

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA**

**JANAÍNE PRATA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DO POTENCIAL ANALGÉSICO E  
ANTI-INFLAMATÓRIO DE DOADORES DE SULFETO DE  
HIDROGÊNIO (H<sub>2</sub>S) NA DOR OROFACIAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo como etapa do exame de defesa do curso de Doutorado  
Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Soraia Kátia Pereira Costa

São Paulo,  
2023

JANAÍNE PRATA DE OLIVEIRA

**Avaliação farmacológica do potencial analgésico e anti-inflamatório de doadores de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) na dor orofacial**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Ciências Biológicas e da Saúde

Orientador: Prof(a). Dr(a). Soraia Kátia Pereira Costa

Versão corrigida.

São Paulo,  
2023

## RESUMO

Traumas oclusais oriundos de tratamentos odontológicos iatrogênicos, como restaurações mal adaptadas, potencialmente levam à inflamação orofacial e evolução para dor crônica. Anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), comumente empregados na clínica odontológica, reduzem a dor e inflamação, mas exibem riscos ao trato gastrointestinal. Estudo do nosso grupo mostrou eficácia analgésica e anti-inflamatória e citoproteção gástrica superior do doador híbrido de sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) associado ao AINE, cetoprofeno (ATB-352) em comparação ao cetoprofeno. Os objetivos deste estudo incluem: i) desenvolver um modelo de dor inflamatória orofacial resultante de trauma oclusal em ratos ii) empregando doses equimolares do ATB-352, 4-HTBZ, e cetoprofeno, avaliar comparativamente a eficácia analgésica, anti-inflamatória e citoproteção gástrica no modelo de trauma oclusal; iii) avaliar a participação do eixo caspase-1/IL-1 $\beta$  no mecanismo protetor do ATB-352 e, iv) determinar a segurança e citoproteção gástrica promovida pelo ATB-352 em linhagens de células epiteliais intestinais humanas. Para a padronização do trauma oclusal foram usados ratos Wistar submetidos à instalação de coroas em resina composta fotopolimerizável de 1mm de espessura sobre os molares inferiores direitos por 1, 3 e 7 dias. A instalação de coroas promoveu hipernocicepção orofacial e resposta inflamatória, de forma tempo-dependente, a partir do 1<sup>o</sup> dia, estendendo-se ao 7<sup>o</sup> dia, sendo este mais favorável para instalação do trauma oclusal. O tratamento com ATB-352 (4,6; 15 ou 46 mg/kg) e 4-HTBZ (1,5; 7,2; 15,6 mg/kg) reduziu a hipernocicepção mecânica orofacial, atividade de mieloperoxidase (MPO), concentração de citocinas IL-1 $\beta$  e IL-18 no músculo masseter e expressão de 3-nitrotirosina (3-NT). Já o tratamento com cetoprofeno (3, 10 ou 30 mg/kg) reduziu apenas os parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo. O tratamento simultâneo com ATB-352 (46 mg/kg) durante 7 dias reduziu a perda óssea e inibiu a expressão de caspase-1 no gânglio trigêmeo induzida pelo trauma oclusal, além de ser inofensivo à mucosa gástrica. Em cultura celular de linhagens glioma C6 (GC6), neuro-2a, BV-2 e AGS, o tratamento com ATB-352 (0001-5 mM) revelou alta taxa de viabilidade celular, via ensaio de MTT. Em linhagens celulares GC6 e neuro-2a, o tratamento concomitante com ATB-352 (0,01 mM) reverteu o aumento da expressão de caspase-1, induzido pelo estímulo com LPS (400 ng/ml) e ATP (2,5-5 mM) por 6 horas. Nas células neuro-2a, a inibição da caspase-1 pelo ATB-352 foi seguida pelo aumento da expressão de SOD-1 e redução de NLRP3. Em cultura de células epiteliais intestinais, o cetoprofeno, em concentração equimolar ao ATB-35 e 4-HTBZ, reduziu a viabilidade celular das células HIEC-6 estimuladas com IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , e o tratamento com 4-HTBZ reverteu este efeito. Em cultura celular Caco-2/TC7, o aumento da permeabilidade paracelular e trans epitelial induzida pelo estímulo com IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  foi revertida pelo tratamento com 4-HTBZ, enquanto o cetoprofeno potencializou o dano à monocamada formada por estas células. Em conclusão, a instalação de coroas de resina mimetiza os sinais e sintomas do trauma oclusal em humanos, causando resposta hipernociceptiva prolongada e inflamação associada à ativação da caspase-1. Tais alterações foram prevenidas pelo tratamento com ATB-352, que também promoveu proteção ao trato gastrintestinal.

**Palavras-chave:** Sulfeto de hidrogênio, dor orofacial, trauma oclusal, trato gastrointestinal, caspase-1.

## ABSTRACT

Occlusal trauma arising from iatrogenic dental treatments, such as poorly adapted restorations, potentially leads to orofacial inflammation and progression to chronic pain. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), commonly used in dental clinics, reduce pain and inflammation but increase risks to the gastrointestinal tract. A study by our group showed analgesic and anti-inflammatory efficacy and superior gastric cytoprotection of the hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) hybrid donor associated with the NSAID, ketoprofen (ATB-352) compared to ketoprofen. The objectives of this study include: i) developing a model of orofacial inflammatory pain resulting from occlusal trauma in rats ii) employing equimolar doses of ATB-352, 4-HTBZ, and ketoprofen, comparatively evaluate the analgesic, anti-inflammatory, and gastric cytoprotection efficacy no occlusal trauma model; iii) evaluate the participation of the caspase-1/IL-1 $\beta$  axis in the protective mechanism of ATB-352 and, iv) determine the safety and gastric cytoprotection promoted by ATB-352 in human intestinal epithelial cell lines. To standardize occlusal trauma, Wistar rats were used and subjected to the installation of 1mm-thick-polymerizable composite resin crowns on the lower right molars for 1, 3, and 7 days. The installation of crowns promoted orofacial hypernociception and an inflammatory response, in a time-dependent manner, from the 1st day, extending to the 7th day, which is more beneficial for the installation of occlusal trauma. Treatment with ATB-352 (4.6; 15 or 46 mg/kg) and 4-HTBZ (1.5; 7.2; 15.6 mg/kg) impairs orofacial mechanical hypernociception, myeloperoxidase (MPO) activity, concentration of cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18 in the masseter muscle and expression of 3-nitrotyrosine (3-NT). Treatment with ketoprofen (3, 10, or 30 mg/kg) only prevents inflammatory disruptions and oxidative stress. Simultaneous treatment with ATB-352 (46 mg/kg) for 7 days caused bone loss and inhibited caspase-1 expression in the trigeminal ganglion caused by occlusal trauma, besides being devoid of gastric mucosa damage. In cell culture of glioma lines C6 (GC6), neuro-2a, BV-2, and AGS, treatment with ATB-352 (0001-5 mM) revealed high rates of cellular predictions, via MTT assay. In GC6 and neuro-2a cell lines, concomitant treatment with ATB-352 (0.01 mM) reversed the increase in caspase-1 expression, induced by stimulation with LPS (400 ng/ml) and ATP (2.5- 5 mM) for 6 hours. In neuro-2a cells, caspase-1 inhibition by ATB-352 was followed by increased SOD-1 expression and reduced NLRP3. In cultured intestinal epithelial cells, ketoprofen, in equimolar concentration to ATB-35 and 4-HTBZ, reduced cellular viability in HIEC-6 cells stimulated with IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , and treatment with 4-HTBZ reversed this effect. In Caco-2/TC7 cell culture, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  stimulus increased paracellular and trans-epithelial permeability, which was reversed by treatment with 4-HTBZ, while ketoprofen potentiated the damage to the monolayer formed by these cells. In conclusion, the installation of resin crowns mimics the signs and symptoms of occlusal trauma in humans, causing a prolonged hypernociceptive response and inflammation associated with caspase-1 activation. These changes were prevented by treatment with ATB-352, which also provided protection to the gastrointestinal tract.

**Keywords:** Hydrogen Sulfide; orofacial pain; Occlusal trauma; gastrointestinal system; caspase-1.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS DA DOR

De acordo com a atual definição de dor da Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), “a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial em termos de tal dano” (RAJA et al., 2020). Classicamente, o modelo biomédico descreve a dor como um sintoma de doenças ou lesões / danos tissulares, cujo principal objetivo do tratamento é a eliminação da dor (HERTA et al., 2023).

A atual definição de dor da IASP, integra conceitos-chave da abordagem biopsicossocial. Ademais, essa nova definição constitui a base para a classificação da dor na 11ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) da Organização Mundial da Saúde. A CID-11 distingue entre dor como sintoma (dor crônica secundária) e dor como condição autônoma (dor crônica primária, por exemplo, fibromialgia). Pode ser influenciada por fatores psicológicos, biológicos e sociais e, por isso, afeta diretamente a qualidade de vida (WILLIAMS; CRAIG, 2016).

#### 1.1.1. Epidemiologia e fisiopatologia da dor orofacial

A dor orofacial constitui um problema de saúde pública, acometendo 10 a 25% da população mundial (DE ROSSI, 2013; MACFARLANE et al., 2002; SHETTY et al., 2015)). A prevalência da dor orofacial tem aumentado nos últimos 10 anos, principalmente em indivíduos de meia idade e em mulheres (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2020). Em estudo transversal realizado por Ruivo et al., (2015), os autores mostraram que 54,7% de 400 indivíduos brasileiros inseridos na população da cidade de Piracicaba já referiram ou referem algum tipo de dor orofacial, em que 67% destes são do sexo feminino.

As DTM representam a segunda condição de doenças musculoesqueléticas mais prevalentes (JACOBS; SAWAENGGIT, 2002; NIDCR, 2018). Christidis e colaboradores (2018) mostraram, em revisão sistemática, que a DTM afeta 7,3% a 30,4% de crianças e jovens, sendo as DTM mais frequentes, a dor miofascial e os desarranjos do disco articular (CHRISTIDIS et al., 2019). Outro estudo observacional revelou que, 33,2% dos adolescentes na faixa de 15 e 17 anos, residentes na região

da cidade de Recife, apresentam algum tipo de DTM, independentemente da classe social (DE MELO JÚNIOR et al., 2019).

Além da prevalência elevada, as DTM e a dor orofacial vêm sendo associadas a distúrbios psicológicos, como ansiedade e depressão, bem como problemas psicossociais e econômicos, que resulta em ansiedade extrema e distúrbios do sono (DURHAM et al., 2016; SHUEB et al., 2015; LAVIGNE; SESSLE, 2016b). A intensidade da dor nesses pacientes tem sido correlacionada com quadros graves de depressão e distúrbios psicossomáticos (DE LA TORRE CANALES et al., 2018).

A dor orofacial, denominada dor referida na região da face, cabeça e pescoço, e compreende diversas estruturas, como cavidade oral, articulação temporomandibular, ossos e músculos mastigatórios (DE ROSSI, 2013; SESSLE, 2021a). Os tecidos orofaciais são inervados pelo nervo trigêmeo, que compreende um complexo sistema de fibras dividido em ramos mandibular, oftálmico e maxilar, os quais exercem função mista, pois englobam fibras motoras e sensitivas (Figura 1; (SESSLE et al, 2019, MAJEED et al., 2018; WODA, 2003).

Na região orofacial, a condução do processo nociceptivo é facilitada pela inervação abundante, via sistema trigeminal (DE ROSSI, 2013; SESSLE, 2021). O componente nociceptivo resulta de estímulos lesivos, que se iniciam na periferia, via ativação de nociceptores (aférentes nervosos primários) altamente especializados. Eles são classificados em fibras sensitivas A, e C, contendo ainda terminações livres difusas na periferia.

As propriedades de condução e limiar de ativação dos diferentes tipos de fibras são distintas. As fibras A $\beta$  são grossas e mielinizadas, ativadas por estímulos táteis e proprioceptivos. As fibras A $\delta$ , possuem diâmetro médio e axônio pouco mielinizado, sendo a velocidade de condução destas em torno de 5-30 m/s, e altamente responsivas a estímulos térmicos (43 a 53 °C). As fibras C, de diâmetro pequeno, possuem axônios não mielinizados e, por isto, a velocidade de condução (> 2 m/s) é lenta, sendo responsivas ao estímulo térmico de calor e frio (JULIUS 2001; DUBIN e PATAPOUTIAN 2010).

As terminações nervosas livres projetam-se para a periferia, medula espinal (C1 a C3) e/ou núcleo trigeminal (MAJEED et al., 2018; POGATZKI-ZAHN; SEGELCKE; SCHUG, 2017; SESSLE, 2011). Além de inervarem a pele, tecidos profundos e órgãos, os corpos celulares dessas fibras nervosas estão localizados no gânglio

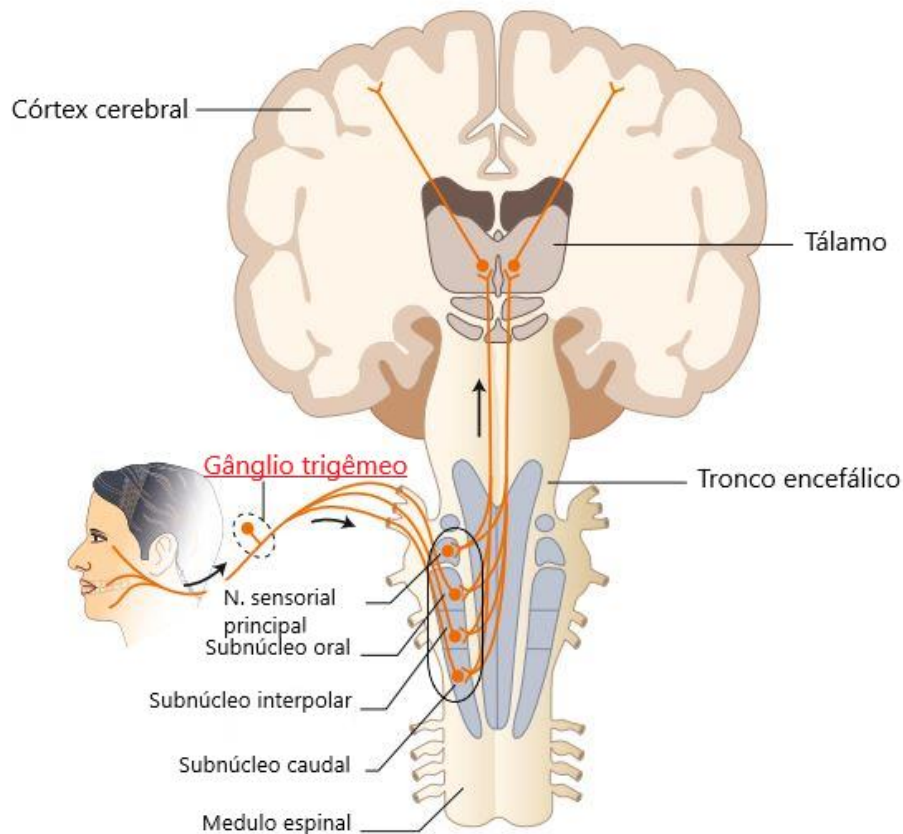
trigêmeo, enquanto as fibras proprioceptivas do tipo  $A\alpha$  projetam-se para o núcleo trigeminal mesencefálico (CHICHORRO; PORRECA; SESSLE, 2017; GAMBETA; CHICHORRO; ZAMPONI, 2020; SESSLE, 2011).

As fibras nociceptivas conduzem impulsos nervosos por meio do sistema trigeminal (ANANTHAN; BENOLIEL, 2020; LAVIGNE; SESSLE, 2016; SESSLE, 2021) que, quando ativadas por estímulos lesivos do tipo químico, mecânico ou térmico, irão transmitir potenciais de ação gerados para o sistema nervoso central via gânglio trigêmeo. Esses sinais fornecem informações sensório-discriminativas sobre a localização, qualidade, intensidade e duração do estímulo nocivo (JESSRI et al., 2020; SESSLE, 2011). Projeções de aferentes primários no gânglio do trigêmeo se comunicam com neurônios de segunda ordem localizados no núcleo trigeminal, especialmente à porção caudal que é a principal estrutura responsável pela transmissão nociceptiva do trigêmeo (vide revisão CHICHORRO; PORRECA; SESSLE, 2017; WODA, 2003). As fibras aferentes primárias liberam mediadores excitatórios na periferia, como glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (WOLLER et al., 2017). Ademais, ativam os neurônios do núcleo trigêmeo, realizando sinapse aferente (GAMBETA; CHICHORRO; ZAMPONI, 2020; REN; DUBNER, 2011).

O complexo do núcleo trigeminal localiza-se no tronco encefálico e é formado pelo núcleo sensorial principal e pelo trato do núcleo espinal, subdividido em núcleo oral, interpolar e caudal (LAVIGNE; SESSLE, 2016; SESSLE, 2021; WODA, 2003). As porções oral e interpolar são responsáveis pela transmissão de sinais tato discriminativos, enquanto a porção caudal conduz informações nociceptivas e térmicas da face. O subnúcleo caudal (ou corno dorsal medular) consiste na principal via de transmissão nociceptiva orofacial, a qual possui estrutura anatomicamente análoga ao corno dorsal da medula espinal (DE ROSSI, 2013; REN; DUBNER, 2011). No entanto, as fibras aferentes nociceptivas também se projetam, em menor número, para as porções oral e interpolar.

Os neurônios de segunda ordem, localizados no núcleo do trigêmio, compreendem duas populações distintas: neurônios específicos (NE) e neurônios de campo dinâmico amplo (WDR) (GAMBETA; CHICHORRO; ZAMPONI, 2020; SESSLE, 2000). Os NE são ativados somente por estímulos lesivos aplicados nos campos receptivos das fibras tipo  $A\delta$  e C, enquanto os neurônios WDR são ativados

por estímulos inócuos e lesivos. Tais estímulos são capazes de estimular as fibras aferentes A $\delta$  e C (CHICHORRO; PORRECA; SESSLE, 2017; IWATA et al., 2011).



**Figura 1:** Anatomia do processamento nociceptivo trigeminal. Adaptado Sessle et al, 2019.

As fibras nervosas ascendentes se projetam contralateralmente para o encéfalo, pela via do trato trigeminotalâmico, até alcançarem diretamente o tálamo, especificamente o núcleo posteromedial ventral (JESSRI et al., 2020; WODA, 2003). Projeções de fibras contralaterais alcançam outros alvos no bulbo encefálico, como bulbo rostroventromedial (RVM) e substância cinzenta periaquedutal (PAG), onde realizam a terceira sinapse. A partir deste ponto, os neurônios de terceira ordem, com seus corpos celulares no tálamo, projetam-se para o córtex somatossensorial 1 e 2, responsáveis pelos aspectos sensitivos-discriminativos (intensidade, localização e qualidade) da dor (HALPERN; WILLIS, 2016; OSSIPOV; DUSSOR; PORRECA, 2010). Projeções nervosas são também enviadas para áreas sensório-discriminativas, como as áreas corticais límbicas, como o cíngulo anterior, córtex pré-frontal,



também envolvidos na mediação dos componentes afetivos / emocionais (aversivos) da dor. Neurônios talâmicos também se projetam para a amígdala, e interagem com o *nucleus accumbens*, região envolvida no processamento da dor e na mediação do comportamento recompensador/motivacional (vide revisão CHICHORRO; PORRECA; SESSLE, 2017; SESSLE, 2000).

Projeções descendentes modulatórias da dor partem dessas regiões de volta às primeiras sinapses nas vias aferentes, e os sinais não processados das áreas corticais e límbicas são reenviados ao tálamo, onde são integralizadas (JESSRI et al., 2020; LAVIGNE; SESSLE, 2016). Na via descendente da dor, os impulsos nervosos nociceptivos eferentes são transmitidos para a região PAG, onde há ativação da via inibitória opioide endógena. Estas informações seguem para a RVM, que é considerada a estrutura chave da via descendente. Finalmente, as projeções são enviadas para o subnúcleo caudal trigeminal. Esse sistema regulatório endógeno é modulado pela liberação de neurotransmissores, tais como, os opioides, serotonina, noradrenalina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) que, isolados ou em conjunto, inibem a resposta nociceptiva (IWATA et al., 2011; JESSRI et al., 2020).

### 1.1.2 Disfunções temporomandibulares e Interferência oclusal

As disfunções temporomandibulares (DTM) constituem a dor orofacial de origem não-odontogênica mais prevalente, sendo uma subclasse das desordens musculoesqueléticas comum da região orofacial (DE ROSSI, 2013; GAUER; SEMIDEY, 2015; OKESON; DE LEEUW, 2011). As DTM afetam a articulação temporomandibular (ATM), músculos mastigatórios (masseter, temporais e pterigoideos), ossos e estruturas adjacentes (SCHIFFMAN et al., 2014) sendo uma subclasse das desordens musculoesqueléticas incluídas na região orofacial. Portadores de DTM referem dor nas regiões facial, pré-auriculares e temporais, que podem se estender para as regiões cervical e zigomática uni ou bilateral com intensidade variável (OKESON; DE LEEUW, 2011; SHEPHARD; MACGREGOR; ZAKRZEWSKA, 2014).

Distúrbios oclusais, como as interferências oclusais resultantes de restaurações ou coroas mal-adaptadas constituem um dos fatores de risco para o desencadeamento das DTM que, subsequentemente, promovem distúrbios funcionais no sistema estomatognático, incluindo na ATM e músculos mastigatórios (CAO, 2022;

PECK, 2016). De fato, evidências mostram que procedimentos dentários iatrogênicos, como restaurações, próteses e coroas mal adaptadas promovem desbalanço do sistema mastigatório, podendo promover interferências oclusais e, assim, comprometer a função oclusal (WALTON; LAYTON, 2021). A interferência oclusal ocorre quando contatos dentários inibem a estabilidade e a harmonia do contato oclusal (TGPT, 2017). A instabilidade persistente evolui para o trauma oclusal, promovendo danos nos componentes periodontais, que excede a capacidade reparativa e adaptativa (ALAMIR et al., 2019; “The Glossary of Prosthodontic Terms”, 2017). Isto resulta da reação inflamatória local (sistema mastigatório), que contribui para a degeneração dos tecidos envolvidos (ABDALLA et al., 2022; KONG et al., 2016). Além disso, a persistência do estímulo leva à sensibilização central, que é traduzida em fadiga muscular e dor orofacial. Assim, os traumas oclusais são responsáveis por promover uma gama de eventos, que podem levar ao desenvolvimento da DTM e dor miofascial (ABDALLA et al., 2019; CAO et al., 2009; KONG et al., 2016; QI et al., 2016).

Apesar da importância da função oclusal sobre os tecidos orofaciais, a relação entre trauma oclusal e DTM ainda é controversa na prática clínica. Há evidências que esta associação não é válida, ao passo que há relatos que a má-oclusão pode estar associada à promoção da DTM (STONE et al, 2017, DE KANTER et al, 2018, CAO et al, 2022). No entanto, alguns estudos empregando modelos experimentais de trauma oclusal fornecem evidências sobre as alterações histopatológicas nos tecidos periodontais, sinoviais e musculares que propiciam o desenvolvimento da hipernocicepção orofacial (ABDALLA et al., 2019; SUN et al., 2016).

### 1.1.3 Dor orofacial e Manejo terapêutico

Apesar do progresso da pesquisa clínica e experimental em dor orofacial dos últimos anos, o manejo da dor orofacial é ainda bastante deficiente e controverso, já que muitas vezes ela está associada a componentes emocionais, psicossociais e econômicos (DURHAM et al., 2016; SHEPHARD; MACGREGOR; ZAKRZEWSKA, 2014).

O diagnóstico preciso assim como a complexa fisiopatologia da dor orofacial, torna desafiadora a escolha das abordagens terapêuticas disponíveis comercialmente. Dependendo da gravidade da dor orofacial, o tratamento dessa

condição requer uma abordagem multidisciplinar, que inclui cuidados médicos, odontológico, psicológico e fisioterapêutico (ROMERO-REYES; KLASSER; AKERMAN, 2023). Em geral, a terapia farmacológica é a mais indicada, associada ou não a uma terapia não-farmacológica (DE ROSSI, 2013; HALPERN; WILLIS, 2016). Dentre as terapias não-farmacológicas e não-invasivas, estão a mudança de hábitos do paciente, mudança na dieta, fisioterapia e uso de aparelhos orais, como as placas miorrelaxantes (ROMERO-REYES; KLASSER; AKERMAN, 2023). Casos mais graves de dor orofacial e DTM podem ter indicação cirúrgica. (ROMERO-REYES; KLASSER; AKERMAN, 2023, HALPERN; WILLIS, 2016; SHEPHARD; MACGREGOR; ZAKRZEWSKA, 2014)

O manejo farmacológico da dor orofacial consiste em emprego de fármacos para o alívio da dor e/ou inflamação associada, tais como os anti-inflamatório não esteroides (AINES), seguidos ou associados aos analgésicos opioides, anticonvulsivantes ou antidepressivos tricíclicos (HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017; ROMERO-REYES; KLASSER; AKERMAN, 2023). Os AINEs constituem a classe mais prescrita para alívio da dor muscular e articular presente na DTM, pois alivia a dor, reduz a inflamação e melhora a limitação da abertura de boca relatado por alguns pacientes (MONTINARO et al., 2022). Apesar da eficácia terapêutica para uma parcela dos pacientes portadores de dor orofacial e DTM, outra parcela não responde de forma adequada a esta conduta terapêutica. Além disso, o uso crônico de AINEs e outras classes de fármacos (opioides) promovem efeitos adversos graves, que muitas vezes se contrapõem aos efeitos benéficos. Classicamente, o uso prolongado dos AINES está comumente associado a efeitos adversos no trato digestório (ex.: úlceras duodenais, lesões e ulcerações gástricas, sangramentos e hemorragias). Enquanto, o uso de analgésicos opioides e derivados está grandemente associado ao abuso e dependência, além de outros efeitos como a depressão respiratória (DAVIS; ROBSON, 2016; GARCÍA-RAYADO; NAVARRO; LANAS, 2018; HÄGGMAN-HENRIKSON et al., 2017).

Portanto, ainda existe a necessidade iminente de pesquisas em busca de novas alternativas terapêuticas para a terapia da dor, inclusive da dor orofacial.

## 1.2 RECENTES DIREÇÕES SOBRE O PAPEL DO SULFETO DE HIDROGÊNIO (E SEUS DOADORES) NA INFLAMAÇÃO E RESPOSTA NOCICEPTIVA

O Sulfeto de hidrogênio ( $H_2S$ ) é um gás transparente, inflamável e com forte odor semelhante a ovo podre. Ele está presente nos tecidos mamíferos principalmente em sua forma dissociada,  $HS^-$  (ânion hidrossulfeto) e  $H^+$ , e apenas 20% em sua forma não-dissociada ( $H_2S$ ).

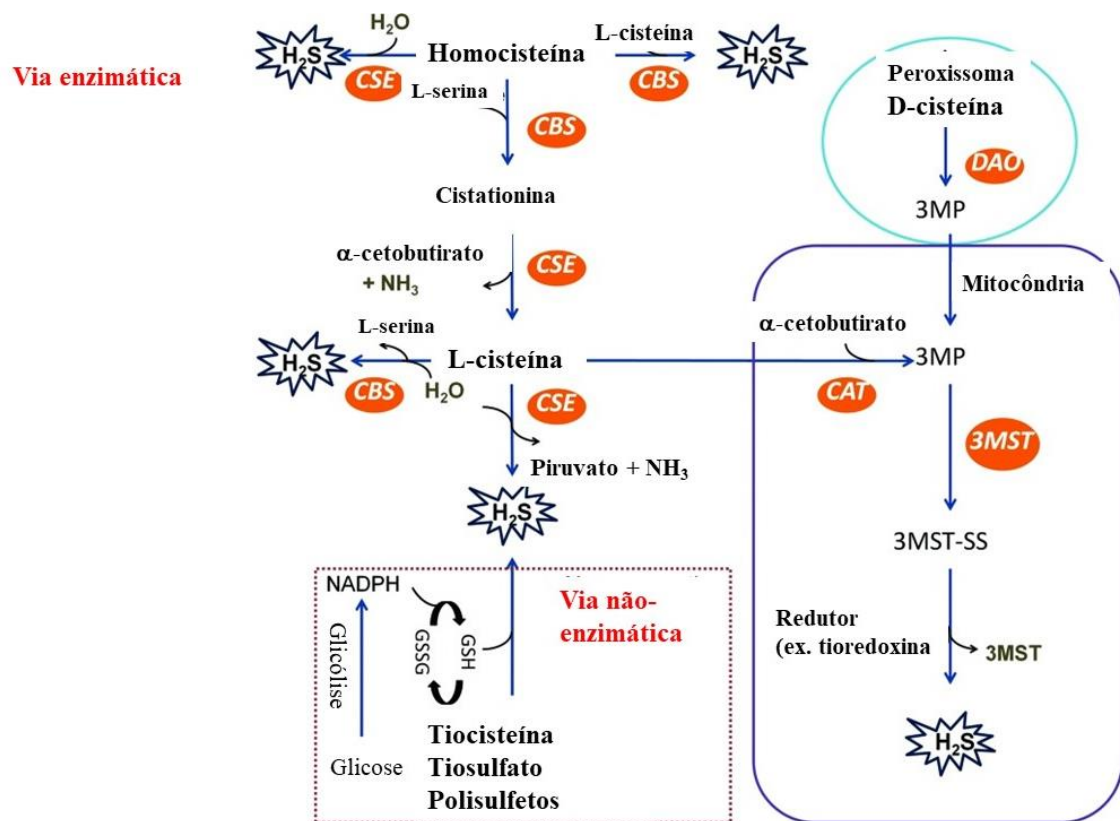
O  $H_2S$  é descrito desde o século XVII por seus efeitos tóxicos, incluindo danos oculares e pulmonares (Szabo, 2018). Apenas em 1996, Abe e Kimura reportaram pela primeira vez o papel neuromodulador endógeno do  $H_2S$  (ABE; KIMURA, 1996). Em 2001, este gás foi considerado o terceiro gasotransmissor de importância farmacológica, atrás do óxido Nítrico (NO) e do Monóxido de Carbono (CO) (WANG, 2002).

Desde então, a biossíntese e metabolismo do  $H_2S$ , assim como a síntese de doadores de  $H_2S$  vem sendo demonstrados em processos fisiológicos e patológicos. Sabe-se que estas ações ocorrem quando ele se apresenta em baixas concentrações nos tecidos, podendo desencadear uma série de efeitos, como anti-inflamatório, analgésico e citoprotetor (COAVOY-SÁNCHEZ et al., 2023; COAVOY-SÁNCHEZ; COSTA; MUSCARÁ, 2020; EKUNDI-VALENTIM et al., 2010, 2013a; GEMICI et al., 2015; HERRERA et al., 2015a; MENDES et al., 2019; RODRIGUES et al., 2017b).

Atualmente, sabe-se que a produção endógena do  $H_2S$  resulta de vias enzimáticas e não-enzimáticas (Figura 3). Quatro enzimas são capazes de sintetizar  $H_2S$ . As mais conhecidas são cistationina- $\gamma$ -liase (CSE) e cistationina- $\beta$ -sintase (CBS) que utilizam a L-cisteína como substrato e o 5'-fosfato de pirodoxal (vitamina B6), como co-fator (HOSOKI; MATSUKI; KIMURA, 1997). O aminoácido L-cisteína pode ser obtido na dieta ou por meio de uma reação de condensação de serina com homocisteína catalisada pela CBS, gerando cistationina, que é convertida em cisteína, via ação da CSE. Outros substratos podem ser utilizados nestas vias catalíticas, como a homocisteína, a qual reage com a serina via reação catalisada pela CBS, formando a cistationina que, por sua vez, é hidrolisada pela CSE, em cisteína, amônia e cetobutarato (WALLACE; WANG, 2015). A terceira via capaz de sintetizar  $H_2S$  decorre da ação da 3-mercaptopiruvato sulfotransferase (3MST), na qual cisteína aminotransferase (CAT) catalisa a conversão L-cisteína em 3-mercaptopiruvato, que depois é convertido em  $H_2S$  pela ação a 3MST (SHIBUYA et al., 2009). Recentemente, tem sido descrita a síntese de  $H_2S$  a partir de D-cisteína, que é oxidada pela enzima D-amino oxidase em MST (SHIBUYA et al., 2013).  $H_2S$  é produzido pela via não-

enzimática pela redução de produtos sulfano sulfúricos, como tiocisteína, tiosulfatos e polisulfetos (CAO et al., 2019).

O metabolismo do  $H_2S$  pode ocorrer via oxidação na mitocôndria, formando o tiosulfato e, por fim, sulfato, pela ação da sulfito-oxidase (KIMURA, 2013). Também sofre metilação no citosol das células, via ação da tiol-S-metiltransferase, resultando em metanotiol ( $CH_4S$ ) ou metil mercaptano ( $CH_3S$ ) e dimetilsulfeto ( $CH_3SCH_3$ ). No plasma, a meta-hemoglobina pode interagir como o  $H_2S$ , formando sulfehemoglobina, excretada na forma livre ou conjugada pela via renal (CAO et al., 2019; ŁOWICKA; BEŁTOWSKI, 2007). Além disso,  $H_2S$  também pode ser expelido pelos pulmões (CAO et al, 2019).



**Figura 2:** Biossíntese do  $H_2S$ . Adaptada: Cao e colaboradores (2019).

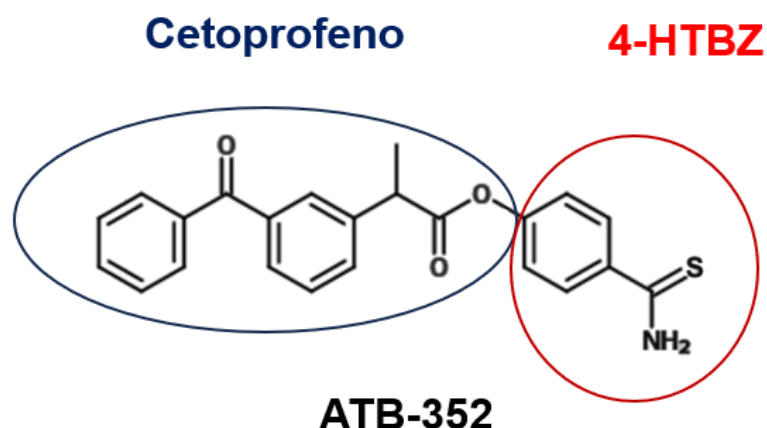
As enzimas envolvidas na síntese endógena do  $H_2S$  estão distribuídas na periferia e SNC, sendo que a CBS se encontra mais expressa no SNC (cerebelo, córtex e tronco cerebral), enquanto a CSE é expressa na periferia em órgãos e tecidos, como vasos (aorta, artéria mesentérica, veia porta), pulmões, pâncreas, estômago, fígado e rim (POWELL; DILLON; MATSON, 2018). A 3MST é também encontrada em

órgãos periféricos e em testículos (TOMITA; NAGAHARA; ITO, 2016). Em regiões do encéfalo (hipocampo e cerebelo) de roedores, a expressão de CBS e 3MST mostra-se mais elevada em relação à periferia (LI; HSU; MOORE, 2009).

O H<sub>2</sub>S pode ser disponibilizado ao organismo de maneira exógena através do emprego de doadores de H<sub>2</sub>S. Estes doadores podem ser entregues a diferentes locais e em concentrações apropriadas para produzir efeito terapêutico (LI et al., 2022b). Em geral, os doadores de H<sub>2</sub>S se classificam em compostos orgânicos contendo enxofre e compostos inorgânicos. Ainda, podem ser classificados quanto a velocidade de liberação no sistema biológico, classificando-se em doadores de liberação rápida, como NaHS, de liberação lenta, como GYY4137 e os compostos híbridos (MARTELLI et al., 2023).

Os compostos H<sub>2</sub>S híbridos associados com moléculas AINES, que ainda não possuem um mecanismo de liberação bem definido, compreendem principalmente moléculas do grupo das ditiononas (propanoato de 1,2-ditiole-3-tionas 4-carbamotioilpenil 2-(6-metoxinaftaleno-2-il); AINE-DTTs), que libera H<sub>2</sub>S por hidrólise (CORVINO et al., 2021; SEVERINO et al., 2018; ZHENG et al., 2015). Elas são consideradas moléculas de fácil síntese, pois formam conjugados com AINES, como por exemplo, o ácido 3-(3-benzoilfenil) propiônico (híbrido H<sub>2</sub>S + cetoprofeno, ATB-352) e, mais recentemente, foram acoplados aos anti-inflamatórios esteroides (CORVINO et al., 2021; GEMICI et al., 2015; GUGLIANDOLO et al., 2018; WALLACE et al., 2010).

A molécula ATB-352 consiste no acoplamento da molécula referência cetoprofeno com uma porção doadora de H<sub>2</sub>S, 4-hidroxitiobenzamida (Figura 3). Este acoplamento ocorre via ligação covalente entre as 2 moléculas (BANNENBERG; VIEIRA, 2009). O tratamento com ATB-352 revelou efeito analgésico superior ao cetoprofeno, além de promover gastroproteção, em modelo de dor pós-operatória (COSTA et al., 2020). Já em modelo de periodontite induzida por LPS em ratos, o novo doador híbrido de H<sub>2</sub>S, ATB-352 (cetoprofeno + porção doadora H<sub>2</sub>S) atenuou a infiltração de neutrófilos, mastócitos e da reabsorção óssea e, também, exibiu efeito gastroprotetor comparado ao cetoprofeno (GUGLIANDOLO et al., 2018). O efeito protetor sobre o sistema gastrointestinal também foi evidenciado em modelo de polifarmácia, no qual o cetoprofeno foi administrado juntamente com aspirina e não provocou danos à mucosa do trato gastrointestinal, ao contrário do cetoprofeno (GŁOWACKA et al., 2021)



**Figura 3.** Estrutura química do doador híbrido de H<sub>2</sub>S, ATB-352. Adaptado de Wen e cols, 2023.

No contexto das moléculas híbridas, estudos prévios já revelaram eficácia e segurança em modelos de dor neuropática (DI CESARE MANNELLI et al., 2017), dor inflamatória como artrite e sinovite (EKUNDI-VALENTIM et al., 2010, 2013a) e, também, na condução do prurido agudo e crônico, uma modalidade de resposta sensitiva, que assim como a dor confere um caráter protetor ao indivíduo (COAVOY-SÁNCHEZ et al., 2016; RODRIGUES et al., 2017).

Recentemente, um estudo clínico revelou que a molécula híbrida ATB-346 exibe eficácia analgésica e segurança GI superiores ao da molécula AINE (naproxeno) referência no alívio da dor em pacientes com osteoartrite (WALLACE et al, 2015). Paralelamente, outro estudo de segurança GI de fase 2B multicêntrico para o ATB-346 foi realizado em 244 voluntários saudáveis, validando os estudos pré-clínicos, e confirmando a segurança GI do ATB-346 e H<sub>2</sub>S (taxa de ulceração: ATB-346 2,5% vs. 42,1% do naproxeno) em 2 semanas de tratamento (WALLACE et al., 2020).

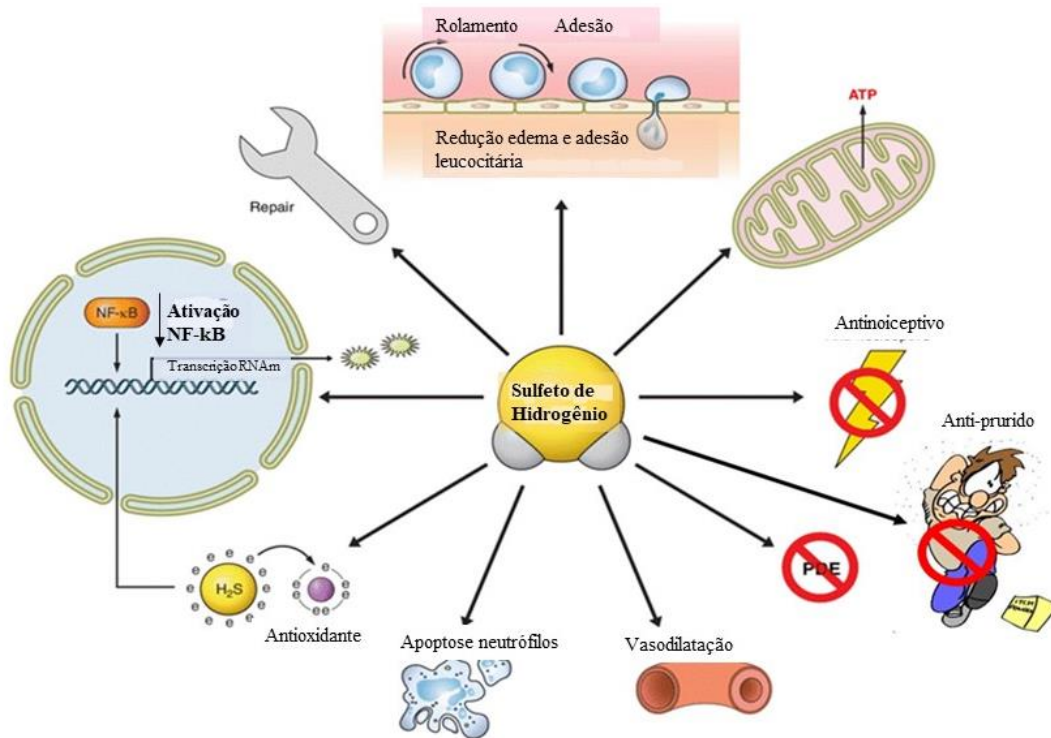
Apesar das evidências pré-clínicas e clínicas em diversas patologias inflamatórias associadas ou não a um componente sensitivo, a eficácia e segurança dos AINEs híbridos doadores de H<sub>2</sub>S (ATB-352 e ATB-346) têm sido negligenciadas no estudo da dor orofacial. Vale ressaltar que, segundo estudo prévio do nosso grupo, o tratamento com doses equimolares do ATB-346 e naproxeno, evocou efeito analgésico, anti-inflamatório e redução da perda óssea semelhante ao naproxeno na

periodontite induzida por ligadura em ratos, mas com maior vantagem sobre o AINE na prevenção da formação de úlceras gástricas (HERRERA et al., 2015a).

Em termos mecanísticos da ação antinociceptiva do H<sub>2</sub>S, as evidências mostram que este efeito pode ser mediado via canais de potássio sensíveis a ATP (K<sub>ATP</sub>) ou via sistema opioidérgico (CUNHA et al., 2008a; DISTRUTTI et al., 2009, 2010, Porta et al., 2021). O efeito anti-inflamatório promovido pelo H<sub>2</sub>S parece ser mediado pela redução da expressão de E-selectina, P-selectina (ICAM-1 e VCAM-1), do estresse oxidativo, inibição da expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias (ex.: IL-1 $\beta$ ), ciclo-oxigenase-2 (COX-2), menor atividade do NF- $\kappa$ B e aumento da síntese de IL-10 e da atividade antioxidante (ESECHIE et al., 2009; KIMURA, 2014; LEE et al., 2009; SIDHAPURIWALA; NG; BHATIA, 2009; WHITEMAN et al., 2010; ZANARDO et al., [s.d.]). Estudo recente de nosso grupo também mostrou que o efeito antinociceptivo causado pela molécula híbrida ATB-352 em modelo de dor pós-operatória envolveu a participação do sistema endocanabinoide, pela modulação o receptor CB1 (COSTA et al, 2020). Além disso, o antinocieptivo do H<sub>2</sub>S também está associado à modulação do receptor canabinoide CB2 em modelo de dor neuropática (BAI et al., 2023).

Ekundim-Valentim e colaboradores (2010) revelaram que, em ratos com sinovite tratados com doadores de H<sub>2</sub>S espontâneo e lento, a expressão e concentração de IL-1 $\beta$ , assim como a atividade da caspase-1 foi reduzida. Tal mecanismo foi também observado em microambiente (pele) com inflamação crônica (psoríase), sugerindo um papel modulador para o H<sub>2</sub>S na ativação do eixo NF- $\kappa$ B- caspase-1/IL-1 $\beta$ , e também na estimulação das defesas antioxidantes (RODRIGUES et al., 2017b). Em consonância, em modelo de peritonite, (Castelblanco e cols. (2018) mostraram que o efeito anti-inflamatório do H<sub>2</sub>S está relacionado com inibição do inflamassoma NLRP3 e caspase-1, além de redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias.





**Figura 4:** Mecanismos de ação do efeito protetor do H<sub>2</sub>S. Adaptada: Chan e Wallace, 2013.

Vale destacar que as células não neuronais ou gliais, como a micróglia, astrócitos, oligodentrócitos e células satélites regulam a transmissão nociceptiva no SNC e periférico (CHIANG et al, 2011, JI et al, 2016) via ativação de receptores canabinoides, participam da modulação na síntese reduzida de citocinas pró-inflamatórias, capazes de regular negativamente as vias da MAPK-p38 e NF-κB (WANG, 2019). Interessantemente, Kida et al (2014) demonstraram que a ativação da astroglia e micróglia, bem como a redução da produção de IL-1β em modelo de dor neuropática foi reduzida por inalação dos animais com H<sub>2</sub>S.

### 1.3 INTERLEUCINA-1β, CÉLULAS NÃO NEURONAIS E VIA CASPASE-1

A hiperexcitabilidade das terminações nervosas nociceptivas constituem o início das mudanças modulatórias centrais, incluindo alterações nas células gliais, como mudanças morfológicas (hipertrofia, hiperplasia e alterações na expressão de moléculas de superfície) (JI; CHAMESSIAN; ZHANG, (2016). As células satélites presentes no gânglio trigêmeo participam da sensibilização trigeminal no sistema nervoso periférico, frente a descargas neurais espontâneas, que liberam o ATP

(CHIANG et al., 2011; HOSSAIN et al., 2017). Este ao interagir com os receptores purinérgicos nas células satélites, leva ao aumento de  $Ca^{+2}$  intracelular, efluxo de  $K^{+}$  e excitabilidade neural (CHEN; LI; HUANG, 2012; JI; CHAMESSIAN; ZHANG, [s.d.]; WANG et al., 2022). Paralelamente, a síntese e liberação de citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e neuropeptídeos dos terminais aferentes primários podem ativar a micróglia no núcleo trigeminal (CALVO et al, 2012; Ji et al, 2013; ROMERO-SANDOVAL e SWEITZER, 2015). No SNC, ocorre a formação de sinapses tetrapartidas, que consiste na comunicação direta entre astrócito, célula microglial e terminais neuronais pré e pós-sinápticas. A liberação de IL-1 $\beta$  nesse local potencializa o desencadeamento e manutenção do processo doloroso e inflamatório. Chen e cols. (2014) mostraram que a infusão de mediadores inflamatórios induziu inflamação na duramater, associada ao aumento da expressão de caspase-1 em fibras C no gânglio do trigêmeo.

Os astrócitos, por sua vez, podem ser ativados por mediadores liberados da micróglia e, também, podem ser auto-ativados por mediadores astrocíticos, como a metaloproteinase de matriz (MMP-2) que, subsequentemente, fosforila quinases (JNK e ERK), levando a gênese de mediadores inflamatórios (CHIANG et al., 2011; KIYOMOTO et al., 2015). A astroglia também se comunica com neurônios, participando da regulação parácrina, que leva à liberação de ATP, glutamato e quimiocinas (JI; CHAMESSIAN; ZHANG,2016). Neste processo, as células gliais ainda podem regular a ativação microglial por meio da liberação de ATP e quimiocinas. Em ambas situações, a comunicação glia-glia e neuro-glia foram observadas na sensibilização de nociceptores (DE LEO et al, 2006; REN e DUBNER, 2008, JI et al, 2016). Estudos *in vitro* têm sido desenvolvidos para avaliar as ações dos astrócitos na neuroinflamação. Glioma de células C6, uma linhagem de células semelhantes a astrócitos são uma das culturas celulares usadas para este fim (QUINCOZES-SANTOS et al., 2009).

Como visto anteriormente, a IL-1 $\beta$  contribui para a sensibilização nociceptiva, e isto ocorre por 2 maneiras. A primeira forma ocorre pela sensibilização direta das fibras nociceptivas periféricas responsáveis pela ativação da via da dor (BINSHTOK et al., 2008; CHEN et al., 2021). Já a segunda, pela estimulação da produção de outros mediadores algogênicos e pró-inflamatórios tanto no SNC, quanto no SNP, pela sensibilização de células neuronais e células gliais (CHEN et al., 2014, 2021; JI; CHAMESSIAN; ZHANG2016).

A ativação da família IL-1 $\beta$ , que inclui IL-18 e IL-33, é dependente de caspase-1 (YAZDI; GHORESCHI, 2016). Caspase-1 faz parte do grupo de caspases inflamatórias, sendo principalmente conhecida por levar à maturação de IL-1 $\beta$ . Ela é ativada pelo recrutamento de inflamassomas, que são plataformas de proteínas intracelulares (SUN; SCOTT, 2016; WINKLER; RÖSEN-WOLFF, 2015; ZHANG et al., 2022). A ativação da caspase-1 ocorre como um mecanismo de defesa do sistema imune do hospedeiro frente a um estímulo lesivo endógeno ou exógeno. Esta via é caracterizada pela liberação de citocinas inflamatórias e pela morte celular programada e local, conhecida como piroptose (MIAO; RAJAN; ADEREM, 2011; SOLLBERGER et al., 2014).

A caspase-1 consiste em um complexo macromolecular presente no citosol de células catalíticas, formado pela interação entre os domínios pirina-pirina e CARD-CARD da pró-caspase 1 e do inflamassoma. Na forma inativa, pro-caspase-1 possui 3 domínios: domínio de recrutamento de caspase (CARD) no domínio N-terminal, as subunidades catalíticas p20 (que consiste no sítio ativo) e p10. Quando ativado, este complexo se divide pela quebra das pontes de hidrogênio, induzida pela interação com o complexo inflamassoma. Esta interação é responsável pela autodimerização induzida por proximidade das unidades catalíticas (MIAO; RAJAN; ADEREM, 2011; SOLLBERGER et al., 2014; WINKLER; RÖSEN-WOLFF, 2015).

O primeiro sinal de ativação ocorre pelo estímulo de diferentes fatores, como os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) e os padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) (SUN; SCOTT, 2016). Substâncias e toxinas liberadas por bactérias, como o LPS, fazem parte de PAMPs, e substâncias liberadas endogenamente como o ATP e ácido úrico fazem parte do grupo de DAMPs. Estes padrões moleculares são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento padrão (PRRs), como os receptores da família *Toll-like* (TLRs) e *NOD-like* (NLRs), e medeiam o início da resposta imune inata (BROZ; MONACK, 2013; PLATNICH; MURUVE, 2019).

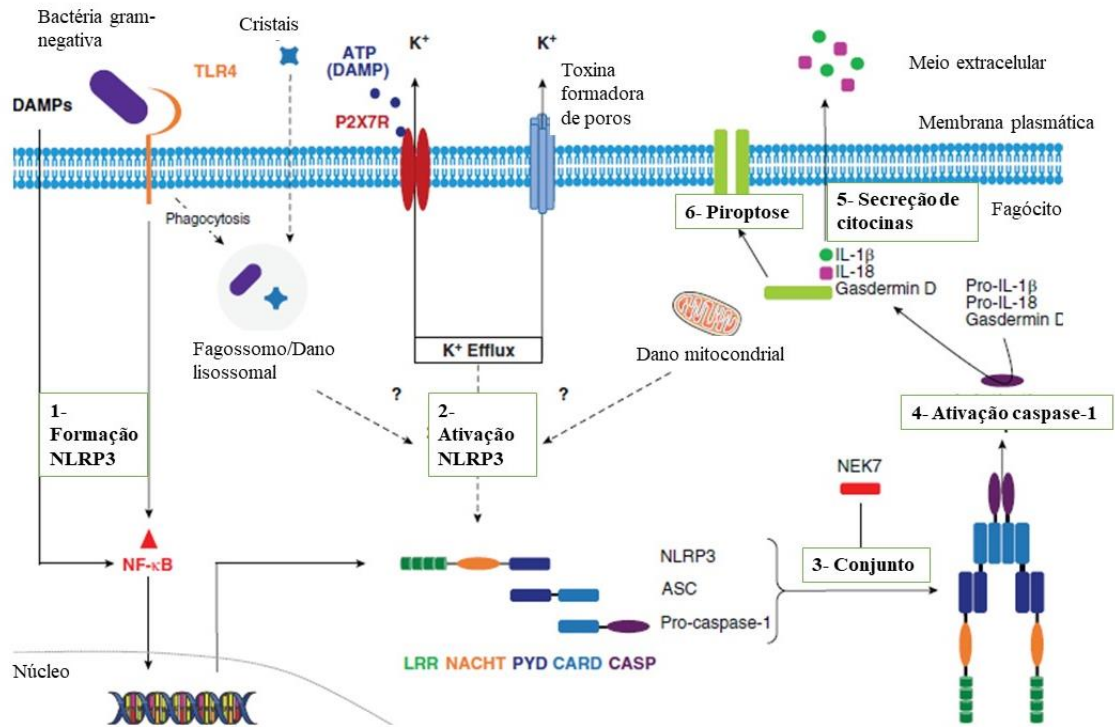
Os NLRs compõem um complexo multiprotéico chamado de inflamassomas. Eles possuem estrutura tripartite, pois apresentam domínio N-terminal, domínio de oligomerização ligado ao nucleotídeo (NOD) e domínio de repetição rico em leucina (LRR; (HUANG; XU; ZHOU, 2021; KELLEY et al., 2019; PLATNICH; MURUVE, 2019). O domínio N-terminal pode ser constituído de domínio CARD, sendo então

reconhecido como NLRC, ou por pirina, sendo chamado de NLRP (MIAO; RAJAN; ADEREM, 2011; SOLLBERGER et al., 2014).

A formação de inflamassoma é necessária para coordenar a ativação de caspase-1 (FRANCHI et al., 2009a). Há vários tipos de inflamassomas conhecidos que são ativados após estímulo (ex.: NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12, NLRC4, AIM2, IF116), mas dentre eles se destaca o NLRP3 (CHEN et al., 2021). Molecularmente, o inflamassoma NLRP3, que possui o domínio pirina, se liga ao domínio pirina de ASC (proteína adaptadora de apoptose similar a proteína contendo CARD). ASC, por sua vez, possui um domínio CARD que se liga ao domínio CARD da pró-caspase-1. Esta interação CARD-CARD provoca a autodimerização por proximidade desta caspase, separando as 2 subunidades 10 e 20 kDa (p10 e p20, respectivamente). A formação deste complexo constitui a forma ativa da caspase-1. Esta protease cliva as formas pro-IL-1 $\beta$  e pro-IL-18 para as suas formas ativas IL-1 $\beta$  e IL-18 (KELLEY et al., 2019; SOLLBERGER et al., 2014).

A ativação de caspase-1 também pode desencadear a morte programada do tipo piroptose. Este tipo de morte celular é caracterizado por ser dependente de caspase-1 e provoca efluxo de íons K<sup>+</sup>, responsável pelo desbalanço osmótico da membrana celular. Este desbalanço causa inchaço osmótico e consequente ruptura da membrana citoplasmática (FRANCHI et al., 2009b; KELLEY et al., 2019; LOVELESS; BLOOMQUIST; TENG, 2021). Esta ruptura da membrana citoplasmática é mediada por Gasdermina D. Caspase-1 ativa cliva Gasdermina D que induz a formação e poros na membrana plasmática, e assim desencadeia o processo lítico (MORETTI; BLANDER, 2021; RAO et al., 2022).

Além disso, a piroptose envolve a participação do sistema imune, com liberação de moléculas pró-inflamatórias, como as IL-1  $\beta$  e IL-18. Esta protease cliva as formas pro-IL-1  $\beta$  e pro-IL-18 para as suas formas ativas IL-1  $\beta$  e IL-18. IL-1  $\beta$  recruta células inflamatórias para o sítio lesado, já IL-18 ativa a produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), além de ativar células participantes do sistema imune adaptativo, como as células *natural killer* (NK; (FRANCHI et al., 2009b; SUN; SCOTT, 2016; WINKLER; RÖSENWOLFF, 2015).



**Figura 5:** Mecanismo de ativação da caspase-1 e NLRP3. Adaptado de Moretti e Blander, 2021.

#### 1.4 JUSTIFICATIVA DO PROJETO

A dor orofacial, incluindo-se a DTM, é uma condição altamente prevalente, que afeta 1/4 da população mundial (DE SIQUEIRA; VILELA; FLORINDO, 2015; MACFARLANE et al., 2002). A instalação e persistência de interferências oclusais, como de restaurações e próteses iatrogênicas, promovem danos aos componentes do sistema estomatognático que levam à sensibilização periférica e central, e consequente, dor orofacial (CAO et al, 2019, ABDALLA et al, 2023, JIVNANI et al., 2019).

A fim de mimetizar à sensibilidade aos mastigatórios e ATM promovida pelos procedimentos odontológicos iatrogênicos, modelos experimentais de trauma oclusal pela inserção de coroas metálicas tem sido utilizado (ABDALLA et al., 2019; ALAMIR et al., 2019; CAO, 2022). Porém, os estudos envolvendo a instalação de coroas em resina composta, material mais comum na clínica odontológica, ainda são escassos (ZENTHÖFER et al., 2013).

A abordagem farmacológica mais empregada no controle da dor orofacial consiste no uso de AINEs e analgésicos opioides (HALPERN; WILLIS, 2016; SHEPHARD; MACGREGOR; ZAKRZEWSKA, 2014). Entretanto, estes agentes nem sempre promovem analgesia satisfatória, além de promover efeitos indesejados, como o sangramento e ulceração gástrica e intestinal (GARCÍA-RAYADO; NAVARRO; LANAS, 2018; MARLICZ et al., 2014). Assim, a pesquisa e busca por alternativas terapêuticas com eficácia comparada e efeitos adversos reduzidos ainda se faz necessária.

Neste sentido, o papel protetor do transmissor gasoso endógeno, o H<sub>2</sub>S, para o controle de condições inflamatórias e dolorosas tem sido evidenciado. Achados do nosso grupo revelou que moléculas híbridas doadoras de H<sub>2</sub>S, acopladas ao AINE como cetoprofeno ou naproxeno (ATB-352 e ATB-346, respectivamente) exibem maior eficácia analgésica, anti-inflamatória e, também, maior citoproteção gástrica em modelos de sinovite, periodontite e dor pós-operatória (COSTA et al., 2020; EKUNDI-VALENTIM et al., 2013; HERRERA et al., 2015a). Entretanto, a eficácia e segurança gastroprotetora dos doadores híbridos de H<sub>2</sub>S ainda não tinha sido investigada na dor orofacial. Por isso, a investigação do papel protetor destes doadores na dor orofacial induzida por trauma se torna relevante.

## 2 OBJETIVOS

- i. desenvolver e padronizar um modelo de dor inflamatória orofacial resultante de trauma oclusal em ratos por meio de inserção de coroas dentárias em resina composta fotopolimerizável nos molares inferiores direitos, manualmente confeccionadas.
- ii. avaliar comparativamente a segurança e eficácia analgésica e anti-inflamatória do doador de H<sub>2</sub>S híbrido AINEs (ATB-352) em relação à molécula referência (cetoprofeno), de acordo com a dose resposta, na dor inflamatória orofacial induzida por trauma oclusal;
- iii. avaliar *in vivo* e *in vitro*, por meio de cultura de linhagem celular não neuronal; glioma C6, BV-2, neuronal, neuro-2a, o mecanismo envolvido nas ações analgésicas e anti-inflamatória da molécula ATB352, com ênfase no eixo caspase-1/IL-1 $\beta$ ;
- iv. determinar o mecanismo envolvido na segurança e proteção gastrointestinal frente a ATB-352.

## 6 CONCLUSÕES

Nossos achados indicam que a indução do trauma oclusal pela instalação de coroa de resina nos molares inferiores de ratos causou distúrbios no sistema estomatognático, recapitulando os sinais e sintomas relatados na dor miofascial e dano ao periodonto de suporte (perda óssea e redução do suporte periodontal). Adicionalmente, além de alterações na expressão de enzimas envolvidas na síntese H<sub>2</sub>S e marcadores de estresse oxidativo, a ativação de células não-neuronais (satélites) também participam processo de sensibilização avaliado neste modelo.

Por fim, tratamento com o ATB-352 (e a porção doadora de H<sub>2</sub>S, 4-HTBZ), em doses equimolares, promoveram efeitos anti-inflamatórios e anti-nociceptivos semelhantes, porém superiores aos promovidos pelo cetoprofeno. O ATB-352 também aumentou a síntese endógena de H<sub>2</sub>S no músculo masseter, bem como reestabeleceu a perda óssea observada em nosso modelo, prevenindo ainda o dano à mucosa gástrica. Mecanicamente, o efeito protetor do ATB-352 está associado à inibição do eixo caspase-1/IL-1 $\beta$ .



## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLA, H. B. et al. Metallic crown-induced occlusal trauma as a protocol to evaluate inflammatory response in temporomandibular joint and periodontal tissues of rats. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 4, p. 1905–1912, 10 abr. 2019.

ABDALLA, H. B. et al. Occlusal Trauma Induces Neuroimmune Crosstalk for a Pain State. **Journal of Dental Research**, v. 101, n. 3, p. 339–347, 1 mar. 2022.

ABE, K.; KIMURA, H. **The Possible Role of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Neuromodulator** *The Journal of Neuroscience*. [s.l: s.n.].

ABOUBAKR, E. M. et al. Protective effect of hydrogen sulfide against cold restraint stress-induced gastric mucosal injury in rats. **Archives of Pharmacal Research**, v. 36, n. 12, p. 1507–1515, 1 dez. 2013.

AHSAN, H. **3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic conditions**. **Human Immunology**, out. 2013.

ALAMIR, A. H. et al. Potential myogenous temporomandibular disorders following iatrogenic occlusal disturbance: A pilot study. **Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 20, n. 10, p. 1138–1140, 1 out. 2019.

ALFONSO-LOECHES, S. et al. Role of mitochondria ROS generation in ethanol-induced NLRP3 inflammasome activation and cell death in astroglial cells. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, 2014.

ALLAIRE, J. M. et al. The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. **Trends in Immunology**, v. 39, n. 9, p. 677–696, 2018.

ALMUKHTAR, R. M.; FABI, S. G. **The masseter muscle and its role in facial contouring, aging, and quality of life: A literature review**. **Plastic and Reconstructive Surgery** Lippincott Williams and Wilkins, , 1 jan. 2019.

AN, J. et al. The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

ANANTHAN, S.; BENOLIEL, R. Chronic orofacial pain. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 4, p. 575–588, 2020a.

ANANTHAN, S.; BENOLIEL, R. Chronic orofacial pain. **Journal of Neural Transmission**, v. 127, n. 4, p. 575–588, 4 abr. 2020b.

ASCENÇÃO, K. et al. Sequential Accumulation of ‘Driver’ Pathway Mutations Induces the Upregulation of Hydrogen-Sulfide-Producing Enzymes in Human Colonic Epithelial Cell Organoids. **Antioxidants**, v. 11, n. 9, 2022.

ATTENE-RAMOS, M. S. et al. DNA damage and toxicogenomic analyses of hydrogen sulfide in human intestinal epithelial FHs 74 Int cells. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 51, n. 4, p. 304–314, 2010.

AVIVI-ARBER, L.; SESSLE, B. J. **Jaw sensorimotor control in healthy adults and effects of ageing**. **Journal of Oral Rehabilitation** Blackwell Publishing Ltd, , 1 jan. 2018.

BAI, X. et al. Hydrogen Sulfide Interacting with Cannabinoid 2 Receptors during Sciatic Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain. **Antioxidants**, v. 12, n. 6, p. 1179, 30 maio 2023.

- BAKALARZ, D. et al. Novel Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S)-Releasing BW-HS-101 and Its Non-H<sub>2</sub>S Releasing Derivative in Modulation of Microscopic and Molecular Parameters of Gastric Mucosal Barrier. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 10, p. 5211, 14 maio 2021.
- BAKER, M. A. et al. Defining the mechanisms by which the reactive oxygen species by-product, 4-hydroxynonenal, affects human sperm cell function. **Biology of Reproduction**, v. 92, n. 4, 1 abr. 2015.
- BANNENBERG, G. L.; VIEIRA, H. L. A. **Therapeutic applications of the gaseous mediators carbon monoxide and hydrogen sulfide. Expert Opinion on Therapeutic Patents** Informa Healthcare, , 2009.
- BASIVIREDDY, J. et al. Indomethacin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress in villus enterocytes. **Biochemical Pharmacology**, v. 64, n. 2, p. 339–349, 2002.
- BECKER, J. et al. Immunoelectron microscopic localization of collagens type I, V, VI and of procollagen type III in human periodontal ligament and cementum. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 39, n. 1, p. 103–110, 1 jan. 1991.
- BENETTI, L. R. et al. Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo. **European Journal of Pharmacology**, v. 698, n. 1–3, p. 463–469, jan. 2013.
- BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020.
- BINSHTOK, A. M. et al. Nociceptors Are Interleukin-1 $\beta$  Sensors. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 52, p. 14062–14073, 2008.
- BJARNASON, I. et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Gastroenterology**, v. 154, n. 3, p. 500–514, 1 fev. 2018.
- BLACHIER, F. et al. Production of hydrogen sulfide by the intestinal microbiota and epithelial cells and consequences for the colonic and rectal mucosa. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 320, n. 2, p. G125–G135, 21 out. 2020.
- BLACKLER, R. W. et al. Hydrogen sulphide protects against NSAID-enteropathy through modulation of bile and the microbiota. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 4, p. 992–1004, fev. 2015.
- BOUCHERY, T.; HARRIS, N. **Neutrophil–macrophage cooperation and its impact on tissue repair. Immunology and Cell Biology** John Wiley and Sons Inc., , 1 mar. 2019.
- BRADLEY, P. P. et al. **Measurement of Cutaneous Inflammation: Estimation of Neutrophil Content with an Enzyme Marker.** [s.l: s.n.].
- BROZ, P.; MONACK, D. M. Newly described pattern recognition receptors team up against intracellular pathogens. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 8, p. 551–565, 2013.
- BURET, A. G. et al. Effects of Hydrogen Sulfide on the Microbiome: From Toxicity to Therapy. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 36, n. 4–6, p. 211–219, 2022.

- CAKMAK, F. et al. Physical properties of root cementum: Part 24. Root resorption of the first premolars after 4 weeks of occlusal trauma. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 145, n. 5, p. 617–625, 2014.
- CAMPOS, D. et al. Increased glutathione levels contribute to the beneficial effects of hydrogen sulfide and inducible nitric oxide inhibition in allergic lung inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 39, p. 57–62, 2016.
- CAO, X. et al. A Review of Hydrogen Sulfide Synthesis, Metabolism, and Measurement: Is Modulation of Hydrogen Sulfide a Novel Therapeutic for Cancer? **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 31, n. 1, p. 1–38, 2019.
- CAO, Y. et al. Experimental occlusal interference induces long-term masticatory muscle hyperalgesia in rats. **Pain**, v. 144, n. 3, p. 287–293, ago. 2009.
- CAO, Y. **Occlusal disharmony and chronic oro-facial pain: from clinical observation to animal study**. **Journal of Oral Rehabilitation** John Wiley and Sons Inc, , 1 fev. 2022.
- CARBONERO, F. et al. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. **Frontiers in Physiology**, v. 3, 2012.
- CARLBERG, I.; MANNERVIK, B. [59] Glutathione reductase. **Methods in Enzymology**, 1985.
- CAROCHO, M.; FERREIRA, I. C. F. R. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p. 15–25, 2013.
- CASTELBLANCO, M. et al. Hydrogen sulfide inhibits NLRP3 inflammasome activation and reduces cytokine production both in vitro and in a mouse model of inflammation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 7, p. 2546–2557, 2018a.
- CASTELBLANCO, M. et al. Hydrogen sulfide inhibits NLRP3 inflammasome activation and reduces cytokine production both in vitro and in a mouse model of inflammation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 7, p. 2546–2557, fev. 2018b.
- CATANZARO DANIELA AND RANCAN, S. A. N. D. O. G. A. N. D. D. S. A. N. D. B. P. A. N. D. G. M. C. A. N. D. C. M. A. N. D. C. I. A. N. D. R. E. A. N. D. C. L. A. N. D. M. M. *Boswellia serrata Preserves Intestinal Epithelial Barrier from Oxidative and Inflammatory Damage*. **PLOS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1–15, set. 2015.
- CHELAKKOT, C.; GHIM, J.; RYU, S. H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, n. 8, p. 1–9, 16 ago. 2018.
- CHEN, C.; SMITH, M. T. The NLRP3 inflammasome: role in the pathobiology of chronic pain. **Inflammopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 1589–1603, 27 ago. 2023.
- CHEN, L. et al. Chemical stimulation of the intracranial dura activates NALP3 inflammasome in trigeminal ganglia neurons. **Brain Research**, v. 1566, p. 1–11, 2014.
- CHEN, R. et al. The NLRP3 inflammasome: an emerging therapeutic target for chronic pain. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 84, 2021a.
- CHEN, R. et al. The NLRP3 inflammasome: an emerging therapeutic target for chronic pain. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 84, 2021b.

- CHEN, S. et al. Protective effect of hydrogen sulfide on TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ -induced injury of intestinal epithelial barrier function in Caco-2 monolayers. **Inflammation Research**, v. 64, n. 10, p. 789–797, 2015.
- CHEN, T.; TIAN, M.; HAN, Y. Hydrogen sulfide: A multi-tasking signal molecule in the regulation of oxidative stress responses. **Journal of Experimental Botany**, v. 71, n. 10, p. 2862–2869, 30 maio 2020.
- CHEN, Y. et al. Hydrogen Sulfide Attenuates LPS-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 6717212, 2018a.
- CHEN, Y. et al. Hydrogen Sulfide Attenuates LPS-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 6717212, 2018b.
- CHEN, Y. J. et al. Differential regulation of collagen, lysyl oxidase and MMP-2 in human periodontal ligament cells by low- and high-level mechanical stretching. **Journal of Periodontal Research**, v. 48, n. 4, p. 466–474, ago. 2013.
- CHEN, Y.; LI, G.; HUANG, L. Y. M. P2X7 receptors in satellite glial cells mediate high functional expression of P2X3 receptors in immature dorsal root ganglion neurons. **Molecular Pain**, v. 8, 7 fev. 2012.
- CHIANG, C.-Y. et al. Role of Glia in Orofacial Pain. **The Neuroscientist**, v. 17, n. 3, p. 303–320, 2011.
- CHICHORRO, J. G.; PORRECA, F.; SESSLE, B. Mechanisms of craniofacial pain. **Cephalalgia**, v. 37, n. 7, p. 613–626, 2017.
- CHRISTIDIS, N. et al. **Prevalence and treatment strategies regarding temporomandibular disorders in children and adolescents—A systematic review.** **Journal of Oral Rehabilitation** Blackwell Publishing Ltd, , 1 mar. 2019.
- COAVOY-SÁNCHEZ, S. A. et al. Hydrogen sulfide donors alleviate itch secondary to the activation of type-2 protease activated receptors (PAR-2) in mice. **Pharmacological Research**, v. 113, p. 686–694, 2016.
- COAVOY-SÁNCHEZ, S. A. et al. Beneficial Effects of Two Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S)-Releasing Derivatives of Dexamethasone with Antioxidant Activity on Atopic Dermatitis in Mice. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, 2023.
- COAVOY-SÁNCHEZ, S. A.; COSTA, S. K. P.; MUSCARÁ, M. N. Hydrogen sulfide and dermatological diseases. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 4, p. 857–865, 2020.
- CORVINO, A. et al. Trends in H<sub>2</sub>S-Donors Chemistry and Their Effects in Cardiovascular Diseases. **Antioxidants**, v. 10, n. 3, 2021.
- COSTA, S. K. P. F. et al. Enhanced analgesic effects and gastrointestinal safety of a novel, hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (atb-352): A role for endogenous cannabinoids. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 33, n. 14, p. 1003–1009, 10 nov. 2020.
- CUNHA, T. M. et al. Dual role of hydrogen sulfide in mechanical inflammatory hypernociception. v. 590, p. 127–135, 2008a.

CUNHA, T. M. et al. Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 83, n. 4, p. 824–832, 1 abr. 2008b.

D'ANGELO, M. et al. Differential Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in an In Vitro Model of Human Leaky Gut. **Cells**, v. 12, n. 5, p. 728, 24 fev. 2023.

DAVIS, A.; ROBSON, J. The dangers of NSAIDs: look both ways. **British Journal of General Practice**, v. 66, n. 645, p. 172–173, abr. 2016.

DE JONG, T. et al. **The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration.** **Journal of Periodontal Research** Blackwell Munksgaard, , 1 dez. 2017.

DE KANTER, R. J. A. M.; BATTISTUZZI, P. G. F. C. M.; TRUIN, G. J. Temporomandibular disorders: “occlusion” matters! **Pain Research and Management**, v. 2018, 2018.

DE LA LASTRA, C. A. et al. Intestinal toxicity of ketoprofen-trometamol vs its enantiomers in rat. Role of oxidative stress. **Inflammation Research**, v. 49, n. 11, p. 627–632, 2000.

DE LA TORRE CANALES, G. et al. Prevalence of psychosocial impairment in temporomandibular disorder patients: A systematic review. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 45, n. 11, p. 881–889, 1 nov. 2018.

DE MELO JÚNIOR, P. C. et al. Prevalence of TMD and level of chronic pain in a group of Brazilian adolescents. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0205874-, 8 fev. 2019.

DE ROSSI, S. S. Orofacial Pain: A Primer. **Dental Clinics of North America**, v. 57, n. 3, p. 383–392, 2013.

DE SIQUEIRA, S. R. D. T.; VILELA, T. T.; FLORINDO, A. A. Prevalence of headache and orofacial pain in adults and elders in a Brazilian community: an epidemiological study. **Gerodontology**, v. 32, n. 2, p. 123–131, 2015.

DENADAI-SOUZA, A. et al. Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint. **European Journal of Pain**, v. 13, n. 8, p. 812–819, set. 2009.

DI CESARE MANNELLI, L. et al. Effects of natural and synthetic isothiocyanate-based H<sub>2</sub>S-releasers against chemotherapy-induced neuropathic pain: Role of Kv7 potassium channels. **Neuropharmacology**, v. 121, p. 49–59, 2017.

DIEF, A. E. et al. Hydrogen sulfide releasing naproxen offers better anti-inflammatory and chondroprotective effect relative to naproxen in a rat model of zymosan induced arthritis. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 19, n. 8, p. 1537–46, abr. 2015.

DILEK, N. et al. Hydrogen sulfide: An endogenous regulator of the immune system. **Pharmacological Research**, v. 161, p. 105119, nov. 2020.

DING, Y.; YU, Z.; ZHANG, C. Diallyl trisulfide protects against concanavalin A-induced acute liver injury in mice by inhibiting inflammation, oxidative stress and apoptosis. **Life Sciences**, v. 278, p. 119631, 2021.

DISTRUTTI, E. et al. 5-Amino-2-hydroxybenzoic Acid 4-(5-Thioxo-5H-[1,2]dithiol-3yl)-phenyl Ester (ATB-429), a Hydrogen Sulfide-Releasing Derivative of Mesalamine, Exerts

- Antinociceptive Effects in a Model of Postinflammatory Hypersensitivity. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 319, n. 1, p. 447–458, 2006.
- DISTRUTTI, E. et al. Evidence That Hydrogen Sulfide Exerts Antinociceptive Effects in the Gastrointestinal Tract by Activating K ATP Channels. 2009.
- DISTRUTTI, E. et al. Hydrogen sulphide induces  $\mu$  opioid receptor-dependent analgesia in a rodent model of visceral pain. p. 1–16, 2010.
- DONATTI, A. F. et al. Role of hydrogen sulfide in the formalin-induced orofacial pain in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 738, p. 49–56, 2014.
- DOYLE, T. M. et al. Activation of Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 in the Spinal Cord Produces Mechanohypersensitivity Through the Activation of Inflammasome and IL-1 $\beta$  Pathway. **The Journal of Pain**, v. 20, n. 8, p. 956–964, ago. 2019.
- DUBIN, A. E.; PATAPOUTIAN, A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3760–3772, 2010.
- DUBININA, E. E.; DADALI, V. A. **Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions. Biochemistry (Moscow)**Maik Nauka Publishing / Springer SBM, , 2010.
- DUPONT, A. et al. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. **Gut Microbes**, v. 5, n. 6, p. 761–765, 2 nov. 2014.
- DURHAM, J. et al. Healthcare Cost and Impact of Persistent Orofacial Pain: The DEEP Study Cohort. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 10, p. 1147–1154, 2016.
- EARLEY, A. M.; GRAVES, C. L.; SHIAU, C. E. Critical Role for a Subset of Intestinal Macrophages in Shaping Gut Microbiota in Adult Zebrafish. **Cell Reports**, v. 25, n. 2, p. 424–436, out. 2018.
- EBERHARDT, M. et al. H<sub>2</sub>S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. **Nature Communications**, v. 5, 15 jul. 2014.
- EKUNDI-VALENTIM, E. et al. Differing effects of exogenous and endogenous hydrogen sulphide in carrageenan-induced knee joint synovitis in the rat. **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 7, p. 1463–1474, 2010.
- EKUNDI-VALENTIM, E. et al. A comparative study on the anti-inflammatory effects of single oral doses of naproxen and its hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)-releasing derivative ATB-346 in rats with carrageenan-induced synovitis. **Medical Gas Research**, v. 3, n. 1, p. 24, 2013a.
- EKUNDI-VALENTIM, E. et al. A comparative study on the anti-inflammatory effects of single oral doses of naproxen and its hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)-releasing derivative ATB-346 in rats with carrageenan-induced synovitis. **Medical Gas Research**, v. 3, n. 1, p. 24, 2013b.
- ELSHAER, D.; BEGUN, J. The role of barrier function, autophagy, and cytokines in maintaining intestinal homeostasis. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 61, p. 51–59, 2017.
- ESECHIE, A. et al. Beneficial effect of a hydrogen sulphide donor ( sodium sulphide ) in an ovine model of burn- and smoke-induced acute lung injury. n. May, p. 1442–1453, 2009.

FAN, J.; CATON, J. G. **Occlusal trauma and excessive occlusal forces: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations.** *Journal of periodontology*NLM (Medline), , 1 jun. 2018.

FARRUGIA, G.; SZURSZEWSKI, J. H. Carbon Monoxide, Hydrogen Sulfide, and Nitric Oxide as Signaling Molecules in the Gastrointestinal Tract. *Gastroenterology*, v. 147, n. 2, p. 303–313, ago. 2014.

FENG, X. et al. Hydrogen Sulfide Increases Excitability through Suppression of Sustained Potassium Channel Currents of Rat Trigeminal Ganglion Neurons. *Molecular Pain*, v. 9, p. 1744-8069-9–4, 2013.

FILIPOVIC, M. R. et al. **Chemical Biology of H2S Signaling through Persulfidation.** *Chemical Reviews*American Chemical Society, , 14 fev. 2018.

FIORUCCI, S. et al. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalamine (ATB-429) in a mouse model of colitis. *British Journal of Pharmacology*, v. 150, n. 8, p. 996–1002, abr. 2007.

FLOHÉ, L.; GÜNZLER, W. A. [12] Assays of Glutathione Peroxidase. *Methods in Enzymology*, 1984.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H.; RINNA, A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 30, n. 1–2, p. 1–12, fev. 2009.

FOSSATI, P.; PRENCIPE, L.; BERTI, G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clinical Chemistry*, 1980.

FRANCHI, L. et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nature Immunology*, v. 10, n. 3, p. 241–247, 2009a.

FRANCHI, L. et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nature Immunology*, v. 10, n. 3, p. 241–247, 2009b.

FUKUI, H. Leaky Gut and Gut-Liver Axis in Liver Cirrhosis: Clinical Studies Update. *Gut and Liver*, v. 15, n. 5, p. 666–676, 15 set. 2021.

GAMBETA, E.; CHICHORRO, J. G.; ZAMPONI, G. W. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain*, v. 16, p. 174480692090189, 26 jan. 2020.

GAO, Y. et al. L-Cysteine Alleviates Myenteric Neuron Injury Induced by Intestinal Ischemia/Reperfusion via Inhibiting the Macrophage NLRP3-IL-1 $\beta$  Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, 8 jun. 2022.

GARATTINI, E. G. et al. Propargylglycine decreases neuro-immune interaction inducing pain response in temporomandibular joint inflammation model. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, v. 93, p. 90–101, 1 dez. 2019.

GARCÍA-KRAUSS, A. et al. Dehydroascorbic Acid Promotes Cell Death in Neurons Under Oxidative Stress: a Protective Role for Astrocytes. *Molecular Neurobiology*, v. 53, n. 9, p. 5847–5863, 26 nov. 2016.

- GARCÍA-RAYADO, G.; NAVARRO, M.; LANAS, A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 10, p. 1031–1043, 3 out. 2018.
- GAUER, R. L.; SEMIDEY, M. J. **Diagnosis and Treatment of Temporomandibular Disorders**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.aafp.org/afp.>.
- GEȔOTEK, A.; SKRZYDLEWSKA, E. Biological effect of protein modifications by lipid peroxidation products. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 221, p. 46–52, 2019.
- GEMICI, B. et al. H<sub>2</sub>S-releasing drugs: Anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. **Nitric Oxide**, v. 46, p. 25–31, 2015.
- GIERYŃSKA, M. et al. Integrity of the Intestinal Barrier: The Involvement of Epithelial Cells and Microbiota—A Mutual Relationship. **Animals**, v. 12, n. 2, 2022.
- GŁOWACKA, U. et al. Microbiome Profile and Molecular Pathways Alterations in Gastrointestinal Tract by Hydrogen Sulfide-Releasing Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (ATB-352): Insight into Possible Safer Polypharmacy. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 36, n. 4–6, p. 189–210, 7 mar. 2021.
- GRONDIN, J. A. et al. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 4 set. 2020.
- GUGLIANDOLO, E. et al. Anti-inflammatory effect of ATB-352, a H<sub>2</sub>S –releasing ketoprofen derivative, on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. **Pharmacological Research**, v. 132, p. 220–231, 2018.
- GUSTAFSSON, J. K.; JOHANSSON, M. E. V. The role of goblet cells and mucus in intestinal homeostasis. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 19, n. 12, p. 785–803, 12 dez. 2022.
- HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **Journal of Biological Chemistry**, 1974.
- HÄGGMAN-HENRIKSON, B. et al. Pharmacological treatment of oro-facial pain – health technology assessment including a systematic review with network meta-analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 44, n. 10, p. 800–826, 2017.
- HÄGGMAN-HENRIKSON, B. et al. Increasing gender differences in the prevalence and chronification of orofacial pain in the population. **PAIN**, v. 161, n. 8, 2020.
- HALPERN, L.; WILLIS, P. Orofacial Pain: Pharmacologic Paradigms for Therapeutic Intervention. **Dental Clinics of North America**, v. 60, n. 2, p. 381–405, 2016.
- HAM, M.; KAUNITZ, J. D. Gastroduodenal mucosal defense. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 24, n. 6, p. 665–673, nov. 2008.
- HAMDEH, S.; MICIC, D.; HANAUER, S. Review article: drug-induced small bowel injury. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 54, n. 11–12, p. 1370–1388, 20 dez. 2021.
- HENDEL, S. K. et al. Tuft Cells and Their Role in Intestinal Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.
- HENN, A. The suitability of BV2 cells as alternative model system for primary microglia cultures or for animal experiments examining brain inflammation. **ALTEX**, p. 83–94, 2009.



HERNÁNDEZ-NUÑO DE LA ROSA, M. F. et al. Masticatory Myofascial Pain Disorders. **Dental Clinics of North America**, v. 67, n. 1, p. 1–11, jan. 2023.

HERRERA, B. S. et al. The H<sub>2</sub>S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. **Medical Gas Research**, v. 5, n. 1, p. 4, 2015a.

HERRERA, B. S. et al. The H<sub>2</sub>S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. **Medical Gas Research**, v. 5, n. 1, 27 fev. 2015b.

HIRANO, Y. et al. Neutralization of osteopontin attenuates neutrophil migration in sepsis-induced acute lung injury. **Critical Care**, v. 19, n. 1, 26 fev. 2015.

HOSOKI, R.; MATSUKI, N.; KIMURA, H. The Possible Role of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Smooth Muscle Relaxant in Synergy with Nitric Oxide. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 237, n. 3, p. 527–531, 1997.

HOSSAIN, M. et al. Neuron–Glia Crosstalk and Neuropathic Pain: Involvement in the Modulation of Motor Activity in the Orofacial Region. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, p. 2051, 26 set. 2017.

HUANG CALEB WEIHAO AND MOORE, P. K. H<sub>2</sub>S Synthesizing Enzymes: Biochemistry and Molecular Aspects. Em: MOORE PHILIP K. AND WHITEMAN, M. (Ed.). **Chemistry, Biochemistry and Pharmacology of Hydrogen Sulfide**. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 3–25.

HUANG, S. et al. Wogonoside alleviates colitis by improving intestinal epithelial barrier function via the MLCK/pMLC2 pathway. **Phytomedicine**, v. 68, p. 153179, 2020.

HUANG, Y.; XU, W.; ZHOU, R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, n. 9, p. 2114–2127, 28 set. 2021.

HWANG, Y. et al. Applicability of the masseter muscle as a nutritional biomarker. **Medicine (United States)**, v. 99, n. 6, 2020.

IANTOMASI, T. et al. **Oxidative Stress and Inflammation in Osteoporosis: Molecular Mechanisms Involved and the Relationship with microRNAs**. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI, , 1 fev. 2023.

IJSSENNAGGER, N. et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 32, p. 10038–10043, 11 ago. 2015.

ILIE, N. et al. Academy of Dental Materials guidance—Resin composites: Part I—Mechanical properties. **Dental Materials**, v. 33, n. 8, p. 880–894, 1 ago. 2017.

IWATA, K. et al. Physiological Mechanisms Of Neuropathic Pain: The Orofacial Region. Em: [s.l: s.n.]. p. 227–250.

JACOBS, T.; SAWAENGKIT, P. National Institute of Dental and Craniofacial Research efficacy trials of bionator Class II treatment: a review. **The Angle orthodontist**, v. 72, n. 6, p. 571–575, 2002.

JESSRI, M. et al. Central mechanisms of pain in orofacial pain patients: Implications for management. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 49, n. 6, p. 476–483, 2 jul. 2020.

JI, R.-R. et al. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. **Anesthesiology**, v. 129, n. 2, p. 343–366, 1 ago. 2018.

JI, R.-R.; CHAMESSIAN, A.; ZHANG, Y.-Q. **Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.science.org>>.

JIANG, N. et al. Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. **Frontiers of Oral Biology**, v. 18, p. 1–8, 2015.

JIN, S. S. et al. Mechanical force modulates periodontal ligament stem cell characteristics during bone remodelling via TRPV4. **Cell Proliferation**, v. 53, n. 10, 1 out. 2020.

JIN, Y.; BLIKSLAGER, A. T. The Regulation of Intestinal Mucosal Barrier by Myosin Light Chain Kinase/Rho Kinases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, 2020.

JIVNANI, H. M. et al. A Study to Determine the Prevalence of Temporomandibular Disorders in a Young Adult Population and its Association with Psychological and Functional Occlusal Parameters. **Journal of Prosthodontics**, v. 28, n. 1, p. e445–e449, 2019.

JO, E.-K. et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 13, n. 2, p. 148–159, 2016.

JOHANSSON, M. E. V.; HANSSON, G. C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 10, p. 639–649, 2016.

JUENGSOMJIT, R. et al. Polarized Microscopic Analysis of Picrosirius Red Stained Salivary Gland Pathologies: An Observational Study. **European Journal of Dentistry**, v. 16, n. 04, p. 930–937, 17 out. 2022.

JULIUS, D. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, n. September, p. 203–210, 2001.

KAKU, M. et al. Mechanical Loading Stimulates Expression of Collagen Cross-Linking Associated Enzymes in Periodontal Ligament. **Journal of Cellular Physiology**, v. 231, n. 4, p. 926–933, 1 abr. 2016.

KELLEY, N. et al. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 13, 2019.

KIMURA, H. Physiological function of hydrogen sulfide and beyond. **Nitric Oxide**, v. 31, p. S11, 2013.

KIMURA, H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. **NITRIC OXIDE**, p. 1–7, 2014.

KIYOMOTO, M. et al. P38 Phosphorylation in Medullary Microglia Mediates Ectopic Orofacial Inflammatory Pain in Rats. **Molecular Pain**, v. 11, p. s12990- 015- 0053- y, 2015.

KOLACZKOWSKA, E.; KUBES, P. **Neutrophil recruitment and function in health and inflammation**. **Nature Reviews Immunology**, mar. 2013.

KONG, J. et al. Effect of toll-like receptor 4 on synovial injury of temporomandibular joint in rats caused by occlusal interference. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, 2016.

KUMAR, M.; SANDHIR, R. Hydrogen sulfide suppresses homocysteine-induced glial activation and inflammatory response. **Nitric Oxide**, v. 90, p. 15–28, 2019.

- KUMAR, S. et al. Regulation of mRNAs for Three Enzymes in the Glial Cell Model C6 Cell Line. **Journal of Neurochemistry**, v. 43, n. 5, p. 1455–1463, 1984.
- KUO, P. J. et al. Ameliorative effect of hesperidin on ligation-induced periodontitis in rats. **Journal of Periodontology**, v. 90, n. 3, p. 271–280, 1 mar. 2019.
- KURASHIMA, Y.; GOTO, Y.; KIYONO, H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. **European Journal of Immunology**, v. 43, n. 12, p. 3108–3115, dez. 2013.
- LANAS, A.; SOPEÑA, F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Lower Gastrointestinal Complications. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 38, n. 2, p. 333–352, jun. 2009.
- LAVIGNE, G. J.; SESSLE, B. J. The Neurobiology of Orofacial Pain and Sleep and Their Interactions. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 10, p. 1109–1116, 6 maio 2016a.
- LAVIGNE, G. J.; SESSLE, B. J. The Neurobiology of Orofacial Pain and Sleep and Their Interactions. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 10, p. 1109–1116, 6 maio 2016b.
- LE BELL, Y. et al. Subjective reactions to intervention with artificial interferences in subjects with and without a history of temporomandibular disorders. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 64, n. 1, p. 59–63, 1 fev. 2006.
- LEE, H. M. D. et al. Inhibition of cyclooxygenase 2 expression by diallyl sulfide on joint inflammation induced by urate crystal and IL-1 b. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 17, n. 1, p. 91–99, 2009.
- LEI, Y. et al. Redox regulation of inflammation: Old elements, a new story. **Medicinal Research Reviews**, v. 35, n. 2, p. 306–340, 1 mar. 2015.
- LEPAGE, K. T. et al. On the Use of Neuro-2a Neuroblastoma Cells Versus Intact Neurons in Primary Culture for Neurotoxicity Studies. **Critical Reviews™ in Neurobiology**, v. 17, n. 1, p. 27–50, 2005.
- LI, J. et al. The electromyographic activity of masseter and anterior temporalis during orofacial symptoms induced by experimental occlusal highspot. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 35, n. 2, p. 79–87, 2008.
- LI, J. et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction by inhibiting the vicious cycle of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 37, n. 8, 2019.
- LI, L.; HSU, A.; MOORE, P. K. Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation — a tale of three gases! **Pharmacology & Therapeutics**, v. 123, n. 3, p. 386–400, 2009.
- LI, W. et al. Research progress of targeting NLRP3 inflammasome in peripheral nerve injury and pain. **International Immunopharmacology**, v. 110, p. 109026, set. 2022a.
- LI, X. et al. Hydrogen Sulfide and Its Donors: Keys to Unlock the Chains of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 20, p. 12202, 13 out. 2022b.
- LIAO, P.-C. et al. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate-mediated signal transduction in the regulation of NLRP3 protein expression and caspase-1-mediated interleukin-1 $\beta$  secretion. **Inflammation Research**, v. 62, n. 1, p. 89–96, 2013.

- LIBIAD, M. et al. Hydrogen sulfide perturbs mitochondrial bioenergetics and triggers metabolic reprogramming in colon cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 294, n. 32, p. 12077–12090, 9 ago. 2019.
- LIN, Z. et al. Hydrogen sulfide attenuates oxidative stress-induced NLRP3 inflammasome activation via S-sulhydrating c-Jun at Cys269 in macrophages. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1864, n. 9, p. 2890–2900, set. 2018.
- LINDEN, D. R. Hydrogen Sulfide Signaling in the Gastrointestinal Tract. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 20, n. 5, p. 818–830, 10 fev. 2014.
- LOPEZ-ESCALERA, S.; WELLEJUS, A. Evaluation of Caco-2 and human intestinal epithelial cells as in vitro models of colonic and small intestinal integrity. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 31, p. 101314, 2022.
- LOUREIRO, S. O. et al. Dual action of chronic ethanol treatment on LPS-induced response in C6 glioma cells. **Journal of Neuroimmunology**, v. 249, n. 1, p. 8–15, 2012.
- LOVELESS, R.; BLOOMQUIST, R.; TENG, Y. Pyroptosis at the forefront of anticancer immunity. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 40, n. 1, p. 264, 24 dez. 2021.
- ŁOWICKA, E.; BEŁTOWSKI, J. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) - the third gas of interest for pharmacologists. **Pharmacological reports : PR**, v. 59, n. 1, p. 4–24, 2007.
- LU, S. C. Glutathione synthesis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1830, n. 5, p. 3143–3153, maio 2013.
- MACFARLANE, T. V et al. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 30, n. 1, p. 52–60, 2002.
- MAHMUD, T. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation. **Arthritis & Rheumatism**, v. 39, n. 12, p. 1998–2003, 1 dez. 1996.
- MAHOMOODALLY, M. F.; DÉsirÉ A.-L., D.; ROSETTE M. A.-L., E. Catalase. Em: **Antioxidants Effects in Health**. [s.l.] Elsevier, 2022. p. 81–90.
- MAJEED, M. H. et al. Trigeminal Neuralgia: A Clinical Review for the General Physician. **Cureus**, 18 dez. 2018.
- MANFREDINI, D. et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: A systematic review of axis I epidemiologic findings. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 112, n. 4, p. 453–462, 2011.
- MARANTOS, C. et al. Inhibition of the lipopolysaccharide-induced stimulation of the members of the MAPK family in human monocytes/macrophages by 4-hydroxynonenal, a product of oxidized omega-6 fatty acids. **American Journal of Pathology**, v. 173, n. 4, p. 1057–1066, 2008.
- MARLICZ, W. et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Proton Pump Inhibitors, and Gastrointestinal Injury: Contrasting Interactions in the Stomach and Small Intestine. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 12, p. 1699–1709, 2014.
- MARTELLI, A. et al. Hydrogen sulfide and sulfaceutic or sulfanutraceutic agents: Classification, differences and relevance in preclinical and clinical studies. **Pharmacological Research**, v. 196, p. 106947, out. 2023.

- MARTENS, E. C.; NEUMANN, M.; DESAI, M. S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 8, p. 457–470, 14 ago. 2018.
- MARTINEZ-CUTILLAS, M. et al. Potential role of the gaseous mediator hydrogen sulphide (H<sub>2</sub>S) in inhibition of human colonic contractility. **Pharmacological Research**, v. 93, p. 52–63, 2015.
- MATSUKA, Y. et al. The role of chemical transmitters in neuron-glia interaction and pain in sensory ganglion. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 108, p. 393–399, 2020a.
- MATSUKA, Y. et al. The role of chemical transmitters in neuron-glia interaction and pain in sensory ganglion. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 108, p. 393–399, 2020b.
- MEISSNER, F.; MOLAWI, K.; ZYCHLINSKY, A. Superoxide dismutase 1 regulates caspase-1 and endotoxic shock. **Nature Immunology**, v. 9, n. 8, p. 866–872, 2008.
- MELO, I. S. F. et al. 4-Methylbenzenecarbothioamide, a hydrogen sulfide donor, inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  and CXCL1 production and exhibits activity in models of pain and inflammation. **European Journal of Pharmacology**, v. 856, p. 172404, 2019.
- MENDES, J. A. et al. Hydrogen sulfide inhibits apoptosis and protects the bronchial epithelium in an allergic inflammation mice model. **International Immunopharmacology**, v. 73, p. 435–441, 2019.
- MIAO, E. A.; RAJAN, J. V.; ADEREM, A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. **Immunological Reviews**, v. 243, n. 1, p. 206–214, 2011.
- MIAO, X. et al. Upregulation of Cystathionine- $\beta$ -Synthetase Expression Contributes to Inflammatory Pain in Rat Temporomandibular Joint. **Molecular Pain**, v. 10, p. 1744-8069-10–9, 2014.
- MILLIGAN, E. D.; WATKINS, L. R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 1, p. 23–36, 2009.
- MIYAMOTO, R. et al. Contribution of cysteine aminotransferase and mercaptopyruvate sulfurtransferase to hydrogen sulfide production in peripheral neurons. **Journal of Neurochemistry**, v. 130, n. 1, p. 29–40, 2014.
- MONTINARO, F. et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs as treatment of joint and muscle pain in temporomandibular disorders: A systematic review. **CRANIO®**, p. 1–10, [s.d.].
- MORETTI, J.; BLANDER, J. M. Increasing complexity of NLRP3 inflammasome regulation. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 109, n. 3, p. 561–571, 2021.
- MOTTA, J.-P. et al. Hydrogen Sulfide Protects from Colitis and Restores Intestinal Microbiota Biofilm and Mucus Production. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 5, p. 1006–1017, 1 maio 2015.
- MOU, Y.-J. et al. Cystathionine  $\beta$ -Synthase Suppresses NLRP3 Inflammasome Activation *via* Redox Regulation in Microglia. **Antioxidants & Redox Signaling**, 5 set. 2023.
- MOWAT, A. M.; AGACE, W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 10, p. 667–685, 19 out. 2014.

NAKATSU, S. et al. Occlusal trauma accelerates attachment loss at the onset of experimental periodontitis in rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 49, n. 3, p. 314–322, 2014.

NDREPEPA, G. **Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease**. **Clinica Chimica Acta** Elsevier B.V., , 1 jun. 2019.

NIETO, A. I. et al. Mechanisms Involved in the Attenuation of Intestinal Toxicity Induced by (S)-(+)-Ketoprofen in Re-Fed Rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 47, n. 4, p. 905–913, 2002.

NISHIO, N. et al. Reactive oxygen species enhance excitatory synaptic transmission in rat spinal dorsal horn neurons by activating TRPA1 and TRPV1 channels. **Neuroscience**, v. 247, p. 201–212, 5 set. 2013.

ODENWALD, M. A.; TURNER, J. R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 1, p. 9–21, 2017.

OKESON, J. P.; DE LEEUW, R. Differential Diagnosis of Temporomandibular Disorders and Other Orofacial Pain Disorders. **Dental Clinics**, v. 55, n. 1, p. 105–120, 1 jan. 2011.

OKUMURA, R.; TAKEDA, K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 49, n. 5, p. e338–e338, 2017.

OLAS, B. Chapter Six - Hydrogen Sulfide as a “Double-Faced” Compound: One with Pro- and Antioxidant Effect. Em: MAKOWSKI, G. S. (Ed.). *Advances in Clinical Chemistry*. [s.l.] Elsevier, 2017. v. 78p. 187–196.

OSAWA, T. **Development and application of oxidative stress biomarkers**. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry** Japan Society for Bioscience Biotechnology and Agrochemistry, , 2018.

OSSIPOV, M. H.; DUSSOR, G. O.; PORRECA, F. Central modulation of pain. **Journal of Clinical Investigation**, v. 120, n. 11, p. 3779–3787, 1 nov. 2010.

PÁLINKÁS, Z. et al. Interactions of hydrogen sulfide with myeloperoxidase. **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 6, p. 1516–1532, 2015.

PAN, H. et al. Effects of sodium hydrosulfide on intestinal mucosal injury in a rat model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. **Life Sciences**, v. 93, n. 1, p. 24–29, 2013.

PATTANAPRATEEP, O. et al. Evaluation of rational nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastro-protective agents use; association rule data mining using outpatient prescription patterns. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 17, n. 1, p. 96, 4 dez. 2017.

PAUL, B. D.; SNYDER, S. H. **Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease**. **Biochemical Pharmacology** Elsevier Inc., , 1 mar. 2018.

PECK, C. C. Biomechanics of occlusion – implications for oral rehabilitation. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 43, n. 3, p. 205–214, 2016.

PÉREZ-TORRES, I. et al. **Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders**. **Molecules** MDPI AG, , 1 jun. 2020.

PETERSON, L. W.; ARTIS, D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 3, p. 141–153, 2014.

- PFEIFFER, Z. A. et al. Nucleotide receptor signaling in murine macrophages is linked to reactive oxygen species generation. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 42, n. 10, p. 1506–1516, 2007.
- PHILLIPS, C. M. et al. Upregulation of Cystathionine- $\beta$ -Synthase in Colonic Epithelia Reprograms Metabolism and Promotes Carcinogenesis. **Cancer Research**, v. 77, n. 21, p. 5741–5754, 1 nov. 2017.
- PLATNICH, J. M.; MURUVE, D. A. NOD-like receptors and inflammasomes: A review of their canonical and non-canonical signaling pathways. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 670, p. 4–14, 2019.
- POGATZKI-ZAHN, E. M.; SEGELCKE, D.; SCHUG, S. A. Postoperative pain—from mechanisms to treatment. **PAIN Reports**, v. 2, n. 2, 2017.
- POWELL, C. R.; DILLON, K. M.; MATSON, J. B. A review of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donors: Chemistry and potential therapeutic applications. **Biochemical Pharmacology**, v. 149, p. 110–123, 2018.
- PREDMORE, B. L.; LEFER, D. J.; GOJON, G. **Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine. Antioxidants and Redox Signaling**, 1 jul. 2012.
- PRYOR, W. A. et al. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 291, n. 3, p. R491–R511, 2006.
- QI, D. et al. Upregulation of the Purinergic Receptor Subtype P2X<sub>3</sub> in the Trigeminal Ganglion Is Involved in Orofacial Pain Induced by Occlusal Interference in Rats. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 30, n. 1, p. 51–60, jan. 2016.
- QIN, M. et al. Hydrogen sulfide protects against DSS-induced colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 137, p. 99–109, 2019.
- QUINCOZES-SANTOS, A. et al. The Janus Face of Resveratrol in Astroglial Cells. **Neurotoxicity Research**, v. 16, n. 1, p. 30–41, 2009.
- RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, set. 2020.
- RAO, Z. et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. **Theranostics**, v. 12, n. 9, p. 4310–4329, 2022.
- REN, K.; DUBNER, R. The Role Of Trigeminal Interpolaris-Caudalis Transition Zone In Persistent Orofacial Pain. Em: KOBAYASHI, M. et al. (Eds.). **Translating Mechanisms Orofacial Neurological Disorder**. International Review of Neurobiology. [s.l.] Academic Press, 2011. v. 97p. 207–225.
- RODRIGUES, L. et al. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 255–266, 2017a.
- RODRIGUES, L. et al. Protective effects of exogenous and endogenous hydrogen sulfide in mast cell-mediated pruritus and cutaneous acute inflammation in mice. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 255–266, 1 jan. 2017b.

ROMERO-REYES, M.; KLASSER, G.; AKERMAN, S. An Update on Temporomandibular Disorders (TMDs) and Headache. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 15 ago. 2023.

RUIVO, M. A. et al. Prevalence of pain at the head, face and neck and its association with quality of life in general population of Piracicaba city, Sao Paulo: an epidemiological study. **Revista Dor**, v. 16, n. 1, p. 15–21, jan. 2015.

SAFARI, Z.; GÉRARD, P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 8, p. 1541–1558, 25 abr. 2019.

SANTOS, B. M. et al. The therapeutic potential of cystathionine gamma-lyase in temporomandibular inflammation-induced orofacial hypernociception. **Physiology & Behavior**, v. 188, p. 128–133, 2018.

SATO, T. et al. Long-term Expansion of Epithelial Organoids From Human Colon, Adenoma, Adenocarcinoma, and Barrett's Epithelium. **Gastroenterology**, v. 141, n. 5, p. 1762–1772, 2011.

SCHIFFMAN, E. et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network\* and Orofacial Pain Special Interest Group†. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 28, n. 1, p. 6–27, jan. 2014.

SESSLE, B. J. Acute and Chronic Craniofacial Pain: Brainstem Mechanisms of Nociceptive Transmission and Neuroplasticity, and Their Clinical Correlates. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 11, n. 1, p. 57–91, 1 jan. 2000.

SESSLE, B. J. Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. Em: KOBAYASHI, M. et al. (Eds.). **Translating Mechanisms Orofacial Neurological Disorder**. International Review of Neurobiology. [s.l.] Academic Press, 2011. v. 97p. 179–206.

SESSLE, B. J. Chronic Orofacial Pain: Models, Mechanisms, and Genetic and Related Environmental Influences. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, 2021a.

SESSLE, B. J. Chronic Orofacial Pain: Models, Mechanisms, and Genetic and Related Environmental Influences. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, 2021b.

SEVERINO, B. et al. 1,2,4-Thiadiazolidin-3,5-diones as novel hydrogen sulfide donors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 1677–1686, 2018.

SHAKOURI, S. K. et al. Serum inflammatory and oxidative stress biomarkers levels are associated with pain intensity, pressure pain threshold and quality of life in myofascial pain syndrome. **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2020.

SHANG, S. et al. The Beta-Hydroxybutyrate Suppresses the Migration of Glioma Cells by Inhibition of NLRP3 Inflammasome. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 38, n. 8, p. 1479–1489, 2018.

SHEN, R. et al. Punicalin Ameliorates Cell Pyroptosis Induced by LPS/ATP Through Suppression of ROS/NLRP3 Pathway. **Journal of Inflammation Research**, v. Volume 14, p. 711–718, mar. 2021.



- SHEPHARD, M. K.; MACGREGOR, E. A.; ZAKRZEWSKA, J. M. Orofacial Pain: A Guide for the Headache Physician. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 54, n. 1, p. 22–39, jan. 2014.
- SHETTY, A. et al. Epidemiology of orofacial pain: A retrospective study. **Journal of Advanced Clinical and Research Insights**, v. 2, p. 12–15, 2015.
- SHIBUYA, N. et al. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. **Nature Communications**, v. 4, n. 1, p. 1366, 2013.
- SHIBUYA, N. et al. **Original Research Communication 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase Produces Hydrogen Sulfide and Bound Sulfane Sulfur in the Brain.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <www.liebertpub.com>.
- SHUEB, S. S. et al. What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life? **Journal of Dentistry**, v. 43, n. 10, p. 1203–1210, out. 2015.
- SIDHAPURIWALA, J. N.; NG, S. W.; BHATIA, M. Effects of hydrogen sulfide on inflammation in caerulein-induced acute pancreatitis. v. 10, p. 1–10, 2009.
- SIES, H.; JONES, D. P. **Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents.** **Nature Reviews Molecular Cell Biology** Nature Research, , 1 jul. 2020.
- SIGTHORSSON, G. et al. COX-1 and 2, intestinal integrity, and pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in mice. **Gastroenterology**, v. 122, n. 7, p. 1913–1923, 2002.
- SILVA, P. G. DE B. et al. Tumor necrosis factor alpha mediates orofacial discomfort in an occlusal dental interference model in rats: The role of trigeminal ganglion inflammation. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 49, n. 2, p. 169–176, 1 fev. 2020.
- SINGH, S. B.; LIN, H. C. Hydrogen Sulfide in Physiology and Diseases of the Digestive Tract. **Microorganisms**, v. 3, n. 4, p. 866–889, 2015.
- SODERHOLM, A. T.; PEDICORD, V. A. Intestinal epithelial cells: at the interface of the microbiota and mucosal immunity. **Immunology**, v. 158, n. 4, p. 267–280, 2019.
- SOLLBERGER, G. et al. Caspase-1: The inflammasome and beyond. **Innate Immunity**, v. 20, n. 2, p. 115–125, 2014.
- SPERBER, A. D. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. **Gastroenterology**, v. 160, n. 1, p. 99–114.e3, jan. 2021.
- STUMMER, N. et al. Hydrogen Sulfide Metabolizing Enzymes in the Intestinal Mucosa in Pediatric and Adult Inflammatory Bowel Disease. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, 2022.
- SUN, Q.; SCOTT, M. J. Caspase-1 as a multifunctional inflammatory mediator: noncytokine maturation roles. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 100, n. 5, p. 961–967, 2016.
- SUN, S. et al. Association of occlusal interference-induced masseter muscle hyperalgesia and P2X3 receptors in the trigeminal subnucleus caudalis and midbrain periaqueductal gray. **NeuroReport**, v. 27, n. 4, p. 277–283, 2016.
- SUN, Z. et al. VX765 Attenuates Pyroptosis and HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B Pathways to Improve Functional Outcomes in TBI Mice. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–21, 15 abr. 2020.

SURYAWANSHI, A.; BEHERA, N. Dental composite resin: a review of major mechanical properties, measurements and its influencing factors. **Materialwissenschaft und Werkstofftechnik**, v. 53, n. 5, p. 617–635, 1 maio 2022.

SUZUKI, T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 70, n. 4, p. 631–659, 2013.

SWANSON, K. V.; DENG, M.; TING, J. P.-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 8, p. 477–489, 29 ago. 2019.

TABASSUM, R.; JEONG, N. Y. Potential for therapeutic use of hydrogen sulfide in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. **International Journal of Medical Sciences**, v. 16, n. 10, p. 1386–1396, 2019.

TAI, F. W. D.; MCALINDON, M. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 2, p. 131–134, 2021.

TAKAYA, T. et al. Cytological kinetics of periodontal ligament in an experimental occlusal trauma model. **International Journal of Medical Sciences**, v. 12, n. 7, p. 544–551, 23 jun. 2015.

TAKIISHI, T.; FENERO, C. I. M.; CÂMARA, N. O. S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. **Tissue Barriers**, v. 5, n. 4, p. e1373208, 2 out. 2017.

TANG, Y.-S. et al. Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway. **Inflammation Research**, v. 68, n. 9, p. 727–738, 2019.

TEIXEIRA-SANTOS, L.; ALBINO-TEIXEIRA, A.; PINHO, D. Neuroinflammation, oxidative stress and their interplay in neuropathic pain: Focus on specialized pro-resolving mediators and NADPH oxidase inhibitors as potential therapeutic strategies. **Pharmacological Research**, v. 162, 1 dez. 2020.

TELEANU, D. M. et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 11, p. 5938, 25 maio 2022.

The Glossary of Prosthodontic Terms. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 117, n. 5, p. C1-e105, maio 2017.

THOO, L.; NOTI, M.; KREBS, P. Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war. **Cell Death & Disease**, v. 10, n. 11, p. 849, 2019.

TOMITA, M.; NAGAHARA, N.; ITO, T. Expression of 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase in the Mouse. **Molecules**, v. 21, n. 12, 2016.

TURCO, L. et al. Caco-2/TC7 cell line characterization for intestinal absorption: How reliable is this in vitro model for the prediction of the oral dose fraction absorbed in human? **Toxicology in Vitro**, v. 25, n. 1, p. 13–20, 2011.

UKEDA, H. et al. Inactivation of Cu, Zn-superoxide dismutase by intermediates of Maillard reaction and glycolytic pathway and some sugars. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, 1997.

- UTZERI, E.; USAI, P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 22, p. 3954, 2017.
- VAN DINGENEN, J. et al. The H<sub>2</sub>S-Releasing Naproxen Derivative ATB-346 and the Slow-Release H<sub>2</sub>S Donor GYY4137 Reduce Intestinal Inflammation and Restore Transit in Postoperative Ileus. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 2019.
- VEAL ELIZABETH AND JACKSON, T. AND L. H. Role/s of 'Antioxidant' Enzymes in Ageing. Em: HARRIS J. ROBIN AND KOROLCHUK, V. I. (Ed.). **Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part I Biomedical Science**. Singapore: Springer Singapore, 2018. p. 425–450.
- WALLACE, J. L. et al. Gastrointestinal Safety and Anti-Inflammatory Effects of a Hydrogen Sulfide–Releasing Diclofenac Derivative in the Rat. **Gastroenterology**, v. 132, n. 1, p. 261–271, 2007.
- WALLACE, J. L. et al. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of naproxen (ATB-346). **British Journal of Pharmacology**, v. 159, n. 6, p. 1236–1246, 2010.
- WALLACE, J. L. et al. Proton Pump Inhibitors Exacerbate NSAID-Induced Small Intestinal Injury by Inducing Dysbiosis. **Gastroenterology**, v. 141, n. 4, p. 1314- 1322.e5, 1 out. 2011.
- WALLACE, J. L. et al. A proof-of-concept, Phase 2 clinical trial of the gastrointestinal safety of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 4, p. 769–777, 2020.
- WALLACE, J. L.; MOTTA, J.-P.; BURET, A. G. Hydrogen sulfide: an agent of stability at the microbiome-mucosa interface. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 314, n. 2, p. G143–G149, 2018.
- WALLACE, J. L.; WANG, R. **Hydrogen sulfide-based therapeutics: Exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter**. **Nature Reviews Drug Discovery** Nature Publishing Group, , 5 maio 2015.
- WALTON, T. R.; LAYTON, D. M. Mediotrusive Occlusal Contacts: Best Evidence Consensus Statement. **Journal of Prosthodontics**, v. 30, p. 43–51, 1 abr. 2021.
- WANG, F. et al. Interferon- $\gamma$  and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ; Synergize to Induce Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Up-Regulating Myosin Light Chain Kinase Expression. **The American Journal of Pathology**, v. 166, n. 2, p. 409–419, 1 fev. 2005.
- WANG, H. et al. Hydrogen Sulfide Plays an Important Role by Influencing NLRP3 inflammasome. **International Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 14, p. 2752–2760, 2020a.
- WANG, H. et al. Hydrogen Sulfide Plays an Important Role by Influencing NLRP3 inflammasome. **Int J Biol Sci**, v. 16, p. 2752–2760, 2020b.
- WANG, J. Glial endocannabinoid system in pain modulation. **International Journal of Neuroscience**, v. 129, n. 1, p. 94–100, 2019.
- WANG, R. Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter? **The FASEB Journal**, v. 16, n. 13, p. 1792–1798, 2002.
- WANG, R. et al. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, n. 1, p. 4–17, 14 jan. 2021.

- WANG, Y. et al. P2X7R/NLRP3 signaling pathway-mediated pyroptosis and neuroinflammation contributed to cognitive impairment in a mouse model of migraine. **The Journal of Headache and Pain**, v. 23, n. 1, p. 75, 2 dez. 2022.
- WANNAMAKER, W. et al. (S)-1-((S)-2-[[1-(4-Amino-3-chloro-phenyl)-methanoyl]-amino]-3,3-dimethyl-butanoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid ((2R,3S)-2-ethoxy-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-amide (VX-765), an Orally Available Selective Interleukin (IL)-Converting Enzyme/Caspase-1 Inhibitor, Exhibits Potent Anti-Inflammatory Activities by Inhibiting the Release of IL-1 $\beta$  and IL-18. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 321, n. 2, p. 509–516, maio 2007.
- WARWICK, C. A. et al. The complement cascade in the regulation of neuroinflammation, nociceptive sensitization, and pain. **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 3, p. 101085, set. 2021.
- WATANABE, T.; FUJIWARA, Y.; CHAN, F. K. L. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. **Journal of Gastroenterology**, v. 55, n. 5, p. 481–495, 2020.
- WHITEMAN, M. et al. The Effect of Hydrogen Sulfide Donors on Lipopolysaccharide-Induced Formation of Inflammatory Mediators in Macrophages. v. 12, n. 10, 2010.
- WILLIAMS, A. C. DE C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. **PAIN**, v. 157, n. 11, 2016.
- WINKLER, S.; RÖSEN-WOLFF, A. Caspase-1: an integral regulator of innate immunity. **Seminars in Immunopathology**, v. 37, n. 4, p. 419–427, 2015.
- WINTER, S. E. et al. Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella. **Nature**, v. 467, n. 7314, p. 426–429, 2010.
- WODA, A. Pain in the Trigeminal System: from Orofacial Nociception to Neural Network Modeling. **Journal of Dental Research**, v. 82, n. 10, p. 764–768, 12 out. 2003.
- WOLLER, S. A. et al. An overview of pathways encoding nociception. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 35 Suppl 107, n. 5, p. 40–46, 2017.
- WU, D. et al. Exogenous hydrogen sulfide mitigates LPS + ATP-induced inflammation by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and promoting autophagy in L02 cells. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 457, n. 1, p. 145–156, 2019.
- WU, D.; LIU, J. Occlusal interference induces oxidative stress and increases the expression of UCP3 in the masseter muscle: A rat model. **Archives of Oral Biology**, v. 102, p. 249–255, 2019.
- XIE, Q.; LI, X.; XU, X. **The difficult relationship between occlusal interferences and temporomandibular disorder - insights from animal and human experimental studies.** **Journal of Oral Rehabilitation**, abr. 2013.
- YANG, K.-L. et al. Hydrogen Sulfide Attenuates Neuroinflammation by Inhibiting the NLRP3/Caspase-1/GSDMD Pathway in Retina or Brain Neuron following Rat Ischemia/Reperfusion. **Brain Sciences**, v. 12, n. 9, p. 1245, 15 set. 2022a.
- YANG, R. et al. Pinocembrin Inhibits P2X4 Receptor–Mediated Pyroptosis in Hippocampus to Alleviate the Behaviours of Chronic Pain and Depression Comorbidity in Rats. **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 12, p. 7119–7133, 10 dez. 2022b.

- YAP, P.; GOH, K.-L. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Induced Dyspepsia. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 35, p. 5073–5081, 30 out. 2015.
- YAZDI, A. S.; GHORESCHI, K. The Interleukin-1 Family. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 941, p. 21–29, 2016.
- YU, Y. et al. The Anti-Inflammation and Anti-Nociception Effect of Ketoprofen in Rats Could Be Strengthened Through Co-Delivery of a H<sub>2</sub>S Donor, S-Propargyl-Cysteine. **Journal of Inflammation Research**, v. Volume 14, p. 5863–5875, nov. 2021.
- YUE, L.-M.; GAO, Y.-M.; HAN, B.-H. Evaluation on the effect of hydrogen sulfide on the NLRP3 signaling pathway and its involvement in the pathogenesis of atherosclerosis. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 1, p. 481–492, 2019.
- ZAHID, A. et al. Pharmacological Inhibitors of the NLRP3 Inflammasome. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 25 out. 2019.
- ZANARDO, R. C. O. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. [s.d.].
- ZANARDO, R. C. O. et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. **The FASEB Journal**, v. 20, n. 12, p. 2118–2120, 15 out. 2006.
- ZENTHÖFER, A. et al. Wear of metal-free resin composite crowns after three years in service. **Dental Materials Journal**, v. 32, n. 5, p. 787–792, 2013.
- ZHANG, H. et al. The Involvement of Caspases in Neuroinflammation and Neuronal Apoptosis in Chronic Pain and Potential Therapeutic Targets. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 3 maio 2022.
- ZHANG, H.-X. et al. H<sub>2</sub>S Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury by Reducing Oxidative/Nitrative Stress and Inflammation. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 40, n. 6, p. 1603–1612, 2016.
- ZHANG, J.-Y. Protective role of hydrogen-rich water on aspirin-induced gastric mucosal damage in rats. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 6, p. 1614, 2014.
- ZHANG, K.; HORNEF, M. W.; DUPONT, A. The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. **Cellular Microbiology**, v. 17, n. 11, p. 1561–1569, nov. 2015.
- ZHENG, D.; LIWINSKI, T.; ELINAV, E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. **Cell Discovery**, v. 6, n. 1, p. 36, 9 jun. 2020.
- ZHENG, Y. et al. Hydrogen sulfide prodrugs—a review. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 367–377, 2015.
- ZHOU, M. et al. Proton Pump Inhibitors and In-Hospital Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndrome Receiving Dual Antiplatelet Therapy. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 97, n. 4, p. 682–692, 2022.