

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

LUCAS RIBEIRO COSTA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E MODULATÓRIA DE
PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DA ESPÉCIE *Dahlstedtia araripensis* (Benth.)
FRENTE A BACTÉRIAS PRESENTES NO RETRATAMENTO ENDODÔNTICO**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

LUCAS RIBEIRO COSTA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E MODULATÓRIA DE
PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DA ESPÉCIE *Dahlstedtia Araripensis* (Benth.)
FRENTE A BACTÉRIAS PRESENTES NO RETRATAMENTO ENDODÔNTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

LUCAS RIBEIRO COSTA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E MODULATÓRIA DE
PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS DA ESPÉCIE DAHLSTEDTIA
ARARIPENSIS (Benth.) FRENTE A BACTÉRIAS PRESENTES NO
RETRATAMENTO ENDODÔNTICO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Aprovado em 11/12/2020.

BANCA EXAMINADORA

**PROFESSOR (A) DOUTOR (A) VANESSA DE CARVALHO NILO BITU
ORIENTADOR (A)**

**PROFESSOR (A) MESTRE (A) Ana Luiza De Aguiar R Martin
MEMBRO EFETIVO**

**PROFESSOR (A) DOUTOR (A) Francisco Jadson Lima
MEMBRO EFETIVO**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Galberto e Kátia, meus maiores e melhores orientadores na vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho e se mostrar presente nos momentos mais obscuros desta árdua jornada que chamo de vida. Obrigado por diariamente me conceder as forças necessárias para continuar seguindo em frente.

A minha família, que serve como porto seguro nos meus piores momentos e celebra juntamente a mim cada vitória. Agradeço especialmente aos meus pais, que vigoram como exemplos de seres humanos os quais eternamente irão me inspirar. Não tenho palavras para expressar por completo minha gratidão às duas pessoas que estiveram ao meu lado desde o início da minha vida, norteando cada decisão e direcionando cada objetivo. Agradeço-os também pela confiança, pela fé, pelo apoio moral e psicológico e pelas décadas de amor e afeto incondicionais investidas em mim. Se eu estou apto a enfrentar esse mundo atualmente, é simplesmente graças a vocês.

A Jairo Neto, que transcendeu o simples papel de “dupla” e se tornou meu companheiro de inúmeras batalhas, meu eterno irmão de alma. Nossa inabalável amizade e valiosa parceria foram cruciais não somente durante a construção desse trabalho, mas em incontáveis momentos desde que nossos caminhos se cruzaram. Sua consideração, perseverança e carinho fraternal me renovam as esperanças quando penso em desistir, e me motivam a ser alguém melhor. Sem dúvidas, ainda compartilharemos muitas conquistas como essa, e continuaremos a ser como escudos sólidos um para o outro frente às adversidades da vida. Por tudo irmão, muito obrigado.

À Profa. Dra. Vanessa Bitu, pelas suas essenciais orientações, transmissão de conhecimentos, por viabilizar a finalização dessa pesquisa da melhor forma possível e por cada segundo do seu tempo investido na mesma. A senhora se destaca como meu exemplo de profissional acadêmica, obrigado pelos incontáveis ensinamentos, os quais certamente integrarei na minha pessoa daqui em diante.

RESUMO

Microrganismos resistentes constituem grande parcela da flora bacteriana característica do retratamento endodôntico, terapia que se faz necessária quando o tratamento primário não erradica de forma eficaz a infecção instalada no sistema radicular do elemento dentário. Tendo em vista essa problemática, esse trabalho avaliou a atividade *in vitro* de produtos naturais derivados da espécie *Dahlstedtia araripensis* (Benth.), popularmente conhecida como “Angelim”, endêmica da região sul do Ceará, frente a bactérias presentes na infecção endodôntica persistente através da avaliação antimicrobiana e de ação modulatória do extrato da espécie. Feita a coleta das partes vegetais que foram utilizadas nesse estudo e obtenção do extrato liofilizado, a concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em ensaio de microdiluição em caldo com base no documento M100-S22 da *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). O teste de modulação foi realizado na presença e na ausência do extrato através de microdiluição em triplicata, utilizando antibióticos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) e antibióticos β -lactâmicos (cefalotina e benzilpenicilina). Todos os testes laboratoriais foram realizados no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) da Universidade Regional do Cariri (URCA). Após realização dos ensaios microbiológicos, a espécie *D. araripensis* apresentou baixa atividade antimicrobiana, e efeito modulador antagônico quando associada aos antibióticos testados, exceto para a Benzilpenicilina quando utilizada contra a *E. faecalis*, diminuindo sua concentração inibitória mínima em 50%. Sugerimos que novos estudos laboratoriais sejam realizados para investigar outras atividades biológicas dessa espécie vegetal e aprofundar os resultados ora demonstrados.

Palavras-chave: Endodontia. Fitoterapia. Microbiologia. Produtos Naturais. Retratamento.

ABSTRACT

Resistant microorganisms constitute a large part of the bacterial flora characteristic of endodontic retreatment, a therapy that is necessary when the primary treatment does not effectively eradicate the infection installed in the tooth's root system. In view of this problem, this work evaluated the *in vitro* activity of natural products derived from the species *Dahlstedtia araripensis* (Benth.), popularly known as “Angelim”, endemic to the southern region of Ceará, against bacteria present in persistent endodontic infection through evaluation of the antimicrobial and modulatory action of the species' extract. After collecting the plant parts that were used in this study and obtaining the lyophilized extract, the minimum inhibitory concentration (MIC) was determined in a broth microdilution assay based on document M100-S22 of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). The modulation test was performed in the presence and absence of the extract through microdilution in triplicate, using aminoglycoside (amikacin and gentamicin) and β -lactam antibiotics (cephalothin and benzylpenicillin). All laboratory tests were carried out at the Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) of the Universidade Regional do Cariri (URCA). After performing the microbiological tests, *D. araripensis* presented low antimicrobial activity, and an antagonistic modulating effect when associated with the tested antibiotics, except for Benzylpenicillin when used against *E. faecalis*, decreasing its minimum inhibitory concentration by 50%. We suggest that further laboratory studies be carried out to investigate other biological activities of this plant species and to deepen the results now demonstrated.

Keywords: Endodontics. Phytotherapy. Microbiology. Natural products. Retreatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Identificação das principais classes químicas do extrato hidroalcoólico de <i>Dahlstedtia araripensis</i>	19
Tabela 2 - Valores de concentração inibitória mínima para as bactérias testadas.....	20

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Efeito modulador de antibióticos pelo extrato hidroalcolico de <i>D. araripensis</i>	22
--	-----------

LISTA DE SIGLAS

ATCC.....*American Type Culture Collection*

BHI.....*Brain Heart Infusion*

CIM.....Concentração Inibitória Mínima

CLSI.....*Clinical and Laboratory Standards Institute*

HCDAL.....Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima

LPPN.....Laboratório de Pesquisas de Produtos Naturais

OMS.....Organização Mundial da Saúde

UFC.....Unidade Formadora de Colônias

URCA.....Universidade Regional do Cariri

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOLOGIA	13
2.1. LOCAL DE COLETA DO MATERIAL VEGETAL E OBTENÇÃO DO EXTRATO DE <i>Dahlstedtia araripensis</i>	13
2.2. PROSPECÇÃO QUÍMICA QUALITATIVA.....	13
2.3. MATERIAL BACTERIANO.....	13
2.4. AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA E CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM).....	14
2.5. ATIVIDADE MODULADORA FRENTE ÀS BACTÉRIAS.....	15
2.6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
3.1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1.1. CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS.....	16
3.1.2. ENDODONTIA E PRODUTOS NATURAIS.....	17
3.2. PROSPECÇÃO QUÍMICA.....	18
3.3. CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM).....	20
3.4. EFEITO MODULADOR DE ANTIBIÓTICOS.....	22
4. CONCLUSÃO	24
5. REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

O conhecimento popular em relação ao uso dos recursos naturais para fins medicinais é repassado entre gerações. Isto se deve ao fato de que grande parte da população brasileira, não tem acesso total ou sequer parcial aos serviços de saúde. O desejo pelo estudo de plantas medicinais que auxiliem no tratamento de enfermidades comuns a uma determinada comunidade ou população são de cunho essencial para a Organização Mundial de Saúde (OMS), visto que há séculos, o uso de tais meios tem muita comprovação no tratamento de doenças específicas (TOMAZZONI *et al.*, 2006; MOSCA E LOIOLA, 2009).

A dinâmica de evolução científica e tecnológica da Odontologia possibilitou o desenvolvimento de pesquisas envolvendo produtos naturais, de modo a contribuir com a resolução de situações patológicas, onde os medicamentos de uso clínico convencional não têm apresentado boa eficácia (MACIEL *et al.*, 2002; COSTA *et al.*, 2008; FRANCISCO, 2010).

A necessidade de prevenir e/ou tratar uma infecção bacteriana nos canais radiculares e tecidos perirradiculares, mostra-se como o principal objetivo da terapia endodôntica primária. Tal procedimento visa a restauração da integridade, manutenção da assepsia do elemento dentário e melhora da saúde bucal do paciente. O retratamento endodôntico é feito quando há a necessidade de correção de alguma falha presente no tratamento inicial. É notável que mesmo após a terapia endodôntica primária, certas cepas bacterianas possam oferecer resistência e reiniciar a infecção, permitindo assim que determinadas áreas como istmos, deltas apicais e certas ramificações em dentes com curvaturas apicais acentuadas e vários canais acessórios, permaneçam com microrganismos ativos (COSTA *et al.*, 2008; SIQUEIRA JR. *et al.*, 2012; ROCHA *et al.*, 2017).

O conhecimento da diversidade bacteriana associada à falha do tratamento endodôntico é essencial para otimizar a fase do retratamento. Rôças e Siqueira (2012) realizaram estudo quantitativo de bactérias que estavam presentes em canais com infecção persistente, onde os resultados indicaram: *Propionibacterium acnes*, *Fusobacterium nucleatum*, *Propionibacterium acidifaciens*, *Pseudoramibacter alactolyticus*, *Enterococcus faecalis* e *Tannerella forsythia*. Tais espécies podem variar e modificar em quantidade de acordo com alguns fatores, como tensão de oxigênio, a presença de nutrientes, a imunidade do hospedeiro, temperatura e relações entre os próprios microrganismos (CESTARI *et al.*, 2013).

Tendo em vista o caráter resistente da microbiota associada às infecções endodônticas persistentes, é de grande interesse a realização de pesquisas envolvendo produtos naturais que possam superar os desafios oferecidos por esses patógenos, seja interferindo no crescimento destes microrganismos ou modulando a eficácia dos antibióticos já utilizados (SUNDQVIST *et al.*, 1998; BOHNEBERGER *et al.*, 2019).

Dahlstedtia araripensis (Benth), conhecida popularmente como “Angelim”, pertence à família Fabaceae e é uma espécie endêmica da região Nordeste do Brasil, ocorrendo principalmente em áreas de Cerrado e Caatinga. É uma árvore que pode atingir até 12m de altura, e pode ser encontrada em solos arenosos, planícies baixas, úmidas e rochosas e em planaltos. Estudos fitoquímicos associados a ensaios biológicos com *D. araripensis* revelaram a presença de diversidade de metabólitos secundários, com destaque para a classe dos flavonóides, com atribuições de importantes atividades tais como: antioxidante, antiinflamatória, antinociceptiva e gastroprotetora (SILVA *et al.*, 2019).

O uso indiscriminado de antibacterianos é um dos principais fatores que contribui para que as bactérias se tornem resistentes, de modo a ser considerada uma das maiores ameaças à saúde global. Dessa forma, algumas infecções passaram a ser mais difíceis de serem tratadas, requerendo internação hospitalar, aumentando o tempo de internação e o custo do tratamento acompanhados de incremento na mortalidade. Por isso, fazem-se cada vez mais necessárias pesquisas laboratoriais envolvendo bactérias resistentes, tais aquelas encontradas em infecções de dentes já tratados endodonticamente, nos quais a microbiota local já entrou em contato com agentes antimicrobianos e pode ter desenvolvido resistência. Dessa forma, busque-se cada vez mais produtos naturais com atividade antimicrobiana ou com capacidade de modular a resistência das bactérias frente aos antibióticos.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a viabilidade do uso de produtos naturais oriundos da espécie *Dahlstedtia araripensis* (Benth), frente a algumas linhagens bacterianas presentes no retratamento endodôntico. Destaca-se que não existe nenhum relato na literatura sobre a espécie em questão com essa abordagem, o que implica no ineditismo do estudo.

2. METODOLOGIA

2.1. LOCAL DE COLETA DO MATERIAL VEGETAL E OBTENÇÃO DO EXTRATO DE *Dahlstedtia araripensis*

Entrecascas de *Dahlstedtia araripensis* (Benth) (Fabaceae) foram coletadas na serra do Boqueirão localizado no município de Lavras da Mangabeira, mesorregião do Centro-Sul do Ceará, Nordeste do Brasil, sob as seguintes coordenadas geográficas: 06° 72' 2432" S e 38° 97' 7396" W.

A identificação botânica e o depósito da exsicata foram feitos no Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima – HCDAL da Universidade Regional do Cariri – URCA, sob o número de registro 13.693.

O material obtido foi previamente selecionado, seco em estufa a 60 °C, pesado e submetido à maceração, resultando em 260 gramas, e colocado em contato com uma solução hidroalcolica contendo 50% de água destilada e 50% de etanol PA por sete dias. Após este período foi feita a filtração e a concentração do extrato, destilando todo o solvente da solução em evaporador rotativo sob pressão reduzida (40 rpm a 60 °C), em seguida colocada em banho-maria a 60 °C para volatilização do solvente final e consequente obtenção do extrato hidroalcolico. O produto obtido foi transferido para um recipiente estéril e congelado em freezer convencional a -18° C por um período de 24h e posteriormente submetido à secagem por liofilização, a uma pressão de vácuo de aproximadamente 130 µHg, com temperatura do condensador de -50° C. Foram obtidos 6,458 g do extrato liofilizado, correspondendo a um rendimento de 2,40% (MATOS, 1997; AVANCINI E WIEST, 2008).

2.2. PROSPECÇÃO QUÍMICA QUALITATIVA

Os testes para a identificação das classes dos metabólitos secundários foram realizados conforme a metodologia de Matos (1997), observando-se mudança de coloração ou formação de precipitado após acréscimo de reagentes específicos.

2.3. MATERIAL BACTERIANO

Os microrganismos utilizados nos testes foram obtidos através do Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) da Universidade Regional do Cariri (URCA). Foram

utilizadas linhagens padrão de bactérias Gram negativas: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 10031), *Escherichia coli* 05 (multirresistente) e Gram positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC 12624), *Streptococcus mutans* (ATCC 0446), *Bacillus cereus* (ATCC 33018) e *Enterococcus faecalis* (ATCC 4083).

2.4. AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA E CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

Este teste foi realizado no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) da Universidade Regional do Cariri (URCA), em setembro de 2020. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em ensaio de microdiluição em caldo com base no CLSI (2012). Ao anteceder o teste, as linhagens bacterianas foram ativadas em meio *brain heart infusion* (BHI 3,8 %) e mantidas na estufa por 24 horas. Após o primeiro cultivo o inóculo bacteriano foi padronizado a partir de uma suspensão com concentração de aproximadamente de 1×10^8 UFC/mL (turbidez da escala de McFarland). Em seguida, esta suspensão foi diluída em caldo BHI 10 %. Volumes de 100 µL foram adicionados e homogeneizados nos poços de uma placa de microdiluição com diluições em série. Em cada poço foi adicionado 100µL de solução do extrato para determinação de sua concentração final. As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas.

Após 24 h na estufa a 37 °C, a atividade antibacteriana foi detectada através do método colorimétrico, utilizando uma solução indicadora de resazurina sódica (Sigma) em água destilada estéril na concentração de 0,01 % (p/v). 25 µL desta solução foi adicionado em cada cavidade e as placas ficaram em um período de incubação de 1h em temperatura ambiente. A mudança de coloração azul para rosa, ocorre devido à redução da resazurina, indicando o crescimento bacteriano ou fúngico e auxiliando a visualização da CIM, definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano, evidenciado pela cor azul inalterada. Os experimentos foram realizados em triplicata (CLSI, 2012).

2.5. ATIVIDADE MODULADORA FRENTE ÀS BACTÉRIAS

Este teste foi realizado no Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) da Universidade Regional do Cariri (URCA), em setembro de 2020. O teste de modulação foi realizado na presença e na ausência do extrato através de microdiluição em triplicata. Para avaliar a atividade moduladora foi utilizado o CIM/ 8 do extrato frente aos antibióticos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) e antibióticos β -lactâmicos (cefalotina e benzilpenicilina). As linhagens bacterianas utilizadas foram inoculadas em BHI a 10% e armazenadas em estufa bacteriológica a 37° por 24 horas. O teste foi monitorado com um controle positivo contendo apenas antibióticos e os microrganismos (RODRIGUES *et al.*, 2012).

2.6. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os testes foram realizados em triplicata e expressos como média geométrica. Para a análise estatística foi realizado um teste paramétrico seguido da análise de variância de duas vias e teste de Bonferroni, utilizando o software GraphPadPrism 6.0. Foram considerados relevantes os valores com $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1.1. CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS

A família Fabaceae (também conhecida como Leguminosae) destaca-se como uma das famílias mais diversas e numerosas de Angiospermas, abrangendo aproximadamente 695 gêneros e 19.000 espécies, sendo 3.200 destas localizadas em território brasileiro. São plantas de hábitos muito variados, desde grandes árvores das matas tropicais, a arbustos, subarbustos, ervas anuais ou perenes e muitas trepadeiras. Os representantes dessa família apresentam elevada relevância, com relatos de espécies de produtos alimentares, medicinais, ornamentais, madeireiros e fornecedores de forragem, fibras, corantes, gomas, resinas e óleos (GIULIETTI *et al.*, 2005; PEREIRA *et al.*, 2019).

O gênero *Lonchocarpus* se caracteriza como grupo de acentuada diversidade de órgãos florais e de frutos, e especialmente pela complexidade de sua taxonomia, e dentre os clados de sua filogenia o grupo *Dahlstedtia* constitui um dos três principais membros, conforme determina a curva de evolução. Estudos de datação molecular comprovam que as espécies pertencentes a este gênero evoluíram, através de migração marítima, até os seus locais atuais, há 6 milhões de anos aproximadamente. Tal clado diversificou-se em áreas pluviais como florestas da América do Sul, mostrando-se como um acontecimento evolutivo, principalmente com a espécie *D. araripensis*, que colonizou biomas essencialmente em localidades mais secas (SILVA, 2010).

A espécie *Dahlstedtia araripensis* (Benth.), foi descrita por Bentham em 1860. O estudioso se baseou no material de Gardner do ano de 1536, procedente da Serra do Araripe, sul do Ceará, Brasil. Essa espécie tem ampla distribuição na América do Sul, sendo o nordeste brasileiro o território de maior presença. Registros indicam que *D. araripensis* consegue evoluir e se disseminar em diferentes biomas, como cerradão, caatinga e florestas semidecíduais, podendo crescer em altitudes de até 850 m. Conhecida popularmente como “Angelim”, é uma das únicas espécies dos estudos botânicos relacionados ao filo genético principal, que cresce na Caatinga nordestina, podendo estender-se até mesmo para florestas secas bolivianas (SILVA, 2010).

3.1.2. ENDODONTIA E PRODUTOS NATURAIS

A endodontia é a vertente da Odontologia que estuda além da morfologia dos canais, número de raízes e forma, as complicações advindas de infecções por microrganismos e como tratá-las adequadamente, utilizando-se de materiais biocompatíveis que consigam promover a assepsia e erradicar o desenvolvimento da doença nos tecidos radiculares e perirradiculares (SOARES E GOLDBERG, 2011).

A amplitude do avanço tecnológico específico e a incorporação de novos materiais, aliados a cursos de aprimoramento voltados para cirurgiões dentistas, permitem que profissionais de endodontia possam atuar com especial capacidade de resolução na maioria das dificuldades encontradas no cotidiano da prática odontológica. Dentre as condições endodônticas mais comuns, destacam-se: polpas vitais, polpas necrosadas e casos de retratamento, cada uma delas merecendo a melhor compreensão e uso de estratégias adequadas visando os melhores dados analíticos e resolutivos (SIQUEIRA JR *et al.*, 2012; BARBIN *et al.*, 2012).

Resultados favoráveis obtidos na terapia endodôntica são percebidos pela ausência de sintomatologia dolorosa, lâmina dura inalterada, ligamento periodontal sem espessamento e bom selamento da coroa dental. De acordo com Siqueira Jr e colaboradores (2012), a assepsia é fator preponderante no tratamento endodôntico, corroborando com o processo, fazendo a remoção de cáries, de tecidos gengivais inflamados em sítios próximos, raspagem de placa e cálculo, bem como uma adequação total do meio bucal com restaurações dentárias (AGNES, 2009; MACEDO E NETO, 2018).

Macedo e Neto (2018) descrevem que durante o tratamento primário inicial, diversas causas podem levar ao insucesso. A terapia endodôntica pode vir a falhar de acordo com várias premissas, sendo a maioria, causas iatrogênicas como: má colocação da guta percha, fratura de instrumentos, uso de materiais fora da validade, sobreobturação, perfuração do órgão dental e selamento coronário ineficiente, assim como também o estado do sistema imunológico do paciente, fatores esses que colaboram para a continuação da proliferação bacteriana no interior dos canais dentários (WERLANG, 2016).

Assim, o retratamento endodôntico se apresenta como necessidade de erradicar a infecção bacteriana persistente. Esse procedimento tem como objetivo remover o selamento defeituoso, reinstrumentar e sanificar de forma efetiva o sistema de canais radiculares e adaptar nova obturação no seu interior, impedindo o avanço dos microrganismos residuais na

área. O retratamento endodôntico exige que o profissional faça uso de planejamento clínico e radiográfico adequado, de técnicas e de materiais de qualidade para que o prognóstico seja superior ao da terapia endodôntica anterior (CAMPOS *et al.*, 2017; SOUSA *et al.*, 2018).

Visando este melhor planejamento, principalmente no quesito terapêutico medicamentoso, surge o ímpeto pelo estudo de substâncias antimicrobianas ainda não testadas, vindas da natureza e que possam auxiliar na oferta de um tratamento da patologia de forma excelente, visto que a evolução bacteriana exponencial impõe barreiras aos medicamentos sintéticos já utilizados. O interesse pela comprovação científica do uso empírico de produtos naturais, somado aos crescentes desafios encarados pelos profissionais no cotidiano clínico, tem sido fatores determinantes para a inclusão destes artifícios nas diversas áreas de saúde, incluindo a Odontologia. As atividades antibacteriana, anti-inflamatória, anti-hemorrágica e anestésica já relatadas em inúmeras espécies são pertinentes ao tratamento de patologias de caráter odontológico (ROCHA *et al.*, 2013; BOHNEBERGER *et al.*, 2019).

No levantamento clínico de Sundqvist *et al.* (1998), os autores definiram fatores que acentuam o insucesso endodôntico. Elementos com lesões periapicais extensas apresentam um prognóstico desfavorável em relação àqueles com lesões mais discretas. Outras patologias, como cistos e infecções extra radiculares também geram adversidades para a cicatrização apical, desfavorecendo a terapia endodôntica.

Acompanhando o que diz a literatura, nota-se que a falta de retratamento em dentes com lesão periapical e infecção com virulência demasiada, podem vir a desenvolver abscessos volumosos, aumentando a possibilidade de perda óssea circundante, afetando dentes vizinhos, tecidos moles gengivais e bucais, além dos microrganismos poderem utilizar a via anacorética para disseminação, chegando em alguns casos a causar endocardite bacteriana e em certos relatos, afecções pulmonares, principalmente em pacientes portadores de valvas cardíacas e outros artefatos transplantados, nos quais o organismo não consegue debelar adequadamente as infecções (VALE *et al.*, 2005; BRUNO, 2007; CINTRA, 2015).

3.2. PROSPECÇÃO QUÍMICA

A investigação fitoquímica é importante para identificar classes de metabólitos secundários presentes em extratos vegetais que ainda não dispõem de estudos sobre eles. Nesse estudo a prospecção química revelou a presença de importantes classes, como os

flavonóides e taninos (Tabela 1). Para esses metabólitos já foram descritas inúmeras atividades biológicas, destacando-se a anti-inflamatória, antimicrobiana, antialérgica, inibidora de enzimas e antioxidante (CUSHNIE E LAMB, 2005; SILVA *et al.*, 2010; CUNHA *et al.*, 2016).

Tabela 1: Identificação das principais classes químicas do extrato hidroalcoólico de *Dahlstedtia araripensis*.

Extrato hidroalcoólico	Classe de Metabólitos Secundários													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-

1: Fenóis; 2: Taninos Pirogálicos; 3: Taninos flobabênicos; 4: Antocianinas; 5: Antocianidinas; 6: flavonas; 7: Flavonóis; 8: Xantonas; 9: Chalconas; 10: Auronas; 11: Flavononas; 12: Leucoantocianidinas; 13: Catequinas; 14: Alcalóides.
(+) presença; (-) ausência.

A composição química do gênero *Dahlstedtia* é pouco estudada, sendo esse o primeiro trabalho que relata as classes de metabólitos secundários presentes na espécie em estudo. Garcez *et al.* (1988) relataram a presença de compostos como chalconas, β -hidroxiclicconas, flavanonas, flavonas, flavonóis, rotenóide e pterocarpan, nas raízes das espécies *D. pinnata* e *D. pentaphylla*, o que corrobora em parte com os achados neste trabalho. Em outro estudo com a espécie *D. glaziovii* foram isolados diferentes compostos pertencentes a classe dos flavonóides, onde destacaram-se as chalconas, flavanonas e flavonas. A partir de análises cromatográficas com extratos provenientes das raízes de *D. grandiflora* foi possível também o isolamento de diferentes flavonóides, sugerindo esses compostos como marcadores para o gênero (CANZI, 2013; NEPEL, 2015).

A presença de flavonóides nas distintas partes das espécies está relacionada a fatores naturais como radiação solar, estações do ano, presença de poluentes e outros, sendo que estas condições podem favorecer ou não a produção dessa classe de metabólitos. As raízes das espécies de *Dahlstedtia* apresentam alto teor de flavonóides, o que torna importante a inclusão desse grupo de plantas em investigações farmacológicas, com destaque para atividades como a antimicrobiana, na qual esses compostos estão relacionados (GOBBO-NETO, 2007; FLAMBÓ, 2013).

3.3. CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

A análise antibacteriana mostrou baixa atividade do extrato como inibidor do crescimento bacteriano, como mostrado na Tabela 2. Melhores resultados foram observados para as bactérias Gram-Positivas *S. mutans* e *E. faecalis* com CIM de 256 µg/mL. Essas bactérias são colonizadoras da cavidade oral, sendo consideradas os principais agentes etiológicos na formação da carie dentária e biofilmes. Bem como, a *E. faecalis*, é bastante relacionada ao aparecimento de lesões refratárias na endodontia, por sua capacidade de sobreviver a condições extremas. Essas duas espécies estão inseridas no grupo de maior resistência à erradicação na cavidade oral e o surgimento de cepas altamente resilientes, fomenta o ímpeto pela busca de substâncias que consigam aprimorar o combate as mesmas (FRANCO *et al.*, 2007; COSTA *et al.*, 2010; MICHELON *et al.*, 2016).

Seguindo o estudo de Corrêa (2007), nota-se que existe a oportunidade de explorar os extratos vegetais como potenciais artifícios na diminuição desses microrganismos, pois estão relacionados com o controle da proliferação bacteriana e até mesmo remoção de biofilmes dentários. Diversos trabalhos têm demonstrado que tratamentos à base de chás ricos em polifenóis são eficientes na prevenção de infecções orais causadas por Streptococos, como *S. mutans* e *S. sobrinus*, corroborando com a vertente de que o uso de extratos possui potencial uso clínico no tratamento dessas infecções (LI *et al.*, 2019).

O gênero *Dahlstedtia* é pouco estudado em relação a atividade antimicrobiana, no caso da espécie *D. araripensis* esse é primeiro trabalho que relata a ação do extrato hidroalcoólico frente a diferentes cepas bacterianas. Canzi *et al.*, (2014) testaram diferentes extratos de *D. glaziovii*, onde não houve atividade significativa frente a cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus*. A diferença entre os resultados pode estar associada a fatores, como método utilizado, virulência do microrganismo e composição química do extrato.

Tabela 2. Valores de concentração inibitória mínima para as bactérias testadas.

Bactérias	CIM (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i> 05	≥ 1024
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	512
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 15442)	256
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 10031)	512
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 12624)	512

<i>Streptococcus mutans</i> (ATCC 0446)	256
<i>Bacillus cereus</i> (ATCC 33018)	512
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 4083)	256

Os menores valores de CIM, observados para as bactérias Gram-Positivas nesse estudo, estão associados a características morfológicas desses microrganismos, uma vez que as bactérias Gram-Negativas possuem uma camada de lipopolissacarídeos que protegem a sua parede celular, dificultando a ação dos antimicrobianos. Além disso, os compostos fenólicos como os flavonóides são reconhecidos pela sua ação antibacteriana, os quais detêm um amplo espectro de ação agindo em diferentes estruturas celulares. A ação desses compostos varia de acordo com o tipo de estrutura química, célula bacteriana alvo e o tempo de exposição ao composto isolado ou extratos ricos em fenóis. Podendo ainda modificar o perfil de virulência de um microrganismo, através de modificações no código genético que podem impedir funções como a expressão de bombas de efluxo, que se caracterizam como um mecanismo de resistência (RABELO *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2019).

A triagem com produtos naturais promoveu a descoberta de vários antibióticos conhecidos atualmente, que tem efeitos bacteriostáticos e bactericidas por meio de diferentes mecanismos de ação. A literatura relata uma ampla diversidade de produtos naturais com atividade antibacteriana cientificamente comprovada, os quais futuramente podem contribuir para a formulação de novos medicamentos, como os extratos de própolis e de alecrim-do-campo e os óleos essenciais de manuka, melaleuca, eucalipto, alfazema e alecrim, que apresentam acentuado efeito inibitório sobre crescimento da *S. mutans*. A área da Endodontia também se beneficia das pesquisas visando desenvolvimento de antimicrobianos inovadores com enfoque em produtos naturais. Reiznaut (2017) relata boa ação antibacteriana e baixa citotoxicidade dos óleos de butiá e de copaíba, quando associados a cimentos endodônticos já difundidos no mercado, viabilizando assim a formulação de materiais obturadores baseados nesses produtos naturais. Percebe-se que os fármacos atuais não são seletivos e colaboram com o fenômeno da resistência microbiana quando empregados indevidamente, sendo necessária a busca constante por produtos com maior especificidade que possam garantir o sucesso do tratamento e mantenham o equilíbrio da fisiologia bucal (JEON *et al.*, 2011; CASTILHO *et al.*, 2017).

3.4. EFEITO MODULADOR DE ANTIBIÓTICOS

A modificação da atividade de antibióticos por produtos naturais tem sido uma alternativa ao combate à resistência microbiana, existindo vários estudos que demonstram a eficácia de extratos quando associados a antibióticos. Os resultados do efeito modulador de antibióticos, mostraram sinergismo entre o extrato e a benzilpenicilina frente a *E. faecalis*, diminuindo o valor da CIM em 50%. Para as demais bactérias o extrato diminuiu a eficiência de todos os antibióticos testados, tendo um efeito antagônico (Figura 1). A detecção de efeitos antagônicos de extratos tem importância fundamental na eficiência do tratamento, visto que, por exemplo, quando o paciente faz associação de produtos naturais, como os chás, com uso concomitante de antibióticos, pode levar a diminuição de poder medicamentoso dos mesmos (COSTA *et al.*, 2008; SOUSA *et al.*, 2011; COUTINHO *et al.*, 2013; LEANDRO *et al.*, 2013).

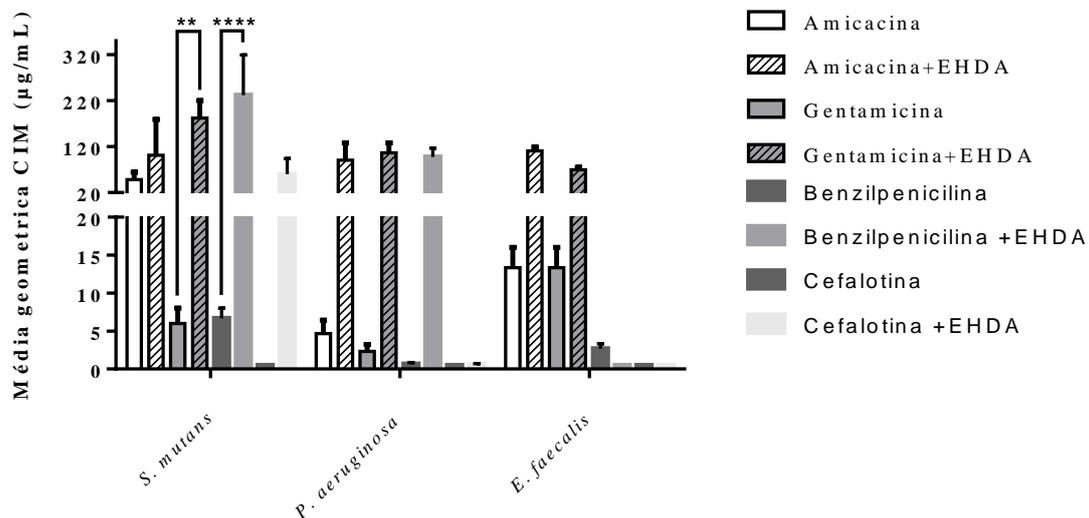


Figura 1. Efeito modulador de antibióticos pelo extrato hidroeclóico de *D. araripensis*.

A espécie patogênica mais comum nos achados de retratamento de canais endodônticos é a *E. faecalis*. No estudo de Costa e seus colaboradores (2010), foram utilizados 25 elementos dentais com necessidade de retrabalho e deste número total, 18 dentes apresentaram este patógeno. Além disso, foram estudados 10 dentes em fase de tratamento primário e em somente 2 deles, foram achadas bactérias da espécie em questão. Sendo então,

microrganismos comuns em casos de retratamento e que podem estar ligadas à resiliência e manutenção de certas infecções endodônticas.

Em tratamentos primários, a microbiota existente em geral é anaeróbia estrita. Porém, em casos de retratamento, as bactérias encontradas são anaeróbias facultativas e Gram positivas. A *E. faecalis* se encaixa nessas duas classificações, se apresentando resistente à medicação intracanal, pois se contrapõem ao alto Ph produzido pelo hidróxido de cálcio, sendo capazes de sobreviver por longos períodos de escassez nutricional e sem relações sinérgicas com outros espécimes bacterianos e ademais, os mecanismos de resistência desse microrganismo se originam de fatores fisiológicos e mudanças na estrutura celular, como resposta ao uso abusivo de antimicrobianos (PINHEIRO *et al.*, 2003; GABARDO *et al.*, 2009; ENDO *et al.*, 2014).

As penicilinas são as fontes mais utilizadas de antimicrobianos. Ao longo dos anos, por seu uso de forma contínua, as bactérias desenvolveram certa resistência e mecanismos de blindagem contra antibióticos dessa classe. Em contrapartida, no estudo de Pinheiro e sua equipe (2004) conclui-se que as 21 cepas de *E. faecalis* isoladas, foram susceptíveis *in vitro*, à amoxicilina e amoxicilina com ácido clavulânico, sendo menos sensíveis à cloranfenicol, tetraciclina, benzilpenicilina, entre outros. Esta última, necessitando de uma maior CIM para o atingir um bom potencial de ação.

Como a Benzilpenicilina foi o antimicrobiano que conseguiu melhores resultados no presente estudo, é importante comentar como a sua associação ao extrato de *D. araripensis* foi ideal para redução da sua CIM de ação, minimizando assim, em situação hipotética, os efeitos colaterais possíveis deste antibiótico em humanos, como convulsões e encefalopatias, que mesmo não tão frequentes, são vistos na literatura. Dessa maneira, é notável que a integração de novas substâncias moduladoras da atividade medicamentosa antibiótica, é essencial para dar segurança no uso para os pacientes odontológicos (ESPOSITO *et al.*, 2017).

4. CONCLUSÃO

A espécie *D. araripensis* apresentou baixa atividade antibacteriana perante os microrganismos utilizados nesse estudo. Variações como o tipo de produto natural derivado, os métodos utilizados e a virulência dos patógenos devem ser considerados. A utilização da planta para modulação de antibióticos também teve um resultado abaixo do esperado, antagonizando com a maioria dos medicamentos usados. O destaque se deu para o teste entre benzilpenicilina e a espécie bacteriana *E. faecalis*, no qual o extrato conseguiu diminuir a concentração mínima de ação da medicação antimicrobiana em 50%, sendo um efeito considerável ao estudo e representando certa eficácia da planta. Ao utilizar a espécie vegetal em outra forma derivada, como óleo essencial, o resultado alcançado poderia ser mais promissor. Sugerimos que novos estudos laboratoriais sejam realizados para investigar outras atividades biológicas dessa espécie vegetal e aprofundar os resultados ora demonstrados.

REFERÊNCIAS

AGNES, A. G. **Retratamento Endodôntico: Uma revisão de literatura**. Monografia (Especialização em Endodontia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

AVANCINI, C. A. M.; WIEST, J. M. Atividade desinfetante do decocto de *Hypericum caprifoliatum* Cham. e Schlecht. – Guttiferae (“escadinha/sinapismo”), frente a diferentes doses de *Staphylococcus aureus* (agente infeccioso em mastite bovina). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.10, n. 1, 2008.

BARBIN, E. L.; SPANÓ, J. C. E.; MATOS, M.; SCHNORRENBERGER, R. **Aspectos Preliminares do Comprometimento Pulpar e/ou do Periodonto Apical**. Plataforma de Ensino Continuo de Odontologia e Saúde (PECOS), Pelotas, 2012. Disponível em: <<http://www.ufpel.edu.br/pecos/>>. Acesso em: 30 abr. 2020.

BOHNEBERGER, G.; MACHADO, M. A.; DEBIASI, M. M.; DIRSCHNABEL, A. J.; RAMOS, G. O. Fitoterápicos na odontologia, quando podemos utilizá-los? /Phytotherapy in dentistry, when can we use them? **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3504-3517, 2019.

BRUNO, M. Endocardite Bacteriana em Medicina Dentária: Profilaxia. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**. Porto. p. 158-167, 2007.

CAMPOS, F. L.; GUIMARÃES, L. C.; ALMEIDA, G. C.; VIANA, A. C. D. Causas de insucessos no tratamento endodôntico – análise dos casos de retratamento atendidos no projeto de extensão da Faculdade de Odontologia da UFMG. **Arquivos em Odontologia**, v. 53, 11, 2017.

CANZI, E.F. **Flavonoides das raízes de *Dahlstedtia glaziovii* (Papilinoideae)**. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2003.

CANZI, E.F.; MARQUES, F.A.; TEXEIRA, S.D.; TOZZI, A.M.G.A.; SILVA, M.J.; DUARTE, R.M.T.; et al. Prenylated flavonoids from roots of *Dahlstedtia glaziovii* (Fabaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 25, p. 995-1001, 2014.

CASTILHO, A. R.; MURATA, R. M.; PARDI, V. Produtos Naturais em Odontologia. **Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 1, n. 1, p. 11-19, 2007.

CESTARI, T. N.; VIEIRA, K. S.; PFAU, V. D. J. M.; PFAU, E. A. Atividade antimicrobiana de agentes fitoterápicos e químicos utilizados em odontologia. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 17, n. 1, p. 19-22, 2013.

CINTRA, J. N. Risco de endocardite bacteriana no tratamento endodôntico: revisão de literatura. **Investigação**, v. 14, n. 1, p. 169-174, 2015.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 22th Informational Supplement**. 2012. M100-S22.

CORRÊA, R.F. **Efeitos antimicrobianos, antiácidos e removedores de biofilme de algumas espécies vegetais amazônicas sobre *Streptococcus mutans***. Dissertação (Mestrado em biotecnologia), Universidade Federal do Amazonas. Manaus, 2007.

COSTA, E. M. M. B.; ESMERALDO, M. R. A.; CARVALHO, M. G. F.; DANIEL, R. L. D. Á. P.; PASTRO, M. F.; SILVA JÚNIOR, F. L. Avaliação da Ação Antimicrobiana da Própolis e de Substâncias Utilizadas em Endodontia sobre o *Enterococcus faecalis*. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 8, n. 1, p. 21-25, 2008.

COSTA, E. M. M. B.; BARBOSA, A. S.; ARRUDA, T. A.; OLIVEIRA, P. T.; DAMETTO, F. R.; CARVALHO, R. A.; MELO, M. D. Estudo in vitro da ação antimicrobiana de extratos de plantas contra *Enterococcus faecalis*. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46, n. 3, p. 175-180, 2010.

COSTA, M. P. F.; ALVES, J. A. B.; OLIVEIRA, A. H. A.; SANTOS, P. O.; TRINDADE, R. C.; SOUZA, M. C. A. *Enterococcus faecalis* em retratamentos endodônticos e em casos de infecção primária associados à periodontite apical assintomática. **Rev. flum. odontol**, p. 15-19, 2010.

COSTA, V.C.O.; TAVARES, J.F.; AGRA, M.F.; FALCÃO-SILVA, V.S.; FACANALI, R.; VIEIRA, M. A. R.; MARQUES, M.O.M.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P.; SILVA, M.S. Composição química e modulação da resistência bacteriana a drogas do óleo essencial das

folhas de *Rollinia leptopetala* R. E. Fries. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, n. 2, p. 245-248, 2008.

COUTINHO, H.D.M.; SILVA, I.; FREITAS, M.A.; GONDIM, C.N.F.L.; GONDIM, F.L.; ANDRADE, J.C. Análise físico-química e avaliação antimicrobiana do fruto cambuí (*Myrcia multiflora*). **Rev. Biol. Farm.** v. 9, n. 1, p. 96-103, 2013.

CUNHA, A. L.; MOURA, K. S.; BARBOSA, J. C.; SANTOS, A. F. Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 2, p. 175-181, 2016.

CUSHNIE, T. P.T.; LAMB, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 26, p. 343-356, 2005.

ENDO, M.S.; SIGNORETTI, F.G.; KITAYAMA, V.S.; MARINHO, A.C.S.; MARTINHO, F.C.; GOMES, B.P.F. Culture and molecular detection of from patients with failure endodontic treatment and antimicrobial susceptibility of clinical isolates *Enterococcus faecalis*. **Braz Dent Sci**. v. 17, p. 83–91, 2014.

ESPOSITO, S.; CANEVINI, M.P.; PRINCIPI, N. Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse events and interference with antiepileptic drugs. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 50, p. 1–8, 2017.

FLAMBÓ, D.F.A.L. **Atividades biológicas dos flavonoides: atividade antimicrobiana**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2013.

FRANCISCO, K. S. F. Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. **Revista Saúde**, v. 4, n. 1, p. 18-24, 2010.

FRANCO, T.C.C.F.; AMOROSO, P.; MARIN, J.M.; ÁVILA, F.A. Detection of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in dental plaque samples from brazilian preschool children by polymerase chain reaction. **Brazilian Dental Journal**. v. 18, n. 4, p. 329-333, 2007.

GABARDO, M. C. L.; DUFLOTH, F.; SATORETTO, J.; HARAI, V.; OLIVEIRA, D. C.; ROSA, E. D. R. Microbiologia do insucesso do tratamento endodôntico. **Rev Gestão & Saúde**, v. 1, n. 1, p. 11-7, 2009.

GARCEZ, F.R.; SCRAMIN, S.; NASCIMENTO, M.C.; MORS, W.B. Prenylated flavonoids as evolutionary indicators in the genus *Dahlstedtia*. **Phytochemistry**. v.27, p. 1079-1083, 1988.

GIULIETTI, A. M.; QUEIROZ, L. P.; WANDERLEY, M. D. G. L.; VAN DEN BERG, C. **Biodiversidade e conservação das plantas no Brasil**. 2005.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

JEON, J.G.; ROSALEN, P.L.; FALSETTA, M.L.; KOO, H. Natural products in caries research: current (limited) knowledge, challenges and future perspective. **Caries Research**. v. 45, p. 243–263, 2011.

LEANDRO, L.M.G.; AQUINO, P.E.A.; MACEDO, R.O.; RODRIGUES, F.F.G.; GUEDES, T.T.A.M.; FRUTUOSO, A.D.; COUTINHO, H.D.M.; BRAGA, J.M. A.; RIBEIRO, T.R.G.; MATIAS, E.F.F. Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória de extratos metanólico e hexânico da casca de *Sideroxylon obtusifolium*. **Eciência**. v. 1, n. 1, p. 1-13, 2013.

LI, Y.; JIANG, X.; HAO, J.; ZHANG, Y.; HUANG, R. Tea polyphenols: application in the control of oral microorganism infectious diseases. **Arch Oral Biol**. v. 102, p. 74-82, 2019.

LIMA, M.C.; SOUSA, C.P.; FERNANDEZ-PRADA, C.; HAREL, J.; DUBREUIL, J.D.; SOUZA, E.L. A review of the current evidence of fruit phenolic compounds as potential antimicrobials against pathogenic bacteria. **Microbial Pathogenesis**. v. 130, p. 259-270, 2019.

MACEDO, I. L.; NETO, I. M. Retratamento endodôntico: opção terapêutica do insucesso endodôntico/Endodontic retreatment: therapeutic option of endodontic failure. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 1, n. 2, p. 421-431, 2018.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JR. V. F. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MATOS, F.J. A. Introdução à Fitoquímica Experimental. 2. ed. Fortaleza: **Edições UFC**, 1997.

MICHELON, C. M.; TIMBONI, D.; ORBEN, A.; MILIOLLI, G. L.; CERETTA, L. B.; SIMÕES, P. W. Extratos de plantas de uso popular contra infecções orais. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 29, n. 4, p. 506-514, 2016.

MOSCA, V. P.; LOIOLA, M. I. B. Uso popular de plantas medicinais no Rio Grande do Norte, nordeste do Brasil. **Rev. Caatinga**, v. 22, n. 4, p. 225-234, 2009.

NEPEL, A. **Flavonoides de *Dahlstedtia grandiflora***. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2015.

PEREIRA, R.; SOUZA, E. B. D.; FONTENELLE, R. O. D. S.; VASCONCELOS, M. A. D.; SANTOS, H. S. D.; TEIXEIRA, E. H. Structural diversity and biological potential of secondary metabolites of species of *Myroxylon* L.f. (Fabaceae): a review of the literature. **Hoehnea**, v. 46, n. 1, p. 1-11, 2019.

PINHEIRO, E.T.; GOMES, B.P.; FERRAZ, C.C.; TEIXEIRA, F.B.; ZAIA, A.A.; SOUZA FILHO, F.J. Evaluation of root canal microorganisms isolated from teeth with endodontic failure and their antimicrobial susceptibility. **Oral Microbiol Immunol**. v. 18, p. 100-3, 2003.

PINHEIRO, E.T.; GOMES, B.P.F.A.; DRUCKER, D. B.; ZAIA, A.A.; FERRAZ, C.C.R.; SOUZA-FILHO, F.J. Antimicrobial susceptibility of *Enterococcus faecalis* isolated from canals of root filled teeth with periapical lesions. **International Endodontic Journal**. v. 37, p. 756-763, 2004.

RABÊLO, S.V.; COSTA, M.M.; LIBÓRIO, R.C.; ALMEIDA, J.R.G.S. Atividade antioxidante e antimicrobiana de extratos de atemoia (*Annona cherimola* MILL. x *A. squamosa* L.). **Revista brasileira de fruticultura**, v. 36, p. 265-271, 2014.

REIZNAUTT, C. M. **Atividade antibacteriana e propriedades físicoquímicas de um novo material obturador endodôntico resinoso contendo óleos naturais de Butiá ou Copaíba**. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pelotas.

RÔÇAS, I. N.; SIQUEIRA, J. F. Characterization of microbiota of root canal-treated teeth with posttreatment disease. **Journal of clinical microbiology**, v. 50, n. 5, p. 1721-1724, 2012.

ROCHA, E. A. L. S.; CARVALHO, A. V. O. R. D.; ANDRADE, S. R. A. D.; MEDEIROS, A. C. D. D.; TROVÃO, D. M. D. B. M.; COSTA, E. M. M. D. B. Potencial antimicrobiano de seis plantas do semiárido paraibano contra bactérias relacionadas à infecção endodôntica. **Rev. de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 351-355, 2013.

ROCHA, M. P.; SILVA, R. V.; SILVA, L. R. M.; ROCHA, T. C. M.; BRITO, A. M.; PEREIRA, R. P. Retratamento endodôntico não cirúrgico: relato de caso. **Rev. de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 28, n. 3, p. 270-276, 2017.

RODRIGUES, F. F.G. Composição Química, Atividades Antibacterianas e Antifúngicas de Óleo Essencial de *Cordia verbenacea* DC Folhas. **Pharmacognosy Research**, v. 4, n. 3, p. 161-165, 2012.

SILVA, M. J. D. **Filogenia e biogeografia de *Lonchocarpus* s.l e revisão taxonômica dos gêneros *Muelleria* Lf e *Dahlstedtia* Malme (Leguminosae, Papilionoideae, Millettieae)**. Tese de Doutorado (Doutorado em Biologia Vegetal). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2010.

SILVA, N.L.A.; MIRANDA, F.A.A.; CONCEIÇÃO, G.M. Triagem fitoquímica de plantas do Cerrado, da área de proteção ambiental municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. **Scientia plena**, v. 6, n. 2, p. 1-17, 2010.

SILVA, V. B.; BEZERRA, J. W. A.; CRUZ, M. F.; SANTOS, C. L.; OLIVEIRA, J. F. S.; SANTOS, M. A. F.; et al. Allelopathy of *Dahlstedtia araripensis* on *Calotropis procera* and *Zea mays*. **Journal of Agricultural Science**, v. 11, n. 14, p. 32-46, 2019.

SIQUEIRA JR, J. F.; RÔÇAS, I. N.; LOPES, H. P.; ALVES, F. R.; OLIVEIRA, J. C. M.; ARMADA, L.; PROVENZANO, J. C. Princípios biológicos do tratamento endodôntico de dentes com polpa necrosada e lesão perirradicular. **Rev. Brasileira de Odontologia**, v. 69, n. 1, p. 08, 2012.

SIQUEIRA JR, J. F.; RÔÇAS, I. N.; LOPES, H. P.; ALVES, F. R.; OLIVEIRA, J. C. M.; ARMADA, L.; PROVENZANO, J. C. Princípios biológicos do tratamento endodôntico de dentes com polpa viva. **Rev. Brasileira de Odontologia**, v. 68, n. 2, p. 161, 2012.

SOARES, J. I.; GOLDBERG, F. **Endodontia, 2ª edição**. Porto Alegre; ARTMED EDITORA S.A., 2011. 9788536325149. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536325149/>. Acesso em: 09 Apr 2020

SOUSA, E.O.; BARRETO, F. S.; RODRIGUES, F.F.G.; COSTA, J.G.M. Atividade antibacteriana e interferência de *Lantana camara* L. e *Lantana montevidensis* (Spreng.) Briq. na resistência de aminoglicosídeos. **Revista brasileira de biociências**. v. 9, n. 1, p. 1-5, 2011.

SOUSA, V. C.; GONTIJO, G.; PAULA, J. R.; MIGUEL, J. G.; GUTIÉRREZ, O. A.; SILVA, J. A. Tratamento do insucesso endodôntico. **Rev. Odontológica do Brasil Central**, v. 27, n. 80, p. 44-48, 2018.

SUNDQVIST, G.; FIGDOR, D.; PERSSON, S.; SJOGREN, U. Microbiologic analysis of teeth with failed endodontic treatment and the outcome of conservative re-treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 85, n. 1, p. 86-93, 1998.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Popular phytotherapy: the instrumental search as therapy. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 115-121, 2006.

VALE, R. M. B.; PAULA, T. M.; ÁVILA, R. J. Endocardite bacteriana. **REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria**, v. 6, n. 3, p. 1-14, 2005.

WERLANG, A. I.; BALDISSARELLI, F.; WERLANG, F. A.; VANNI, J. R.; HARTMANN, M. S. M. Insucesso no tratamento endodôntico: uma revisão de literatura. **Rev. Tecnológica**, v. 5, n. 2, p. 31-47, 2016.