FACULDADE SETE LAGOAS FACSETE

CARLA CRISTINA LINS DE OLIVEIRA

MICROBIOLOGIA DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS: REVISÃO DE LITERATURA

MACEIÓ/AL
2024

CARLA CRISTINA LINS DE OLIVEIRA

MICROBIOLOGIA DAS INFECÇÕES ENDODÔNTICAS: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao curso de Especialização *Lato Sensu* da FACSETE, como requisito para conclusão do Curso de Especialização em Endodontia.
Orientador: Prof. Mário Thelmo Ramos.

MACEIÓ/AL
2024

RESUMO

Parte do insucesso de um tratamento odontologico pode está relacionado a infecções ocasionadas pela presença de microoganismos, cujo os quais atuam de forma primária e secundária causando alterações apicais e pulpares, bem como complicações na cicatrização dos tecidos. Esses microorganismos se instalam na cavidade oral, se proliferam e permanecem nos sistemas de canais radiculares devido a necrose pulpar por lesões cariosas, restaurações mal realizadas e traumas nos dentes. A endodontia desempenha papel fundamental no controle e prevenção das complicações causadas por essas infecções, tornando essencial o conhecimento sobre os agentes envolvidos e suas nuances para garantir um bom resultado ao paciente.

Portanto, o propósito deste estudo foi fornecer uma revisão dos aspectos fundamentais relacionados ao processo de infecções endodônticas, incluindo a microbiologia, tipos de infecção e suas vias de contaminação do sistema de canais radiculares e os principais microrganismos implicados, seus mecanismos de agressão e as repercussões para o paciente. As informações para o trabalho foram obtidas através de bases de dados como Pubmed, Scielo, Lilacs e Google Scholar.

Palavras-chaves: Micro organismos. Endodontia. Infecções.

ABSTRACT

Part of the failure of dental treatment may be related to infections caused by the presence of microorganisms, which act primarily and secondarily, causing apical and pulpal alterations, as well as complications in tissue healing. These microorganisms settle in the oral cavity, proliferate and remain in the root canal systems due to pulp necrosis due to carious lesions, poorly performed restorations and trauma to the teeth. Endodontics plays a fundamental role in the control and prevention of complications caused by these infections, making knowledge about the agents involved and their nuances essential to ensure a good outcome for the patient.

Therefore, the purpose of this study was to provide a review of the fundamental aspects related to the process of endodontic infections, including microbiology, types of infection and their routes of contamination of the root canal system and the main microorganisms involved, their mechanisms of aggression and the repercussions for the patient. The information for the work was obtained through databases such as Pubmed, Scielo, Lilacs and Google Scholar.

Keywords: Microorganisms. Endodontics. Infections.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....06

2 METODOLOGIA.....08

3 REVISÃO DE LITERATURA.....08

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....16

REFERÊNCIAS.....17

1. INTRODUÇÃO

Entre os agentes etiológicos das patologias pulpares e periapicais estão as bactérias, esses microorganismos são mediadores de processos infecciosos e inflamatórios que se proliferam e acarretam prejuísos ao hospedeiro (Kirkevang et al., 2007) podendo se tornar uma fonte contínua de injuria aos tecidos (Alves 2004). À medida que a infecção progride, as bactérias e seus subprodutos se multiplicam, atingem todo o sistema de canais radiculares, resultando na formação de uma lesão periapical (Love et al., 2002).

Embora a cavidade oral seja lar de uma ampla e complexa comunidade bacteriana, o tecido pulpar geralmente é resguardado contra infecções devido à presença de tecidos mineralizados coronários, como o esmalte e a dentina, e radiculares, representados pela dentina e pelo cemento. A compreensão dos fatores bacterianos responsáveis pela patogênese das lesões perirradiculares é crucial para a compreensão do processo patológico, além de auxiliar na definição de estratégias terapêuticas apropriadas (SIQUEIRA; RÔÇAS, 2007). Portanto, a finalidade do tratamento endodôntico é eliminar esses micro-organismos e seus produtos que provocam tais respostas inflamatórias e infecciosas periapicais garantindo assim um melhor desempenho dos tratamentos odontológicos.

A infecção primária endodôntica é multimicrobiana, contendo micro-organismos aeróbios e anaeróbios, Gram-positivos e Gram-negativos. Esta infecção é originada por uma vasta variedade de bactérias que se instalam no tecido pulpar necrosado, e a depender do tempo de duração da infecção pode haver mudanças da microbiota envolvida (Siqueira et al., 2010).

As infecções endodônticas podem ser categorizadas como primárias ou secundárias e persistentes. As infecções primárias, como o próprio termo já diz, é a infecção inicial, resultante da fixação de bactérias no sistema de canais radiculares após a degeneração do tecido pulpar. Já a infecção secundária é aquela ocasionada por microorganismos diferentes dos encontrados na primeira infecção, sendo esses intoduzido no sistema de canais radiculares durante ou após o tratamento endodontico (Siqueira Jr. e Roças 2008), sendo os agentes na sua maioria composto por bactérias (Brauner e Conrads, 1995), porém há relatos da possibilidade da participação de vírus e fungos nessas situações (Silva

et al., 2000; Siqueira Jr. Et al, 2000) enquanto as infecções persistentes são geralmente ocasionadas pela persistencia dos agentes presentas na infecção primaria e secundária.

O tratamento endodôntico é crucial em para eliminar as fontes de infeção. Esse tratamento abrange desde a remoção de tecido cariado á restaurações extensas, até a eliminação de bactérias através da irrigação e instrumentação dos canais radiculares e administração de medicamentos intracanal. Em algumas situações o canal radicular é preenchido hermeticamente com materiais obturadores, seguido pela execução do procedimento restaurador (Mohamed et al., 2017).

Para além das medidas locais de combate à infecção, em certas situações, pode ser necessário o uso de medicamentos sistêmicos. Sendo esses resguardados apenas para algumas circunstâncias clínicas, como na prevenção da endocardite bacteriana durante o tratamento endodôntico, ou em combinação com o debridamento mecânico e procedimentos de drenagem em casos agudos, quando as infecções periapicais agudas exibirem sinais e sintomas de propagação do processo infeccioso, como febre, mal-estar, celulite ou trismo, os antibióticos devem ser utilizados (Abbott et al., 1990; Souza-Filho & Andrade, 2006).

Após a finalização do tratamento endodôntico, pode ser necessária uma reintervenção (Eliyas et al., 2014). Isso se deve pela persistencia da infecção ou inflamação mesmo após o termino do tratamento e até mesmo devido a uma reinfecção, sendo essas causadas por possiveis falhas nas tecnicas empregadas como má desinfecção dos sistemas de canais radiculares durante o tratamento endodôntico ou até mesmo na obturação incompleta do canal radicular onde espaços na região apical são deixandos, bem como a falta de um selamento coronário adequado. Isso pode favorecer a permanência de restos necróticos e proliferação bactérias no sistema de canais radiculares (Peciuliene et al., 2006; Estrela et al., 2008). Sendo o dominio sobre os mecanismos da infecção desses canais um fator indispensável para que se obtenha a cura após o tratamento endodontico.

2. METODOLOGIA

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão de literatura**.** As buscas de referências foram feitas acessando-se as bases de dados Bireme, SciELO, LILACS, PubMed, Periódicos CAPES, incluindo-se, portanto, publicações nos idiomas português, espanhol e inglês.
Assim como, pesquisas complementares em livros-texto, monografias, dissertações, teses e trabalhos disponíveis online.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INFECÇÕES ENDODÔNTICAS E SUA MICROBIOLOGIA

De acordo com a localização da infecção, as infecções endodônticas podem ser categorizadas em infecções primárias, secundárias e persistentes. As infecções endodônticas primárias se distinguem por terem uma infecção multimicrobiana, com predomínio de bactérias anaeróbias gran-negativas. Esta forma inicial de infecção é evidente em dentes que não passaram por tratamento endodôntico, manifestando-se em necroses pulpares com ou sem rarefação periapical (Alves et al., 2012). No início da infecção endodôntica, as bactérias anaeróbias facultativas dos gêneros Staphylococcus, Streptococcus e Lactobacillus se infiltram no tecido dentinário e cerca de uma semana depois, aproximadamente 50% da microbiota é formada por anaeróbios obrigatórios (Passos, S.M., 2014).

Já nas infecções secundárias, é mais frequente encontrar espécies que não fazem parte da microbiota oral, como Pseudomonas aeruginosa, Escheria Coli, Stapylococcus aureus e Enterococcus faecalis, que são introduzidas no canal durante o tratamento odontológico. A ruptura da cadeia asséptica causada por isolamento absoluto inadequado, instrumentos contaminados, dentes deixados abertos para drenagem, cárie persistente, fratura ou perda do material restaurador são elementos que contribuem para essa condição de contaminação. Enquanto as infecções persistentes ou refratárias são provocadas por microrganismos que sobraram de infecções primárias ou

secundárias, que resistiram aos processos de desinfecção intracanais (LACERDA, M. F. L. S et al., 2016).

Geralmente, a microbiota associada à infecção persistente é composta por um número reduzido de espécies ou apenas uma espécie. Bactérias gram-positivas anaeróbias, tais como Streptococcus sp., Parvimona micra, Actinomyces spp., Pseudoramibacter alactolyticus, Lactobacillus spp., Olsenella uli, Enterococcus. Faecalis são a maioria. Eventualmente, podem surgir neste tipo de infecção bactérias gram-negativas como Fusobacterium nuclei, Prevotella sp. e Campylobacter rectus. Para além das bactérias, os fungos, especialmente a Candida albicans, também podem ser encontrados na infecção persistente, devido à sua habilidade de se adaptar a microambientes desfavoráveis (Nacif e Alves, 2010).

3.2 VIAS DE CONTAMINAÇÃO

Diferentemente da cavidade oral, a polpa e os tecidos da região periapical são regiões do hospedeiro que, em condições normais, são estéreis. A presença de microrganismos nesses tecidos está sempre associada à presença de doenças.

Dentre as principais vias de contaminação estão a exposição de túbulos dentinários, exposição direta do tecido pulpar, lesão de endopério e a anacorética. Os túbulos dentinários são as principais entradas para as bactérias atingirem o tecido pulpar. No entanto, a infecção retrograda, originada do periodonto ou pela anacorese hematogênica, também foi relacionada como uma possível rota de entrada para microrganismo (Siqueira Jr et al. ,1996).

Na via por exposição de túbulos dentinários, o tecido dentinário se destaca pela presença dos túbulos que são cilindros vazios localizados na dentina, preenchidos com o fluido dentinário e pelos prolongamentos citoplasmáticos dos odontoblastos nos dentes vitais. Abrangem toda a extensão da dentina, desde o limite amelo-dentinário até a polpa, e seu número e diâmetro que variam conforme a proximidade da cavidade pulpar. Na dentina coronária, estima-se que existam 20000 túbulos dentinários por m2 próximos ao esmalte e 45.000 túbulos por m2 próximos ao tecido pulpar. Esta propriedade do tecido dentinário

explica sua alta permeabilidade. A exposição dentinária é a principal rota para bactérias e seus subprodutos atingirem a cavidade oral, já que o diâmetro dos túbulos dentinários coincide totalmente com o da maioria das bactérias presentes na cavidade oral. Contudo, a velocidade da translocação das bactérias através dos túbulos dentinários é rápida e está diretamente ligada ao estado em que o tecido pulpar se encontra (Nagaoka et al, 1995; Love e Jenkinson, 2002;). Nos dentes vitais, a existência do prolongamento citoplasmático do odontoblasto e do fluido dentinário, juntamente com outros elementos como a deposição de proteínas plasmáticas, como o fibrinogênio, e anticorpos e elementos do sistema imunológico no fluido dentinário, pode retardar ou até mesmo impedir a propagação de microrganismos pelos túbulos. Em contrapartida, os túbulos dentinários de dentes que sofreram necrose ou foram tratados endodonticamente porem ser invadidos facilmente por bactérias. A ocorrência de uma lesão cariosa é a principal causa de infecção da cavidade pulpar, particularmente em cavidades profundas onde a espessura da dentina alcança, no máximo, 0,2 mm entre a cárie e o teto da cavidade pulpar. O processo de proliferação da célula bacteriana pode favorecer a invasão bacteriana, assim como o ato de mastigar (Hoshino et al., 1992).

A exposição direta do tecido pulpar é outra via de contaminação, ela pode ser de origem traumática, iatrogênica ou até mesmo devido a presença de cárie causando uma comunicação da cavidade pulpar com a cavidade oral que é considerada um locál sépitico. Numerosos microrganismos, sobretudo oriundos da saliva, começam a colonizar a superfície do tecido pulpar, liberando grandes quantidades de substâncias tóxicas que provocam a inflamação do tecido. Esse tecido começa a necrosar o que favorece a invasão bacteriana, que se prolifera e avança pelo tecido apical causando mais inflamação, necrose e infecção, criando-se assim um ciclo que pode vir a comprometer todo o tecido pulpar. A colonização bacteriana após a exposição direta do tecido pulpar também exibirá padrões variados, dependendo da condição anterior do tecido pulpar. Segudo Cvek 1992, uma polpa vital saudável, exposta a traumas, possui mecanismos de defesa eficazes que impedem a invasão bacteriana, limitando a inflamação à região abaixo da área exposta.

O periodonto possui microorganismos que são encontrados na bolsa periodontal e ganham a capacidade de alcançar a câmara pulpar através dos túbulos dentinários expostos na junção entre o cemento e o esmalte após a remoção do cemento durnate o procedimento de curetagem ou raspagem durante o tratamento periodontal se tornando uma via de contaminação. Ademais, as bactérias contidas na bolsa periodontal podem alcançar o sistema de canal radicular por meio de canais laterais ou acessórios, ou até mesmo pelo forame apical. Esta forma de infecção do sistema radicular que ocorre de forma retrograda é chamada de lesão de endopério. Também há provas de que a invasão de agentes infectantes na cavidade pulpar através do ligamento periodontal ocorre apenas quando a doença periodontal se manifesta no forame apical, danificando o feixe vásculo-nervoso apical e resultando na necrose do tecido pulpar (Langeland et al., 1974).

A hipótese de infecção anacorética para explicar o surgimento de infecções endodônticas em dentes saudáveis é justificada pela atração de microorganismos presentes na circulação durante uma bacteremia temporária pelo tecido pulpar necrotizado ou isquêmico devido à ruptura do feixe vascular (Grossman, 1967). Contudo, essa abordagem só foi comprovada em estudos experimentais, não sendo confirmada pelo estudo conduzido por Moller et al (1981).

Outra possibilidade para compreender a infecção endodôntica em dentes traumatizados sem exposição pulpar seria a existência de fissuras no esmalte que, apesar de não serem perceptíveis clinicamente, facilitam a entrada de bactérias nos túbulos do esmalte. Na falta de fluido dentinário, os túbulos funcionam como um caminho direto para o tecido pulpar necrosado, sem oferecer resistência à invasão bacteriana, que ocorre através da proliferação celular (Love et al., 2002).

3.3 RESISTÊNCIA MICROBIANA E SEUS MECANISMOS

Vários são os processos que favorecem a resistência das bactérias. Primeiramente, as bactérias se multiplicam e se estruturam por meio de um biofilme, preservando a habilidade de se fixarem à parede radicular. A localização das bactérias é um elemento fundamental para proporcionar

resistência. As regiões de ramificações, istmos e o interior dos túbulos dentinários podem comprometer ou impedir a ação dos instrumentos endodônticos, bem como o efeito da solução de irrigação e da medicação intracanal. A redução no fornecimento de nutrientes favorece o avanço dos mecanismos de resistência microbiana, estimulando a expressão genética e a fabricação de proteínas de estresse, como o heat-shock, resultando em maior citotoxidade (Lacerda, et al.,2016).

Para serem classificadas como resistentes, as bactérias precisam apresentar características de virulência, adaptando-se às mudanças do microambiente. Os microorganismos precisam ter acesso aos tecidos perirradiculares, resistir à falta de nutrientes, alcançar o máximo de densidade populacional e tolerar as perturbações no equilibrio da população bacteriana (Nacif e Alves, 2010).

Os superantígenos são compostos que provocam inflamação, uma vez que estimulam os linfócitos T. Estes superanticorpos são produzidos por parasitas, fungos ou bactérias, causando danos ao tecido através da liberação de citocinas. As células de defesa dos tecidos adjacentes impedem a disseminação da infecção por células bacterianas isoladas que se desprenderam do biofilme. No entanto, os biofilmes são altamente desenvolvidos para evitar a fagocitose, graças à estrutura da matriz polissacarídica que limita a atividade de células fagocitárias e agentes antimicrobianos(Kill, k., 2009).

As endotoxinas presentes na membrana externa da parede celular, conhecidas como lipopolissacarídeos, são um dos principais fatores de virulência das bactérias gram-negativas. Essas endotoxinas são mencionadas como fatores patogênicos na patogênese da inflamação pulpar e periapical, sendo liberadas durante a duplicação bacteriana ou no falecimento das células. O Enterococcus é visto como o gênero que apresenta a maior resistência à ação dos agentes antimicrobianos empregados na antissepsia dental. Esses têm características virulentas que facilitam a penetração no tecido perirradicular, unindo as células hospedeiras e as matrizes extracelulares através de substâncias de agregação, proteínas de superfície (ESP), gelatinase, toxina citolisina, produção de superóxido e cápsulas polissacarídicas. A proteína ESP desempenha um papel na criação de biofilme por E. faecalis, aumentando a resistência a medicamentos que contêm hidróxido de cálcio (Rosa, F., 2008).

As enzimas Aspartil proteinases, produzidas pela Candida albicans, são responsáveis pela digestão das proteínas do hospedeiro. Este tipo de fungo tem a habilidade de escapar das células de defesa do organismo hospedeiro. Ademais, a C. albicans pode desenvolver resistência à medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio, graças à sua habilidade de se adaptar a microambientes de pH elevado e suportar condições adversas dentro dos túbulos dentinários (Abinader, C.,2005).

3.4 ENDOTOXINAS

O lipopolissacarídeo bacterinário é encontrado na face externa da membrana de microonganismos Gram-negativos, é uma endotoxina muito associada a infecção por *Escherichia coli, Vibio cholerae, Salmonella spp., Yersinia pestis e Pseudomonas aeruginosa.* Quando a membrana da bacteria se rompe, o lipopolissacarídeo é liberado ativando o sistema imune, desencadeando efeitos biológicos que vão resultar em processos infamatórios e até mesmo reabsorção óssea nas periodontites apicais. Essas endotoxinas tem um papel importante na resposta imunologica, utilizando de vários mecanismos como a fagocitose de agentes Gram-negativos liberando endotoxinas no interior do macrófago o que tendem a iniciar a produção de interleucina 1. Entretanto a resposta imunológica provocada pelas toxinas da *Escherichia coli* a mais estudada entre elas (Baron, 1996).

As endotoxinas se ligam à parte da lípide A que as proteínas circulantes ligam. Este complexo se conecta aos receptores de membrana CD14 dos macrófagos, impulsionando as atividades dos receptores toll (TLR). É conhecido que existem mais de dez tipos distintos de receptores TL e alguns deles participam do reconhecimento de compostos bacterianos. O TLR4 desempenha um papel importante neste processo, reagindo à presença do lipopolissacarídeo. O TLR4 estimula o macrófago a produzir mediadores químicos, conhecidos como citocinas. Este procedimento gera interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alpha) e fator de agregação plaquetária (PAF). Por outro lado, as citocinas se conectam aos receptores de citocinas encontrados em macrófagos, linfócitos T, fibroblastos,

células epiteliais, endoteliais e osteoblastos. Adicionalmente, ativam o sistema de ancoragem de complemento e os canais de coagulação. Também podem se conectar diretamente às moléculas TLR-4. A produção excessiva desses elementos pode resultar em síndrome respiratória aguda (ARDS), coagulação intravascular disseminada (CID) e, finalmente, falência múltipla dos órgãos (MOSF) (Slofstra et al., 2003, Figura 3). Em grande parte dos casos onde ocorre CID, existe um alto risco de morte e, frequentemente, a causa da morte só é revelada através de autópsia (Slofstra et al., 2003). No entanto, os LPSs das bactérias Gram-positivas presentes na cavidade oral são diferentes. Parecem não ser capazes de provocar uma inflamação tão intensa quanto a causada por enterobactérias.

Pesquisas têm sido conduzidas na endodontia com o objetivo de compreender a função do lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano nas lesões periapicais e identificar estratégias para atenuar seus efeitos nocivos. Até agora, existem poucos estudos que descrevem a mensuração de fatores de risco. No entanto, nenhum estudo analisou a redução das quantidades de lipopolissacarideo na polpa dentária humana após os procedimentos endodônticos (Jacinto et al., 2005).

3.5 DIAGNÓSTICO DAS INFECÇÕES PERSISTENTES

O estado em que a polpa dental se encontra antes da intervenção é crucial para o prognóstico do dente. Em situações de polpa viva ou necrose sem lesão periapical, a execução do tratamento endodôntico em condições técnicas adequadas resulta em uma taxa de sucesso aproximada de 96%. No entanto, quando existe uma lesão radiolúcida na região perirradicular, a taxa de sucesso pode cair consideravelmente (Silva, 2013).

Para evitar um insucesso de um tratamento endodontico é preciso fazer uma anamnese criteriosa e um exame clinico minuncioso para identificar presença de derconforto, edema, dor, sensibilidade a percursão e a apalpação, bem como precensa de fístulas, abecessos e entre outras alterações que podem ser

identificadas também com o auxilio de exames de imagem como a radiografia (ESTRELA, C. et al. 2014).

A radiografia periapical é o método de diagnóstico mais comumente usado para identificar alterações pulpares e periapicais, possibilitando apenas uma avaliação bidimensional do dente. Portanto, a aplicação da tomografia computadorizada.

A tomografia computadorizada (TC) é fundamental, possibilitando uma análise tridimensional da unidade dentária. Em situações onde o paciente pode ou não relatar dor ou desconforto, juntamente com uma imagem inconclusiva de regressão da lesão perirradicular, a tomografia computadorizada se mostra um instrumento valioso para o diagnóstico (WERLANG, et al. 2016).

Técnicas como a coloração Brown & Brenn, a microscopia eletrônica de varredura, a cultura de microrganismos e os métodos moleculares são cruciais para a identificação das espécies bacterianas implicadas na infecção do canal dentário. O uso de técnicas moleculares que identificam fragmentos de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), Ácido Ribonucleico (RNA) ou Lipopolissacarídeos (LPS) pode possibilitar a identificação de bactérias que ainda não podem ser cultivadas, além de apresentar elevada sensibilidade (Prado, 2014).

A estratégia de detecção de RNA é um indicador da viabilidade das bactérias. Esses procedimentos implicam na execução de uma reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (TR-PCR), que amplifica o RNA e produz DNA complementar (cDNA), que serve como molde para a sua amplificação. No entanto, existem poucos estudos clínicos disponíveis (Prado, 2014).

A técnica molecular de hibridização de DNA-DNA também pode ser empregada no diagnóstico de infecções persistentes, permitindo a identificação de várias espécies bacterianas a partir de amostras clínicas e usando uma membrana de nylon como barreira. Esta abordagem é eficaz na avaliação da microbiota de infecções endodônticas, auxiliando no direcionamento terapêutico adequado para os casos persistentes (PASSOS, 2014).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, através desta análise bibliográfica, constatou-se que a microbiota associada as infecção em especial as persistentes é geralmente composta por bactérias anaeróbias gram-positivas, podendo haver também a presença de fungos. Esses microrganismos possuem mecanismos de resistência à preparação do canal radicular e aos antimicrobianos, o que significa que nenhum método empregado isoladamente é eficiente. Finalmente, é importante enfatizar a importância de realizar o tratamento endodôntico correto, além de prosseguir com as pesquisas para descobrir novas técnicas de desinfecção aliadas a novos medicamentos para que se alcance êxito na maioria das intervenções.

REFERÊNCIAS

Abbott P.V., Hume W.R., Pearman J.W. Antibiotics and endodontics. **Aust Dent J**. 1990; 35: 50-60.

ABINADER, C. D. **Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana da pasta de hidróxido de cálcio associada a diferentes veículos frente à Candida albicans e ao Enterococcus faecali.** 2005. 143f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Mestrado em Patologia Tropical, Universi dade Federal do Amazonas, Manaus, 2005.

ALVES, F. R. F. Compreendendo a etiologia microbiana das infecções endodônticas. **Rev. biociênc.,** Taubate, v.10, n. 1-2, p. 67-71, jan./jun. 2004.

ALVES, R. A. A. et al. Suscetibilidade do E. faecalis e S.aureus a vários antimicrobianos. **Rev. Odontol. Bras.** Central, Goiânia, v. 21, n. 56, p. 426-429, 2012.

Baron, Samuel. **Medical Microbiology,** The University of Texas Medical Branch at Galveston, v.4 , 1996.

BRAUNER, A. W.; CONRADS, G. Studies into the microbial spectrum of apical periodontitis. **Int. Endod. J,** v. 28, n. 5, p. 244-281, 1995.

CVEK M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. **Endod Dent Traumatol**. 1992 Apr; 8(2):45-55.

Eliyas S, Vere J, Ali Z, Harris I. Micro-surgical endodontics. **Br Dent J.** 2014 Feb;2016(4):169-77.

Estrela C, Bueno MR, Azevedo BC, Azevedo JR, Pécora JD. A new periapical index based on cone beam computed tomography. **J Endod**. 2008a Nov; v.34, n.11,p.1325-31.

ESTRELA, C. et al. Characterization of Successful root canal treat ment. **Braz. dent. j.**, Ribeirão Preto, v. 25, p. 3-11, 2014.

GROSSMAN LI. Origin of microorganisms in traumatized, pulpless, sound teeth. **J Dent Res.** 1967; 46: 551-53.

HOSHINO E, ANDO N, SATO M, KOTA K. Bacterial invasion of non-exposed dental pulp. **Int Endod J.** 1992 Jan;25(1):2-5.

Jacinto R.C., Gomes B.P., Shah H.N., Ferraz C.C., Zaia A.A., Souza-Filho F.J. Quantification of endotoxins in necrotic root canals from symptomatic and asymptomatic teeth. **J Med Microbiol.** V.54. p.777-83. 2005.

Kirkevang LL, Vaeth M, Hörsted-Bindslev P, Bahrami G,Wenzel A. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. **Int Endod J.** 2007 Apr;40(4):290-9.

KILL, K. K. **Análise morfológica pela microscopia eletrônica de varredura da superfície apical de dentes portadores de lesões persistentes ao tratamento endodôntico**. 2009. 122f. Dissertação de (Mestrado) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Espírito Santo, 2009.

LANGELAND K, RODRIGUES H, DOWDEN W. Periodontal disease, bacteria, and pulpal histopathology. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. 1974 Feb; 37(2):257-70.

Love RM, Jenkinson HF. Invasion of den tinal tubules by oral bacteria. **Crit Rev Oral Biol Med** 2002; 13(2): p.171-183.

LACERDA, M. F. L. S et al. Infecção secundária e persistente e sua relação com o fracasso do tratamento endodôntico. **Rev. bras. odon tol.,** Rio de Janeiro, v. 73, n. 3, p. 212-217, 2016.

Mohamed A, Steier L. Uncertain Decision-Making in Primary Root Canal Treatment. **J Evid Based Dent Pract.** 2017 Sep;17(3):205-215.

NACIF, M. C. A. M; ALVES, F. R. F. Enterococcus faecalis na Endo dontia: um desafio ao sucesso. **Rev. bras. odontol.**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 2, p. 209-214, 2010.

NAGAOKA S, MIYAZAKI Y, LIU HJ, IWAMOTO Y, KITANO M, KAWAGOE M. Bacterial invasion into dentinal tubules of human vital and nonvital teeth. **J Endod.** 1995 Feb; 21(2):70-3.

Peciuliene V, Rimkuviene J, Maneliene R, Ivanauskaite D. **Apical periodontitis in root filled teeth associated with the quality of root fillings.** Stomatologija. 2006;8(4):122-6.

PASSOS, S. M. **Microbiologia das infecções endodônticas**. 2014. Monografia (Especialização) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

PRADO, L. C. **Estudo in vivo da susceptibilidade de bactérias gram-positivas após procedimento químico-cirúrgico e medicação intracanal pelo método de reação de cadeia de polimerase baseado em DNA e RNA**. 2014. 66f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

ROSA, F. C. S. **Eficácia da instrumentação associada à terapia fotodinâmica antimicrobiana e medicação intracanal na eliminação de biofilmes e na neutralização de endotoxinas em canais radicu lares.** 2008. 178f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos, 2008.

SIQUEIRA JR, J. F.; RÔÇAS, I. N. Bacterial Pathogenesis and Mediators in Apical Periodontitis. **Braz Dent J,** v. 18, n. 4, 2007, p. 267-280

Siqueira Jr JF, Lopes HP, Elias CN. "Microbiologia Endodôntica." Endodontia: biologia e técnica. 3rd ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**; 2010.

SIQUEIRA JÚNIOR, J. F.; DE UZEDA M.; FONSECA M. E. A scanning electron microscopic evaluation of in vitro dentinal tubules penetration by selected anaerobic bacteria. **J. Endod.** v. 22, n. 6, p. 308-310, 1996.

SIQUEIRA JR., J. F.; RÔÇAS, I. N. Clinical Implications and Microbiology of Bacterial Persistence after Treatment Procedures. **J Endod**, v. 34, n. 11, p.129-130, 2008.

SIQUEIRA, J. F. et al. **Bacterial Leakage in Coronally Unsealed Root Canals Obturated with 3 Different Techniques. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod**., St. Louis, v. 90, n. 5, p. 647-650, nov. 2000.

SILVA, L. A. B.; PERASSI, F. T.; IVO, I.Y.; YAMASHITA, J. C. **A presença de fungos nas infecções endodônticas.** Faculdade de Odontologia de Lins. UNIMEP**,** v.12, n. 2, jan./dez. 2000.

SILVA, M. L. G. Necrose pulpar: tratamento em sessão única ou múltipla? **Rev. FAIPE**, Cuiabá, v. 3, n. 1, p. 16-45, 2013.

Souza-Filho F.J., Andrade E.D. Protocolos farmacológicos em endodontia. In: Terapêutica medicamentosa em Odontologia. São Paulo: **Artes Médicas**, 2ª ed. 2006: 216 p.

Slofstra S.H., Spek C.A., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. **Hemat J**. 2003; 4: 295-302.

WERLANG, A. I. et al. Insucesso no tratamento endodôntico: uma revisão de literatura. **Rev. inf. cient. tec. cuba. ser. bioméd**., La Habana, v. 5, n. 6, p. 1-17, 2016.