Falcon *et al.*, 2022; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022); um com Tween 80® 6,7% (Silva *et al.*, 2019); e um outro com suco fresco de *Z. officinale* (Singh *et al.*, 2015). Neste caso, o controle permite comparar a eficácia do *Zingiber* spp. com substâncias já conhecidas e validadas, além de garantir que qualquer atividade antimicrobiana observada seja realmente devido à substância testada e não a fatores externos, como o solvente ou condições experimentais. Apenas quatro estudos selecionados fizeram uso tanto de controle positivo quanto de controle negativo (Singh *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2019; Falcon *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023). Não existe padronização de um método para a avaliação pois grandes variações foram observadas na abordagem metodológica desses estudos, com destaque para: as técnicas utilizadas; os tipos de controle positivo e negativo; os meio de cultura; e características dos extratos.

Observou-se que os estudos cultivaram exclusivamente bactérias. *Enterococcus faecalis* esteve presente nos oito trabalhos selecionados, sendo a única espécie cultivada em seis trabalhos (Singh *et al.*, 2015; Jami; Araujo, 2017; Mohd-Said *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019; Falcon *et al.*, 2022; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022), a partir de cepas padrão ATCC. Nos outros dois trabalhos, *Enterococcus faecalis* foi cultivado com *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus* spp. e *Lactobacillus* spp. (Ahmed *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023). A escolha daqueles microrganismos patogênicos envolvidos na infecção endodôntica bem descritos na literatura e, quando possível, mantidos em coleções de cepas de referência (por exemplo, ATCC) é essencial para validar a eficácia de novos fitoterápicos a base de gengibre com potencial utilização em ambientes endodônticos. A microbiota bacteriana presente nas infecções endodônticas persistentes é muito diversificada, sendo composta principalmente por microrganismos dos gêneros *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*,

Lactobacillus e *Staphylococcus* & as espécies mais prevalentes foram *Enterococcus faecalis*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas endodontalis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Dialister invisus*, *Propionibacterium acnes*, *Tannerella forsythia*, e *Treponema denticola* (Pinto *et al.*, 2023). Entretanto, o uso exclusivo de espécies bacterianas não reflete a complexidade da microbiota presente em infecções persistentes seja no número de espécies bacterianas ou na presença de outros táxons, especialmente fungos (Underhill; Iliev, 2014; Al-Sakati *et al.*, 2021; Siqueira Junior; Roças, 2024), assim com suas relações e interrelações intrínsecas nas infecções endodônticas persistentes.

O suco fresco é obtido a partir de partes frescas da planta, geralmente triturando ou espremendo as folhas, caules ou raízes para extrair o líquido (com ou sem a adição de água ou outros líquidos). E apesar de (supostamente) conservar os compostos bioativos presentes na planta, espera-se que estes estejam em concentrações mais baixas do que em extratos ou óleos essenciais (Politi *et al.*, 2019; Salmerón-Manzano *et al.*, 2020; Bolouri *et al.*, 2022; Oubannin *et al.*, 2024). Ou seja, o suco fresco poderia ter atividade antimicrobiana, mas menos potente em comparação com extratos concentrados ou óleos essenciais da mesma planta. No único trabalho selecionado que fez uso do suco fresco de *Z. officinale* (Singh *et al.*, 2015) não houve efeito antibacteriano em *Enterococcus faecalis*.

Extratos são preparações mais concentradas obtidas por meio da maceração de partes da planta com diferentes solventes como etanol, metanol, glicerina ou outros solventes aquosos ou orgânicos. Podem conservar os compostos bioativos presentes na planta e se espera que os princípios bioativos estejam em concentrações mais altas do que em sucos frescos (Politi *et al.*, 2019; Salmerón-Manzano *et al.*, 2020; Bolouri *et al.*, 2022; Oubannin *et al.*, 2024). Entretanto a não padronização nas preparações e concentrações dos extratos de *Zingiber* spp conduzidas nos trabalhos selecionados (Jami; Araujo, 2017; Ahmed *et al.*, 2022; Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022; Assiry *et al.*, 2023) dificulta a comparação dos resultados entre os estudos e, consequentemente, impede uma análise conclusiva sobre seus efeitos antimicrobianos. Além disso, observamos que em apenas um trabalho (Abdollahi-Mansoorkhani *et al.*, 2022) fez-se uso tanto do controle positivo quanto do negativo. Esses e outros aspectos mencionados nos parágrafos anteriores, sugerem que as evidências a favor do uso de extratos de *Zingiber* spp. são frágeis. No máximo, podemos concluir que os extratos aquosos e etanolíticos apresentaram algum

potencial antimicrobiano *in vitro* (especificamente antibacteriano).

Óleos essenciais são preparados por destilação ou outras técnicas de extração que isolam os compostos voláteis da planta, concentrando várias substâncias lipossolúveis, muitas das quais têm propriedades antimicrobianas comprovadas (Teles *et al.*, 2019). Os óleos essenciais são extremamente concentrados, e isso permite que mesmo pequenas quantidades podem ser eficazes contra uma ampla variedade de microrganismos (Politi *et al.*, 2019; Salmerón-Manzano *et al.*, 2020; Bolouri *et al.*, 2022; Oubannin *et al.*, 2024). Entretanto a não padronização nas preparações e concentrações dos óleos essenciais de *Zingiber officinale* (Jami; Araujo, 2017; Mohd-Said *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019; Falcon *et al.*, 2022) dificulta a comparação dos resultados entre os estudos e, consequentemente, impede uma análise conclusiva sobre seus efeitos antimicrobianos. Observamos que apenas dois trabalhos (Silva *et al.*, 2019; Falcon *et al.*, 2022) fizeram uso tanto do controle positivo quanto do negativo. Esses e outros aspectos mencionados nos parágrafos anteriores, sugerem que as evidências a favor do uso de óleos essenciais de *Zingiber* spp. ainda são frágeis. No máximo, podemos concluir que essas substâncias exibiram algum potencial antimicrobiano para *Enterococcus faecalis*.

As evidências atuais sobre a atividade antimicrobiana de *Zingiber officinale* utilizando o cultivo de microorganismos em raízes dentárias humanas (no contexto de infecções endodônticas persistentes) estão sumarizadas no Quadro 3 e observou-se que cinco desses estudos foram desenvolvidos no Brasil (sendo que quatro desses trabalhos são produtos de um mesmo grupo de pesquisa) e que os outros dois foram desenvolvidos em países da Ásia (Índia e Irã). A totalidade desses estudos foi realizada em países com economias emergentes onde práticas tradicionais e o uso de plantas medicinais são importantes formas de acesso a saúde para a população (Shahrajabian; Sun; Cheng, 2019). Interessante notar que em 2017, a Índia já era o maior produtor mundial e responsável por 30,6% do *Zingiber officinale* produzido (FAO, 2024) enquanto o Brasil era responsável por 0,67% da produção mundial (FAO, 2024; IBGE, 2017). Então porque esse grande interesse acadêmico por pesquisadores brasileiros? Parece razoável supor que isso tenha relação como o fato do Brasil ser dos poucos países que, de forma sistemática e institucionalizada, reconhece os fitoterápicos como parte da sua política pública de saúde, com o objetivo de ampliar o acesso da população aos tratamentos fitoterápicos, de forma segura, eficaz e com qualidade (Brasil, 2006b).

Quadro 3: Descrição dos manuscritos que empregaram o gengibre (*Zingiber* spp.) como estratégia de tratamento de lesões persistentes no contexto da endodontia utilizando o modelo raízes dentárias.

| Referência | Maekawa <i>et al.</i> , 2013 | Valera <i>et al.</i> , 2013 | Valera <i>et al.</i> , 2015 | Valera <i>et al.</i> , 2016 |
|-----------------------------|---|---|---|--|
| País | Brasil | Brasil | Brasil | Brasil |
| Tipo de Estudo | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) |
| Amostra | 96 dentes humanos uniradiculares | 72 raízes de dentes humanos | 72 raízes de dentes humanos | 48 dentes humanos uniradiculares |
| Grupo Experimental | (12 G n= 08) Hidróxido de cálcio+ soro fisiológico; Clorexidina gel 2%; Hidróxido de cálcio + Cloredinagel 2%; Extrato de própolis glicólico 12%; Extrato de própolis glicólico 12% + Hidróxido de cálcio; extrato de gengibre glicólico a 20%; extrato de gengibre glicólico a 20% + Hidróxido de cálcio; solução salina | (6 G n=12) Solução de hipoclorito de sódio 2,5%; cloredicina gel 2% e irrigação com soro fisiológico entre troca de limas; Extrato de óleo de ricino (<i>Ricinus communis</i>); Extrato glicólico de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>); Extrato Glicólico de <i>Aloe vera</i> ; solução salina apirogênica. | (6 G n=12) Clorexidina gel 2%; hidróxido de cálcio + gel de cloredicina 2%; extrato glicólico de gengibre; hidróxido de cálcio + extrato glicólico de gengibre; hidróxido de cálcio + soro fisiológico e solução salina apirogênica. | (4 G n=12) Hidróxido de cálcio + solução salina apirogênica; 20% de extrato glicólico de gengibre; hidróxido de cálcio + 20% de extrato glicólico de gengibre; solução salina apirogênica. |
| Controle positivo | Solução salina apirogênica | Solução salina apirogênica | Solução salina apirogênica | Solução salina apirogênica |
| Controle negativo | Não cita | Não cita | Não cita | Não cita |
| Microbiota persistente | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota bacteriana | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota fúngica | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Microrganismos | <i>Candida albicans</i> (ATCC 18804), <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212) e <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) / Unidades formadoras de colônias por ml UFC/ml / Incubados 28 dias. | <i>Candida albicans</i> (ATCC 18804); <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212). (UFC/ml). Incubados 21 dias | <i>Candida albicans</i> (ATCC 18804), <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212) e <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922). Incubados 28 dias-(UFC/ml). | <i>Candida albicans</i> (ATCC 18804), <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 29212) e <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922). Incubados 28 .(UFC/ml). |
| Substância química auxiliar | Não | Sim | Sim | Não |
| Medicação intracanal | Sim | Não | Sim | Sim |
| Uso de fitoterápico | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Espécie de gengibre | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> |
| Substâncias | Extrato glicólico de gengibre 20% (Apis Flora, Ribeirão Preto, SP, Brasil) | Extrato glicólico de gengibre (Becker – Farmácia de Manipulação, São José dos Campos, SP, Brasil) | Extrato glicólico de gengibre 20% (Apis Flora, Ribeirão Preto, SP, Brasil) | Extrato glicólico de gengibre 20% |
| Resultados | Verificou-se que este extrato foi eficaz na eliminação dos microrganismos. | O extrato glicólico de gengibre foi capaz de diminuir significativamente a quantidade de microrganismos, não sendo capaz de eliminá-lo completamente 7 dias após o preparo biomecânico. | <i>Zingiber Officinale</i> como substância química auxiliar foi eficaz nos microrganismos testados, mas não foi capaz de eliminar completamente as endotoxinas. Da mesma forma, a medicação intracanal foi eficaz sobre os microrganismos, mas não eliminou completamente as endotoxinas. | O gengibre foi eficaz na redução de microrganismos e endotoxinas, porém não foi capaz de eliminá-los completamente. Associação de gengibre e hidróxido de cálcio revelou resultados promissores, com eliminação completa de endotoxinas em alguns espécimes. |

| Referência | Kalaiselvam <i>et al.</i> , 2019 | Souza <i>et al.</i> , 2020 | Mokhtari <i>et al.</i> , 2023 |
|-----------------------------|---|--|---|
| País | Índia | Brasil | Irã |
| Tipo de Estudo | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) | Experimental (<i>in vitro</i>) |
| Amostra | 60 dentes pré-molares inferiores | 80 dentes humanos uniradiculares | 66 dentes humanos extraídos |
| Grupo Experimental | (6 G n=10) <i>Piper nigrum</i> (Piperaceae); <i>Piper longum</i> (Piperaceae); <i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae); Hidróxido de cálcio; gel de clorexidina a 2%; solução salina. | água destilada; gel de clorexidina a 2%; hidróxido de cálcio + água destilada ; extrato de semente de uva + água destilada; extrato de gengibre+água destilada; hidróxido de cálcio +gel de clorexidina a 2%; extrato de semente de uva+gel de clorexidina a 2%; extrato de gengibre+gel de clorexidina a 2% | (4 G n=11) Hipoclorito de sódio 5,25%, clorexidina 2%, extrato clorofórmico de manjerona e extrato oleoso de gengibre e dois grupos de controle positivo e negativo. |
| Controle positivo | solução salina apirogênica | gel de clorexidina a 2% | irrigação com solução de irrigação de canal radicular sem injeção de suspensão bacteriana |
| Controle negativo | Não cita | Água destilada | injeção de bactérias, sem solução de irrigação |
| Microbiota persistente | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota bacteriana | Sim | Sim | Sim |
| Microbiota fúngica | Não | Não | Não |
| Microrganismos | <i>E. faecalis</i> . Incubados 21 dias .(UFC/ml). | <i>E. faecalis</i> (ATCC 19433). Incubados 14 dias. (UFC/ml). | <i>Enterococcus faecalis</i> . (UFC/ml). |
| Substância química auxiliar | Não | Não | Sim |
| Medicação intracanal | Sim | Sim | Não |
| Uso de fitoterápico | Sim | Sim | Sim |
| Espécie de gengibre | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> | <i>Zingiber officinale</i> |
| Substâncias | extrato de gengibre seco com metilcelulose | Extrato de gengibre | extrato oleoso de gengibre a 5% |
| Resultados | O extrato de gengibre seco mostrou atividade antibacteriana contra <i>E. faecalis</i> . | O grupo gengibre + água destilada apresentou melhor capacidade de redução de <i>E.faecalis</i> quando comparado ao grupo hidróxido de cálcio + água destilada. Além disso, a associação de gengibre + clorexidina 2% resultou na maior porcentagem média de redução de <i>E.faecalis</i> (99,27%). | O extrato de óleo de gengibre foi eficaz na eliminação de biofilmes de <i>E. faecalis</i> com 6 semanas de idade <i>in vitro</i> ; entretanto, seu efeito não foi tão favorável quanto o CHX e o NaOCl. |

Fonte: Autoria própria (2024)

O uso de raízes dentárias para estudos microbiológicos relacionados a infecções endodônticas oferece uma abordagem promissora na investigação dos efeitos antimicrobianos de *Zingiber officinale*. Nestes estudos, o sistema de canais radiculares foi infectado intencionalmente com microrganismos típicos de infecções endodônticas e posteriormente tratados com extratos de *Z. officinale*. Dos sete trabalhos publicados fazendo uso de raízes dentárias humanas, quatro manuscritos são produto de estudos de um mesmo grupo de pesquisa (Maekawa *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2016) e fizeram uso de extrato glicólico de *Zingiber officinale* 20%. Em três desses manuscritos (Maekawa *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015) fica evidente que o fitoterápico foi manipulado em Farmácia Magistral e parece provável que o mesmo tenha ocorrido no outro trabalho publicado posteriormente (Valera *et al.*, 2016). Nos outros três trabalhos, observa-se um relativa heterogeneidade no preparo dos extratos de *Zingiber officinale* (extrato de gengibre seco com meticulose, extrato de gengibre, e extrato oleoso de gengibre 5%) e não fica claro se foram preparados no laboratório. E esse último aspecto também deve ser levado em conta pois, como já foi discutido anteriormente, pode afetar a qualidade do fitoterápico utilizado (Politi *et al.*, 2019; Salmerón-Manzano *et al.*, 2020).

As variações observadas na origem das plantas utilizadas e a diversidade de processos de extração e de preparo afetam significativamente o perfil químico do gengibre (Ramakrishna, Ravishankar, 2011; Verma, Shukla, 2015; Zambrano-Blanco, 2015; Bolouri *et al.*, 2022; Oubannin *et al.*, 2024), impactando sobre os seus efeitos antimicrobianos. Em todos os estudos que fizeram uso de raízes dentárias, os canais radiculares foram tratados com extratos de *Zingiber officinale*. Entretanto, foi somente em quatro desses trabalhos que a padronização nas preparações e concentrações foi observada. Nestes quatro estudos, o extrato glicólico de *Zingiber officinale* 20% foi testado sozinho (Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2016) ou sozinho e combinado com hidroxido de cálcio (Maekawa *et al.*, 2013). Nos demais estudos (Kalaiselvam *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020; Mokhtari *et al.*, 2023) não se observa qualquer padronização nas preparações e concentrações, seja comparando com os quatro trabalhos mencionados anteriormente ou entre si.

E como em qualquer trabalho que visa investigar os efeitos antimicrobianos de um fitoterápico, observar os tipos de controle é fundamental para determinar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. Observou-se que todos os trabalhos selecionados tiveram controle positivo, sendo que uma solução salina

apirogênica foi utilizada em cinco desses estudos (Maekawa et al., 2013; Valera et al., 2013; Valera et al., 2015; Valera et al., 2016; Kalaiselvam et al., 2019). O uso de soluções apirrogênicas em estudos antimicrobianos *in vitro* é um passo essencial para garantir que os resultados obtidos sejam precisos e válidos, pois a presença de pirogênios pode alterar as condições experimentais, mascarar a atividade antimicrobiana e prejudicar a interpretação dos resultados (Maekawa, 2007). Mas o controle positivo pode ser o uso de soluções antimicrobianas frequentemente utilizadas em endodontia (Ordinola-Zapata et al., 2022) como o gel de clorexidina 2% (Souza et al., 2020) ou ainda pelo uso de irrigantes do canal radicular sem inoculação de bactérias (Mokhtari et al., 2023). Por outro lado, observou-se que cinco do sete trabalhos não fazem qualquer referência ao controle negativo. Só que o controle negativo tem a função de verificar se o solvente ou a base de aplicação da substância testada pode interferir nos resultados. Isso ajuda a garantir que qualquer atividade antimicrobiana observada seja devida à substância testada e não a componentes como solventes ou substâncias adicionais usadas no experimento (Gonzalez-Pastor et al., 2023). Mas, quando utilizado, o controle negativo foi água destilada (Souza et al., 2020) ou a inoculação de bactérias sem solução irrigadora (Mokhtari et al., 2023). Apenas dois dos estudos selecionados fizeram uso tanto de controle positivo quanto de controle negativo (Souza et al., 2020; Mokhtari et al., 2023).

Observou-se a ausência de padronização em relação à utilização de substância química auxiliar e ou à utilização de medicação intracanal. Dois trabalhos utilizaram apenas a substância química auxiliar (Valera et al., 2013; Mokhtari et al., 2023), quatro utilizaram medicação intracanal (Maekawa et al., 2013; Valera et al., 2016; Kalaiselvam et al., 2019; Souza et al., 2020) e apenas um trabalho utilizou ambas (Valera et al., 2015). E essa não padronização nas preparações e concentrações dos extratos de *Zingiber officinale* também foi observada naqueles trabalhos em que as raízes dentárias foram infectadas exclusivamente com *Enterococcus faecalis* (Kalaiselvam et al., 2019; Souza et al., 2020; Mokhtari et al., 2023). E se sabe que isso dificulta a comparação dos resultados entre os estudos e, consequentemente, impede uma análise conclusiva sobre seus efeitos antimicrobianos. Esse e alguns outros aspectos já mencionados nos parágrafos anteriores, sugerem que as evidências a favor do uso desses extratos de *Zingiber officinale* (extrato de gengibre seco com meticulose, extrato de gengibre, e extrato oleoso de gengibre 5%) são frágeis. No máximo, podemos concluir que essas extratos exibiram algum potencial

antimicrobiano (antibacteriano) *in vitro* para *Enterococcus faecalis*.

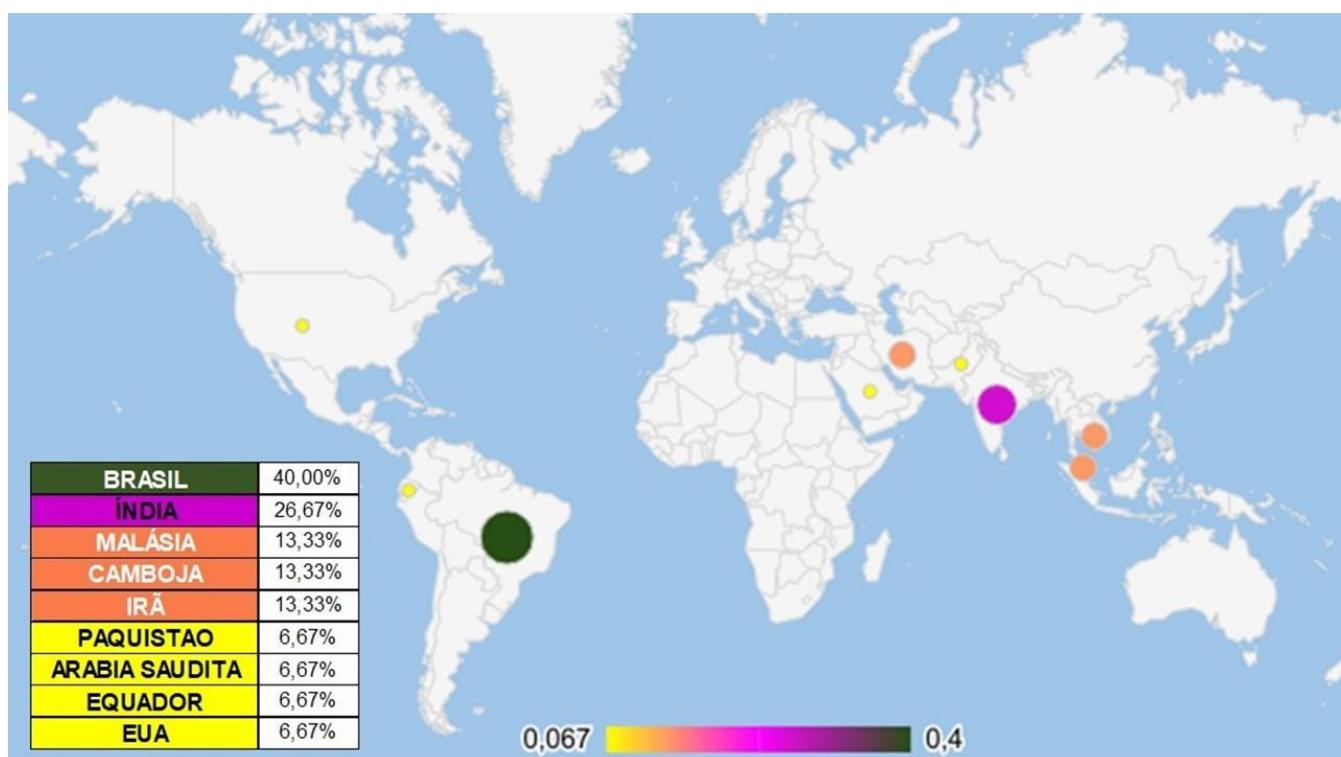
Em todos os sete trabalhos selecionados, as raízes dentárias foram infectadas com microorganismos frequentemente envolvidas em infecções endodônticas persistentes. Observou-se que em uma parte dos estudos (Kalaiselvam *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020; Mokhtari *et al.*, 2023) as raízes dentárias foram infectadas exclusivamente com bactérias (*Enterococcus faecalis*). Entretanto, observou-se que nos outros estudos (Maekawa *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2016) as raízes dentárias foram infectadas por bactérias (*Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*) e por fungos (*Candida albicans*). Com a exceção dos exemplares de *Enterococcus faecalis* utilizados por Kalaiselvam e colaboradores (2019), todos os exemplares de bactérias e fungos foram obtidos a partir de cepas padrão ATCC. A escolha de microrganismos envolvidos na infecção endodôntica bem descritos na literatura e, quando possível, mantidos em coleções de cepas de referência (por exemplo, ATCC) é essencial para validar a eficácia de novos fitoterápicos a base de gengibre com potencial utilização em ambientes endodônticos. Entretanto, o uso de uma única espécie de fungo (*Candida albicans*) e ou de até duas espécies de bactérias (*Escherichia coli* e ou *Enterococcus faecalis*) não reflete a complexidade da microbiota presente em infecções persistentes (Underhill; Iliev, 2014; Al-Sakati *et al.*, 2021; Siqueira Junior; Roças, 2024), assim com suas relações e interrelações intrínsecas nas infecções endodônticas persistentes.

Observou-se padronização nas preparações e concentrações entre os trabalhos que testaram o extrato glicolítico de *Zingiber officinale* 20% (Maekawa *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2016). Um dos aspectos mais chamativos e relevantes sobre esses trabalhos é que foram conduzidos por pessoas de um mesmo grupo de pesquisa. Ao que parece, os extratos glicolíticos de gengibre utilizados foram manipulados em Farmácia Magistral, o que garantiria a padronização das preparações. E se observa, também, que a padronização se estende no uso de soluções apirogênicas como controle positivo e na ausência de controle negativo. Além disso, as raízes dentárias foram infectadas por bactérias (*Escherichia coli* e ou *Enterococcus faecalis*) e por fungos (*Candida albicans*), todos obtidos a partir de cepas padrão ATCC. A análise desses trabalhos e de seus achados permite concluir que o extrato glicolítico de *Zingiber officinale* 20% é capaz de reduzir significativamente a quantidade de bactérias e fungos e de endotoxinas. Além disso, a associação desse extrato com hidroxido de cálcio parece promissora.

O hidróxido de cálcio é a medicação intracanal mais comumente empregada em tratamentos endodônticos, pois devido ao seu pH elevado, altera e destrói os polissacarídeos presentes na parede celular bacteriana (Ordinola-Zapata *et al.*, 2022). Só que *Enterococcus faecalis* exibe resposta adaptativa ao pH alcalino (Van Der Waal *et al.*, 2016; Sharma, G. *et al.*, 2017), o que torna o hidróxido de cálcio ineficaz contra este patógeno. Razão pela qual vários compostos fitoterápicos têm sido estudados na forma pura ou combinados com hidróxido de cálcio para potencializar seu efeito (Maekawa *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015), particularmente contra o *Enterococcus faecalis* (Silva *et al.*, 2019).

A quantidade de artigos publicados por país e que foram selecionados através da busca sistemática da literatura envolvendo o emprego de *Zingiber* spp. como antimicrobiano em infecções endodônticas (independente da abordagem utilizada pelos estudos experimentais *in vitro*), levou em consideração a participação de pelo menos um autor de determinado país por artigo (Figura 5), de forma que os trabalhos multicêntricos foram contabilizados para todos os países envolvidos.

Figura 5 - Quantidade de trabalhos publicados por país (considerando a participação de pelo menos um autor). Trabalhos multicêntricos foram contabilizados para todos os países envolvidos.



Fonte: Autoria própria (2024).

Observou-se que os estudos selecionados foram desenvolvidos por pesquisadores vinculados a instituições de nove países diferentes. A maior parte desses países (Brasil, Índia, Malásia, Camboja, Irã, Paquistão, Arábia Saudita e Equador) são considerados emergentes e em desenvolvimento pelo Fundo Monetário Internacional (IMF, 2017). Em países emergentes, o acesso à saúde representa um tema complexo, onde: a infraestrutura de saúde pode ser inadequada e ou limitada, especialmente em áreas rurais e periféricas; as disparidades econômicas influenciam o acesso a cuidados médicos adequados; há grandes dificuldades na implementação de políticas públicas eficazes e na expansão dos serviços de saúde; além do acesso limitado a medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica (Fortes, Ribeiro, 2014; Bermudez, 2017). Nesse cenário, a medicina tradicional e o uso de plantas medicinais compreendem as principais rationalidades médicas empregadas como estratégias voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde de uma parcela significativa da população (Shahrajabian; Sun; Cheng, 2019).

Entretanto, essas considerações relatadas nos parágrafos anteriores não se aplicariam ao estudo que foi realizado nos EUA, um país considerado desenvolvido (IMF, 2017) e onde o acesso a saúde seria supostamente melhor, desde que se desconsiderem as desigualdades econômicas e sociais que podem estar mascaradas nesses indicadores. Por outro lado, isso poderia estar relacionado a crescente popularidade de suplementos naturais nos EUA, onde suas propriedades são associadas à promoção da saúde seja pelas suas utilizações etnobotânicas, relatórios científicos e até sua presença nos meios de comunicação (Benatrehina *et al.*, 2018).

Já o interesse dos pesquisadores de certos países da Ásia (neste caso da Índia, Malásia, Camboja, Irã, Paquistão e Arábia Saudita) no emprego do *Zingiber* spp. no manejo da microbiota endodôntica persistente, pode ser facilmente explicado pelo conhecimento tradicional e pela necessidade de alternativas terapêuticas mas também pelo acesso à biodiversidade local (Amanpour *et al.*, 2023). O gengibre é uma planta que tem sido utilizada na Medicina Chinesa, na Medicina Ayurvédica (Índia) e na Medicina Tibb-Unani (Península Arábica) assim como em práticas tradicionais relatadas em países do Sudeste Asiático, como a Indonésia e a Tailândia, por conta de suas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e antimicrobianas (Balogun *et al.*, 2019). E deve-se destacar que todos os países asiáticos identificados (Índia, Malásia, Camboja, Irã, Paquistão e Arábia Saudita) são considerados emergentes pelo Fundo Monetário Internacional (IMF, 2017) e que essas práticas tradicionais são,

muitas vezes, as únicas formas de acesso a saúde disponíveis.

Acredita-se que o gengibre seja nativo do Sudeste Asiático, do sul da China e do Índia (Wang, 2020), sendo amplamente cultivado em regiões tropicais e subtropicais mundo afora. Estima-se que a área total cultivada no mundo, em 2022, seja de 450.647 hectares e a produção total em 4.874.216,17 toneladas (FAO, 2024). E são justamente os países asiáticos os principais produtores de gengibre com uma área cultivada de 327.076 hectares, representando 72,57% do plantio global; e com produção de 3.881.630,39 toneladas, representando 79,64% da produção (FAO, 2024). Entre os países asiáticos encontramos alguns dos maiores produtores mundiais de gengibre (Índia, China, Nepal, Indonésia e Tailândia) seja pra o consumo no mercado interno, que pode ser robusto, ou para a exportação seja de países asiáticos como Japão e Coréia e ou para os países ocidentais (FAO, 2024), usando o gengibre tanto em preparações culinárias quanto na medicina tradicional (Wu; Liao, 1995).

O interesse no uso de *Zingiber* spp. no manejo da microbiota endodôntica persistente por parte dos pesquisadores de certos países da América do Sul (neste caso do Equador e, principalmente, do Brasil) foi igual ao dos pesquisadores asiáticos. O conhecimento tradicional consolidado (Balogun *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2024) e a necessidade de alternativas terapêuticas em países emergentes (IMF, 2017; Shahrajabian; Sun; Cheng, 2019) compõem um cenário muito semelhante que se aplica seja em países da América do Sul e da Ásia. Entretanto, quando comparamos a produção de gengibre, em 2022) na América do Sul com área cultivada estimada em 11.878 hectares (2,64% do plantio global) e produção estimada de 105.521,08 toneladas (2,16% da produção global) com a produção da Ásia, com área cultivada de 327.076 hectares (72,57% do plantio global) e produção de 3.881.630,39 toneladas (79,64% da produção global) (FAO, 2024) percebemos que o interesse acadêmico neste tema é significativamente maior na América do Sul (mais especificamente do Brasil).

Esse interesse acadêmico por parte dos pesquisadores brasileiros pode ser atribuído, ao menos em parte, às políticas públicas que o país desenvolve com o objetivo de ampliar o acesso da população aos tratamentos fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS), de forma segura, eficaz e com qualidade (Brasil, 2006a). Ela estabelece um marco para a promoção do uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos na saúde pública. Essa política está alinhada com as diretrizes da

Organização Mundial da Saúde (OMS), que reconhece a importância da medicina tradicional e da fitoterapia no cuidado à saúde (OMS, 2002).

Algumas características presentes nos artigos selecionados através da busca sistemática da literatura envolvendo o uso de diferentes espécies do gênero *Zingiber* (*Zingiber officinale*; *Zingiber zerumbet*) como antimicrobiano no contexto da endodontia (independente da abordagem utilizada pelos estudos experimentais) estão sumarizadas no Quadro 4.

Quadro 4 - Sumário das principais características dos artigos selecionados através da busca sistemática da literatura envolvendo o emprego de espécies de *Zingiber* spp. (*Zingiber officinale*; *Zingiber zerumbet*) para emprego como antimicrobiano no contexto da endodontia.

| Tipo do estudo | Experimental <i>in vitro</i> | | Experimental <i>in vitro</i> e questionário | |
|---|---|--|--|-------|
| | 15 (100%) | | 1 (6,7%) | |
| Abordagem experimental dos estudos <i>in vitro</i> | Microbiologia de rotina para cultivo de microorganismos: bactérias | | Raízes dentárias humanas para cultivo de microorganismos: bactérias e fungos | |
| | 8 (53,3%) | | 7 (46,7%) | |
| Abordagem experimental dos estudos com raízes dentárias humanas | Meio de cultura microbiana com medicação Intracanal | Meio de cultura microbiana com substância Irrigante | Meio de cultura microbiana com medicação intracanal e substância irrigante | |
| | 4 (57,1%) | 2 (28,6%) | 1 (14,3%) | |
| Microbiota estudada | Bacteriana | | Fúngica | Viral |
| | 15 (100%) | | 4 (26,7%) | - |
| Espécie vegetal | Em 100% dos estudos independente se microbiologia de rotina ou raízes dentárias | Somente em estudos que utilizam raízes dentárias 26,7% do total de estudos 57,1% dos estudos em raízes dentárias | | - |
| | <i>Zingiber officinale</i> | | <i>Zingiber zerumbet</i> | |
| | 14 (93,3%) | | 1 (6,7%) | |

Fonte: Autoria própria (2024).

Embora as plantas sejam utilizadas, desde sempre, para fins alimentares e medicinais, somente nas últimas décadas as pesquisas têm se intensificado para

aplicação desses compostos na conservação de alimentos e no controle de doenças de origem microbiana. Considerando a resistência dos microrganismos aos medicamentos disponíveis, a toxicidade dos antimicrobianos sintéticos e a crescente conscientização do consumidor sobre o uso de produtos ambientalmente seguros e benéficos à saúde, os produtos naturais surgem como uma alternativa potencial para a substituição de agentes antimicrobianos sintéticos (Teles *et al.*, 2019). A intersecção entre fitoterapia, endodontia e microbioma oral representa uma área promissora de pesquisa científica, pois muitas variedades de plantas têm sido investigadas por conta de seus alegados ou comprovados efeitos antimicrobianos. E representam potenciais alternativas terapêuticas para a Endodontia seja inibindo ou suprimindo microrganismos e ainda eliminando seus subprodutos nocivos (Zaki *et al.*, 2017).

Nesta revisão, preparações de *Zingiber* spp. foram investigadas. A maioria dos estudos selecionados fez uso de *Zingiber officinale* ($n = 14$, 93,3% dos estudos) e apenas um trabalho selecionado fez uso de *Zingiber zerumbet* ($n = 1$, 6,7% dos estudos). A maioria destes estudos fez uso de *Zingiber officinale* e apenas um estudo selecionado fez uso de *Zingiber zerumbet*. O gênero *Zingiber* é o terceiro maior da família Zingiberaceae, cujos membros são principalmente plantas comestíveis e medicinais (Wu; Liao, 1995). Esse gênero é composto por 141 espécies (Tan *et al.*, 2018), sendo as mais estudadas *Z. officinale*, *Z. zerumbet*, *Z. mioga*, *Z. striolatum* e *Z. corallinum* (Deng *et al.*, 2022). E o que foi observado, reflete o interesse acadêmico que essas plantas medicinais desperta na comunidade científica, pois em uma busca rápida no PubMed (em novembro de 2024) se obtém: pouco mais de 3.200 resultados para *Z. officinale*, mais de 200 resultados para *Z. zerumbet*, mais de 20 resultados para *Z. mioga*, menos de 10 resultados para *Z. striolatum* e menos de 5 resultados para *Z. corallinum*.

Ao todo, quinze artigos foram selecionados e analisados nesta revisão. O potencial antimicrobiano de diferentes preparações de *Zingiber* spp. foi investigado a partir de seus efeitos sobre microorganismos típicos de infecções endodônticas persistentes, sempre fazendo uso de abordagens experimentais *in vitro* (100%).

Embora a investigação das propriedades antimicrobianas de plantas medicinais e ou de seus fitoterápicos através de abordagens experimentais *in vitro* seja útil como um estudo preliminar, não reproduz as complexidades biológicas de um organismo vivo (como é o caso das interações de seus constituintes bioativos com células e tecidos ou ainda os diferentes aspectos da fisiologia de um ser

humano). Ou seja, por melhor que essas abordagens experimentais *in vitro* tivessem sido executados, já haveria grandes lacunas até um fitoterápico endodôntico a base de *Zinziber* spp. seguro, eficaz e com qualidade. Por exemplo, os estudos *in vitro* simplificam o ambiente oral, ignorando fatores críticos como o fluxo salivar, pH, e biofilmes complexos que protegem as bactérias patogênicas. O pH, por exemplo, pode alterar a solubilidade e a absorção dos compostos do gengibre na cavidade oral, comprometendo a eficácia antimicrobiana observada em laboratório. Além disso, os biofilmes bacterianos, especialmente de patógenos como *Streptococcus mutans*, são extremamente resilientes no ambiente oral devido à sua matriz extracelular, que age como uma barreira física para compostos antimicrobianos. Estudos *in vitro* que simulam biofilmes naturais poderiam fornecer dados mais realistas, mas ainda não foram amplamente explorados.

Dos quinze artigos selecionados e analisados, potencial antimicrobiano de diferentes preparações de *Zingiber* spp. foi investigado a partir de seus efeitos sobre microorganismos típicos de infecções endodônticas persistentes fazendo uso de técnicas de microbiologia de rotina (em oito manuscritos; 53,3%) ou fazendo uso de raízes dentárias humanas (em sete manuscritos; 46,7%).

Apesar de promissora, o uso de técnicas de microbiologia de rotina para avaliação das propriedades antimicrobianas do *Zingiber* spp. envolve desafios significativos, pois as grandes variações observadas na origem das plantas utilizadas e a diversidade de processos de extração e de preparo afetam significativamente o perfil químico do gengibre. Uma combinação diferente de componentes bioativos deve ter sido extraída em cada estudo, o que gera uma variabilidade significativa na composição dessas preparações e, consequentemente, na eficácia antimicrobiana que foi observada. E essa diferença é particularmente sensível para a pesquisa e o desenvolvimento, pois um medicamento fitoterápico deve ter uma composição química consistente para ser aprovado em ensaios clínicos.

Não houve padronização nos métodos de avaliação da atividade antimicrobiana de *Zingiber* spp. nos oito trabalhos selecionados. Observou-se uma grande variação metodológica nesses estudos, com destaque para: as técnicas utilizadas; os tipos de controle positivo e negativo; os meio de cultura; e características das preparações. Por exemplo, foi somente na metade desses estudos que se utilizou um agente antimicrobiano conhecido, com eficácia comprovada (controle positivo), para induzir a

inibição do crescimento dos microorganismos e verificar se o sistema experimental era sensível. Por outro lado, apenas cinco dos oito trabalhos utilizam controle negativo, porém sem qualquer padronização. Além disso, estudos que utilizam diferentes concentrações de compostos bioativos, devem exibir variações significativas na eficácia antimicrobiana dos extratos de gengibre. Concentrações mais altas tendem a mostrar atividade antimicrobiana mais significativa, mas também aumentam o risco de toxicidade para células humanas. A ausência de estudos que estabeleçam uma faixa de concentração segura e eficaz é um obstáculo para a aplicação clínica. Estudos de toxicidade *in vitro* em células epiteliais e fibroblastos orais poderiam oferecer *insights* sobre o limite seguro de aplicação direta na cavidade oral.

O uso do modelo de raízes dentárias humanas para o cultivo das espécies relacionadas as infecções endodônticas persistentes e para a avaliação das propriedades antimicrobianas de *Zingiber* spp. representa um passo adiante em relação às técnicas de microbiologia de rotina. É verdade que ambos procedimentos partilham das principais limitações das abordagens experimentais *in vitro*, mas o modelo de raízes dentárias é capaz de reproduzir, ao menos parcialmente, o ecossistema dos canais radiculares (em alguns aspectos do ambiente seu ambiente físico, químico e biológico. Sendo esta uma abordagem, ainda que bem mais interessante que estudos que utilizam as técnicas de microbiologia de rotina, ainda se assemelham a estudos pré-clínicos. Ou seja, ainda estão distantes de mimetizar as reais condições do trato e microbiotas orais (e ainda mais distante da realidade na clínica endodôntica). E embora se tenha observado alguns resultados promissores, há um longo caminho até um fitoterápico a base de *Zingiber* spp. que seja seguro, eficaz e com qualidade para o uso na clínica odontológica para o manejo de infecções endodônticas persistentes.

Não houve padronização nos métodos de avaliação da atividade antimicrobiana de *Zingiber* spp. em três dos sete estudos que utilizaram raízes dentárias humanas (42,9%) e se observaram as limitações semelhantes às anteriormente descritas para os oito estudos que fizeram uso de técnicas de microbiologia de rotina: grande variação metodológica, com destaque para: os tipos de controle positivo e negativo; os tipos de solução irrigadora e medicação intracanal; e características dos extratos. Entretanto, foi somente em quatro desses estudos que a padronização nas preparações e concentrações foi observada (57,1% dos estudos que fizeram uso de raízes dentárias humanas, ou seja, 26,5% de todos

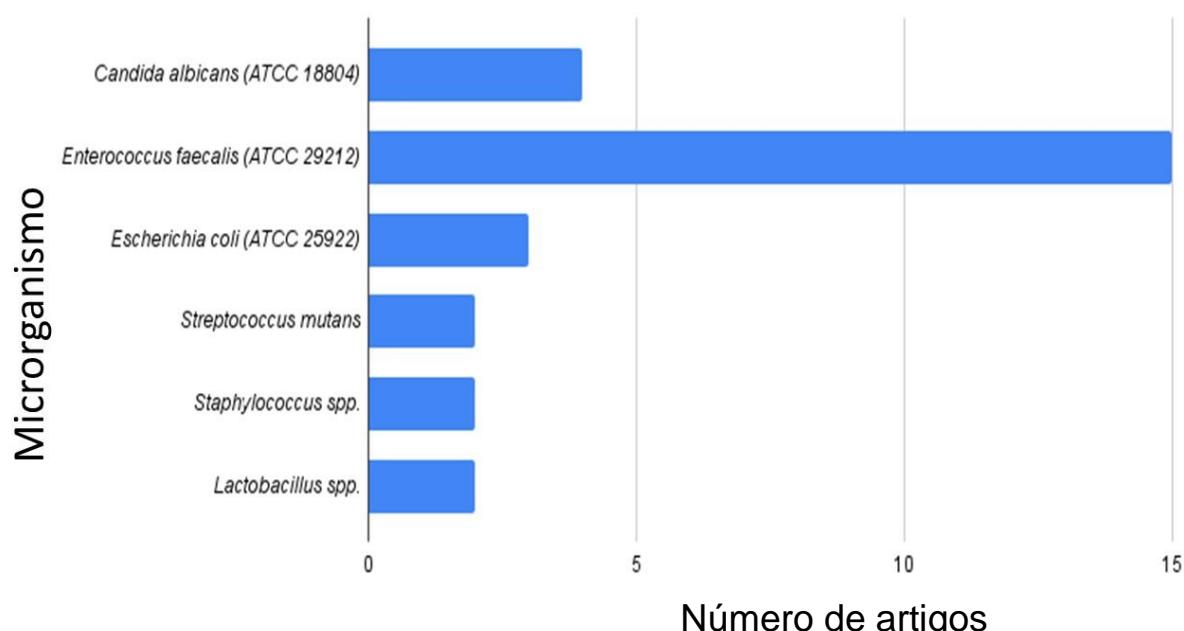
os trabalhos selecionados e analisados nesta revisão). Nestes quatro estudos, o extrato glicólico de *Zingiber officinale* 20% foi testado sozinho (Valera *et al.*, 2013; Valera *et al.*, 2015; Valera *et al.*, 2016) ou sozinho e combinado com hidroxido de cálcio (Maekawa *et al.*, 2013). E como em qualquer trabalho que visa investigar os efeitos antimicrobianos de um fitoterápico, observar os tipos de controle foi fundamental para determinar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. Observou-se que em todos esses trabalhos se fez uso de uma solução salina apirogênica (controle positivo). Por outro lado, observou-se que esses trabalhos não fizeram qualquer referência ao controle negativo. E não houve padronização em relação à utilização da substância química auxiliar e ou da medicação intracanal: quatro trabalhos usaram o meio de cultura microbiana com medicação intracanal (57,1%); dois trabalhos usaram o meio de cultura microbiana com substância irrigante (28,6%); e um trabalho usou o meio de cultura microbiana com medicação intracanal e substância irrigante (14,3%). Além da já mencionada ausência de estudos que estabeleçam uma faixa de concentração segura e eficaz é um obstáculo para a aplicação clínica.

Nenhum dos quinze artigos selecionados e analisados nesta revisão fez uso de compostos bioativos específicos. Os principais compostos antimicrobianos do gengibre, como os gingeróis, shogaóis e paradóis, possuem ações distintas que ainda não foram alvo de estudos sobre o manejo de microorganismos presentes em infecções endodônticas persistentes. Ao estudar cada composto bioativo, seria possível desenvolver preparações mais padronizadas e potentes, minimizando a variabilidade e aumentando a eficácia clínica. Além disso, o uso de compostos isolados permitiria concentrar apenas os ingredientes ativos mais eficazes e minimizar a quantidade de material aplicado, reduzindo o risco de irritação ou reações alérgicas. Esta abordagem poderia criar medicamentos mais seguros para aplicação em áreas delicadas, como a cavidade oral, onde a mucosa é altamente vascularizada e sensível a substâncias irritantes.

Em todos os quinze artigos selecionados e analisados para esta revisão foi utilizada pelo menos uma espécie bacteriana (100%) como modelo das infecções endodônticas persistentes, em quatro destes estudos (27%) também foi utilizada uma espécie de fungos, e não houve nenhum relado da presença de vírus. Apenas uma espécie de fungo foi estudada: *Candida albicans* (em 27% dos estudos), diferentemente do que foi observados com as espécies de bactérias utilizadas:

Enterococcus faecalis (100% dos estudos); *Escherichia coli* (20% dos estudos); *Streptococcus mutans* (13% dos estudos); *Staphylococcus* spp. (13% dos estudos) e *Lactobacillus* spp. (13% dos estudos) (Figura 6). E esse é um aspecto que deve ser considerado no futuro, já que a maioria dos vírus presentes na cavidade oral está relacionada a doenças (Zhang *et al.*, 2018). Todos os microrganismos analisados fazem parte das espécies mais prevalentes em infecções persistentes endodônticas, o que explica a elevada frequência de estudos que utilizaram *E. faecalis* e *C. albicans* (Al-Sakat *et al.*, 2021).

Figura 6 - Microrganismos avaliados nos 15 artigos selecionados.



Fonte: Autoria própria (2024).

Uma avaliação recente revelou que, independente da cultura da micobiota, a cavidade oral saudável é o lar de mais de 75 diferentes gêneros fúngicos como *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Aspergillus* (Underhill; Iliev, 2014). Contudo, os estudos que avaliaram fungos estudaram apenas a *Candida albicans*. Albert *et al.* (2021) observaram a presença de infecção fúngica em aproximadamente uma em cada dez infecções endodônticas, com taxas de prevalência semelhantes tanto nas infecções primárias (9,0%) quanto nas secundárias (9,3%). Nesta revisão a prevalência de estudos com *Candida albicans* foi de 27%, e se acredita que seja porque a *Candida* é o isolado mais comum do micobioma endodôntico (Siqueira Junior; Roças, 2024).

Apesar da utilização de espécies sabidamente prevalentes em infecções

radiculares, os avanços na caracterização das espécies que compõem essa microbiota (assim com suas relações e interrelações intrínsecas no processo em questão) permitem questionar a validade e o alcance de modelos *in vitro* focados única e exclusivamente na microbiota bacteriana e seu manejo na Endodontia. A presença de fungos (associados ou não a bactérias) em modelos *in vitro* para estudar as intervenções medicamentosas em Endodontia são ainda mais escassos. E considerando que toda intervenção endodôntica objetiva a sanificação dos canais radiculares para controle da condição infecciosa (Meccatti; Carvalho, 2023), o conhecimento acerca da natureza da microbiota responsável pela colonização é vital para o controle da infecção, sobretudo em função da carga virulenta envolvida (Siqueira Junior *et al.*, 2024), aspecto que não foi remotamente considerado nos estudos selecionados.

O real mecanismo de ação do extrato de gengibre ainda não foi elucidado na literatura. Os principais componentes presentes nos rizomas destas plantas medicinais compreendem mais de 400 compostos químicos já caracterizados com propriedades biológicas, como a presença de terpenos (zingibereno, β -bisaboleno, α -farneseno, β -sesquifelenoleno e α -curcumeno) e compostos fenólicos (gingerol, paradols e shogaol), responsáveis por ações antibacterianas e antifúngicas (Grzanna; Lindmark; Frondoza, 2005). Cabe salientar que tais propriedades estão condicionadas à variação da composição presente nas diferentes espécies vegetais, onde essas variáveis estão relacionadas a fatores como idade da planta, condições ambientais em que a mesma cresce e se desenvolve, além dos diferentes métodos de preparação de extratos herbais (extração alcoólica, extração aquosa, preparação de óleo essencial), que resultam numa composição final dos distintos metabólitos secundários, cada um podendo ser responsável por quebrar ou alterar a “estrutura” de microrganismos (Chmit *et al.*, 2014; Moghadam *et al.*, 2020). Isolar esses compostos e avaliar suas ações específicas contra microrganismos orais seria uma abordagem mais precisa para entender quais componentes do gengibre realmente contribuem para a atividade antimicrobiana observada. Além disso, o uso de compostos isolados pode ser importante na produção de um medicamento que apresente menos reações adversas, além de se obter concentrações mais controladas e previsíveis.

A fitoterapia mostra resultados promissores em quase todos os aspectos dos planos de tratamento odontológico. Embora muitos dos estudos com referência às

propriedades benéficas da fitoterapia na odontologia afirmem que os produtos fitoterápicos podem ser usados como alternativas aos medicamentos convencionais, sem apresentar efeitos colaterais comuns, a maioria deles carece de evidências adequadas sobre sua segurança e biocompatibilidade. A maioria dessas pesquisas foi conduzida em ambientes *in vitro* e pré-clínicos. Portanto, há uma necessidade urgente de aumentar os esforços de pesquisa e o financiamento voltados para ensaios clínicos sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e caracterização desses compostos naturais. A terapia alternativa e fitoterápica pode ser útil para as pessoas em todo o mundo, especialmente em países com recursos limitados. Isso pode apoiar e justificar a exigência de estudos futuros com protocolos e técnicas atualizados e confiáveis (Moghadam *et al.*, 2020).

Não obstante, este (re)conhecimento deve, preferencialmente, ocorrer em situações reais de prática, sob a forma de coletas de amostra no contexto de prática clínica, uma vez abordagens *in vitro* não garantem resultados semelhantes em cenários reais, haja vista os diversos fatores determinantes e condicionantes dos desfechos clínicos, quer sejam os aspectos inherentemente relacionados ao paciente (seu respectivo estado de saúde, hábitos nutricionais e de higiene oral, seletividade da microbiota intraoral, intrarradicular e interradicular por exemplo) e ou próprio profissional (acidentes e complicações, protocolo do preparo químico-mecânico, escolha dos instrumentais, farmacoterapia de escolha, substâncias químicas auxiliares, medicação intracanal etc.) (Bronzato *et al.*, 2021).

De maneira geral, os artigos selecionados e analisados nesta revisão não abordaram aspectos importantes na prática clínica: a toxicidade, a concentração mínima de princípio ativo, a forma administrável do produto herbáceo, a molhabilidade e a adsorção (Abdollahi-Mansoorkhani; Soleimani; Mahmoud, 2022). Aspectos que evidenciam a existência de outras lacunas significativas e, porque não, de contradições [considerando os cenários reais de prática em endodontia] que possam dar sustentação ao emprego antimicrobiano do *Zingiber* spp. nas infecções persistentes: (1) ausência de estudos que explorem as interações entre o gengibre e as células da mucosa oral, como as células periodontais, para determinar a toxicidade e o potencial inflamatório; (2) ausência de estudos pré-clínicos e clínicos, torna arriscada a proposição do gengibre como uma opção terapêutica segura e eficaz em contextos odontológicos, os estudos em modelos animais e, posteriormente, em ensaios clínicos seriam necessários para avaliar a biocompatibilidade e possíveis

efeitos adversos em seres humanos; e (3) investimento em metodologias mais avançadas e padronizadas, exigindo uma pesquisa escalonada, passando de estudos *in vitro* padronizados para culturas celulares, modelos animais e, eventualmente, ensaios clínicos.

Assim, parece oportuno propor uma estrutura de trabalho (*framework*) que defina a estrutura de novos projetos que investiguem o potencial de produtos herbáceos (plantas medicinais e fitoterápicos) no tratamento de infecções radiculares persistentes na construção de uma Endodontia Baseada em Evidências. No que se refere aos estudos *in vitro* propõe-se:

- (i) Investigar as preparações e formulações visando responder os princípios básicos e clínicos da Farmacologia e Toxicologia (imprescindível devido a falácia relacionada à crença de que produtos naturais são necessariamente seguros e de baixo custo);
- (ii) Realizar estudos detalhados utilizando os princípios ativos isolados, não só para ampliar o conhecimento científico a respeito, mas também como parte do processo de Pesquisa e Desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos com uso na Odontologia;
- (iii) Ampliar as espécies da microbiota estudada, levando em consideração as novas evidências e, principalmente, as interações destes organismos (como é o caso da presença dos fungos como elemento central na evolução da colonização das bactérias no curso do processo infeccioso e inflamatório – com destaque à formação do biofilme intrarradicular e colocando em xeque a premissa, quase sempre automática entre os endodontistas, do uso de antibióticos como uma opção medicamentosa);
- (iv) Ampliar o uso e aprimorar as pesquisas com raízes dentárias humanas (levando em consideração o que foi dito nos itens anteriores) de forma a ter um modelo mais próximo da realidade do paciente e do endodontista;
- (v) Realizar estudos pré-clínicos com animais (seguindo todas as fases e critérios de qualidade já consolidados em outras áreas das Ciências da Saúde); e
- (vi) A realização de estudos clínicos (fase 1, fase 2, fase 3 e fase 4).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma análise crítica e reflexiva sobre o uso do gengibre (*Zingiber* spp.) no manejo da microbiota oral em tratamentos endodônticos, os estudos *in vitro* disponíveis apontam várias limitações em termos de padronização e aprofundamento. A pesquisa atual sugere que os extratos e óleos essenciais de gengibre possuem propriedades antimicrobianas contra patógenos presentes em infecções endodônticas persistentes. No entanto, esses estudos geralmente utilizam extratos de gengibre em concentrações e preparações diversas, o que dificulta comparações diretas e conclusões robustas quanto à aplicação clínica. Além disso, esses experimentos focam em culturas de microorganismos em condições laboratoriais controladas, sem incluir estudos em culturas de tecidos, modelos animais ou ensaios clínicos que poderiam oferecer uma visão mais completa dos efeitos do gengibre no ambiente oral real. Outro ponto crucial é a ausência de estudos com compostos isolados do gengibre, como os gingeróis e shogaóis, que poderiam ter efeitos mais específicos e controlados. A eficácia antimicrobiana observada do gengibre sugere que esses compostos bioativos poderiam, em teoria, atuar como agentes auxiliares ou alternativos no controle da microbiota oral, mas faltam dados concretos sobre toxicidade, segurança e eficiência em seres humanos. Tal lacuna destaca a necessidade de padronização das metodologias e de maior investimento em P&D para viabilizar medicamentos fitoterápicos seguros e eficazes para uso odontológico, utilizando gengibre como princípio ativo. Para estruturar um framework sobre as limitações da P&D no contexto do uso de gengibre em tratamentos odontológicos, sugere-se investigar as propriedades dos extratos de gengibre em diferentes tipos e concentrações, realizar testes com substâncias isoladas e avançar na direção a estudos pré-clínicos e clínicos, visando uma base de evidências sólida para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos seguros.

- As grandes variações observadas na origem das plantas utilizadas e a diversidade de processos de extração e de preparo afetam significativamente o perfil químico do gengibre, ou seja, alteram a composição e concentração de seus componentes bioativos, o que pode afetar significativamente os seus efeitos antimicrobianos.
- Os estudos sobre o potencial antimicrobiano do *Zingiber* spp. voltado à

Endodontia ocorrem principalmente em países emergentes aonde práticas tradicionais e o uso de plantas medicinais são, muitas vezes, as únicas formas de acesso a saúde disponíveis para uma parte da população.

- O Brasil é o país que mais desenvolve estudos nessa área e isso pode ser relacionado ao fato de ser um dos poucos países que, de forma sistemática e institucionalizada, reconhece os fitoterápicos como parte da sua política pública de saúde, buscando promover o acesso popular a esses tratamentos.
- Apesar da maioria dos manuscritos selecionados mostrarem que as preparações a base de *Zingiber* spp exibe potencial antimicrobiano, todas as pesquisas analisadas foram feitas *in vitro*. E esses estudos, embora úteis para uma observação preliminar de seus efeitos, não reproduzem as complexidades biológicas (interações com células, tecidos e sistemas imunológicos, etc).
- Metade dos manuscritos utilizou técnicas tradicionais de microbiologia, o que limita a compreensão de interações microbianas mais complexas e impede a identificação de potenciais sinergias entre diferentes espécies.
- Metade dos manuscritos utilizou técnicas de cultivo de microorganismos em raízes dentárias humanas, reproduzindo em parte as condições físicas do ambiente intracanal.
- Não foi observada padronização nas preparações de *Zingiber* spp quanto ao tipo e ou concentração nos quinze manuscritos selecionados. Essa variabilidade dificulta a comparação dos resultados entre os estudos e, consequentemente, impede uma análise conclusiva sobre sua eficácia e segurança.
- Nenhum desse manuscritos conduziu estudos com substâncias isoladas, havendo desde trabalhos que utilizaram o suco fresco do gengibre aos mais variados extratos brutos. Isso impede a análise detalhada de compostos bioativos específicos que poderiam ter efeitos antimicrobianos específicos.
- Ausência de estudos em culturas de células e tecidos. Esse tipo de estudos serviriam para explorar as interações entre o *Zingiber* spp e as células da

mucosa oral, assim como as células periodontais, para determinar a toxicidade e o potencial inflamatório.

- Ausência de estudos em modelos animais e clínicos. A falta de estudos pré-clínicos e clínicos deixa dúvidas em se propor o *Zingiber* spp como uma opção terapêutica segura e eficaz em contextos odontológicos. Estudos em modelos animais e, posteriormente, os ensaios clínicos seriam necessários para avaliar a biocompatibilidade e possíveis efeitos adversos em seres humanos.
- Limitações para a P&D de Medicamentos Fitoterápicos: Sumarize que, dadas essas limitações, a P&D de um fitoterápico com base em gengibre é desafiada por uma série de lacunas na evidência científica, o que requer um investimento em metodologias mais avançadas e padronizadas. Esse tipo de desenvolvimento exigiria uma pesquisa escalonada, passando de estudos in vitro padronizados para culturas celulares, modelos animais e, eventualmente, ensaios clínicos.

Conclusão e Recomendações:

- Face às evidências atuais, o desenvolvimento de um fitoterápico à base de gengibre para uso em odontologia requer maior rigor científico.
- Existe a necessidade de que novos estudos sejam propostos de maneira a que exista a padronização nas preparação do gengibre, que se incluem métodos que abordem sua ação em culturas de células e tecidos, além de modelos animais e clínicos para uma análise de segurança e eficácia.

REFERÊNCIAS

- AAE. **Glossary of Endodontic Terms**. 10th. ed . Chicago: American Association of Endodontists, 2020.
- ABDOLLAHI-MANSOORKHANI, H. R.; SOLEIMANI, F.; MAHMOUD, F. A Multi-Criteria Approach for Comparison of Ginger Extract and Conventional Irrigants in Root Canal Treatment. **Cureus**, v. 14, n. 9, p. e29327, 2022.
- ABUGA, H.; GAOBOTSE, G. Antibacterial potential of extracts of the roots of *Zingiber officinale* against bacterial strains commonly associated with nosocomial infections. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 13, n. 2, p. 41-46, 25, 2019.
- AGUIAR, A. P. S. *et al.* Evaluation in vitro of the action of the extract glycolic of ginger on *candida albicans*. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 21, n. 2, p. 144-149, 2009.
- AHMED, N. *et al.* The Antimicrobial efficacy against selective oral microbes, antioxidant activity and preliminary phytochemical screening of *Zingiber officinale*. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 2773-85, 2022.
- ALBERTI, A. *et al.* Fungal species in endodontic infections: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 16, n. 7, p. 1-28, 2021.
- AL-SAKATI, H. *et al.* The benefit of culture-independent methods to detect bacteria and fungi in re-infected root filled teeth: a pilot study. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 1, p. 74-84, 2021.
- AMANPOUR, S. *et al.* A systematic review of medicinal plants and herbal products' effectiveness in oral health and dental cure with health promotion approach. **Journal of Education Health Promotion**, v. 12, p. 306, 2023.
- AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Org.). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global/>. Acesso em: 16 jan. 2023.
- ASSIRY, A. A. *et al.* The antioxidant activity, preliminary phytochemical screening of *Zingiber zerumbet* and antimicrobial efficacy against selective endodontic bacteria. **Food Science & Nutrition**, v. 11, n. 8, p. 4853-4860, 2023.
- BAZYAR, H. G. *et al.* The effects of ginger supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal parameters in type 2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis under non-surgical periodontal therapy. A double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 12, 2019.
- BERMAN, L.; HARGREAVES, K.; ROTSTEIN, I. **Cohen - Caminhos da Polpa**. 12.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Cap.15.

BONDARYK, M; KURZĄTKOWSKI, W; STANISZEWSKA, M. Antifungal agents commonly used in the superficial and mucosal candidiasis treatment: mode of action and resistance development. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, v. 30, n. 5, p. 293-301, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde-Conitec. **Consulta pública avalia proposta de incorporação de medicamento para tratamento de pacientes com candidíase invasiva**. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n° 26, de 13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Diário Oficial da União, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica**. – Brasília : Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006b.

BRONZATO, J. D. *et al.* Analysis of microorganisms in periapical lesions: A systematic review and meta-analysis. **Archives of Oral Biology**, v. 124, 2021.

CARDOSO, F.G.R. **Detecção e ação antimicrobiana e antiendotóxica do extrato glicólico de gengibre utilizado como substância química auxiliar durante o tratamento endodôntico**. 2011. 125 f. Dissertação (mestrado em endodontia) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, 2011.

CHMIT, M. *et al.* Antibacterial and antibiofilm activities of polysaccharides, essential oil, and fatty oil extracted from *Laurus nobilis* growing in Lebanon. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 7, n. 1, p. 546-552, 2014.

COLET, C. F. *et al.* Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 2, p. 331-9, 2015.

COLOMBO, A.P.V.; TANNER, A.C.R. The role of bacterial biofilms in dental caries and periodontal and peri-implant Diseases: A Historical Perspective. **Journal of Dental Research**, v. 98, n. 4, p. 373-385, 2019.

COLOMBO, A. L. *et al.* *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. **Medical Mycology**, v. 51, n. 1, p. 38-44, 2013.

DE SOUZA, J. P. *et al.* Breve relato sobre os efeitos terapêuticos do gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, [S. I.], v. 10, n. 1, p. 44–53, 2019. DOI: 0.31072/rcf.v10iedesp.785. Disponível em: <https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/785>. Acesso em: 4 set. 2024.

DEBERALDINI, M.G.; SANTOS, J.L. dos. Invasive fungal infections: An overview and treatment. **ULAKES Journal of Medicine**, v. 1 n. 3, p. 209-221, 2021.

DEO, P. N.; DESHMUKH, R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. **Journal Oral Maxillofacial Pathology**, v. 23, n. 1, p. 122-128, 2019.

DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: DeCS 2023. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2023. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org/>. Acesso em: 01 nov. 2023.

DEWHIRST, F. E. *et al.* The human oral microbiome. **Journal of Bacteriology**, v. 192, n. 19, p. 5002-17, 2010.

DIAZ, P. I.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A. Critically appraising the significance of the oral mycobiome. **Journal of Dental Research**, v. 100, n. 2, p. 133-140, 2021.

DIOGO, P. *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy against endodontic *enterococcus faecalis* and *candida albicans* mono and mixed biofilms in the presence of photosensitizers: a comparative study with classical endodontic irrigants. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. 498, p. 1- 11, 2017.

DIOGO, P. *et al.* Estudo da prevalência de periodontite apical numa população adulta portuguesa. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 55, n. 1, p. 36–42, 2014.

DU *et al.* Cross-kingdom interaction between *Candida albicans* and oral bacteria. **Journal Frontiers in Microbiology**, v. 13, p 1-14, 2022.

ENIOUTINA, E. Y. *et al.* Herbal Medicines: challenges in the modern world. Part 5. status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 3, p. 327-338, 2017.

FALCON, C.Y. *et al.* The effect of cinnamon and ginger essential oils against Enterococcus faecalis biofilm: An in vitro feasibility study. **Endodontontology**, v. 34, n. 4, p. 229-35, 2022.

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT. Roma. 2024. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data>. Acesso em: 19.10.2024.

FLEMER, B. *et al.* The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive. **Gut Microbiota**, v. 67, n. 8, p. 1454-1463, 2018

FRANÇA, M. C. *et al.* Difusão de íon hidroxila na superfície externa da raiz usando diferentes soluções irrigadoras: um estudo in vitro. **Jornal Indiano de Pesquisa Odontológica**, v. 30, p. 414-9, 2019.

GHANNOUM, M. A. *et al.* Characterization of the oral fungal microbiome (Mycobiome) in healthy individuals. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 1, p. e1000713, 2010. e1000713

GRZANNA, R.; LINDMARK, L.; FRONDOZA, C. G. Ginger – an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. **Journal of Medicinal Food**, v. 8, n. 2, p. 125-132, 2005.

HE, J. *et al.* The oral microbiome diversity and its relation to human diseases. **Folia Microbiologica**, v. 60, p. 69–80, 2015.

JAMI, S.; ARAUJO, P. D. H. Antimicrobial effect of extract, ginger essential oil (*zingiber officinale*) on strains of *enterococcus faecalis*: In vitro study. **Journal “Dentistry”**, v. 19, n. 1, p. 89-97, 2017.

JBI. Joanna Briggs Institute. Methodology for JBI Scoping Reviews - Joanna Briggs 2015. [Internet]. Australia: JBI; c2015. [cited 2015 Jul 10]. Available from: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/Reviewers-Manual_Methodology-for-JBI-Scoping-Reviews_2015_v2.pdf

JBI. Joanna Briggs Institute. Joanna Briggs Reviewers' Manual: 2014 edition 2014. Australia: JBI; 2014. [cited 2014 Jan 24]. Available from: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2014.pdf>

KALAISELVAM, R. *et al.* Comparative Evaluation of the Anti-bacterial Efficacy of Herbal Medicaments and Synthetic Medicaments Against *Enterococcus faecalis* using Real-time Polymerase Chain Reaction. **Cureus**, v. 11, n. 7, p. 1-9, 2019.

KAROBARI, M. I.; *et al.* Herbal medications in endodontics and its application – a review of literature. **Materials**, v. 15, p. 1-14, 2022.

KHALIL, F. A. *et al.* Comparative Study of Effects of Benzydamine HCl, Propolis Extract and Ginger Extract in Treatment of Induced Oral Ulcers of Albino Rats. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 66, p.1181-1192, 2023.

LI, Z. *et al.* A decade of progress: bibliometric analysis of trends and hotspots in oral

microbiome research (2013-2022). **Frontiers in cellular and infection Microbiology**, v. 13, 1195127, p. 01-16, 2023.

LOPES, H. P.; SIQUEIRA JR., J. F. **Endodontia**: biologia e técnica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. p. 95.

MACHADO, H. L. *et al.* Research and extension activities in herbal medicine developed by Rede FitoCerrado: rational use of medicinal plants by the elderly in Uberlândia-MG. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, v. 3, p. 527-33, 2014.

MAEKAWA, L. E. *et al.* Effect of *Zingiber officinale* and propolis on microorganisms and endotoxins in root canals. **Journal of Applied Oral Science**, v. 21, n. 1, p. 25-31, 2013.

MECCATTI, V. M.; RIBEIRO, M. C.; OLIVEIRA, L. D. de. The benefits of phytotherapy in Dentistry. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, 2022.

MECCATTI, V. M.; CARVALHO, L. S. Endodontia e plantas medicinais: uma revisão integrativa. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 7, p. 3330-3342, 2023.

MOGHADAM, E. T. *et al.* Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: *in vitro*, *in vivo* and clinical studies. **European Journal of Pharmacology**, v. 88, p. 1-23, 2020.

MOHD-SAID, S. *et al.* *In vitro* inhibitory and biofilm disruptive activities of ginger oil against *Enterococcus faecalis* [version 1; peer review: 1 approved with reservations, 1 not approved]. **F1000 Research**, v. 7, n. 1859, p. 1-8, 2018

MOKHTARI, H. *et al.* Comparative antibacterial effects of ginger and marjoram extract versus conventional irrigants on mature *Enterococcus faecalis* biofilms: An *in vitro* study. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 15, n. 4 e304-e310, 2023.

MONTEIRO, J. S. *et al.* Fungal footprints in oral cancer: unveiling the oral mycobiome. **Frontiers in Oral Health**, v. 14, n. 5, p. 1360340, 2024,

MOREIRA, M. C. F. Difusão do íon hidroxila na superfície externa da raiz usando diferentes soluções irrigadoras: Um estudo *in vitro*. **Indian Journal of Dental Research**, v.30, n. 3, p. 414-418, 2009.

MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Medical Research Methodology**, v. 18, n. 143, p. 1-7, 2018.

MUNN, Z. *et al.* O que são revisões de escopo? Fornecendo uma definição formal de revisões de escopo como um tipo de análise de evidências. **JBI Evidence Synthesis**, v. 20, n.4, p. 950-952, abril, 2022.

NAIR, P. N. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. **International Endodontic Journal**, v. 39, n. 4, p. 249–281, 2006.

NARAYANAN, L.L, VAISHNAVI, C. Endodontic microbiology. **Journal of conservative dentistry: JCD**, v. 13, n. 4, p. 233-239, 2010.

NEUFELD, P. M. Defining invasive fungal infection: summary of an international consensus. *Brazilian Journal of Clinical Analysis*, v. 36, n. 2, p. 67-9, 2004.

OLIVEIRA, F. G. S., LEHN, C. R. Riscos e Perspectivas na Utilização de Fitoterápicos no Brasil. **Opará: Etnicidades, Movimentos Sociais e Educação**, v. 3, n.4, p. 35-44, 2015.

OLSON, M. L.; JAYARAMAN A.; KAO, K.C. Relative Abundances of *Candida albicans* and *Candida glabrata* in *In Vitro* Coculture Biofilms Impact Biofilm Structure and Formation. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 84, n. 8, 2018.

PAZ, L. R. **Avaliação da taxa de sucesso do tratamento endodôntico de dentes com periodontite apical utilizando procedimentos complementares de desinfecção**: estudo clínico prospectivo. 2018, 87 f. Orientador: Ericka Tavares Pinheiro. Dissertação (Mestrado em Endodontia) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

PEIXOTO, J. V. *et al.* Candidiasis: a literature review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 8, n. 2, p. 75-82, 2014.

PERLROTH, J.; CHOI, B.; SPELLBERG, B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. **Medical Mycology**, v. 45, n. 4, p. 321-346, 2007.

PETERS, M. *et al.* Orientações metodológicas atualizadas para a condução de revisões de escopo. *JBi Evidence Synthesis*, v. 18, n. 10, p. 2119-2126, out. 2020. | DOI: 10.11124/JBIES-20-00167.

POLLOCK, D. *et al.* Passando da consulta para a cocriação com usuários do conhecimento em revisões de escopo: orientação do Grupo de Metodologia de Revisão de Escopo do JBI. **JBi Evidence Synthesis**, v. 20,n. 4, p. 969-979, abr. 2022

RAMZAN, M. *et al.* Synthesis of Silver Nanoparticles from Extracts of Wild Ginger (*Zingiber zerumbet*) with Antibacterial Activity against Selective Multidrug Resistant Oral Bacteria. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 27, n. 6, 2007. 2022.

RICUCCI, D.; SIQUEIRA JUNIOR, J. F. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. **Journal of Endodontics**, v.36, n. 8., p.1277-1288, 2010.

ROSEN, E.; TSEIS, I. Evidence-based decision-making in endodontics. **Clinical Dentistry Reviewed**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2017.

RUVIÉRE, D.B. *et al.* Assessment of the microbiota in root canals of human primary teeth by checkerboard DNA-DNA hybridization. **Journal of Dentistry for Children**, v. 74, n. 2, p. 118-123, 2007.

SAKKAS, H.; PAPADOPOLOU, C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils. **Journal of Microbiology and Biotechnology**. v. 27, n. 3, p. 429-438, 2017.

SARTO, M. P. S.; ZANUSSO-JUNIOR, G. Antimicrobial activity of essential oils. **Uningá Journal Review**, v. 20, p. 98-102, 2014.

SHAHRAJABIAN, M. H.; SUN, W.; CHENG, Q. The influence of traditional Iranian and Chinese medicine on western and Islamic countries. **Asian Journal of Medical and Biological Research**, v. 5, n. 2, p. 94- 9, 2019. doi:10.3329/ajmbr.v5i2.42490

SHARMA, G. *et al.* Antimicrobial properties of calcium hydroxide dressing when used for long-term application: a systematic review. **Australian Endodontic Journal**, v. 44, n.1, p. 60–65, 2017.

SILVA, S. *et al.* Antibacterial activity of *Rosmarinus officinalis*, *Zingiber officinale*, *Citrus aurantium bergamia*, and *Copaifera officinalis* alone and in combination with calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis*. **BioMed Research International**, v. 2019, p.1-7, 2019.

SILVA, D.M. *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of ESKAPE pathogens from the Federal District, Brazil. **Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 53, n.4, p. 240-245, 2017.

SILVA, A.S.M. da. **Microbioma oral**: o seu papel na saúde e na doença. Orientador: Maria João Simões. 2016. 44 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2016.

SINGH, A. *et al.* Antibacterial Efficacy of Allium Cepa, P. Emblica and Zingiber Officinale against E.Faecalis in Comparison to Sodium Hypochlorite. **Endodontontology**, v. 27, n. 1, p.20-23, 2015.

SIQUEIRA JUNIOR, J.F. *et al.* Apical root canal microbiome associated with primary and posttreatment apical periodontitis: A systematic review. **International Endodontic Journal** v. 57, n. 8, p. 1043-58, 2024.

SIQUEIRA JUNIOR, J.F.; RÔÇAS, I.N. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections. **International Endodontic Journal**, v. 55, n. 3, p. 512-530, 2022.

SIQUEIRA JUNIOR, J.F.; RÔÇAS, I. N. Microbiology and treatment of acute apical abscesses. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 2, p. 255–273, 2013.

SIQUEIRA JUNIOR, J.F. *et al.* Biological principles of endodontic treatment of teeth

with pulp necrosis and apical lesions. **Brazilian Journal of Dentistry**, v. 69, p. 8-14, 2012.

SIQUEIRA JUNIOR, J.F. et al. Bacterial Leakage in Coronally Unsealed Root Canals Obturated with 3 Different Techniques. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 90, n. 5, p. 647-650, 2011.

SIQUEIRA JUNIOR, J. F.; RÔÇAS, I. N. Microbiology and treatment of endodontic infections. In: HARGREAVES, K. M.; COHEN, S. (Ed.). **Cohen's pathways of the pulp**. St. Louis: Mosby/Elsevier, p. 559-600, 2010.

SIQUEIRA JUNIOR, J.F. Endodontic infections: concepts, paradigms and perspectives. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 94, n. 3, p. 281-293, 2002.

SJÖGREN, U. et al. Influence of infection at the time of root filling on the outcome of endodontic treatment of teeth with apical periodontitis. **International Endodontic Journal**, v.31, n. 2, p. 148, 1997.

SONG, Y.; CHUNG, J. Zingerone-Induced Autophagy Suppresses IL-1 β Production by Increasing the Intracellular Killing of Aggregatibacter actinomycetemcomitans in THP-1 Macrophages. **Biomedicines**, v. 11, n. 2130, p. 1-14, 2023.

SOUZA, M. A. et al. Antimicrobial activity of intracanal dressings composed by natural products associated to chlorhexidine and its influence on dentinal colour change. **Revista da Faculdade de Odontologia - UPF**, Passo Fundo, v. 25, n. 1, p. 42-49, jan./abr. 2020.

STUELAND, H.; ØRSTAVIK, D.; HANDAL, T. Treatment outcome of surgical and non-surgical endodontic retreatment of teeth with apical periodontitis. **International Endodontic Journal**, v. 56, p. 686-96, 2023.

TANOMARU, J.M. et al. Effect of different irrigation solutions and calcium hydroxide on bacterial LPS. **International Endodontic Journal**, v. 36, n. 11, p. 733-739, 2003.

TAVALVES, W.L. et al. Microbiota of deciduous endodontic infections analysed by MDA and Checkerboard DNA-DNA hybridization. **International Endodontic Journal**, v. 44, n.3, p. 225-235, 2011.

TELES, A. M. et al. Ginger (*Zingiber officinale*) antimicrobial potential: A review. In: WANG, H. **ginger cultivation and its antimicrobial and pharmacological potentials**. London: IntechOpen, 2019. p. 1-14.

TERRERO-SALCEDO, D.; POWERS-FLETCHER, M. V. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. **Journal Clinical Microbiology**, v.58, n. 6, p.1-11, 2020.

TIBÚRCIO-MACHADO, C. S. et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 5, p. 712-735, 2021.

TORRES, C. R. G. *et al.* Antimicrobial agents and your potential of use in odontology. **Revista Faculdade Odontologia São José dos Campos**, v.3, n.2, p. 43-52, 2000.

UNDERHILL, D. M.; Iliev, I. D. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. **Natural Reviews Immunology**, v. 14, n. 6, p. 405-416, 2014.

VALERA, M.C. *et al.* Action of Chlorhexidine, Zingiber officinale, and Calcium Hydroxide on Candida albicans, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, and Endotoxin in the Root Canals. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 17, n. 2, p. 114–118, 2016.

VALERA, M. C. *et al.* In vitro antimicrobial and anti-endotoxin action of *Zingiber officinale* as auxiliary chemical and medicament combined to calcium hydroxide and chlorhexidine. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 73, n. 7, p. 556–561, 2015.

VALERA, M.C. *et al.* In vitro antimicrobial activity of auxiliary chemical substances and natural extracts on Candida albicans and Enterococcus faecalis in root canals. **Journal of Applied Oral Science: Revista FOB**, v. 21, n. 2, p. 118-123, 2013.

VAN DER WAAL, S.V. *et al.* In mixed biofilms *Enterococcus faecalis* benefits from a calcium hydroxide challenge and culturing. **International Endodontic Journal**, v. 49, n. 9, p. 865–873, 2016.

VASUDEVA, A. *et al.* Disinfection of dentinal tubules with 2% Chlorhexidine gel, Calcium hydroxide and herbal intracanal medicaments against Enterococcus faecalis: An in-vitro study. **Singapore Dental Journal**, v. 38, p. 39–44, 2017.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M A. M. Plantas medicinais: cura segura. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-28, 2005.

VILLAR, C. C.; KASHLEVA, H.; DONGARI-BAGTZOGLOU, A. Role of Candida albicans polymorphism in interactions with oral epithelial cells. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 19, n. 4, p. 262-269, 2004.

XU, Z. *et al.*. Plant functional diversity modulates global environmental change effects on grassland productivity. **Journal of Ecology**, v. 106, p. 1941–1951, 2018.

ZAKI, S. K. M. *et al.* The Effect of Zingiber officinale Roscoe (Ginger) on Dentin Microhardness: An in vitro Study. **Journal of Agricultural Science**, v. 9, n. 13; dec. 2017.

ZHANG, Y. *et al.*. Human oral microbiota and its modulation for oral health. **Biomed Pharmacother**. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.99, p. 883-893, 2018.

ZHANG, C. *et al.* Microbial diversity in failed endodontic rootfilled teeth. **Chinese Medical Journal**, v. 125, n. 6, p .1163-68, 2012.