



## **CURSO DE ODONTOLOGIA**

**GABRIELA SANTOS DOURADO  
GUSTAVO CICERO DUDU SILVA**

# **O USO DO PRÓPOLIS NA DESINFECÇÃO DO CANAL RADICULAR DURANTE O TRATAMENTO ENDODÔNTICO**

**Guarulhos**

**2021**

**GABRIELA SANTOS DOURADO  
GUSTAVO CICERO DUDU SILVA**

**O USO DO PRÓPOLIS NA DESINFECÇÃO DO CANAL RADICULAR DURANTE  
O TRATAMENTO ENDODÔNTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
ao curso de Odontologia da Universidade Univeritas - UNG  
como requisito para obtenção  
do grau de Bacharel em Odontologia  
Orientador: Prof. Dr. Bruno Bueno Silva

**Guarulhos**

**2021**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente e acima de tudo agradeço a Deus e a Nossa Senhora pela graça recebida nesses 4 anos, por sempre estarem comigo e me fazerem ser firme no propósito mesmo quando não havia mais força dentro de mim.

Agradeço a minha Mãe, Maria Aparecida S. Dourado, que sempre me apoiou e me auxiliou em todos os momentos, sempre esteve do meu lado e sempre acreditou no meu sonho e no meu potencial, viveu meu sonho junto comigo e me fez ter forças ao longo dessa caminhada. Agradeço também ao meu falecido Pai Josenilson Francisco Dourado, que mesmo com nossas diferenças sempre acreditou em quão longe eu poderia chegar e sempre me incentivou a estudar e ir em busca de conhecimento. A minha irmã Maria Eduarda agradeço por toda compreensão, apoio e incentivo.

A todos os familiares, obrigada por me incentivarem a continuar com foco no meu objetivo.

Agradeço aos amigos que a faculdade me deu, Gabryelle Fagundes e Gustavo Dudu, pretendo levar vocês para toda a vida, vocês foram essenciais nessa caminhada, obrigada por todos os momentos bons que passamos, pela confiança e por todo apoio que me deram.

Aos meus amigos de vida, Amanda Sousa, Julia Ferrel, Livia Renata, Alf Araújo, Ester Araújo e Tatiane Pereira, obrigada pelo incentivo, por sempre me ouvirem quando eu precisava e sempre me apoiarem. Talvez não saibam, mas com simples conversas me fizeram acreditar cada dia mais no meu sonho.

Ao meu orientador Bruno Bueno agradeço por todo auxílio e por ter nos conduzido na elaboração do trabalho.

Aos mestres meu muito obrigada, sem vocês nada disso teria se tornado realidade, agradeço por todo conhecimento passado e pelo incentivo, saibam que fizeram parte da realização desse sonho.

**Gabriela Santos Dourado**

Meu agradecimento será primeiramente a Deus, por ter me dado forças e sabedoria para começar e finalizar este curso com êxito, porque Dele, para Ele e por Ele são todas as coisas. Sou grato por todas as bençãos e dádivas a mim concebidas, como também aos seres de luz, por terem me acompanhado desde sempre.

Agradeço também a mim, por nunca ter desistido dos meus sonhos e objetivos, sempre lutando para me manter firme, mesmo com todas as turbulências do dia a dia.

Meu mais sincero obrigado aos meus pais, amigos e familiares, principalmente minha mãe, Marisa Aparecida Dudu Silva, por ter dado sustento e incentivo durante esse período. Juntamente agradeço minha falecida avó, Joana Gomes da Silva e minha irmã Carla Dudu Silva, por todo auxílio, vocês foram o incentivo primordial para mim. Aos meus amigos, Gustavo Castro de Lima e Katiane Silva Sousa, por toda amizade e companheirismo, agradeço por tudo. À minha dupla, Gabriela Santos Dourado, toda minha gratidão por aceitar escrever este trabalho comigo, executando perfeitamente e finalizando com grande sucesso, além de toda amizade que construímos. Te levarei para a vida, Obrigado.

Finalizo agradecendo ao meu Orientador Bruno Bueno Silva, por todo apoio e dedicação na construção deste trabalho. Assim como, agradeço também minha orientadora de PIBIC, Ana Carla Nahás Scocate, por todo aprendizado passado. E a todos os Mestres e Doutores, que contribuíram para a minha formação.

**Gustavo Cicero Dudu Silva**

## RESUMO

A taxa de sucesso endodôntico varia entre 86% e 98%, mas para que esses valores sejam atingidos, é fundamental a remoção de todo e qualquer tipo de microrganismos do canal radicular. Para alcançar o sucesso do tratamento endodôntico a longo prazo, é necessária uma excelente desinfecção dos canais radiculares. Durante o manejo, a instrumentação é fundamental, porém, sozinha não promove eliminação completa das bactérias, assim surge a importância das substâncias antimicrobianas para eliminação dos microrganismos. Atualmente, temos como principais irrigantes endodônticos o Hipoclorito de sódio (NaOCl) e a Clorexidina (CHX), mas, apesar de muito utilizados, podem ser tóxicos e prejudiciais aos tecidos periapicais quando estão em grandes quantidades. Diversas substâncias estão sendo pesquisadas a fim de encontrarem a solução antimicrobiana ideal e uma delas é a própolis. Portanto, o objetivo do presente trabalho é avaliar a eficácia da própolis na desinfecção do canal radicular, quando comparada a CHX e o NaOCl, por meio da literatura. A própolis coletada das plantas pelas abelhas, é uma substância resinosa e biocompatível, além de ter propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias, antivirais, antitumorais, antifúngicas etc. Baseado nos artigos levantados, observou-se que a espécie *Enterococcus faecalis* destacou-se como principal patógeno responsável pelo insucesso do tratamento endodôntico. Pesquisas mostram que a própolis mostrou efetividade contra a *Candida Albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Prevotella* e *Actinomyces*, em diferentes concentrações, diluições e variadas formas de pesquisas. Com base nesse estudo concluímos que a própolis, apesar de não ser o agente irrigante com maior efetividade em comparação aos demais, vem despertando interesse nas pesquisas por ser uma solução que apresenta ótimos resultados contra microrganismos endodônticos.

**Palavras-chave:** Própolis, Tratamento endodôntico, Solução irrigadora, Produtos naturais.

## ABSTRACT

The endodontic success rate range between 86% and 98%, but for these values to be achieved, it is essential to remove any and all microorganisms from the root canal. To achieve successful endodontic treatment in the long term, an excellent disinfection of the root canals is necessary. During handling, instrumentation is essential, however, it alone does not promote complete elimination of bacteria, thus the importance of antimicrobial substances for the elimination of microorganisms arises. Currently, the main endodontic irrigants are Sodium Hypochlorite (NaOCl) and Chlorhexidine (CHX), but despite being widely used, they can be toxic and harmful to periapical tissues when they are in large quantities. Several substances are being researched in order to find the ideal antimicrobial solution and one of them is propolis. Therefore, the aim of this study is to evaluate the effectiveness of propolis in root canal disinfection, when compared to CHX and NaOCl, based on the literature. The propolis collected from plants by bees is a resinous and biocompatible substance, in addition to having antibacterial, anti-inflammatory, antiviral, antitumor, antifungal, etc. properties. Based on the articles surveyed, it is observed that the *Enterococcus faecalis* species stood out as the main pathogen responsible for the failure of endodontic treatment. Research shows that propolis has shown effectiveness against *Candida Albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Prevotella* and *Actinomyces*, in different concentrations, dilutions and various forms of research. Based on this study, we conclude that propolis, despite not being the most effective irrigating agent compared to the others, has been arousing interest in research because it is a solution that presents excellent results against endodontic microorganisms.

**Keywords:** Propolis, Endodontic treatment, Irrigation solution, Natural products.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b> .....	7
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	9
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	10
<b>3.1</b>	<b>Microbiologia das infecções endodônticas</b> .....	10
<b>3.2</b>	<b>Própolis como irrigante endodôntico</b> .....	12
3.2.1	Ação antifúngica.....	12
3.2.2	Ação anti-inflamatória.....	13
3.2.3	Ação antimicrobiana.....	15
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	22
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	23

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A endodontia é a área que visa estudar a polpa dentária e a região peri-radicular na prevenção e tratamento de lesões, como patologias pulpares e periodontite apical (EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY, 2001, 2006). O tratamento endodôntico é um método realizado em dentes que sofreram alguma injúria pulpar, bem como trauma, cárie profunda e anomalia de desenvolvimento dentário (KOÇ *et al.*, 2020), tendo como foco do procedimento, manter a saúde dos tecidos peri-radulares quando a polpa dentária se encontra doente ou lesionada. Entretanto, a endodontia não é estritamente focada às patologias, mas também em tratamentos relacionados à restauração coronária com retentores intra-radulares. O tratamento tem como objetivo preservar a funcionalidade dos dentes sem prejudicar a saúde do paciente (EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY, 2006).

A taxa de sucesso do tratamento endodôntico varia entre 86% e 98% (PRADA *et al.*, 2019), porém, para que essa margem seja atingida é fundamental remover todo e qualquer tipo de microrganismos possíveis do canal radicular, assim como bactérias e seus substratos causadores da inflamação pulpar e peri-radicular (ALGHAMDI *et al.*, 2020).

Para um prognóstico favorável espera-se uma boa desinfecção do canal radicular por meio de um desbridamento químico-mecânico, preparação biomecânica e a qualidade da obturação do canal (CHUGAL *et al.*, 2003).

Durante a desinfecção, a instrumentação é fundamental (CHUGAL *et al.*, 2003), entretanto, não existem evidências concretas de que somente a instrumentação dos canais radiculares, promovem um canal livre de bactérias, pelo contrário, há indícios de que durante o preparo das paredes do canal radicular, porções são intocadas pelos instrumentos. Sendo assim, apenas a instrumentação não promove eliminação completa das bactérias, e com isso, é de grande importância a desinfecção dos canais radiculares com substâncias antimicrobianas (JOLLY *et al.*, 2013). Portanto, as soluções antimicrobianas devem possuir propriedades com capacidade de adentrar os locais infectados onde os instrumentos não alcançam e assim destruir os microrganismos ali presentes (ESTRELA *et al.*, 2003). Várias soluções foram introduzidas como irrigantes na tentativa de trazer limpeza e desinfecção dos canais radiculares

(HAAPSALO *et al.*, 2010), além de uma baixa probabilidade de efeitos adversos (KURUVILLA e KAMATH, 1998).

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é o irrigante endodôntico mais utilizado na endodontia, em virtude da sua eficácia antimicrobiana e solvente tecidual. Porém, sua toxicidade é prejudicial aos tecidos periapicais, principalmente em grandes concentrações (KURUVILLA e KAMATH, 1998; RUKSAKIET *et al.*, 2020)

A clorexidina (CHX) é uma das alternativas irrigadoras, pois possui sua ação antimicrobiana, substantividade e uma ausência relativa de toxicidade, que são propriedades desejáveis de um irrigante endodôntico. Entretanto, a CHX apresentou uma desvantagem considerável em suas propriedades que é a incapacidade na dissolução de tecidos (KURUVILLA e KAMATH, 1998; RUKSAKIET *et al.*, 2020; JOLLY *et al.*, 2013).

A própolis, conhecida há muito tempo por conta das suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias, antivirais, antitumorais, antifúngicas, antioxidantes, anestésicas, anti-hepatotóxicas, antissépticas etc (TORETI *et al.*, 2013; SFORCIN, 2016, 2017), tem sido estudada na endodontia para que seja avaliado seu potencial como irrigante endodôntico e nestes estudos foram obtidos resultados promissores (METO *et al.*, 2016; HUGAR *et al.*, 2017).

Coletada das plantas pelas abelhas, a própolis é uma substância resinosa e biocompatível (UZEL *et al.*, 2005), produzida por meio da coleta de resinas, exsudatos dos botões e outras partes das plantas, misturando-as com ceras (SFORCIN *et al.*, 2011, SILVA *et al.*, 2012). A própolis é usada pelas abelhas para selar as lacunas das colmeias e protegê-las da luz, umidade, invasores e também para desinfetar e ajustar a temperatura do interior da colmeia. Começou a ser usada no Egito e Grécia pois essas civilizações reconheciam seu poder de cura. O fundador da medicina moderna, Hipócrates, usou a própolis para cura de úlceras internas e externas (WANDER, 1995). O produto tem sido usado para tratar várias doenças e inflamações, tanto na aplicação local, quanto sistêmicas. É uma substância pegajosa, composta por resina e balsamo (50 a 70%), óleos essenciais e cera (30 a 50%), pólen (5 a 10%), aminoácidos, minerais, vitamina A, complexo B, E, flavonóides, fenóis e compostos aromáticos (PARK *et al.*, 2002; ALMAS *et al.*, 2001).

## **2 OBJETIVO**

Comparar a eficácia do uso da própolis na desinfecção do canal radicular durante o tratamento endodôntico em relação a clorexidina e hipoclorito de sódio.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

O processo de sanitização do canal radicular é um dos desafios que o endodontista enfrenta para alcançar o êxito. Por meios quimiomecânicos o objetivo é eliminar o biofilme e diminuir a carga microbiana intrarradicular o máximo possível nos canais radiculares infectados (ESTRELA *et al.*, 2014; NAIR *et al.*, 2005).

Sendo assim, a procura pelo irrigante ideal depende da atividade antimicrobiana e da dissolução de tecidos orgânicos, não sendo prejudicial ao tecido periapical, além da ação em áreas de istmo onde os instrumentais não conseguem tocar. (ESTRELA *et al.*, 2002, 2007, 2014; ESTRELA *et al.*, 2003). Com isso, a própolis tem sido estudada para substituir os irrigantes convencionais. (METO *et al.*, 2016; HUGAR *et al.*, 2017).

#### 3.1 Microbiologia das infecções endodônticas

As infecções endodônticas são mediadas biologicamente por bactérias e até mesmo por fungos presentes no canal. A microbiota encontrada é altamente organizada e complexa, assim formando o biofilme intrarradicular (NEELAKANTAN *et al.*, 2017).

Pesquisas foram realizadas para avaliar a microbiota dos canais, como a de Murad e colaboradores no ano de 2014. Os estudiosos tiveram como objetivo investigar a microbiota do canal radicular em falhas endodônticas, assim como identificar e quantificar os microrganismos ali presentes. As amostras microbiológicas coletadas para análise, foram colhidas de 36 canais radiculares com infecção endodôntica de pacientes que necessitavam de retratamento, havendo lesão periapical. A presença, níveis e proporções de 79 espécies bacterianas foram delimitadas pela técnica de hibridização DNA-DNA *checkerboard*, um método de aplicação por Socransky *et al.* Também foi usado a correlação de Pearson para avaliar a proporção bacteriana e condição clínica do paciente. As espécies *Enterococcus faecium* e *Streptococcus epidermidis* foram as mais prevalentes na amostra (36%) e apresentaram altos níveis e proporções. *Eubacterium saburreum*, *Parvimonas micra*, *Streptococcus sanguis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Leptotrichia buccalis*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus warneri* estavam presentes em 28% dos canais analisados, com

moderado nível e proporção. Também, *Helicobacter pylori* foi encontrado em apenas 4 casos (10%), mas apresentou elevados níveis de contagem. A espécie *E. faecium*, é um microrganismo com capacidade de sobreviver ao canal radicular e aos medicamentos intracanalais, apresentando resistência antimicrobiana. Além de ser um patógeno de baixa virulência, tem a capacidade de transferir resistência antimicrobiana para outras espécies e apresenta vários fatores de virulência. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as bactérias anaeróbicas facultativas e anaeróbicas estritas. No entanto, as espécies gram-negativas foram estatisticamente mais elevadas do que as espécies gram-positivas. Com isso, o gênero *Enterococcus* é um dos mais frequentes tipos de microrganismos persistentes nos casos de periodontite apical. Porém, não são considerados os principais agentes causadores das doenças pulpares e periapicais, nem em persistentes lesões periapicais. Com base nos dados deste presente estudo, a microbiota dos dentes com canais infectados, indica um perfil misto e complexo, sendo as espécies *E. faecium* e *S. epidermidis* as mais prevalentes. Não houve correlações entre as espécies encontradas e os achados clínicos, no entanto, as lesões periapicais apresentaram maior contagem de gram-negativas e de bastonetes.

Ademais, na revisão sistemática publicada em 2020, por Alghamdi e Shakir, os autores se basearam em 11 artigos que passaram por uma rigorosa avaliação com o intuito de entender o efeito da persistência de *Enterococcus faecalis* pós-tratamento endodôntico. Assim foi visto que na maioria dos artigos, o *E. faecalis* destacou-se como principal patógeno responsável pelo insucesso do tratamento, por sua capacidade de resistir a medidas de desinfecção, criando um biofilme que resulta em infecções endodônticas.

Guo e colaboradores em 2014, realizaram um estudo buscando investigar os padrões de infecção bacteriana nos canais radiculares com abscessos periapicais e correlacionar a microbiologia e histologia com as condições clínicas. Para este estudo, amostras foram coletadas de 18 dentes com lesões apicais, que entre elas 9 apresentaram quadro agudo e as restantes apresentavam-se assintomáticas associadas a um trato sinusal. Também foram registrados os sinais e sintomas clínicos relacionados ao dente afetado e radiografias periapicais para que fosse averiguado a correlação com a microbiota. Após a exodontia do elemento, a raiz era dividida em duas partes, metade foi realizada a análise histobacteriológica e microscopia de luz, enquanto a outra metade foi feito o método de microscopia eletrônica de varredura (MEV) com o intuito de expor os padrões de colonização microbiana. O estudo mostrou que colônias bacterianas estavam presentes nos canais radiculares infectados,

organizadas por biofilmes intrarradiculares compostos por cocos, bastonetes e/ou filamentos de materiais amorfos, com maior prevalência nas paredes do terço apical, tanto nos sintomáticos como também nos assintomáticos, porém, nos casos de abscessos agudos foram encontrados tecidos pulpare necróticos e maior parte dos detritos eram compostos por bactérias coradas. Já em casos assintomáticos, que apresentam um abscesso crônico, no exame histológico foi revelado restos de tecidos necróticos entrelaçados. O biofilme intrarradicular também foi encontrado invariavelmente penetrado nos túbulos dentinários em profundidades variáveis entre as amostras. Os autores afirmam, que a infecção endodôntica é caracterizada por um biofilme composto por bactérias multiespécies, complexas e variáveis. Ainda assim, não foi identificado um padrão único para a infecção e não houve correlação entre a colonização bacteriana, sintomas clínicos e presença do trato sinusal. Todavia, os pesquisadores afirmam que pesquisas por procedimentos e medicamentos endodônticos que eliminem a infecção radicular, sobretudo na região apical, devem ser realizadas e fomentadas.

## **3.2 Própolis como irrigante endodôntico**

### **3.2.1 Ação antifúngica**

Com relação a ação antifúngica proporcionada pela própolis nos canais radiculares, Awawdeh e colaboradores, no ano de 2018, realizaram um estudo no qual exploraram a eficácia do fármaco como irrigante endodôntico contra *Candida albicans*. Este microrganismo é um dos fungos presentes e resistentes encontrado na microbiota radicular (KUMAR *et al.*, 2015). Para evidenciar ainda mais o potencial de ação da própolis, a mesma foi cotejada com CHX 2%, NaOCl 3% e MTAD, também com a presença ou ausência de smear layer. O estudo *in vitro* coletou de dentes unirradiculares, que foram extraídos, preparados e aleatoriamente distribuídos em grupos experimentais, com própolis 30%, MTAD, CHX 2%, NaOCl 3% e um grupo controle que foi usado água salina. Cada grupo tinha dois subgrupos, que seriam eles com ou sem camada de esfregaço. A eficácia do experimento foi comparada pelos testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. O teste de difusão em ágar foi um dos procedimentos realizados para mensurar a zona de inibição das substâncias. Assim tiveram como resultado que a própolis inibiu uma margem de 20mm, MTAD 17mm, CHX 50mm e NaOCl 81mm. Portanto, a

própolis, CHX e NaOCl mostram-se mais eficazes após 5 minutos de tratamento e todas foram significativamente mais eficazes do que a solução salina e MTAD. Assim, isentas de culturas de *C. albicans*, a própolis, CHX e NaOCl comprovaram efetividade em 74%, 90% e 95% respectivamente. Entretanto, as mesmas não contiveram diferenças nas contagens de colônias de fungos mesmo na presença ou ausência de smear layer no interior das raízes. Deste modo os resultados obtidos mostraram que a própolis é um irrigante endodôntico promissor com ação antimicrobiana e antifúngica comparada ao NaOCl e CHX, mesmo na presença de smear layer, produzindo canais radiculares livres de *C. albicans*.

O mesmo resultado foi encontrado no artigo de Mattigatti e colaboradores, publicado no ano de 2012. Este artigo avaliou as atividades antimicrobianas e antifúngicas de alguns medicamentos intracanaís contra *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*. O experimento avaliou seis tipos de medicamentos diferentes, sendo eles: NaOCl 2%, CHX 2%, hidróxido de cálcio ( $\text{Ca(OH)}_2$ ), EDTA, MTAD e própolis. As cepas dos microrganismos foram introduzidas na placa de Petri com ágar, e discos de papéis contendo as soluções experimentais eram colocados na superfície da amostra, e em seguida incubadas durante 48 horas a 37°C. O resultado foi obtido pela inibição microbiana medida pelo diâmetro em torno do disco de papel contendo a substância. Foi mostrado que no *Enterococcus faecalis*, o MTAD teve o máximo efeito inibitório em comparação as demais substâncias, seguido por CHX, própolis e NaOCl, EDTA e  $\text{Ca(OH)}_2$ . A CHX apresentou máxima inibição contra *Staphylococcus aureus*, seguido por NaOCl enquanto que o MTAD, própolis e EDTA mostraram-se semelhantes atividades antimicrobianas. Assim como para *S. aureus*, a CHX também apresentou máxima atividade contra *Candida albicans*, seguida por MTAD, NaOCl e própolis. Já em EDTA e  $\text{Ca(OH)}_2$  foi observado a menor atividade antifúngica. Contudo, ainda assim, a própolis utilizada neste estudo mostrou favorável ação antimicrobiana contra patógenos endodônticos. Deste modo, os autores concluíram que a própolis é um irrigante eficaz, pela sua atividade microbiana e fúngica contra *E. faecalis*, *S. aureus* e *C. albicans*, mas principalmente na erradicação de *E. faecalis* e *C. albicans* do canal radicular.

### 3.2.2 Ação anti-inflamatória

Outra propriedade que a própolis apresenta é a ação anti-inflamatória, como foi proposta no artigo de Neiva e colaboradores, publicado em 2013. O estudo teve como objetivo avaliar se o medicamento altera a resposta inflamatória de três linhas celulares relevantes para a endodontia: células semelhantes a odontoblastos de camundongo, macrófagos e osteoclastos. Para o estudo foi utilizada a própolis do *Baccharis dracunculifolia*, também conhecida como própolis verde, a qual foi dissolvida, purificada e preparada com concentração de 80% com 0,4% de etanol. As células semelhantes a odontoblastos de camundongos e macrófagos foram cultivadas e modificadas com DMEM, contendo 10% de soro fetal bovino, 1% de L- glutamina e 1% de penicilina/estreptomicina/anfotericina B. Alternativamente os macrófagos RAW foram suplementados com 50 ng/ml recombinante de RANK-L murino solúvel, deixado em cultura por 6 dias e nutrido a cada 3 dias para estimular a diferenciação dos osteoclastos. Após este período as células foram expostas a 0-100 ng/ml<sup>-1</sup> de *Escherichia coli* não pura durante 1 hora, fazendo com que houvesse resposta inflamatória induzida por lipopolissacarídeos (LPS). Logo em seguida as células foram tratadas com diluição de 1:100 de própolis ou etanol por mais 6 e 24h. Os sobrenadantes foram coletados após o período de 6 e 24h e a expressão de múltiplos mediadores solúveis foram determinadas por meio da tecnologia multiplex Luminex. Ao final do estudo, foi concluído que a própolis foi eficaz na redução da secreção anti-inflamatória induzida pelo LPS, ou seja, o fármaco é eficaz em células-chaves do canal radicular contra a resposta inflamatória da molécula.

Da mesma maneira, a própolis vermelha cultivada no Brasil, também demonstrou potencial anti-inflamatório em outros estudos, atuando tanto na modulação da migração de neutrófilos, como também atenuando o efeito inflamatório dos LPS nos macrófagos induzidos pelo mesmo. O extrato etanólico de própolis (EEP) usado para modular a migração de neutrófilos durante o processo inflamatório, mostrou-se eficaz, agindo através da redução da liberação de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CXCL1 / KC e CXCL2 / MIP-2 e reduzindo a quimiotaxia de neutrófilos pelo bloqueio do cálcio. Quanto ao EEP ministrado no processo de inflamação de macrófagos induzidos por LPS, o fármaco apresentou efeitos promissores, atenuando a inflamação, reduzindo os níveis de óxido nítrico e diminuindo a liberação e expressão de citocinas e genes pró-inflamatórios. Portanto, os autores afirmam que própolis vermelha brasileira é um fármaco natural efetivo no processo de doenças inflamatórias, bem como induzidas por LPS. (BUENO-SILVA *et al.* 2015, 2016, 2017).

### 3.2.3 Ação antimicrobiana

Para alcançar a desinfecção do canal radicular, a ação antimicrobiana dos irrigantes devem complementar a instrumentação mecânica. Posto isso, estudos recentes expuseram eficácia de CHX e NaOCl, mesmo apresentando resultados contraditórios (RUKSAKIET *et al.*, 2020). Entretanto, o NaOCl é o irrigante mais utilizado durante o tratamento endodôntico (DUTNER *et al.*, 2012). Em vista disso, pesquisadores começaram a estudar as propriedades antimicrobianas da própolis, com o propósito de apresentar um irrigante alternativo para substituir a clorexidina e hipoclorito de sódio.

Em 2013, em um estudo realizado por Jolly e colaboradores, avaliaram o potencial antimicrobiano e anti-inflamatório da própolis como irrigante endodôntico contra as bactérias aeróbias e anaeróbias. A pesquisa foi realizada por um ensaio clínico randomizado *in vivo* com 60 crianças de 6 a 12 anos, apresentando um abscesso agudo nos molares superiores decíduos. As mesmas foram divididas aleatoriamente em 4 grupos de 15 participantes, dos quais receberam Soro fisiológico estéril (controle) no GRUPO A, Clorexidina 2% no GRUPO B, hidróxido de cálcio 4% no GRUPO C e extrato de dimetilsulfóxido (DMSO) de própolis 4% no GRUPO D. Sendo assim seria avaliada a eficácia em função da contagem de unidades formadoras de colônias (UFC) microbianas aeróbias e anaeróbias. A amostra microbiológica do canal disto-vestibular de cada paciente foi coletada na primeira etapa, posteriormente o preparo biomecânico foi realizado e conseqüentemente feito a irrigação teste intracanal e obturado provisoriamente. Na segunda fase, após 3 dias, as amostras foram coletadas novamente e concluído o tratamento. E em seguida, foram transferidas para o laboratório, para que assim pudessem ser realizadas a contagem de colônias bacterianas. No presente estudo, foi apontado que após o tratamento, o Grupo C teve maior contagem de UFC para aeróbios em comparação aos outros 3 grupos. Porém, os grupos A, B e D não foram observadas diferenças estatísticas significativas. Todavia, quando avaliada a contagem de UFC anaeróbios, o Grupo A que recebeu Soro fisiológico estéril para controle, apresentou maior contagem de colônias microbianas, já a clorexidina que foi avaliada no Grupo B, apresentou um valor significativamente menor em comparação ao Grupo C, no entanto, não houveram diferenças significativas entre o Grupo B e D e entre o Grupo C e D. Sendo assim: Grupo A > Grupo C > Grupo B  $\approx$  Grupo D. Em todos os grupos foram observadas diminuições significativas na

contagem média de UFC aeróbias. Seguindo a ordem de eficácia: Grupo A > Grupo B > Grupo D > Grupo C. No que se refere à mudança na contagem média de UFC de anaeróbios, o Grupo B destacou-se entre os demais, seguido pelo Grupo D e depois o Grupo C, tendo o Grupo A apresentado a menor mudança. Em conclusão, durante a pesquisa, a clorexidina demonstrou ser um agente antimicrobiano superior ao extrato de DMSO de própolis contra bactérias aeróbias endodônticos, sendo assim o hidróxido de cálcio com menos eficácia. Além do mais, contra anaeróbios a clorexidina também apresentou superioridade, seguida pelo extrato de DMSO de própolis, tendo em sequência hidróxido de cálcio e soro fisiológico estéril como o menos eficaz. Portanto, com todos os estudos ao longo do tempo em busca de antimicrobianos eficazes contra a desinfecção dos canais radiculares, a própolis vem despertando interesse nas pesquisas, por ser um novo agente que se mostra eficiente na eliminação de microrganismos patogênicos endodônticos.

Quando comparada o uso da própolis com CHX, estudos publicados por Kayaoglu *et al.* e Parolia *et al.* contrapuseram discordância em seus resultados. A pesquisa de Kayaoglu e colaborades (2011), investigou a eficácia de duas amostras de própolis contra *Enterococcus faecalis* comparada a clorexidina e hidróxido de cálcio. Dentes humanos foram usados neste estudo, dos quais foram extraídos e preparados para análise. Os elementos foram seccionados em blocos, corados e avaliados por microscópio de luz. Em placa de ágar, foi semeado *E. faecalis* para proliferação do microrganismo, após 2 semanas foram colhidas e inoculadas nos blocos de dentina. Seis tipos de irrigantes foram testados para avaliação antimicrobiana, sendo eles: CHX 2%, Ca(OH)<sub>2</sub>, 2 tipos de extratos etanólico de própolis de 2 regiões diferentes (ART e TM), etanol e solução salina. As amostras foram injetadas usando seringa e agulha, com exceção do Ca(OH)<sub>2</sub> que foi condensado no interior dos canais. Os blocos foram incubados no período de 1 a 7 dias por 37°C e a coleta das amostras foram feitas no primeiro e no sétimo dia de experimento, subsequentemente executado a contagem de UFC bacterianas. O principal achado do estudo foi saber que a própolis tem bons resultados como irrigante endodôntico, porém, não tem tanta eficácia quanto o Ca(OH)<sub>2</sub> e a CHX. No estudo o Ca(OH)<sub>2</sub> obteve um resultado limitado, enquanto que a CHX mostrou rápida ação antibacteriana e grande êxito no experimento. Uma observação interessante nesse estudo foi com o uso de etanol (grupo controle), que em altas concentrações tem ação bactericida, porém em baixas concentrações apresentou ação bacteriostática, retardando o crescimento microbiano, assim como foi observado no primeiro dia, no qual o etanol possuiu atividade bacteriostática, porém, no sétimo

dia não impediu o crescimento bacteriano. Isso pode ter ocorrido pois o mesmo introduzido no canal evaporou rapidamente, ocasionando um curto período de ação da substância. As duas amostras de própolis apresentaram-se estatisticamente semelhantes entre si e ao hidróxido de cálcio, já a amostra TM foi semelhante a clorexidina no sétimo dia, isso tem sido associado a grandes concentrações de flavonoides. Por fim, foi concluído que ambas as amostras de própolis foram eficientes, apesar disso, não excederam a eficácia da CHX.

Em contrapartida, Parolia e colaboradores em 2020, determinaram o efeito antimicrobiano das nanopartículas de quitosana-própolis (CPN) atuando como medicamento intracanal contra o biofilme em túbulos dentinários, em profundidades de 200 e 400 $\mu$ m, mais especificamente contra as bactérias *Enterococcus faecalis*. Buscando também comparar com o uso de hidróxido de cálcio (CH) e clorexidina 2% (CHX). A pesquisa foi desempenhada com 240 dentes humanos extraídos e seccionados para obter 6mm da raiz e o diâmetro interno do canal foi aumentado para 0,9mm. As amostras foram inoculadas com *E. faecalis* no período de 21 dias para a proliferação do germe. Logo após este período de incubação, as mesmas foram aleatoriamente divididas em oito grupos com 30 unidades e prontamente medicadas com: grupo I: solução salina, grupo II: quitosana, grupo III: própolis 100 $\mu$ g/ml (P100), grupo IV: própolis 250 $\mu$ g/ml (P250), grupo V: quitosanaprópolis nanopartículas 100 $\mu$ g/ml (CPN100), grupo VI: nanopartículas de quitosana-própolis 250 $\mu$ g/ml (CPN250), grupo VII: hidróxido de cálcio (CH) e grupo VIII: gel de clorexidina (CHX) 2%. As amostras de lascas de dentina foram coletadas em profundidade de 200 e 400 $\mu$ m para análise de unidades formadoras de colônia (UFC) no final do primeiro, terceiro e sétimo dia de experimento. Foi realizado o teste de Kruskal Wallis e MannWhitney para comparar as diferenças na redução de UFC entre os grupos e definir estatisticamente, além da microscopia eletrônica de varredura (MEV) e a microscopia confocal de varredura a laser (CLSM). Mediante a metodologia, foi avaliado que no grupo I, na qual foi utilizado solução salina como grupo controle, a quantidade de UFC de *E. faecalis* foi significativamente maior em comparação aos outros grupos que apresentaram redução. O grupo VI (CPN250) mostrou redução média significativa no primeiro e terceiro dia, nas profundidades de 200 e 400 $\mu$ m dos túbulos dentinários quando comparado a todos os outros grupos, seguido por CHX e CPN100. Quando avaliado no sétimo dia, nenhuma diferença significativa foi observada entre CPN250, CPN100, CH e CHX. Nas imagens de MEV foi possível visualizar que o uso de CPN250 teve menor cobertura de colônias bacterianas. Da mesma forma, as imagens realizadas por CLSM também mostraram maior porcentagem de microrganismos

mortos com CPN250 do que com CPN100. Mediante o exposto, o uso de CPN250 foi o mais eficaz dentre as outras substâncias na redução de colônias de *E. faecalis* no primeiro e terceiro dia, enquanto no sétimo a mesma foi tão eficaz quanto o uso de CPN100, CH e CHX 2%. Diante disso, os autores concluem que uso de nanopartículas de quitosana-própolis 250µg/ml apresentou um potente medicamento intracanal contra *Enterococcus faecalis*.

Silva e colaboradores no ano de 2016, com propósito de analisar os efeitos da própolis, comparou diferentes tipos de medicamentos utilizados como irrigante endodôntico e suas ações antimicrobianas frente ao *Enterococcus faecalis*. Como substâncias irrigadoras, foi testado a ação do hipoclorito de sódio 2,5%, clorexidina 2%, EDTA, extrato aquoso de própolis, hidróxido de cálcio P.A. e água destilada estéril (controle negativo). Foram utilizados teste de disco-difusão em ágar, deste modo o *E. faecalis* foi distribuído por toda superfície das placas e a formação de poços com as substâncias testes foram realizadas no meio da cultura e 40µl de cada solução despejada. As placas foram incubadas por 24-48 horas a 37°C e o resultado foi obtido pela medida do diâmetro formado na zona de inibição ao redor dos fármacos. Para cada solução foram realizadas 10 repetições, e o cálculo das médias foram executados estatisticamente pelo teste de ANOVA. A conclusão desse estudo foi de que todas as soluções irrigadoras apresentaram ação antimicrobiano, porém, foram observadas diferenças dos halos de inibição. Não foram detectadas diferenças significativas entre Hipoclorito de sódio 2,5%, clorexidina 2%, hidróxido de cálcio e EDTA. O hipoclorito foi o irrigante que mais apresentou ação antimicrobiana, com 35,9mm de halo de sensibilidade e em seguida a clorexidina 2% com 30,4mm. A própolis foi a solução irrigadora com o menor halo de inibição, com média de 9,3mm. Apesar da própolis ser um irrigante promissor por não possuir toxicidade, foi a solução que menos apresentou poder antimicrobiano. Entretanto, em outros estudos foram apresentados efeitos promissores da própolis alcoólica frente a *Enterococcus*, *Prevotella* e *Actinomyces*. Como no trabalho desenvolvido por Gondim *et al.*, no qual constatou baixa eficácia da própolis aquosa comparada a própolis alcoólica, podendo esse resultado estar relacionado ao fato do extrato aquoso de própolis não possuir álcool. Por fim, os autores concluem que o hipoclorito de sódio continua sendo a melhor escolha de solução irrigadora na endodontia por ter capacidade de dissolução de material orgânico.

Mas quando comparado o uso de própolis e NaOCl, Siqueira e colaboradores (2014), publicaram um estudo com o objetivo de avaliar os resultados da ação antimicrobiana dos fármacos contra cepas de *Enterococcus faecalis*. Neste estudo foi utilizado extrato da própolis

vermelha coletada de colmeias de abelhas *Apis mellifera* L., em Brejo Grande - SE, em concentrações: 1%, 2,5%, 5% e 7,5%. Foi realizado experimentos *in vitro* no qual foram utilizados teste de halo de inibição e a determinação da concentração bactericida mínima (CBM) e *ex-vivo*, no qual foram utilizados 31 dentes humanos, provenientes do banco de dentes. Estes foram seccionados na coroa e preparados pela técnica crown-down, com uma lima tipo k e irrigação com solução salina, EDTA-T e água destilada. E em seguida todos os dentes foram contaminados com cultura ativa de *E. faecalis* e incubados por 48h. Os elementos dentários contaminados foram divididos em três grupos, com 10 em cada. O grupo 1 foi tratado com própolis, o grupo 2 com hipoclorito de sódio e o grupo 3 apenas com salina estéril. Como resultado, foi constatado que o extrato de própolis promoveu zona de inibição em relação aos resultados do hipoclorito de sódio 2,5%, variando entre 12 e 16 mm. Ainda assim, não houve crescimento bacteriano radicular com o uso do extrato de própolis 7,5%. Concluem-se que a própolis usada neste experimento, apresentou médio teor de flavonóides e características físico-químicas, que foram coerentes com as médias exigidas pelo Ministério da Agricultura. Ainda assim, quanto ao potencial antibacteriano, a própolis vermelha em concentração 7,5% apresentou maior potencial comparada aos demais grupos.

Em 2017, Jaiswal e colaboradores avaliaram a eficácia de Quitosana, Clorexidina, própolis e hipoclorito de sódio no biofilme de *Enterococcus faecalis*, com intuito de explorar irrigantes endodônticos com eficiência igual ou maior comparado ao que hipoclorito de sódio e ao mesmo tempo menos prejudicial aos tecidos adjacentes. Para este estudo foram utilizados noventa pré-molares, dos quais foram limpos e seccionados abaixo da junção cimento-esmalte. Os dentes tiveram as raízes instrumentadas com instrumentos rotativos, desinfetado com uso de hipoclorito de sódio e seccionados verticalmente ao longo eixo do dente. Após o preparo, foram introduzidas culturas de *E. faecalis* no interior dos canais para formação do biofilme, no qual ficaram incubadas por 3 semanas. Deste modo, para o agrupamento e avaliação da pesquisa, os elementos foram divididos em 9 grupos, os quais foram: Grupo 1: Hipoclorito de sódio 5% (NaOCl); Grupo 2: Clorexidina 2% (CHX); Grupo 3: Ácido acético 1%; Grupo 4: Própolis; Grupo 5: Quitosana 0,2%; Grupo 6: Quitosana 0,2% e Clorexidina 2%; Grupo 7: Quitosana 1% e Clorexidina 1%; Grupo 8: Quitosana 2% e Clorexidina 2%; Grupo 9: Solução salina. Sendo assim, as raízes foram irrigadas com 3ml de cada substância durante 10 minutos e posteriormente submedidas a análise. As amostras foram coletadas por raspas da dentina com bisturi, inoculados em placa de ágar e incubado por 24h a 37°C e em seguida sujeito a contagem

digital de colônias e avaliação do crescimento de microbiano. Essa avaliação mostrou que a Quitosana + Clorexidina e a Clorexidina e Própolis se mostraram tão eficazes quanto o NaOCl, à vista disto, o uso de produtos naturais para desinfecção do canal radicular tem potencial vantajoso, considerando as propriedades desfavoráveis do hipoclorito de sódio.

Uma das principais desvantagens apresentada pelo NaOCl é a citotoxicidade, sendo prejudicial à integridade da membrana citoplasmática celular e ao pH alto, ocorrendo à inibição enzimática irreversível, além da capacidade de dissolver tecidos orgânicos. Deste modo, quando avaliado a citotoxicidade e genotoxicidade da própolis, foi exposto que a mesma, não apresentou aumento de danos oxidativos ao DNA das células fibroblásticas, encontradas na gengiva humana. Como também, sua toxicidade, que apresentou inferior em comparação com hipoclorito de sódio, tornando-a mais confiável (UĞUR AYDIN *et al.*, 2018).

Na mesma linha de pesquisa, Parolia e colaboradores em 2021, publicaram um artigo com o intuito de determinar o efeito antibacteriano das nanopartículas de própolis como irrigante endodôntico contra o biofilme causado por *Enterococcus faecalis*. O teste foi realizado em 210 dentes humanos, dos quais foram seccionados e preparados para a pesquisa. A própolis usada foi coletada em uma fazenda de abelhas em Pahang, na Malásia. Para o experimento, os blocos de dentina foram fixados com as extremidades na placa de Petri com cera e inoculados com *E. faecalis* por 21 dias e após este período foram divididos aleatoriamente em 7 grupos com 30 blocos em cada um, incluindo: Grupo I – Solução Salina; Grupo II - Própolis 100 µg/MI (P100); Grupo III - própolis 300 µg/MI (P300); Grupo IV - nanopartículas de própolis 100 µg/MI (NP100); Grupo V - nanopartículas de própolis 300µg/MI (NP300); Grupo VI - hipoclorito de sódio 6% (NaOCl); Grupo VII - clorexidina 2% (CHX). As amostras das lascas de dentina foram coletadas após um, cinco e dez minutos de exposição às substâncias, e em seguida realizada a contagem de UFC bacterianas. Os testes não paramétricos foram utilizados para comparar as diferenças na redução de UFCs entre os grupos, e os valores de probabilidade de  $p < 0,05$  foram definidos para resultados significativos. O efeito antibacteriano de NP como irrigante também foi testado em pacientes com falhas no tratamento endodôntico, e posteriormente foram usadas a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e microscopia confocal de varredura a laser (CLSM), um espectroscópio também foi utilizado para visualizar a cobertura bacteriana nas paredes do canal. As interações moleculares entre compostos bioativos de própolis e as proteínas Sortase A e  $\beta$ -galactosidase foram compreendidas por estudos computacionais de docagem molecular. A PN300 foi significativamente mais eficiente na redução de UFC comparado aos outros grupos ( $p < 0,05$ ), exceto NaOCl 6% e CHX 2%

( $p > 0,05$ ) nos intervalos de tempo e ambas as profundidades. Aos 5 minutos, NaOCl e CHX foram mais eficientes na redução de UFC ( $p < 0,05$ ), porém, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre PN300, NaOCl e CHX em 10 minutos ( $p > 0,05$ ). Imagens MEV mostraram redução máxima com PN300, NaOCl e CHX em cinco e dez minutos. As imagens CLMS mostraram que a quantidade de células mortas na dentina foi maior com PN300, comparado ao PN100 e solução salina. Houve redução na banda de  $484\text{cm}^{-1}$  e um aumento na banda de  $870\text{cm}^{-1}$  no grupo PN300. As observações detalhadas das posições de ancoragem dos compostos bioativos e as interações com resíduos chaves, revelam que teve interações consistentes com pontuações de Docking e IFD razoáveis. Após a pesquisa, o autor conclui que a PN300 foi igualmente eficaz, tanto quanto NaOCl 6% e CHX 2% na redução de *E. faecalis*.

Além dos estudos em dentes permanentes, Verma e colaboradores, no ano de 2018, realizaram um estudo com o propósito de avaliar o potencial do extrato de própolis 25% como irrigante endodôntico na desinfecção do canal radicular de dentes decíduos. A pesquisa foi realizada com pacientes infantis de faixa etária entre 4 e 7 anos, com necessidade de tratamento endodôntico. Os pacientes foram separados e submetidos a solução salina isotônica 0,9% e própolis 25% solúvel em água, em grupos A e B, respectivamente. Foi coletado amostra microbiológica do canal, pré e pós- irrigação, para a contagem e comparação de colônias bacterianas. Nos resultados, foi observado presença de estreptococos, estafilococos, *Enterococcus faecalis*, e *Escherichia coli*. E o extrato hidrossolúvel de própolis 25%, se mostrou eficaz no processo antimicrobiano do canal radicular, reduzindo significativamente os microrganismos, em comparação com o grupo A. A irrigação com própolis foi considerada eficaz no tratamento, e os autores defendem o uso da mesma para o uso em dentes decíduos.

#### 4 CONCLUSÃO

Diante dos dados levantados, concluimos que a própolis apresentou eficácia como solução irrigadora para desinfecção do canal radicular, mostrando-se tão eficaz quanto NaOCl e CHX. Pois além de sua efetividade diante de variados tipos de microrganismos, agindo como antimicrobiano, antifúngico e anti-inflamatório, também é um produto natural e que não causa toxicidade aos tecidos pulpare. Mesmo com sua boa efetividade, é importante que mais pesquisas científicas sejam fomentadas, a fim de trazer mais clareza e resultados para que esse novo irrigante seja uma boa opção de escolha dentro da rotina odontológica.

## REFERÊNCIAS

ALGHAMDI, F.; SHAKIR, M. The Influence of *Enterococcus faecalis* as a Dental Root Canal Pathogen on Endodontic Treatment: A Systematic Review. **Cureus**, v. 12, n. 3, p. 1-10, mar. 2020.

AWAWDEH, L.; JAMLEH, A.; AL BEITAWI, M. The Antifungal Effect of Propolis Endodontic Irrigant with Three Other Irrigation Solutions in Presence and Absence of Smear Layer: An *In Vitro* Study. **Iranian Endodontic Journal**, v. 13, n. 2, p. 234-239. 2018.

BUENO-SILVA, B.; FRANCHIN, M.; ALVES, CF.; DENNY, C.; COLÓN, DF.; CUNHA, TM.; ALENCAR, SM.; NAPIMOGA, MH.; ROSALEN, PL. Main pathways of action of Brazilian red propolis on the modulation of neutrophils migration in the inflammatory process. **Phytomedicine**, v. 23, n. 13, p. 1583-1590. 2016.

BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, ES.; ALENCAR, SM.; ROSALEN, PL.; MAYER, MPA. Brazilian Red Propolis Attenuates Inflammatory Signaling Cascade in LPS-Activated Macrophages. **PLoS ONE**, v. 10, n. 12, p. 1-14. 2015.

BUENO-SILVA, B.; KAWAMOTO, D.; ANDO-SUGUIMOTO, ES.; CASARIN, RCV.; ALENCAR, SM.; ROSALEN, PL.; MAYER, MPA. Brazilian red propolis effects on peritoneal macrophage activity: Nitric oxide, cell viability, pro-inflammatory cytokines and gene expression. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 31, n. 207, p. 100-107. 2017.

CHUGAL, NM.; CLIVE, JM.; SPÅNGBERG, LS. Endodontic infection: some biologic and treatment factors associated with outcome. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics**, v. 96, n. 1, p. 81-90, jul. 2003.

DUTNER, J.; MINES, P.; ANDERSON, A. Irrigation trends among American Association of Endodontists members: a Web-based survey. **Journal of Endodontics**, v. 38, n. 1, p. 37-40. 2012.

ESTRELA, C.; ESTRELA, CRA.; BARBIN, EL.; SPANÓ, JCE.; MARCHESAN, MA.; PÉCORA, JD. Mechanism of action of sodium hypochlorite. **Brazilian Dental Journal**, v. 13, n. 1, p. 113-117. 2002.

ESTRELA, C.; ESTRELA, CRA.; DECURCIO, DA.; HOLLANDA, ACB.; SILVA, JA. Antimicrobial efficacy of ozonated water, gaseous ozone, sodium hypochlorite and chlorhexidine in infected human root canals. **International Endodontic Journal**, v. 40, n. 1, p. 85-93. 2007.

ESTRELA, C.; RIBEIRO, RG.; ESTRELA, CR.; PECORA, JD.; SOUSA-NETO, MD. Antimicrobial effect of 2% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine tested by different methods. **Brazilian Dental Journal**, v. 14, n. 1, p. 58-62. 2003.

ESTRELA, C; HOLLAND, R.; ESTRELA, CRA.; ALENCAR, AHG.; SOUZA-NETO, MD.; PÉCOR, JD. Characterization of Successful Root Canal Treatment. **Brazilian Dental Journal**, v. 25, n. 1, p. 3-11. 2014.

ESTRELA, CRA.; ESTRELA, C.; REIS, C.; BAMMANN, LL.; PÉCOR, JD. Control of microorganisms in vitro by endodontic irrigants. **Brazilian Dental Journal**, v. 14, n. 1, p. 187-192. 2003.

EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY. Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. **International Endodontic Journal**, v. 39, n. 1, p. 921-930. 2006.

EUROPEAN SOCIETY OF ENDODONTOLOGY. Undergraduate curriculum guidelines for endodontology. **International Endodontic Journal**, v. 34, n. 8, p. 574-80, dec. 2001.

GONDIM, BLC.; VIEIRA, TI.; CUNHA, DA.; SANTIAGO, BM. Atividade Antimicrobiana de Produtos Naturais Frente a Bactérias. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 11, n. 1, p. 123-127. 2011.

GUO, H.; GAO, C.; ZHANG, C.; ZHENG, S.; YUE, L. Morphology of bacterial flora in root canals associated with apical abscesses. **Chinese Medical Journal (Engl)**, v. 127, n. 18, p. 3254-8. 2014.

HAAPASALO, M.; SHEN, Y.; QIAN, W.; GAO, Y. Irrigation in endodontics. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 2, p. 291-312. 2010.

HUGAR, SM.; KUKREJA, P.; HUGAR, SS.; GOKHALE, N.; ASSUDANI, H. Comparative Evaluation of Clinical and Radiographic Success of Formocresol, Propolis, Turmeric Gel, and

Calcium Hydroxide on Pulpotomized Primary Molars: A Preliminary Study. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 10, n. 1, p. 18-23, jan-mar. 2017.

JAISWAL, N.; SINHA, DJ.; SINGH, UP.; SINGH, K.; JANDIAL, UA.; GOEL, S. Evaluation of antibacterial efficacy of Chitosan, Chlorhexidine, Propolis and Sodium hypochlorite on *Enterococcus faecalis* biofilm: An in vitro study. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 9, n. 9, p. 1066-1074. 2017.

JOLLY, M.; SINGH, N.; RATHORE, M.; TANDON, S.; SHARMA, S. Propolis and commonly used intracanal irrigants. Comparative evaluation of inflammatory potential. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 37, n. 4, p. 373-6. 2020.

KAYAOGU, G.; ÖMÜRLÜ, H.; AKCA, G.; GÜREL, M.; GENÇAY, Ö.; SORKUN, K.; SALIH, B. Antibacterial activity of Propolis versus conventional endodontic disinfectants against *Enterococcus faecalis* in infected dentinal tubules. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 3, p. 376-81. 2011.

KOÇ, S.; DEL FABBRO, M. Does the Etiology of Pulp Necrosis Affect Regenerative Endodontic Treatment Outcomes? A Systematic Review and Meta-analyses. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, v. 20, n. 1, p. 1-10, mar. 2020.

KUMAR, J.; SHARMA, R.; SHARMA, M.; PRABHAVATHI, V.; PAUL, J.; CHOWDARY, CD. Presence of *Candida albicans* in Root Canals of Teeth with Apical Periodontitis and Evaluation of their Possible Role in Failure of Endodontic Treatment. **Journal of International Oral Heal**, v. 7, n. 1, p. 42-5. 2015.

KURUVILLA, JR.; KAMATH, MP. Antimicrobial activity of 2.5% sodium hypochlorite and 0.2% chlorhexidine gluconate separately and combined, as endodontic irrigants. **Journal of Endodontics**, v. 24, n. 7, p. 472-6, jul. 1998.

MATTIGATTI, S.; RATNAKAR, P.; MOTURI, S.; VARMA, S.; RAIRAM, S. Antimicrobial effect of conventional root canal medicaments vs propolis against *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. **Journal Contemporary Dental Practice**, v. 13, n. 3, p. 305-9. 2012.

METO, A.; METO, A.; BIMBARI, B.; SHYTAJ, K.; OZCAN, M. Anti-Inflammatory and Regenerative Effects of Albanian Propolis in Experimental Vital Amputations. **European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry**, v. 24, n. 3, p. 145-51. 2016

MURAD, CF.; SASSONE, LM.; FAVERI, M.; HIRATA, R Jr.; FIGUEIREDO, L.; FERES, M. Microbial diversity in persistent root canal infections investigated by checkerboard DNA-DNA hybridization. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 7, p. 899-906. 2004.

NAIR, PNR.; HENRY, S.; CANO, V.; VERA, J. Microbial status of apical root canal system of human mandibular first molars with primary apical periodontitis after 'one-visit' endodontic treatment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 99, n. 1, p. 231-252. 2005.

NEELAKANTAN, P.; ROMERO, M.; VERA, J.; DAOOD, U.; KHAN, AU.; YAN, A.; CHEUNG, GSP. Biofilms in Endodontics—Current Status and Future Directions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1748. 2017.

NEIVA, KG.; CATALFAMO, DL.; HOLLIDAY, S.; WALLET, SM.; PILEGGI, R. Propolis decreases lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in pulp cells and osteoclasts. **Dental Traumatology**, v. 30, n. 5, p. 362-7. 2014.

PARK, YK.; ALENCAR, SM.; AGUIAR, CL. Botanical origin and Chemical composition of Brazilian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 1, p. 2502-2506. 2002.

PAROLIA, A.; KUMAR, H.; RAMAMURTHY, S.; DAVAMANI, F.; PAU, A. Effectiveness of chitosan-propolis nanoparticle against *Enterococcus faecalis* biofilms in the root canal. **BMC Oral Health**, v. 20, n. 1, p. 339-353. 2020.

PAROLIA, A.; KUMAR, H.; RAMAMURTHY, S.; MADHESWARAN, T.; DAVAMANI, F.; PICHKA, MR.; MAK, KK.; FAWZY, AS; DAOOD, U.; PAU, A. Effect of Propolis Nanoparticles against *Enterococcus faecalis* Biofilm in the Root Canal. **Molecules**, v. 26, n.3, p. 715-32. 2021.

PRADA, I.; MICÓ-MUÑOZ, P.; GINER-LLUESMA, T.; MICÓ-MARTÍNEZ, P.; COLLA-DO-CASTELLANO, N.; MANZANO-SAIZ, A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 1;24, n. 3, p. 364-72, may. 2019.

RUKSAKIET, K.; HANÁK, L.; FARKAS, N.; HEGYI, P.; SADAENG, W.; CZUMBEL, LM.; SANG-NGOEN, T.; GARAMI, A.; MIKÓ, A.; VARGA, G.; LOHINAI, Z. Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite in Root Canal

Disinfection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Endodontics**, v. 46, n. 8, p. 1032-1041.e7, aug. 2020.

SFORCIN, J.M. Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 6, p. 894–905. 2016.

SFORCIN, J.M.; BANKOVA, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 1, p. 253–260. 2011.

SFORCIN, J.M.; BANKOVA, V.; KUROPATNICKI, A.K. Medical Benefits of Honeybee Products. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, n. 1, p. 1-2. 2017.

SILVA, F.; FRANCISCO, NLSG.; BRUM, SC.; BARBOSA, CCN.; SOARES, LC. ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE SOLUÇÕES IRRIGADORAS NO PREPARO BIOMECÂNICO DE CANAIS RADICULARES FRENTE A *Enterococcus faecalis*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 15, n. 1, p. 34-38. 2016.

SILVA, J.C.; RODRIGUES, S.; FEÁS, X.; ESTEVINHO, L.M. Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 1, p. 1790–1795. 2012.

SIQUEIRA, AL.; DANTAS, CG.; GOMES, MZ.; PADILHA, FF.; ALBUQUERQUE JUNIOR, RLC.; Cardoso, JC. Estudo da ação antibacteriana do extrato hidroalcoólico de própolis vermelha sobre *Enterococcus faecalis*. **Revista de Odontologia Da UNESP**, v. 43, n. 6, p. 359–366. 2014.

SOCRANSKY, SS.; SMITH, C.; MARTIN, L.; PASTER, BJ.; DEWHIRST, FE.; LEVIN, AE. “Checkerboard” DNA-DNA hybridization. **Biotechniques**, v. 17, n. 4, p. 788-92. 1994.

TORETI, VC.; SATO, HH.; PASTORE, GM.; PARK, YK. Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 2013, n. 1, p. 1-13. 2013.

UĞUR AYDIN, Z.; AKPINAR, KE.; HEPOKUR, C.; ERDÖNMEZ, D. Assessment of toxicity and oxidative DNA damage of sodium hypochlorite, chitosan and propolis on fibroblast cells. **Brazilian Oral Research**, v. 32 n. 29, p. 119-126, nov. 2018.

UZEL, A.; SORKUN, K.; ONCAG, O.; COGULU, D.; GENCAY, O.; SALIH, B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. **Microbiol Research**, v. 160 n. 2, p. 189-95. 2005.

VERMA, MK.; PANDEY, RK.; KHANNA, R.; AGARWAL, J. The antimicrobial effectiveness of 25% propolis extract in root canal irrigation of primary teeth. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 32, n. 2, p. 120-4. 2014.

WANDER, P. Taking the sting out of dentistry. **Dental Practice**, v. 25, n.1, p. 3-4. 1995.