



## Revisão da literatura

### UMA ABORDAGEM COMPREENSIVA E ILUSTRATIVA DA PERIODONTITE APICAL CRÔNICA

#### *A comprehensive and illustrative approach to chronic apical periodontitis.*

Lioney Nobre Cabral<sup>1</sup>, Marco Túllio Brazão Silva<sup>2</sup>, Annelise Lopes Cunha e Silva<sup>3</sup>, Letícia Nara Grana Matos da Silva<sup>4</sup>, Falyne Pinheiro de Oliveira<sup>5</sup>.

1 Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas, UFAM, Professor adjunto do curso de Odontologia da Universidade do Estado do Amazonas.

2 Doutor em Estomatologia e Patologia Básica e Aplicada pela Universidade de São Paulo, USP, Professor do curso de Odontologia da Universidade Estadual de Montes Claros.

3 Estudante de Graduação em Odontologia - Universidade do Estado do Amazonas.

4 Estudante de Graduação em Odontologia - Universidade do Estado do Amazonas.

5 Estudante de Graduação em Odontologia - Universidade Estadual de Montes Claros.

#### Informação sobre o manuscrito

Recebido em: 15 Set 2020

Aceito em: 20 Out 2020

#### Autor para contato:

Marco Tullio Brazao-Silva Campus Universitário Prof. Darcy Ribeiro, Av. Prof. Rui Braga, s/n - Vila Mauriceia, Prédio 6 - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Montes Claros - MG, 39401-089  
E-mail: [marcotullio@gmail.com](mailto:marcotullio@gmail.com)

## RESUMO

As lesões periapicais (LP) são as doenças dentárias mais frequentes envolvendo o osso alveolar, em que um dos quadros recorrentes é a periodontite apical crônica (PAC), sendo que as manifestações clínicas mais comuns são o granuloma periapical e cisto radicular. Por conta da sua relevância na prática odontológica, é de suma importância entender como ocorre o seu desenvolvimento patológico para obter um melhor entendimento clínico. Tendo por objetivo abordar seus aspectos clínicos, histopatológicos, radiográficos, além do diagnóstico diferencial e possíveis métodos para tratamento de forma explicativa e qualitativa, sem envolvimento prático, porém para uso prático. Através desta revisão de literatura, com complementação bibliográfica a partir de livros e publicações disponíveis nas principais plataformas científicas para pesquisa, verificou-se que realizar o manejo clínico das LP é diretamente proporcional ao conhecimento destas condições e de suas possibilidades terapêuticas.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Cisto Radicular, Granuloma Periapical e Periodontite Apical.

## INTRODUÇÃO

As lesões periapicais (LP) são uma das patologias mais frequentes envolvendo o osso alveolar, em que um dos quadros recorrentes é a periodontite apical crônica (PAC). Esta manifestação é uma condição patológica localizada na região periapical, sendo que as mais frequentes são o

granuloma periapical (perirradicular) ou o cisto radicular (CR). Essas lesões surgem em resposta a um trauma ou processo infeccioso decorrente da necrose pulpar. Desta forma, é de suma importância entender como ocorre o seu desenvolvimento patológico para obter um melhor entendimento clínico<sup>1,2</sup>.

A resposta do hospedeiro influencia diretamente no desenvolvimento das LP, visto que de acordo com a persistência e proliferação de patógenos, principalmente de origem bacteriana, ocorre a deposição dos metabólitos microbianos e de componentes da decomposição pulpar na região periapical. Esse estímulo leva ao desenvolvimento de uma resposta imune com a produção de mediadores químicos que atuam nos tecidos perirradiculares podendo levar a formação do estágio inicial da lesão no periápice. A PAC não necessita ser precedida de uma fase aguda, é possível observar essa condição caso as agressões físicas, químicas ou biológicas (invasão bacteriana) sejam de baixa intensidade<sup>3,4</sup>.

As LP, tanto o GP quanto CR, são frequentes na rotina clínica do cirurgião-dentista. O granuloma periapical (GP) é uma das patologias periapicais mais frequentes, sendo observada em 85% dos casos. Desta forma, é necessário que o profissional tenha um bom entendimento de suas características clínicas, radiográficas, histopatológicas e complementação diagnóstica para que consiga identificar essas lesões e direcionar uma melhor abordagem para estes casos<sup>5,6,4,7</sup>.

A similaridade, tanto ao exame clínico quanto radiográfico, dessas periapicopatias leva o profissional a ter dificuldades em estipular um diagnóstico, como também a falta de informações sobre essas patologias aumenta a insegurança para estabelecer uma abordagem frente a lesão, além de aumentar as taxas de insucesso do tratamento<sup>2,8</sup>.

Dessa forma, é imprescindível que o cirurgião-dentista obtenha o máximo de informações acerca das LP, tanto pela sua alta recorrência quanto aos diversos fatores, que serão abordados, podendo influenciar para a resolução do caso.

O objetivo desta revisão de literatura é abordar o assunto de forma explicativa e qualitativa, a partir de revisão de literatura que identifique conceitos e informações fundamentais para a prática clínica, de forma também a incluir ilustrações esquemáticas e imagens de casos clínicos para obter uma representação visual da lesão periapical. As periapicopatias têm grande relevância clínica, principalmente o GP e o CR, por isso pretende-se elucidar seus aspectos clínicos, histopatológicos, radiográficos, além do diagnóstico diferencial e possíveis métodos para tratamento. Por conta da sua similaridade, a quantidade de informações coletadas pelo profissional será de grande valia para conhecimento e aplicabilidade clínica da patologia, além de ajudar na rotina do cirurgião dentista.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho refere-se a uma revisão integrativa de literatura, com complementação ilustrativa de casos clínicos coletados no acervo dos autores para publicação, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes pelo parecer 4.272.221. Livros didáticos clássicos de Patologia Oral e da área de Endodontia guiaram a discussão do tema, que fora então complementado e atualizado com publicações científicas obtidas através

dos seguintes bancos de dados e/ou plataformas de pesquisa: ResearchGate - <https://www.researchgate.net/>; Scielo - <http://www.scielo.org/php/index.php>; Pubmed - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; Google Scholar - <https://scholar.google.com.br/>. As buscas nas plataformas digitais supracitadas foram otimizadas por meio do uso de termos estratégicos nas buscas, assim abrangendo amplamente os assuntos pertinentes ao tema, como: cisto radicular, granuloma periapical, lesões periapicais e periodontite apical crônica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A periodontite apical crônica (ou assintomática) é o termo usado para descrever uma condição patológica localizada na região periapical, as mais frequentes são o granuloma periapical (perirradicular) ou o CR. Essas lesões surgem em resposta a um trauma ou processo infeccioso decorrente da necrose pulpar<sup>1,2</sup>.

As LP são uma das patologias mais frequentes envolvendo o osso alveolar. Dessa forma, é de suma importância entender como ocorre o seu desenvolvimento patológico. Ao ter a propagação de uma lesão cáries pelos tecidos dentários sem que haja a devida intervenção terapêutica, o dente pode apresentar quadros de uma pulpite reversível podendo evoluir para pulpite irreversível e posteriormente a necrose pulpar. Com a perda da capacidade de defesa contra a invasão bacteriana devida à polpa necrótica, ocorre a proliferação do

processo infeccioso pelos canais radiculares em direção ao forame apical, tendo a deposição constante de endotoxinas pelos agentes microbianos na região periapical. É importante ressaltar que a anatomia dos sistemas de canais radiculares (SCR) é complexa podendo ter a presença de forames acessórios e laterais, desta forma a liberação de toxinas não se restringe ao periápice<sup>9, 4, 10</sup>.

A resposta imunológica do hospedeiro tem um papel fundamental para o desenvolvimento das LP. Caso a agressão causada pelos microrganismos seja de alta intensidade e o sistema imunológico não consiga combatê-la, o paciente pode apresentar um quadro agudo denominado periodontite apical aguda ou abscesso dentoalveolar agudo. Ao longo do tempo, devido a resposta mais específica a essas bactérias, o organismo tende a evoluir para um estágio crônico, onde a resposta adaptativa se faz presente. Além disso, estudos apontam que a periodontite apical crônica (PAC) também pode surgir sem que haja um quadro agudo prévio, esse aspecto ocorre quando os fatores etiológicos, sejam físicos, químicos ou biológicos (invasão bacteriana) são de baixa intensidade desde o começo<sup>4</sup>.

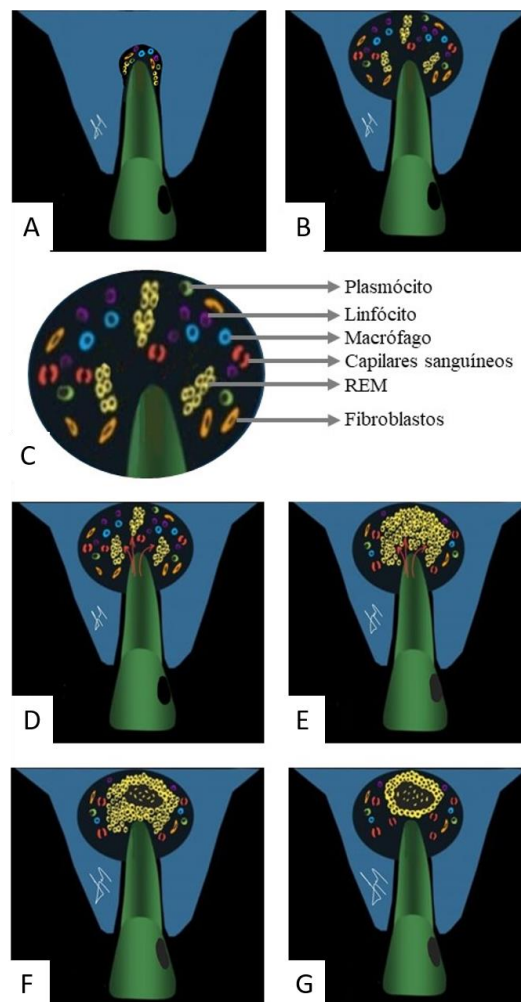
A PAC pode se manifestar como uma pericementite apical crônica inicial (Figura 1A), em seguida evoluir para um granuloma (Figura 1B) e pode ou não progredir para um cisto (Figura 1G). Este desenvolvimento pode ser explicado por três teorias. Primeiramente, a teoria nutricional, onde os estímulos agressores gerados por componentes da decomposição pulpar e/ou a resposta inflamatória adaptativa periapical

aos antígenos presentes no canal radicular induzem à proliferação do epitélio presente no granuloma, em que a formação da cavidade cística é devida as células mais centrais não conseguirem obter acesso a nutrientes e oxigênio, acabando por morrer posteriormente (Figuras 1E a 1F). A “Teoria do abscesso” aborda que a proliferação de células epiteliais é estimulada com a formação do abscesso e consequente formação de cordões que o envolvem, apesar desse acontecimento ser mais frequente em PAC do que em abscessos. E a última teoria, aborda que cordões epiteliais são formados e se fundem para formar uma cavidade, isso acontece com a proliferação dos restos epiteliais de Malassez (REM) e a entrada de líquido na cavidade corrobora para que haja equilíbrio osmótico, já que dentro existe uma quantidade considerável de conteúdo proteico<sup>11, 4</sup>.

O GP é uma das patologias periapicais mais frequentes, pesquisas apontando que este contabiliza cerca de 85% das LP. Essa lesão acomete, principalmente, pacientes entre a terceira e a quinta década de vida, não tendo predileção por gênero e apresentando a maxila como sítio anatômico mais recorrente. Além disso, os elementos dentários mais prevalentes são os anteriores, em que apresentam como justificativa a maior probabilidade de traumatismo devido a maior exposição ao impacto em uma queda, restaurações antigas a base de silicato, as invaginações palatinas dos incisivos laterais e os pacientes possuindo uma maior tendência

de procurar atendimento pelo fato de tratar de uma área estética<sup>5, 6, 4, 12, 13, 14, 7, 15</sup>.

Assim como o GP, o CR é uma patologia periapical relativamente comum na rotina clínica, sendo classificado como cisto odontogênico inflamatório.



**Figura 1-** Representação ilustrativa de periodontite apical crônica consequente da necrose pulpar. **A:** Fase inicial do Granuloma periapical (GP), sendo este característico da pericementite apical crônica. **B:** Caracterização do GP sem a indução da proliferação epitelial. **C:** vista em detalhe do que ocorre em “B”, com a presença do tecido de granulação demonstrando a composição celular correspondente ao GP. Exibe células do sistema imune e componentes do processo de reparo tecidual. **D:** Com a persistência dos patógenos advindos do interior do canal radicular, observa-se a resposta imunológica dos tecidos perirradiculares com indução inicial de proliferação de ilhotas de epitélio residentes no ligamento periodontal (REM). **E:** Proliferação da massa epitelial e desenvolvimento do processo inflamatório no GP, sendo este representativo do GP com epitélio reativo. **F:** Crescimento da massa epitelial avascular, seguindo a teoria nutricional, com a morte das células epiteliais no centro da lesão. **G:** Desenvolvimento do cístico radicular inflamatório mostrando a cavidade revestida por epitélio em meio ao tecido conjuntivo reacional inflamatório.

Apresenta distribuição igualitária em ambos os sexos com incidência maior durante a 3° a 6° década de vida e, mesmo com a necrose de dentes decíduos, a 1° década de vida exibindo um número muito baixo de casos. Semelhante ao GP, a maioria dos casos envolve a maxila, principalmente a região anterior, seguida da região posterior, enquanto na mandíbula ocorrem mais casos na região posterior seguida da anterior<sup>12, 13, 14,15</sup>. O desenvolvimento do GP (Figura 1) se dá pela interação do sistema imunológico com a persistência do estímulo agressor, em que essa relação leva a uma evolução da resposta inata à adaptativa e o começo do processo de reparo. Para o desenvolvimento dessa dinâmica, é necessária uma reação dos tecidos perirradiculares frente à persistência de patógenos, mesmo que em alguns casos, não sejam viáveis, esse efeito produz mediadores químicos que irão modular a resposta celular para a evolução da lesão<sup>3, 4</sup>.

A liberação desses mediadores químicos influencia diretamente na progressão e estabilização das LP, pois pode iniciar, amplificar e perpetuar alterações nos tecidos perirradiculares. Uma das respostas teciduais a essas substâncias é a estimulação osteoclástica para promover a reabsorção óssea que funciona como uma defesa do hospedeiro. O osso adjacente reabsorvido promove um maior espaço para o recrutamento de células do sistema imune visando o combate das endotoxinas liberadas, como também promove uma

distância maior entre o processo infeccioso e o tecido ósseo<sup>16, 4</sup>.

As principais endotoxinas encontradas são os lipopolissacarídeos (LPS), *ácido lipoteicóico (LTA)* e *peptideoglicanos (PGN)*. Com a *decomposição pulpar, há a formação de vários ácidos irritantes, como o ácido acético e carbônico que propicia, além do desenvolvimento bacteriano, a formação de inúmeras toxinas, como: a putrescina, cadaverina, neuridina e ptomaína*. Estas proteínas (PTs) do tecido pulpar necrosado também atuam como agentes agressores (antígenos) ao tecido periapical, sendo assim importante ressaltar a implicação dos componentes endógenos como fatores contribuintes para o desenvolvimento de LP, além dos produtos secretados por microrganismos. Do mesmo modo, as PTs da morte pulpar podem agir potencializando a ação das endotoxinas, aumentando a agressão nos tecidos perirradiculares. Consoante a essa associação, há também a participação das PTs do hospedeiro que atuam na reação inflamatória influenciada por esses fatores irritativos citados<sup>17, 18, 19, 11, 20</sup>.

Essas PTs podem desempenhar vários papéis, como: metabolismo e vias de energia, metabolismo do ácido nucleico, processo de apoptose, transporte, comunicação celular, resposta ao estresse, autofagia, ligação ao íon cálcio e resposta imune. Com a persistência e proliferação dos patógenos, ocorre a degradação das PTs do metabolismo e vias de energia, em que esse desequilíbrio leva a um processo de autólise com consequente instalação da necrose pulpar<sup>21, 22, 23, 24, 20, 25</sup>.

De acordo com seu desenvolvimento no sentido apical, ocorre uma resposta inflamatória, em que a atuação das PTs da resposta imune são as mais encontradas na necrose pulpar, influenciando na apresentação de antígeno, diferenciação de macrófagos e resposta adaptativa. A atividade das PTs como HLA (antígeno leucocitário humano) classe I, interleucinas (IL) - 3, imunoglobulinas, defensinas, albuminas e macroglobulinas alfa 2 podem estar envolvidas no processo de LP<sup>21, 22, 23, 24, 20, 25</sup>.

Os agentes agressores, principalmente os LPS, levam a uma ativação da resposta celular mediada por linfócitos T, em que as citocinas produzidas atuam estimulando os macrófagos a produzirem mediadores químicos. Esses mediadores agem sobre os fibroblastos, osteoclastos e os REM. Estudos revelam a presença elevada de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) no meio intracelular devido às prostaglandinas (PGE2) estimularem as células antes em repouso a se proliferar. A indução da proliferação epitelial é influenciada pela atuação do fator de crescimento epitelial (EGF) e de queratinócito (KGF), IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), PGE2 e fator de transformação do crescimento alfa (TGF-alfa)<sup>18, 26, 19, 11</sup>.

Os fatores de crescimento epitelial são ativados positivamente, eles são expressos por células do ligamento periodontal, em que compartilham o mesmo receptor que o TGF- alfa, um grande mitógeno de células epiteliais, levando a acreditar que a PGE2, TNF, IL-1, IL-6 acabam modulando ou hiper-regulando a

atividade do EGF, KGF, fatores de transcrição e expressão de genes. A funcionalidade do ciclo celular é necessária para que a proliferação ocorra, então a síntese de RNA, DNA, proteínas de replicação cromossômica e mitose precisam acontecer. Os mitógenos estimulam as células em repouso a entrar no ciclo celular; os fatores de crescimento são responsáveis de certa forma, já que sua multifuncionalidade permite o crescimento, diferenciação, ativação de células e quimiotaxia; proteínas cinases e dependentes de ciclina conseguem regular em partes o ciclo celular. Os fatores de crescimento podem levar do repouso a proliferação de células epiteliais que podem evoluir a um CR posteriormente, além de serem encontrados em lesões inflamatórias. Além disso, mediadores, fatores e citocinas pró- inflamatórias também atuam na modulação óssea das LP promovendo sua expansão<sup>27, 28, 11, 29, 30, 31, 32</sup>.

O GP é caracterizado por ser uma lesão osteolítica, em que o espaçamento criado pela reabsorção óssea é preenchido por tecido granulomatoso constituído de células do sistema imune, como linfócitos, plasmócitos e macrófagos, além dos componentes do processo de reparo tecidual, como fibroblastos, fibras nervosas e vasos sanguíneos neoformados. É possível detectar a osteólise em radiografias periapicais, entretanto esta visualização ocorre após 30% a 50% de perda óssea, dificultando a obtenção de um diagnóstico precoce<sup>33, 4</sup>.

Outro mecanismo de defesa do hospedeiro, que trataremos amiúde a seguir, é a proliferação do epitélio

remanescente da bainha radicular de Hertwig pré-existentes, sendo este denominado de REM, que possivelmente possuem a função de prevenir anquilose e manter o espaço periodontal. Observa-se a formação de fitas e verdadeiras ilhotas epiteliais organizadas, em que essa estruturação visa produzir uma barreira física contra irritantes provenientes do forame apical, caracterizando o granuloma epiteliado (Figuras 1D e 1E). As toxinas liberadas pelos *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Escherichia coli* estimulam diretamente a proliferação epitelial, além do seu papel na patogenia da doença. Com a proliferação contínua do epitélio e crescimento da massa avascular, ocorrerá a não nutrição e oxigenação das células mais centrais levando ao desenvolvimento do CR, conforme primeira teoria e este crescerá gradativamente, devido aos gradientes de pressão osmótica e oncótica<sup>11, 4, 13, 10, 24, 34</sup>.

Como visto, a inflamação crônica periapical gera produtos e toxinas, que leva ao desenvolvimento de uma resposta imune, além de estimular os REM localizados no ligamento periodontal, que pode ser de procedência do epitélio periapical ou epitélio de tratos fistulosos, epitélio crevicular e revestimento sinusal. A atuação imunológica influencia diretamente na proliferação e diferenciação epitelial do GP em CR. Evidências também apontam que as mudanças no tecido conjuntivo adjacente a lesão atua na ativação dos REM<sup>26, 35, 19, 36, 37, 12, 38, 24, 39</sup>.

A liberação de citocinas inflamatórias e a secreção de metaloproteinasas (MMP) pelos fibroblastos

tem ação direta no aumento da multiplicação epitelial e expansão da LP sendo acompanhado pela cortical óssea. A participação das MMPs nas LP vem se tornando de grande interesse científico, por conta das MMP-9 e MMP-13 tanto influenciarem o comportamento dos REM quanto facilitarem a invasão do tecido granulomatoso. Como também, a MMP-13 aparenta influenciar na conversão do granuloma periapical epiteliado para CR. Além disso, estudos indicam que o crescimento das LP depende da diminuição da atividade dos REM no GP com consequente formação do epitélio de revestimento cístico. Esse fenômeno é regulado pela diminuição dos estímulos proliferativos celulares e reações apoptóticas<sup>26, 35, 19, 36, 37, 12, 38, 24, 39</sup>.

Como já abordado, a formação do GP epiteliado pode levar a posterior desenvolvimento cístico, em que sua construção visa isolar o foco de inflamação e proteger o tecido ósseo. Contudo, a parte central da proliferação celular não recebe nutrientes das partes circunjacentes através da difusão. Dessa forma, a morte das células centrais é inevitável, e durante esse processo ocorre a liquefação celular, originando a cavidade cística que expande conforme o acúmulo de fluidos em seu interior aumenta, a diferença osmótica colabora com o acúmulo líquido de modo a gerar equilíbrio osmótico, porém sua presença na cavidade contribui para divisão celular devido a compressão do revestimento interno. O crescimento cístico devido à pressão osmótica pode estar associado a hemorragia, em que essa suposição está associada com a presença

dos cristais de colesterol, um dos achados histopatológicos<sup>11, 13, 24</sup>.

A pressão osmótica não é responsável isoladamente pelo crescimento do CR, o sistema imune tentando conter a lesão e o epitélio cístico contribuem também, a reabsorção óssea associada a inflamação crônica da região e as prostaglandinas e colagenases oriundas dos fibroblastos da cápsula cística contribuem no processo. Apesar de ser muito raro, existe possibilidade de o epitélio proliferar para preencher uma cavidade preexistente advinda da necrose pulpar e degradação de tecido conjuntivo, em caso de GP, porém a raridade da situação é justamente devido à presença e proliferação de epitélio próximo a uma área de necrose<sup>40, 11, 13, 24</sup>.

Segundo RICUCCI *et al.*<sup>41</sup> (2006), durante a análise histopatológica de 50 biópsias, verificou-se que 21 espécimes apresentavam epitélio, sendo que 40% representavam o GP e dentro dessa amostra 8% eram relacionados ao granuloma periapical epiteliado. Enquanto que SARAF *et al.*<sup>42</sup> (2014) apontaram em sua pesquisa os GP com potencial formação cística, esse termo refere-se ao GP com proliferação epitelial sem cavidade cística. Sua pesquisa ao analisar 30 casos verificou o percentual de 6,67% relativos ao abscesso periapical crônico, 66,67% ao GP, 16,67% ao GP com potencial cístico e 10% ao CR. Como também, SCHULZ *et al.*<sup>43</sup> (2009) levantou 119 lesões periapicais, em que 69,75% compreendiam ao GP e 19,33% eram epiteliados. Em todos os estudos citados o GP foi a lesão mais prevalente, assim como ressaltaram a possibilidade de diagnóstico errôneo durante a confecção da

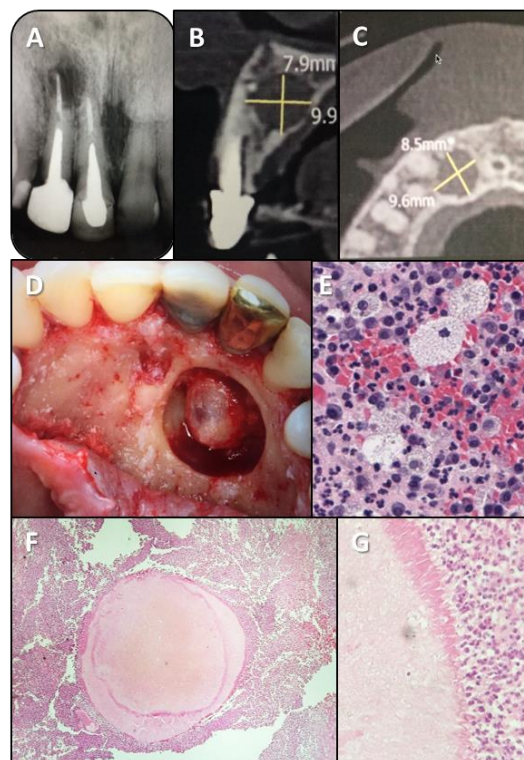
lâmina microscópica e enfatizaram a importância de vários cortes histológicos para análise.

A PAC geralmente é assintomática, em que o paciente só descobre a presença da lesão em exames imagenológicos de rotina, geralmente em radiografia panorâmica ou periapical. As características radiográficas das LP compreendem a uma imagem radiolúcida, arredondada ou ovalada, bem delimitada, associada a lateral ou ápice de um dente desvitalizado, podendo ou não ser circunscrito com um halo opaco que representa a esclerose óssea devido a tentativa do organismo de conter e isolar a lesão, apesar dessa característica, em CR infectados esta linha não é nítida. É comum observar a interrupção da lâmina dura na área afetada ou deslocamento dentário pelo tamanho da lesão. Como os aspectos de imagem são idênticos em ambas as patologias, o estabelecimento de um diagnóstico pelo cirurgião-dentista se torna mais difícil. A abordagem diagnóstica para as LP geralmente correlaciona os dados clínicos com os radiográficos, porém essas informações podem levar o profissional a um diagnóstico errôneo pela falta de distinção entre as lesões<sup>44, 4, 2</sup>.

A diferenciação entre GP e CR possibilita um melhor direcionamento para a escolha da melhor abordagem terapêutica. Além das características radiográficas serem semelhantes, os aspectos clínicos também são parecidos, o que eleva ainda mais a dificuldade diagnóstica pelo profissional. Dessa forma, o cirurgião-dentista necessita aumentar a quantidade de informações complementares referentes



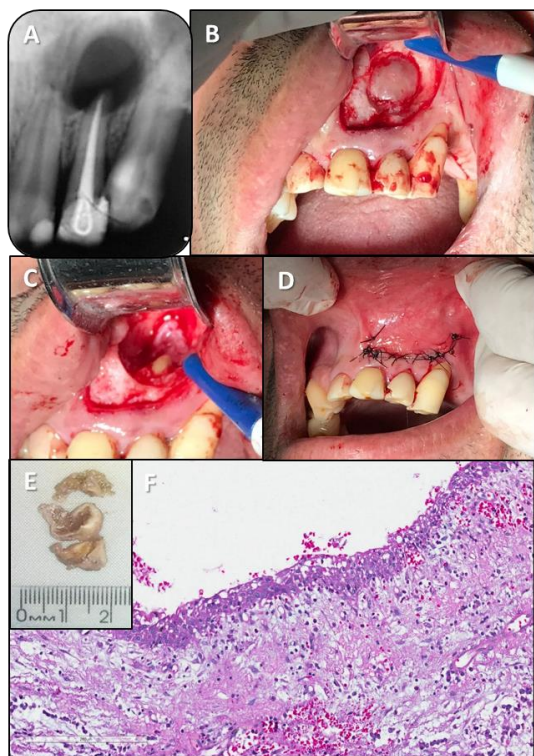
a lesão para que assim seja possível estabelecer um diagnóstico com maior confiança<sup>2</sup>. Os casos clínicos ilustrados nas figuras 2 e 3 exemplificam uma realidade clínica e ilustram aspectos típicos radiográficos, transcirúrgico e histopatológicos de um caso de GP e CR. Nota-se então, que o GP tem aspectos clínicos semelhantes ao CR. Ambos geralmente são assintomáticos e de crescimento lento, em que o paciente pode ou não recordar um evento doloroso prévio. Durante o exame intraoral, o dentista identifica um dente com uma lesão cariosa extensa ou uma restauração insatisfatória podendo apresentar escurecimento coronário devido a polpa necrosada. Ao executar os testes de percussão e palpação, o resultado é negativo, em que o som encontrado é diferente do habitual, devido a presença do tecido granulomatoso, não está associado a mobilidade dental e não apresenta uma sensibilidade significativa. Como também, os testes de vitalidade pulpar (ao calor e frio) apresentam uma resposta negativa<sup>45, 4, 2, 10</sup>.



**Figura 2** - Caso clínico de granuloma periapical. **A:** aspecto radiográfico de lesão periapical em dente tratado endodonticamente que não regrediu durante acompanhamento. **B:** Corte parassagital de TC mostrando lesão hipodensa. **C:** Corte axial mostrando dimensões da lesão. Fonte: acervo dos autores para publicação. **D:** Aspecto transcirúrgico. **E:** Aspecto histopatológico identificando componentes inflamatórios usuais, como macrófagos xantomizados, plasmócitos e linfócitos, além de alguns neutrófilos e hemácias extravasadas. **F:** Aspecto histopatológico evidenciando grande massa ao centro, eosinofílica, típica de actinomicose. **G:** Maior aumento nas margens da colônia actinomicótica, mostrando presença de neutrófilos junto ao infiltrado inflamatório circunjacente.

Em lesões de tamanhos extensos, geralmente estão associadas ao CR, mesmo que as LP apresentem crescimento lento, podem atingir grandes dimensões e destruir corticais ósseas. Essa condição leva a tumefação da área, que se torna resiliente e amolecida à palpação, e leve sensibilidade, além do deslocamento e mobilidade de outros elementos dentários, sendo esta uma das manifestações clínicas visíveis. Caso as proporções aumentem demasiadamente, a lesão pode alcançar o canal mandibular e se exteriorizar para cavidade bucal pela face vestibular ou

alcançar a cavidade sinusal na maxila<sup>46, 13, 2,</sup>  
15.



**Figura 3** - Caso clínico de cisto radicular inflamatório. **A:** Aspecto radiográfico de lesão periapical em dente tratado endodonticamente que não regrediu durante acompanhamento. **B:** Aspecto transcirúrgico de cápsula flutuante. Fonte: acervo dos autores para publicação. **C:** Loja cirúrgica lisa após enucleação. **D:** Aspecto final de sutura. Fonte: acervo dos autores para publicação. **E:** Macroscopia mostrando lesão em forma de cápsula, ou com cavidade interna. **F:** Aspecto histopatológico evidenciando o epitélio luminal não queratinizado, com espongirose e focos de degeneração hidrópica, e a cápsula com inflamação difusa e focos hemorrágicos.

Como citado, as características radiográficas do GP são idênticas ao CR. Esses aspectos radiográficos associados a um dente não vital auxiliam a descartar hipóteses de diagnóstico diferencial, como tumores e cistos de desenvolvimento. O ameloblastoma, que é um tumor benigno classificado em sólido multicístico, periférico e unicístico, também podem se apresentar uniloculares relacionados a uma raiz dentária, mostrando-se como imagens radiolúcidas semelhantes a lesões císticas. O ameloblastoma pode mimetizar outras lesões ósseas em seu estado inicial,

incluindo o GP e o CR, além disso, a localização de um ameloblastoma pode dificultar o diagnóstico levando a uma posterior consequência no prognóstico, por isso é importante valorizar as lesões encontradas em radiografias<sup>47, 48</sup>.

Outras lesões também simulam um CR, tanto clínica quanto radiograficamente, o GP é o principal diagnóstico diferencial, mas não somente, podem ser também o cisto periodontal lateral de desenvolvimento, cisto paradentário, queratocisto odontogênico, cisto ósseo simples, ameloblastoma, a fase inicial da displasia cemento-óssea periapical e algumas lesões malignas e metástases tumorais, como o carcinoma de células claras<sup>11, 24, 49</sup>.

Os exames de imagem mais frequentes são a radiografia panorâmica e a periapical, entretanto existem fatores limitantes como a dificuldade de mensurar a lesão periapical devido a visualização ser limitada em duas dimensões. Para tentar conseguir superar esses obstáculos, optou-se pelo uso da tomografia computadorizada (TC), incluindo a técnica cone-beam (TCCB), ultrassonografia em tempo real (ecografia) e alguns estudos apontam também a aplicabilidade da ressonância magnética para conseguir diferenciar essas patologias<sup>45, 6, 4</sup>.

O uso da TCCB pode servir como uma ferramenta de complementação diagnóstica devido a obtenção de imagens mais precisas e detalhadas que possibilitam observar a diferença de contraste entre o GP e o CR, além disso é possível ter uma mensuração mais definida. A TCCB está sendo cada vez mais utilizada pela sua grande eficácia em identificar LP, como

também muitos autores utilizam o tamanho da lesão para estabelecer diagnóstico, sendo que esse exame possibilita uma informação de maior confiabilidade<sup>16,50</sup>.

A diferenciação das LP pelo tamanho é um assunto muito controverso, pois alguns autores defendem que o GP tende a apresentar tamanho menores quando comparados com CR. Estudos apontam que lesões mensuradas em 200 mm<sup>2</sup> de diâmetro indicam a probabilidade de ser uma lesão cística em até 92% dos casos, além de frequentemente o CR assumir maiores dimensões do que o GP. Entretanto, pesquisas apontam também que não é possível realizar diagnóstico somente pela avaliação da sua proporção, por conta de se tratar de lesões não estáticas em que o GP pode evoluir para CR ou abscesso sem apresentar alterações radiográficas significativas<sup>16, 51, 9, 6, 4, 2</sup>.

Os resultados histopatológicos corroboram para o diagnóstico definitivo das LP e com os dados clínicos e radiográficos tendem a concordar com a hipótese diagnóstica inicial. Existem condições limitantes que podem colaborar para uma discordância entre os diagnósticos. Fatores como o erro de processamento durante confecção das lâminas microscópicas ou a falta de secções variadas da lesão para uma análise histopatológica mais detalhada, pois alguns cortes podem não conter a presença do lúmen referentes ao CR<sup>5, 52, 53</sup>.

O GP apresenta, em sua microscopia (**Figura 2E**), um tecido de granulação inflamado de intensidade variável formado por neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos, além de ser circundado por tecido conjuntivo fibroso. A

presença do tecido conjuntivo na periferia do GP caracteriza a sua lenta expansão e a tentativa do organismo de separar o tecido de granulação do osso. Além disso, verifica-se uma condição de hiperemia com possível presença de edema, além de exibir uma distribuição mais periférica do infiltrado inflamatório mononuclear, enquanto as células polinucleares em conjunto com as mononucleares estão dispostas no centro da lesão<sup>44, 2, 10</sup>.

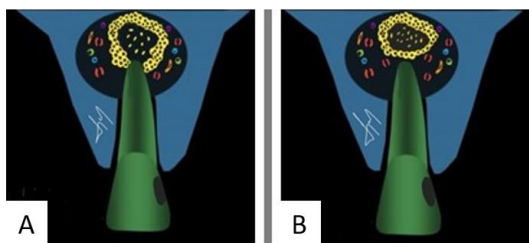
Ao observar o infiltrado inflamatório, a proporção dos macrófagos, principalmente, serve como indicador da presença de tecido de granulação. Essa célula estimula, além da proliferação fibroblástica, a angiogênese, resultando em um aumento de vasos sanguíneos neoformados que ocasionam a infiltração celular imunológica secundária<sup>1, 10</sup>.

Enquanto que ao observar a microscopia do CR (**Figura 3F**), observa-se a presença de epitélio escamoso estratificado revestindo a cavidade cística podendo conter exocitose ou hiperplasia, além de células mucosas dispersas, epitélio pseudoestratificado ciliado é encontrado em certas regiões, devido ao epitélio remanescente sinusal, contudo na mandíbula a mesma situação pode ser observada, devido a diferenciação especializada que representa um tipo de prosoplasia do epitélio odontogênico. É possível identificar também a presença de calcificações lineares dispostas no revestimento epitelial<sup>13, 2, 14</sup>.

A cápsula é constituída de tecido conjuntivo fibroso denso com infiltrado inflamatório formado por neutrófilos, histiócitos, plasmócitos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos. O lúmen que

contém líquido ou semi-sólidos possui restos celulares, cristais de colesterol, corpúsculo de Rushton, calcificações distróficas, hemácias e corpos hialinos ocasionalmente podem ser encontrados. É possível verificar que sua margem possui colágeno e é constituída por áreas de material eosinofílico com envolvimento de células gigantes multinucleadas e linfócitos, assim como os corpos hialinos, ordinariamente presentes em infecções crônicas e intra-ósseas<sup>13, 4, 14</sup>.

O CR possui duas variações, descritas com a remoção completa do cisto da raiz, o cisto radicular baía que se caracteriza pelo ápice do dente estendendo-se para o interior do lúmen cístico configurando um revestimento epitelial



incompleto, e o cisto radicular verdadeiro que está contínuo ao ápice dentário, porém separado do mesmo e destaca um revestimento epitelial completo (**Figura 4**). A incidência do cisto verdadeiro é maior, representando cerca de 9% dos casos contra 6% do cisto baía. Estudos abordam a dificuldade em realizar essa distinção, pois muitas vezes não é possível obter o dente intimamente associado à lesão periapical. Desta forma, a diferenciação de GP epiteliado, cisto baía e cisto verdadeiro apresenta dificuldades tanto pelo exame histopatológico trabalhoso quanto pela baixa implicação cirúrgica<sup>11, 12, 13, 2</sup>.

**Figura 4. A:** Representação do cisto baía, com a cavidade cística acoplada ao forame apical e presença de epitélio não contínuo. **B:** Demonstração do cisto

radicular verdadeiro, exibe revestimento epitelial contínuo e separa do ápice dentário.

Além dessas características, é possível encontrar estruturas frequentes tanto no GP quanto CR, como os corpúsculos de Russel, fendas de cristais de colesterol (FCC) e os REM que podem conferir a epitelização à lesão. A origem das FCC é incerta, porém sugerem que são formados pela desintegração dos linfócitos, plasmócitos, macrófagos e vasos sanguíneos dentro da lesão periapical. Como também, as FCC são caracterizadas como agentes etiológicos para a persistência da LP, visto que sua presença é detectada, aproximadamente, em 18% a 44% dos casos<sup>2, 10, 24, 54</sup>.

Como complementação diagnóstica, é possível realizar exames imunohistoquímicos ou a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com análise em eletroforese em gel. Esses testes não são definitivos para estabelecer diagnóstico, porém auxiliam um melhor direcionamento. Muitos desses procedimentos são de fácil execução e com bom custo-benefício, porém tem baixa aplicação nas práticas odontológicas de rotina<sup>1, 36, 24</sup>.

A imunohistoquímica é muito utilizada para analisar a patogenia da doença, assim como é possível observar as diferenças entre as intensidades inflamatórias entre o GP e o CR. Essa avaliação do grau inflamatório em GPs é feita a partir da identificação de marcadores, como as MMP, principalmente a MMP-9. Como também, é feito a análise da intensidade inflamatória pelo fator angiogênico, a partir da detecção da molécula CD34 (glicoproteína presente na

superfície nas células hematopoiéticas) que influencia na progressão da lesão. Ademais, estudos apontam diferenças entre a produção de imunoglobulinas (Ig) entre o GP e o CR. Essa pesquisa aponta que os IgG, IgA, IgM, IgE nos GPs representam, respectivamente, 70%, 14%, 4% e 10%. Ao comparar com o CR verifica-se, 45%, 45%, 5% e 5%, seguindo a mesma ordem<sup>1, 36, 55</sup>. Consoante a isso, pode-se aplicar o uso da PAAF para verificar o conteúdo do fluido patológico.

A aspiração do conteúdo é positiva, diferentemente de lesões sólidas como o tipo comum de ameloblastoma, geralmente apresentando coloração amarelo citrina, conduta realizada em lesões maiores que 1 cm, por conta de lesões pequenas não apresentarem uma quantidade líquida significativa. Essa técnica é comumente utilizada em LP para verificar se a lesão é sugestiva de ser cística, entretanto não é ordinariamente aplicada para análise de GPs. A aspiração do conteúdo e posterior análise em eletroforese em gel possibilita observar as diferenças de contraste da albumina. Amostras associadas a GPs estavam associadas com um padrão leve a moderado de albumina, enquanto os referentes ao CR exibiam padrões intensos de albumina e definidos das zonas de globulina<sup>56, 24</sup>.

A escolha de tratamento para as LP pode ser de caráter não- cirúrgico ou cirúrgico, a seleção leva principalmente em consideração o tamanho da lesão. Estudos apontam boa resolução utilizando uma abordagem mais conservadora com cerca de 85% de efetividade em LP. Como também é citado uma melhor reposta a

intervenções menos invasivas em casos de GP e CR em baía do que em CR verdadeiros, este demonstra menor efeito reparador a essas intervenções. Não existem evidências comprovadas afirmando que a terapia endodôntica é um tratamento totalmente eficaz para o CR, considerando que tanto este quanto o GP possuem indicação prévia desta conduta terapêutica<sup>6, 57, 58, 59</sup>.

O tratamento endodôntico é altamente recomendado, devendo se realizar um bom preparo cervical, limpeza e desinfecção do SCR para redução ao máximo da carga microbiana a um nível que seja insuficiente para manter a inflamação periapical. Com a evolução de técnicas e materiais, observou-se uma melhora na qualidade dos procedimentos endodônticos, reduzindo cada vez mais a necessidade de cirurgia periapical. Em casos de lesões mais extensas, acima de 2cm, pode-se optar por realizar a enucleação ou descompressão/marsupialização visando reduzir seu tamanho, após o tratamento endodôntico<sup>60, 9, 11, 61, 62, 2, 63, 64</sup>.

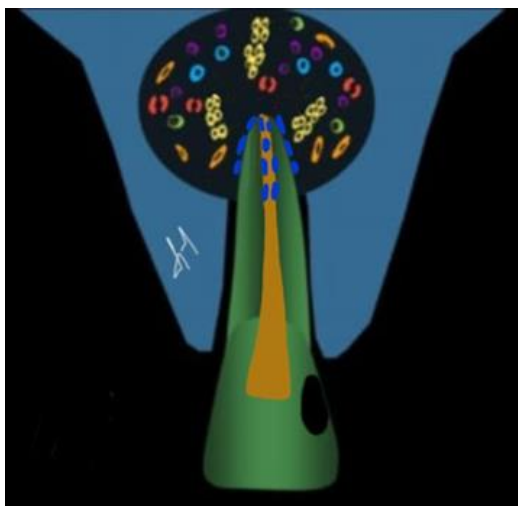
Recomenda-se a utilização de produtos com boa atividade antimicrobiana e reparadora, sendo que é bem aceito o uso de cimentos a base de hidróxido de cálcio ou mineral trióxido agregado (MTA). Ambos têm atuações semelhantes, possuem teor alcalino, capacidade mineralizadora e estimulam os cementoblastos e osteoblastos. Além disso, é de suma importância ter um bom selamento coronário para reduzir ao máximo a probabilidade de insucesso no tratamento<sup>60, 9, 11, 62, 2, 64</sup>. BHASKAR<sup>65</sup> (1972) sugeriu que em casos de LP extensas, a instrumentação deve ser



feita 1mm após o forame apical. Essa forma de preparo resultará em uma inflamação transitória no periápice que destruirá o revestimento epitelial da lesão e estimulará o processo de reparação tecidual. Além disso, a penetração do instrumento no centro da LP leva a drenagem do conteúdo e descompressão.

Essa técnica foi utilizada também por DANDOTIKAR *et al.*<sup>66</sup> (2013), concorrendo para o sucesso na resolução do caso. Entretanto, esse argumento não é totalmente aceito, devido à discordância da confiabilidade do critério diagnóstico pela mensuração e da tese que a destruição do envoltório epitelial leva a resolução do caso, alegando que a inflamação transitória ocasionada pode acabar estimulando a proliferação epitelial<sup>66, 24</sup>.

Após a endodontia, o elemento dentário deve ser avaliado durante as consultas de rotina em intervalos entre um, três e seis meses, em que o profissional deve realizar radiografias periapicais para comparar a evolução da lesão. Essa avaliação deve ser feita por um período de dois a três anos, em que a atenção deve ser



redobrada para sinais de estabilização, aumento do diâmetro ou agudização da

lesão. Casos em que não ocorram a remissão da periapicopatia, podem resultar de falhas durante a execução do tratamento endodôntico, selamento coronário insatisfatório, anatomia dental não favorável, alta resistência microbiana dentro dos canais principais e acessórios ou pela presença de microrganismos fora do SCR<sup>44, 2, 67</sup>, o que foi esquematizado na **figura 5**.

**Figura 5.** Persistência de patógenos resistentes no interior do SCR e a presença de biofilme perirradicular.

O insucesso endodôntico, nestes casos, pode ser de caráter refratário (persistiu após o tratamento) ou secundário (desenvolveu após a resolução do caso inicial). É necessário salientar que a microbiota encontrada após a intervenção endodôntica é diferente da detectada na necrose pulpar. Ocorre uma seleção dos microrganismos no interior do SCR devido a fatores como: baixa disponibilidade nutricional, pH, temperatura, presença de agentes antimicrobianos e inibidores do crescimento.

Destarte, os patógenos achados mostram grande resistência frente ao tratamento, predominando as bactérias anaeróbias facultativas Gram-positivas, como os *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Actinomyces viscosus* e *Staphylococcus aureus*. Além das bactérias, existe a presença de fungos, principalmente, a *Candida albicans* que atua de forma oportunista<sup>66, 68, 69, 8</sup>.

Os casos relativos ao insucesso endodôntico secundário têm como ocorrência mais frequente a presença do abscesso fênix. Esse quadro está relacionado com o reaparecimento da inflamação e aumento da radiolucidez

associada a doença periapical, devido a uma piora da infecção pulpar a partir de um desequilíbrio que favorece a flora microbiana<sup>2, 20</sup>.

Entre os microrganismos citados, o mais prevalente é o *E. faecalis* sendo encontrado em quase 90% dos casos de insucesso, principalmente quando o selamento coronário está insatisfatório. O *E. faecalis* tem características que possibilitam sua alta persistência frente ao preparo químico mecânico (PQM) e medicação intracanal, possuindo a capacidade de aderir e infiltrar células epiteliais e tecidos moles, formar biofilmes que geralmente estão relacionados com as lesões refratárias, nutrição a partir do ácido hialurônico presente na dentina e alta resistência a agente antimicrobianos. Desta forma, sua eliminação é um desafio para o profissional tendo assim que buscar opções alternativas ao tratamento convencional, pois essa bactéria é resistente a medicações utilizadas habitualmente na prática clínica, que são à base de hidróxido de cálcio<sup>69, 70, 8</sup>.

A persistência da radiolusência periapical pode ser causada também por uma infecção extrarradicular. Esse tipo de infecção pode se apresentar independente ou dependente (mais comum) da infecção intrarradicular. Na maioria das vezes, a insistência é causada por biofilme perirradicular que consiste em uma comunidade microbiana diversa, fortemente aderida em uma superfície e imersa na matriz extracelular formada principalmente por polissacarídeos que servem de substrato às bactérias, principalmente as *Actinomyces* spp. As actinomicoses

perirradiculares (**Figura 2F** e esquema da **Figura 5**) tem como agente bacteriano mais comum a *Actinomyces israelii*, visto que podem se desenvolver na superfície do cimento apical, forame apical, ponta da guta-percha e em íntima relação com a lesão periapical. Outras bactérias como *E. faecalis*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus intermedius* também podem colonizar e levar ao desenvolvimento do biofilme periapical. Essas recorrências geram maiores complicações ao cirurgião-dentista, pois localizam-se em uma área fora do campo de atuação endodôntica, sendo assim de difícil alcance para as substâncias responsáveis pela desinfecção<sup>71, 70, 8</sup>.

Nessas circunstâncias, quando possível, pode ser indicado o retratamento do canal. Além do uso de alternativas complementares, como por exemplo, a associação de veículos e uso da terapia fotodinâmica. O veículo mais utilizado é a clorexidina, por aumentar a atividade antimicrobiana do hidróxido de cálcio e elevar a penetrabilidade nos túbulos dentinários<sup>44, 2, 67, 72</sup>.

Em casos de impossibilidade de uma atuação menos invasiva, pode ser realizada uma cirurgia periapical como a apicectomia com obturação retrógrada e curetagem de tecidos moles. Esta modalidade via retrógrada consiste no corte da porção apical da raiz, seguido do preparo de uma cavidade no remanescente radicular e a obturação deste espaço com o material adequado. Deve-se realizar um cuidadoso alisamento do ápice da raiz para eliminar o biofilme perirradicular e fatores etiológicos para lesões refratárias. Os fragmentos

curetados devem ser enviados para análise histopatológica para confirmação diagnóstica<sup>4, 73, 67, 70</sup>.

Caso esse procedimento seja contra-indicado, indica-se a exodontia com curetagem da lesão para posterior histopatologia. É necessário ressaltar que o diagnóstico microscópico somente é possível com a remoção completa da patologia tendo cuidado para não seccionar a peça. Após essa intervenção, é preciso realizar um acompanhamento para verificar se a lesão foi removida por completo e se a cirurgia teve um resultado positivo<sup>4, 67</sup>.

A biópsia é importante para obter a confirmação diagnóstica através do exame periapical<sup>2, 24, 14, 59</sup>.

A forma como o profissional deve realizar o manejo clínico das LP é diretamente proporcional ao conhecimento destas condições e de suas possibilidades,

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste estudo é possível concluir que o CR e o GP são lesões comuns e ter conhecimento sobre as mesmas é essencial para a prática clínica, pois existem métodos de tratamento diferentes para uma mesma lesão, por isso é importante conhecê-la para optar pela melhor escolha mediante a um determinado caso. É importante priorizar inicialmente o tratamento conservador, recorrendo assim para a abordagem

histopatológico, porém estas periapicopatias devem preferencialmente ser tratadas pela terapia não-cirúrgica para que os focos de inflamação sejam eliminados, mesmo que isso impossibilite a confirmação diagnóstica que somente a biópsia permite, geralmente não ocorrendo recidiva, sucedendo, comumente, não reparação óssea, mas uma cicatriz fibrosa na região, atestando a reparação. São raros os casos onde há desenvolvimento de uma lesão maligna como um carcinoma de células escamosas, em que os pacientes devem fazer acompanhamento por até 2 anos para verificar a área antes acometida pela doença

às informações coletadas para estabelecimento diagnóstico e, principalmente, aplicação deste saber na conduta terapêutica.

endodôntica com posterior preservação da lesão para acompanhamento de sua evolução. Em que o insucesso do tratamento inicial, pode ser sugestivo para uma intervenção mais invasiva, sendo necessário valorizar a realização do exame histopatológico, tendo em vista a complexidade que pode ser diferenciar o cisto radicular inflamatório de outras lesões com características parecidas como o próprio granuloma periapical.

## ABSTRACT

*The periapical lesions (PL) are one of the most frequent pathologies of alveolar bone, where the chronic apical periodontitis (CAP) is very recurrent in dental practice. The most common clinical manifestations are the periapical granuloma and radicular cyst. Because of its clinical relevance, it is extremely important to understand how the pathological development occurs to obtain a better clinical understanding. Aiming to address the clinical appearance, histopathological, radiographic aspects, in addition to the differential diagnosis and possible methods for treatment in an explanatory and qualitative way, without practical*



involvement, but for practical use. Through this literature review, with bibliographic complementation from books and publications available on the main scientific platforms for research, it was found that performing the clinical management of PL is directly proportional to the knowledge of these conditions and their therapeutic possibilities.

## KEYWORDS

Radicular Cyst, Periapical Granuloma, Apical Periodontitis.

## REFERÊNCIAS

1. Berar AM, Bondor CI, Matros L, Campian RS. Radiological, histological and immunohistochemical evaluation of periapical inflammatory lesions. Rom J Morphol Embryol, 2016; 57 (2): 419-25.
2. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4 ed. Saunders; 2015.
3. Hargreaves KM, Cohen S. Caminhos da polpa. 10 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
4. Lopes H, Siqueira JR JF. Endodontia: biologia e técnica. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.
5. Alotaibi O, Alswayyed S, Alshagroud R, AlSheddi M. Evaluation of concordance between clinical and histopathological diagnoses in periapical lesions of endodontic origin. Journal of Dental Sciences, 2020, jun; 15 (2): 132-135.
6. Juerchott A, Pfeifferle T, Flechtenmacher C, Mente J, Bendszus M, Heiland S, et al. Differentiation of periapical granulomas and cysts by using dental MRI: a pilot study. Int J Oral Sci, 2018; 10 (2): 17.
7. Tavares DP, Rodrigues JT, Dos Santos TC, Armada L, Pires FR. Clinical and radiological analysis of a series of periapical cysts and periapical granulomas diagnosed in a Brazilian population. J Clin Exp Dent, 2017; 9 (1): 129-35.
8. Silva HGSM. Insucessos no tratamento endodôntico: revisão de literatura. Governador Mangabeira. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Odontologia] – Faculdade Maria Milza; 2019.
9. Ghorbanzadeh S, Ashraf H, Hosseinpour S, Ghorbanzadeh F. Nonsurgical management of a large periapical lesion: A case report. Iran Endod J, 2017; 12 (2): 253-6.
10. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Shafer's textbook of oral pathology. 7 ed. India: Elsevier; 2012.
11. Lin LM, Huang GT, Rosenberg PA. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. J Endod, 2007; 3 (8): 908-16.
12. Nair PN, Schmid-Meier E. An apical granuloma with epithelial integument. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1986; 62 (6): 698-703.
13. Nair PN. New perspectives on radicular cysts: do they heal? Int Endod J, 1998; 31 (3): 155-60.
14. Simon JH. Incidence of periapical cysts in relation to the root canal. J Endod, 1980; 6 (11): 845-48.
15. Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. 3.ed. São Paulo: Pancast; 2002.
16. Banica AC, Popescu SM, Mercut V, Busuioc CJ, Gheorghe AG, Trasca DM, et al. Histological and immunohistochemical study on the apical granuloma. Rom J Morphol Embryol, 2018; 59 (3): 811-7.
17. Andretta R. Endodontia clínica e considerações bibliográficas: a especialidade sustentada pela literatura. Porto Alegre. Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização [Especialização em Endodontia] - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
18. Azeredo SV. Avaliação da presença e distribuição tecidual de macrófagos e plasmócitos em lesões perirradiculares inflamatórias. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] – Programa de Pós-

- Graduação em Odontologia, Universidade Estácio de Sá; 2014.
19. Leonardi R, Perrotta RE, Loreto C, Musumeci G, Crimi S, Dos Santos JN, et al. Toll-like receptor 4 expression in the epithelium of inflammatory periapical lesions. An immunohistochemical study. *Eur J Histochem*, 2015; 59 (4): 2547.
  20. Silva PAO. Análise proteômica da polpa dentária humana com diferentes condições clínicas endodônticas. Brasília. Dissertação [Mestrado] – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2017.
  21. Lima SMF, de Padua GM, Sousa M, Freire MS, Franco OL, Rezende TMB. Antimicrobial peptide-based treatment for endodontic infections--biotechnological innovation in endodontics. *Biotechnol Adv*, 2015; 33 (1): 203-13.
  22. Loureiro C. Análise comparativa do perfil proteômico da polpa dentária em condição normal, inflamada e necrótica. Araçatuba. Dissertação [Mestrado] - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2019.
  23. Monteiro LMM. O proteoma nas infecções endodônticas. Viseu. Dissertação [Mestrado] – Universidade Católica Portuguesa; 2016.
  24. Shear M, Speight P. Cysts of the oral and maxillofacial regions. 4 ed, Wiley-Blackwell; 2007.
  25. Sousa MGC. Avaliação de peptídeos antimicrobianos e imunomoduladores: novas estratégias biotecnológicas para o preparo do dente para a revascularização pulpar. Brasília. Dissertação [Mestrado] – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2017.
  26. Bernardi L, Visioli F, Nor C, Rados PV. Radicular cyst: an update of the biological factors related to lining epithelium. *J Endod*, 2015; 41 (12): 1951-61.
  27. Gao Z, Flaitz CM, Mackenzie IC. Expression of keratinocyte growth factor in periapical lesions. *J Dent Res*, 1996; 75 (9): 1658-1663.
  28. Luetetteke NC, Lee DC. Transforming growth factor alpha: expression, regulation and biological action of its integral membrane precursor. *Semin Cancer Biol*, 1990; 1 (4): 265 - 75.
  29. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, et al. *Molecular cell biology*. 5 ed. New York: W.H. Freeman and Co; 2004.
  30. Planas-Silva MD, Weinberg RA. The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Biol*, 1997; 9 (6): 768-72.
  31. Thesleff I. Epithelial cell rests of Malassez bind epidermal growth factor intensely. *J Periodont Res*, 1987; 22 (5): 419-21.
  32. Tyler LW, Matossian K, Todd R, Gallagher GT, White RR, Wong DT. Eosinophil derived transforming growth factors (TGF-alpha and TGF-beta 1) in human periradicular lesions. *J Endod*, 1999; 25 (9): 619 –24.
  33. Arslan ZB, Demir H, Yildiz DB, Yasar F. Diagnostic accuracy of panoramic radiography and ultrasonography in detecting periapical lesions using periapical radiography as a gold standard. *Dentomaxillofac Radiol*, 2020; 49 (6): 20190494
  34. Spouge JD. A new look at the rests of Malassez. A review of their embryological origin, anatomy, and possible role in periodontal health and disease. *J Periodontol*, 1980; 51: 437-44.
  35. Graunaite I, Lodiene G, Maciulskiene V. Pathogenesis of apical periodontitis: a literature review. *J Oral Maxillofac Res*, 2012; 2 (4):1.
  36. Lorena RPF, Silva LP, Sobral APV. Estudo da expressão imuno-histoquímica da metaloproteinase – 9 (MMP-9) em lesões periapicais. *Rev. Fac. Odontol, Porto Alegre*, 2012; 53 (1): 5-9.
  37. Matsumoto A, Anan H, Maeda K. An immunohistochemical study of the behavior of cells expressing interleukin-1 and interleukin-1 within experimentally induced periapical lesions in rats. *J Endod*, 1998; 24 (12): 811–6.

38. Seltzer S, Soltanoff W, Bender IB. Epithelial proliferation in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1969; 27 (1): 111-21.
39. Torabinejad M, Bakland LK. Prostaglandins: their possible role in the pathogenesis of pulpal and periapical disease. *J Endod*, 1980; 6: 733-9.
40. Leonardo MR, Leal JM. *Endodontia - tratamento de canais radiculares*. 3.ed. São Paulo: Panamericana; 1998.
41. Ricucci D, Pascon EA, Ford TR, Langeland K. Epithelium and bacteria in periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 101 (2): 239-49.
42. Saraf M, Pandya U, Thakkar A. Role of allelochemicals in plant growth promoting rhizobacteria for biocontrol of phytopathogens. *Microbiol Res*, 2014; 169 (1): 18-29.
43. Schulz M, Von Arx T, Altermatt HJ, Bosshardt D. Histology of periapical lesions obtained during apical surgery. *J Endod*, 2009; 35 (5): 634-42.
44. Almeida OP. *Patologia Bucal: Odontologia Essencial*. São Paulo: Artes Médicas; 2016.
45. Hadziabdic N, Dzankovic A, Osmanovic A, Ljilic I, Halilovic S. Clinical and histopathological diagnosis of periapical inflammatory lesions. *Stomatološki vjesnik*; 2019; 8 (2): 2-10.
46. Deshmukh J, Shrivastava R, Bharath KP, Mallikarjuna R. Giant radicular cyst of the maxilla. *BMJ Case Rep*, 2014.
47. Batista AC, Filho HN, Rippert ET. Periapical radiolucency in the mandibular molar region. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002; 60 (2): 186-9.
48. Cunha EM, Fernandes AV, Versiani MA, Loyola AM. Unicystic ameloblastoma: A possible pitfall in periapical diagnosis. *Inter End J*, 2005; 38 (5): 334-40.
49. Tsurumachi T, Honda K. A new cone beam computerized tomography system for use in endodontic surgery. *Int Endod J*, 2007; 40 (3): 224-32.
50. Farhadi F, Mirinezhad S, Zarandi A. Using Periapical Radiography to Differentiate Periapical Granuloma and Radicular Cysts. *Avicenna J Dent Res*, 2016; 8 (2): 30882.
51. García-Rubio A, Bujaldón-Daza AL, Rodríguez-Archilla A. Lesiones periapicales. Diagnóstico y tratamiento. *Av. Odontoestomatol*, 2015; 31 (1): 31-42.
52. Enriquez FJJ, Vieyra JP, Ocampo FP. Relationship between clinical and histopathologic findings of 40 periapical lesions. *Dentistry*, 2015; 5 (2): 2-7.
53. Syed Ismail PM, Apoorva K, Manasa N, Rama Krishna R, Bhowmick S, Jain S. Clinical, radiographic, and histological findings of chronic inflammatory periapical lesions - A clinical study. *J Family Med Prim Care*, 2020; 9 (1): 235-8.
54. Silva VT, Piva MR, Souza LMA, Amorim KS, Groppo FC. Relação entre presença de fendas de cristais de colesterol em lesão periapical e nível de colesterol sérico. *Rev. odontol. UNESP*, 2013; 42 (2): 94-98.
55. Philippi, CK. Estudo da distribuição e quantificação dos linfócitos CD8 e CD20 nas lesões inflamatórias periapicais crônicas. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado] – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2001.
56. Omena, TA. Abordagem multidisciplinar no diagnóstico e no tratamento de lesões intraósseas próximas ao ápice dentário: Etapas do exame clínico e parâmetros diferenciais entre as lesões. Duque de Caxias. Dissertação [Mestrado] – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade do Grande Rio; 2016.
57. Maalouf EM, Gutmann JL. Biological perspectives on the non-surgical endodontic management of periradicular pathosis. *Int Endod J*, 1994; 27 (3): 154-62.
58. Murphy WK, Kaugars GE, Collett WK, Dodds RN. Healing of periapical radiolucencies after nonsurgical endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991; 71 (5): 620-4.

59. Tronstad L. Recent development in endodontic research. *Scand J Dent Res*, 1992; 100 (1): 52-9.
60. Andrade JB, Albergaria JG. Retratamento endodôntico com cirurgia parendodôntica: relato de caso clínico. Governador Mangabeira. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Odontologia] – Faculdade Maria Milza; 2019.
61. Loushine RJ, Weller RN, Bellizzi R, Kulild JC. A 2-day decompression: a case report of a maxillary first molar. *J Endod*, 1991; 17 (2): 85-7.
62. Moshari A, Vatanpour M, EsnaAshari E, Zakershahrok M, Jalali Ara A. Nonsurgical management of an extensive endodontic periapical lesion: A case report. *Iran Endod J*, 2017; 12 (1): 116-9.
63. Nogueira EFC, Farias EGF, Lopes DS, Andrade ESS, Sampaio GC. Correlação clínica e histopatológica de cistos e granulomas periapicais. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-maxilo-fac*, 2016; 16 (4): 6-11.
64. Tsurumachi T, Saito T. Treatment of large periapical lesions by inserting a drainage tube into the root canal. *Endod Dent Traumatol*, 1995; 11 (1): 41-6.
65. Bhaskar SN. Nonsurgical resolution of radicular cysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1972; 34 (3): 458-68.
66. Dandotikar D, Peddi R, Lakhani B, Lata K, Mathur A, Chowdary UK. Nonsurgical management of a periapical cyst: a case report. *J Int Oral Health*, 2013; 5 (3): 79-84.
67. Pereira RP, Gusmão JMR, Monteiro AMA, Vieira AC, Sassi JF, Silva LRM. Resolução cirúrgica de periodontite apical crônica: Relato de caso. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*, 2013; 25 (1): 77-82.
68. Di Santi BT, Ribeiro MB, Endo MS, Gomes BPFA. Avaliação da suscetibilidade antimicrobiana de bactérias anaeróbias facultativas isoladas de canais radiculares de dentes com insucesso endodôntico frente aos antibióticos de uso sistêmico. *Rev. odontol. UNESP*, 2015; 44 (4): 200-206.
69. Francisco PA. Detecção de micro-organismos e de seus fatores de virulência na saliva, câmara pulpar e canal radicular de dentes associados ao insucesso endodôntico. Piracicaba. Dissertação [Mestrado] – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas; 2017.
70. Rocha TAF, Martins JD, Carvalho ES. Infecções endodônticas persistentes: causas, diagnóstico e tratamento. *Rev. Ciênc. Méd. Biol. Salvador*, 2018; 17 (1): 78-83.
71. Noguchi N, Noiri Y, Narimatsu M, Ebisu S. Identification and localization of extraradicular biofilm-forming bacteria associated with refractory endodontic pathogens. *Appl Environ Microbiol*, 2005; 71 (12): 8738-43.
72. Reis ACS, Maranhão P, Moura LA, Maranhão KM. Nova tendência da medicação intracanal para atuação sobre enterococcus faecalis: revisão de literatura. *Braz. J. Surg. Clin. Res*, 2018; 24 (1): 115-121.
73. Moreti, LCT, Nunes LR, Ogata M, Fernandes KGC, Boer NCP, Cruz MCC, et al. Cirurgia parendodôntica como opção para casos especiais: relato de caso. *Arch. Health Invest*, 2019; 8 (3): 134-138.