

Flare up: Etiologia e tratamento- Revisão

Flare up: etiology and treatment- review

Michelle Claudino da Silva¹, Alexandre Dantas Vieira², Carlos Henrique de Sales Dias Santos³, Rodrigo Vance⁴, Felipe Nogueira Anacleto⁵

1. Aluna do Curso de Especialização em Endodontia da Facsete / Ortogeo São José dos Campos
2. Especialista em Endodontia pela Facsete / Ortogeo São José dos Campos e Professor do curso de Especialização em Endodontia da Facsete / Ortogeo São José dos Campos.
3. Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade do Vale do Paraíba, Especialista em Endodontia pela Universidade de São Paulo, Doutorando em Biopatologia bucal pelo Instituto de Ciência e Tecnologia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Campus de São José dos Campos e Professor Coordenador do curso de Especialização em Endodontia da Facsete / Ortogeo São José dos Campos
4. Mestre e Especialista em Endodontia pela Universidade de Taubaté e Professor do curso de Especialização em Endodontia da Facsete / Ortogeo São José dos Campos.
5. Doutorando, Mestre e Especialista em Endodontia pela Universidade Estadual de Campinas e Professor do curso de Especialização em Endodontia da Facsete / Ortogeo São José dos Campos

Agosto/2016

RESUMO:

Flare up é a ocorrência de dor e/ou edema que pode ocorrer após uma intervenção endodôntica, ou em até 48 horas após. Tendo como principais causas os microorganismos, os fatores mecânicos e químicos O objetivo dessa revisão foi relatar os diversos causadores do flare up e sua incidência. Pode-se concluir que ocorre com maior frequência os surtos de flare up em pacientes com dentes necrosados e extrusão de debris provocando uma reação inflamatória, e embora não tenha como evitar esse processo doloroso, existem meios de se tentar evitar por meio de técnicas de instrumentação e de instrumentos utilizados.

Palavras chaves: Dor pós-operatória. Endodontia. Exacerbação dos sintomas

ABSTRACT:

Flare up is the occurrence of pain and / or swelling that may occur after endodontic therapy, or within 48 hours. The principal causes are microorganisms, mechanical and chemical factors, among the main microorganisms can cite *Porphyromonas gengivallis*, *P.endodontallis* . and *Prevotella*. The purpose of this literature review was to describe the causing agents of the flare up and its incidence through related articles and may conclude that it occurs most often the flare up in patients with necrotic teeth and debris extrusion causing an inflammatory reaction, and although it has no way to avoid this painful process, there are ways to try to avoid using instrumentation techniques and instruments

Keywords: Pain, postoperative. Endodontics. Symptom flare up

Introdução

A dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial, sendo a dor subjetiva se torna muito difícil quantificar e qualificar.^{1,2}

A dor pós-operatória é definida em endodontia como a dor de qualquer grau que ocorre após o início do tratamento e flare up é definido como a continuação da dor e/ou aumento de volume após o tratamento endodôntico que afeta a rotina de vida do paciente, fazendo com que ele retorne ao consultório para promover o alívio dos sintomas.³

Flare up tem como características, a dor, inchaço ou os dois, seguido de uma intervenção endodôntica. Em algumas situações existe um equilíbrio entre os micro-organismos e as defesas do hospedeiro, se ocorrer uma extrusão apical no preparo mecânico, esse equilíbrio será interrompido levando à uma resposta inflamatória portanto se minimizarmos a extrusão apical de debris, ocorrerá uma redução das reações inflamatórias.^{4,5}

Dentre os principais causadores do flare up podemos relatar os micro-organismos, sendo eles os microrganismos: *Porphyromonas gingivallis*, *P. endodontalis* e *Prevotella*, causadores mecânicos e químicos.⁶

O objetivo dessa revisão bibliográfica foi relatar os diversos causadores do flare up e sua incidência, através de artigos relacionados.

Revisão de literatura

Rigo et al³ num estudo retrospectivo avaliaram 141 prontuários de pacientes atendidos por alunos na unidade avançada de pós-graduação da faculdade Ingá/Uningá de Passo Fundo no curso da especialização entre fevereiro de 2008 a maio de 2010, em que o objetivo do estudo foi avaliar a ocorrência de dor pós-operatória de tratamento em sessão única e múltiplas sessões, sendo que a dor ocorreu em 36,2% dos casos de sessão única e 28% em caso de múltiplas sessões.

De julho a dezembro de 2002, Ferreira et al.⁷, avaliaram na clínica de endodontia de graduação da Faculdade de Odontologia de Pernambuco FOP/UPE, a incidência de flare up, e foram classificadas como flare-up todas ocorrências em que o paciente sentiu dor durante o tratamento ou em até 48 horas após o término do trabalho, os procedimentos seguiram um padrão, sendo utilizada a técnica “crown-down”, isolamento absoluto e solução irrigadora a base de hipoclorito de sódio e foram obturados com cimento endodôntico Sealer 26 pela técnica de condensação lateral ativa. Em 259 tratamentos endodônticos realizados houve a incidência de 5 casos de flare up (1,93%), dos 81 casos de polpa viva, não houve ocorrência de nenhum caso de flare-up, em 2 casos dos 45 dentes com polpa necrótica sem lesão visível radiograficamente ocorreram flare-ups e em 3 casos dos 133 casos de dentes com lesão visível radiograficamente ocorreram flare-up. Sendo que no estudo realizado houve um maior índice de flare up em pacientes com necrose pulpar em que se utilizou tricresol formalina como medicação.

Segundo Sipavičiūtė et al⁶, se durante o tratamento endodôntico os tecidos periapicais são danificados, em seguida inicia-se uma resposta inflamatória aguda, que pode causar dor e edema, dentre as causas do flare-up, existem os microrganismos, fatores mecânicos e fatores químicos, sendo os microrganismos mais encontrados *Porphyromonas gingivalis*, *P. endodontalis* e *Prevotella*. Há ainda os fatores químicos como as soluções irrigadoras, medicação intracanal, podendo causar dor e irritação pós-operatória, alguns produtos contendo formaldeído são citotóxicos podendo levar a necrose após o contato com tecido vivo e extruído para os tecidos periapicais, causando dor e edema. Há ainda os fatores mecânicos que seria a sobre instrumentação.

Rosso et al⁸. , por meio de uma revisão sistemática quantitativa ,realizando busca por meio de catalogação bibliográfica eletrônica desde 1966 até 20 de fevereiro de 2010, foram encontrados 278 artigos ,e de acordo com os critérios de exclusão ,restaram 15 artigos desses comparando a dor pós-operatória de sessão única e múltiplas sessões, dentes tratados com hidróxido de cálcio apresentou menor índice de dor pós operatória e os dentes que já haviam uma dor prévia, têm maiores chances de ocorrer o flare up.

Iqbal et al⁹., realizaram um estudo na universidade da Pensilvânia, aonde foram registrados 6580 pacientes tratados de set/2000 a jul. /2005, os residentes da universidade incluíram em um sistema eletrônico chamado PenEndo todos os pacientes atendidos na universidade, desse total, 26 pacientes apresentaram flare up (0,39%), de setembro de 2000 a julho de 2005, concluindo que a presença de lesão periapical foi o único causador importante da flare up. E não houve diferença estatística nos tratamentos realizados em sessão única e múltipla sessão, assim como não houve nesse estudo nenhuma vantagem quanto ao uso de analgésico ou antibiótico.

Souza¹⁰, avaliou 58 dentes com canal único e polpa necrosada, sendo todos os dentes tratados por alunos no curso de atualização, a intenção do estudo foi correlacionar a limpeza do forame a dor pós-operatória, mas não teve nenhuma relação, segundo o mesmo a limpeza do forame pode gerar um trauma, mas se bem realizada isso não aconteceria, pois ocorreria a desobstrução da região fazendo com que o edema migre para seu interior, não provocando dor e sim um alívio pela descompressão tecidual.

Onay e Yazici¹¹ avaliaram 1819 dentes de 1410 pacientes, no período de Jan/2002 até Jan/2008, sendo todos tratados pelo mesmo operador, para verificar a incidência de flare up em tratamentos endodônticos realizados em sessão única e múltiplas sessões. Dos 1819 dentes, ocorreram dor pós-operatória em 59 casos (3,2%), e os casos de necrose pulpar sem patologia periapical o índice de flare up foi de 6%. Concluíram que em casos de múltiplas sessões tiveram maiores chances de ocorrer o flare-up.

Rezende et al¹². fizeram uma revisão de literatura, relativa a terapia endodôntica em uma única sessão para os casos de necrose pulpar, concluindo que a maioria dos autores revisados relatam não ter aumento de dor devido a um número maior de sessões, bem como o número de flare ups em sessão única não foi maior que em múltiplas sessões.

Pamboo et al.¹³, realizaram um estudo com 1049 dentes de 936 pacientes durante 12 meses, sendo que 20 pacientes não compareceram mais após a primeira consulta, restando, no entanto, 1023 dentes para o estudo. Desses casos, 2,35 % apresentaram flare up, mediante isso, conclui-se que a melhor

solução para o flare up é a prevenção, podendo em sua maioria, ser controlada com anti-inflamatório, não sendo necessário antibiótico na maioria dos casos, cessando em até 48 horas.

Jayakodi et al.¹⁴ em sua revisão destacaram as várias modalidades para o alívio da dor e do inchaço, como medicação intracanal e sistêmica, propondo para o tratamento da dor entre sessões, a reinstrumentação, abertura e descontaminação do conduto afim de que se possa ser eliminado os fatores causados e também confirmar a medida de trabalho, ainda em seu trabalho foi relatado que os fatores mecânicos como a instrumentação incompleta, a extrusão apical de detritos, o aumento do forame pode levar a um maior número de exsudato e sangue no canal, e usando a técnica crow-down, tanto na instrumentação manual como na rotatória é o que expulsa menor quantidade de detritos.

Imiura e Zuolo¹⁵ realizaram um trabalho em seus respectivos consultórios no período de um ano, em que se avaliou 1012 dentes no período de 12 meses, sendo utilizados por ambos o mesmo critério estabelecido, na maioria dos casos em sessão única, salvo os casos de abscesso, fadiga do paciente, falta de tempo, complexidade de determinado caso, nesses casos não foram utilizadas medicação intracanal, apenas bolinha de algodão e material provisório, sendo todos obturados com guta percha e cimento endodôntico AH26. Sendo encontrado no presente estudo, um baixo índice de flare ups (1,58%), concluíram que o principal fator para minimizar o risco das ocorrências de flare-ups é a limpeza cuidadosa e moldar o sistema de canais evitando a sobre instrumentação e a consequente extrusão do material irritante para os tecidos periapicais.

Estrela et al.¹⁶ realizaram uma revisão de literatura afim de avaliar a incidência de dor pós-operatória em dentes com infecção, foi realizada uma pesquisa a partir de catalogação bibliográfica a partir de 1966 até 23 de fevereiro de 2007, totalizando 351 artigos, destes 6 envolviam estudos epidemiológicos, 16 revisões de literatura e 55 casos clínicos, foram encontrados 10 artigos sobre dor relacionado ao limite apical, 12 artigos sobre soluções irrigantes, 29 artigos sobre medicação intracanal, 9 artigos sobre obturação e 24 artigos sobre números de sessões, do total de 351 artigos, apenas 9 satisfizeram quanto ao

critério de inclusão, concluindo que o sucesso clínico dependerá do processo de sanificação e apropriado emprego de medicamento intracanal, foi também observado nos artigos que houve um alto índice de ausência de dor pós operatória nas infecções endodônticas primárias .

Foi realizado um estudo por Azim et al.¹⁷ ,que se avaliou 1500 pacientes que realizaram tratamento endodôntico entre 2006 e 2010 ,sendo registrado somente os casos de tratamento finalizado ,tendo sido realizado instrumentação manual ou rotatória ,e utilizado hipoclorito de sódio 2,5 a 5,25 % e hidróxido de cálcio como medicação intracanal, houve ocorrência de flare up em 2,3% dos casos ,sendo que a maior ocorrência foi em pacientes acima de 50 anos ,concluíram no estudo que dentes com tecido pulpar normal ou inflamado não irão resultar em crises, desde que observadas as condições assépticas, dentes necróticos são mais susceptíveis de ocorrer o flare up ,e que em pacientes acima de 50 anos teriam maiores chances de desenvolver o flare up.

Foram avaliados por Adl et.al.⁵ ,36 dentes humanos extraídos, *in vitro*, sendo usado como critério as raízes méso- vestibulares dos primeiros molares superior, e foram usadas imagens radiográficas para excluir dentes com calcificação e ápices abertos. Foram divididos em 3 grupos experimentais de 12 raízes cada, os dentes foram limpos e armazenados em 10% de formalina tamponada, as curvaturas radiculares foram medidas de acordo com o método de Schneider e selecionados dentes com curvatura de 20 a 40 graus, foi utilizado 10 ml de água destilada, com uma agulha calibre 28 para irrigação da raiz. O grupo 1 (técnica manual), foram usadas limas K-files (Mani, Japão), no sentido horário com movimento pull-back até o CRT até #30, em seguida movimento de step- back até #80. Grupo 2 Flex -Master, (VDW, Munique, Alemanha), usados à uma velocidade fixa de 280 rpm, nestes grupos os dentes foram preparados com uma técnica de coroa para baixo, sendo retirados quando a resistência foi sentida e mudou para o próximo instrumento de menor calibre. Grupo 3, MTWO, instrumentos M2 (VDW, Munique, Alemanha), utilizados em motor à uma velocidade de 280 rpm, os dentes foram preparados de acordo com o protocolo do fabricante, ou seja, uma única técnica de comprimento, de acordo com os resultados obtidos, o grupo 1 (manual)teve o maior peso médio de detritos e o grupo 3 (MTWO) teve a menor média de peso de detritos não sendo muito

diferente do grupo 2 (FlexMaster), foi concluído que as técnicas utilizadas em motor, tiveram menor quantidade de debris extruídos para o ápice.

Marinho et al.¹⁸ teve como objetivo em seu estudo, avaliar a influência do tamanho do alargamento apical na redução ou eliminação de endotoxinas preparadas com MTWO^R. Foram utilizados para isso, 40 canais de pré molares humanos armazenados em solução salina 0,9% até a sua utilização ,sendo usados como critério no estudo, dentes sem reabsorção externa e único canal radicular, as coroas foram seccionadas transversalmente ao nível da junção cimento-esmalte, usando como padrão a medida de 15 mm para o comprimento radicular e patência com lima K#08, instrumentados até K#20 e irrigados com 5 ml de água destilada após cada troca de instrumento, a camada de esfregaço foi removida com 5,25% de NaCl, durante 10 minutos e lavados com água destilada por 01 hora, em seguida foram secos com cone de papel. Concluíram que o aumento do alargamento do canal pode reduzir os níveis de endotoxina, reduzindo a reação inflamatória.

Gambarini et al.¹⁹ realizaram um estudo afim de avaliar e comparar a dor pós operatória em 3 diferentes técnicas de instrumentação ,sendo a primeira rotatório com instrumento TF- crown- down (SybroEndo), uma técnica de lima única utilizando Wave One (Mallefer, Dentsply) e uma terceira técnica TF adaptive combinando movimentos de rotação contínua e de recíproco, foram avaliados 90 paciente que necessitavam de tratamento endodôntico em pré molares e molares, sendo dividido em 3 grupos de 30, todos tratados em sessão única pelo mesmo operador e após 3 dias avaliaram a dor pós operatória utilizando a escala analógica visual (VAS) , tiveram ocorrência de dor severa em 13% dos pacientes e desses ocorreram dor em 30% dos tratamentos com Wave One e 6% tratados com TF e TF adaptive ,chegaram à conclusão que a ocorrência da dor irá depender do tipo de técnica de instrumentação.

Foi realizado um estudo por Sadaf e Ahmad ² com 140 pacientes na universidade Aga Khan, Karachi, Paquistão de pré molares e molares que necessitavam de tratamento, os canais foram preparados na técnica de crown- down , tanto instrumentação manual como na rotatória em duas sessões, e após 24 horas os resultados foram analisados , ocorreram dor em 42,9% dos casos, e a dor insuportável em 1,4% dos pacientes, houve maior ocorrência da dor em

mulheres (65%) do que em homens (35%) , maior ocorrência de flare up em molares inferiores (47,6%) e 83,3% dentes sintomáticos no pré operatório apresentavam dor nos pós operatório em comparação com 16,7% dos dentes assintomáticos , concluíram nesse estudo que mulheres, dentes molares inferiores e presença de dor pré operatória são considerados fatores de risco.

Discussão:

Várias são as causas da ocorrência do flare up, podendo ser causa mais comum os microrganismos, bem como fatores químicos e mecânicos. Sendo a região apical muito propícia para a proliferação bacteriana, quando ocorre a extrusão de debris, se torna ainda mais susceptível à contaminação levando a dor e ao edema. Há algumas pessoas que são mais susceptíveis a desenvolver flare up, principalmente em casos de necrose e polpas infectadas, porém a ocorrência de flare up são muitas vezes imprevisíveis.^{4,6,13}

A limpeza do forame também poderia ser causadora de flare up, tanto que muitos profissionais evitam esse procedimento por medo de ocorrer a dor, pois gera uma reação inflamatória, levando a formação de edema, porém conforme defendido por Souza et al.¹⁰ , a limpeza do forame provocaria uma descompressão tecidual, fazendo com que o edema migre para o seu interior desobstruindo a região apical, assim como, ampliando o canal em até três vezes mais que o primeiro instrumento utilizado , provocando dessa forma um alargamento do canal leva à redução dos níveis de endotoxinas.¹⁸

Existe um equilíbrio entre os micro-organismos e as defesas do hospedeiro, se houver extrusão apical no preparo mecânico, esse equilíbrio vai ser interrompido e uma resposta inflamatória instalada.⁵ Isso ocorre por exemplo quando há extravasamento de irrigantes, como hipoclorito de sódio que é tóxico para os tecidos periapicais podendo levar a destruição dos tecidos e necrose, ocasionando um quadro inflamatório e conseqüentemente a dor.²⁰

Já Pamboo et al.¹³ no seu estudo apontou como maior incidência de flare ups em dentes com necrose, orientando a instrumentar todo o conteúdo do canal

logo na primeira consulta, removendo todo o detrito, sendo segundo ele os causadores da maior parte das dores pós-operatória. Ainda segundo Pamboo et al.¹² a dor pode ser controlada por anti-inflamatório, cessando em até 48 horas, sendo a causa mais importante da dor pós-operatória quando há a extrusão de detritos para além do ápice, bem como ansiedade do paciente e a dor pré-operatória, sendo também isso relatado por Ehrmann et al.²¹

Quando associamos os vários fatores que causam o flare up, é necessário relatar também a sobre instrumentação, que levam detritos para o ápice, podendo gerar um aumento do exsudato e sangue no canal, com isso ocorre um aumento de nutrientes para os micro-organismos, ocasionando uma proliferação e exacerbação de uma lesão crônica periapical, devido à esse processo há estudos que comprovam que há meios de se minimizar essa ação, que seriam as técnicas de instrumentação conhecida como crown-down, tanto na instrumentação manual, como na rotatória, e a instrumentação rotatória independentemente da técnica empregada.^{5,14,15,19}

Há estudos realizados afim de se associar o número de sessões como a ocorrência de flare ups, casos onde houveram altos índices de flare up em seus estudos, associados à múltiplas sessões, relataram que houve relação com dentes necróticos e também devido a recontaminação de uma sessão para outra.^{3,11,15} Estudos foram observados por alguns autores que quando há ocorrência de dor pré-operatória favorece a incidência de flare up, justamente por serem casos de maior problemática.^{2,15,21} Já Sathorn et al.²² e Rezende et al.¹² concluíram em seus estudos que não há como determinar se os números de sessões pode ou não influenciar na ocorrência do flare up.

Sipavičiūtė e Manelienė⁶, também concluíram que há maior possibilidade de ocorrer dor pós-operatória em pacientes jovens (18 a 33 anos) porque nos pacientes mais velhos ocorre o estreitamento do diâmetro do canal, ou seja, o detrito tem maior dificuldade para extrair para fora da raiz. Entretanto Azim et al.¹⁷ concluíram que em pacientes acima de 50 anos, o risco de flare up é maior devido à queda da imunidade humoral e que o hipoclorito de sódio e o EDTA seriam menos eficazes nesses mesmos dentes. Rosso et al.⁸ concluíram que utilizando hidróxido de cálcio como medicação reduziria os casos de dor, independentemente de ser sessão única ou não.

Jayakodi et al.¹⁴ sugere em seu estudo que os casos que apresentem flare up deve se reinstrumentar, limpar e irrigar para que se remova possíveis sujidades, Siqueira⁴ sugere em seu estudo que seja realizada algumas medidas preventivas ,como seleção da técnica de instrumentação que empurre menos debris apicalmente, realize procedimentos em sessões únicas sempre que possível, uso de medicação intracanal entre as sessões em casos de infecções, não deixar canal aberto para drenar entre sessões para se evitar a recontaminação e a manutenção de cadeia asséptica durante os procedimentos finais.

Contudo, apesar da ocorrência do flare up terem baixas ocorrência, a presença de dor pós-operatória pode gerar questionamentos em relação à competência do profissional e instalar desconfiança e insatisfação dos pacientes com o tratamento, sendo importante lembrar que a ausência de dor pós-operatória, é um bom parâmetro para se avaliar a conduta e o nível de conhecimento do profissional.^{16,23}

Conclusão:

Com base na revisão da literatura realizada, pode-se concluir que os dentes que apresentam necrose, a extrusão de debris são os principais causadores do flare up, que o número de sessões não interfere na ocorrência de flare up, dor pré operatória pode ensejar no flare up, há algumas pessoas que são mais susceptíveis, e que não há como prever a ocorrência, mas há medidas que podem ser adotadas para se tentar evitar, como o tipo de técnica, que leva menos debris para o ápice dental, bem como a instrumentação rotatória.

Referências:

1. Fontoura R.A. Fisiopatologia da dor: Importância para o diagnostico em odontologia In: Terapêutica e protocolos medicamentosos em odontologia. Napoleão Editora 2013 v.1 p.40-47

2. Sadaf D. e Ahmad M.Z. Factors associated with postoperative pain in endodontic therapy. www.ijbs.org Int J Biomed Sci vol. 10 no. 4 December 2014
3. Rigo L., Petrini I., Lodi L. Dor pós-operatória em tratamento endodôntico realizado em sessão única e múltipla. Int. J Dent, Recife, 11(1) 29-37, jan. /mar, 2012
4. Siqueira JF Jr. Microbial causes of endodontic flare-ups. Int Endod J. 2003;36:453-63.
5. Adl A., Sahebi S., Moazani F., Nikmam M. Comparison of apical debris extrusion using a conventional and two Rotary techniques. IEJ, v.4, n.4, Fall 2009.
6. Sipavičiūtė, E., Manelienė R. Pain and flare-up after endodontic treatment procedures. Stomatologija, Baltic Dentals and Maxillofacial Journal, 16:25-30, 2014
7. Ferreira G.S, Travassos R.MC., Albuquerque D.S., Oliveira I.K.C. Incidência de flare-ups na clínica de endodontia da FOP/UPE. Revista de odontologia da Universidade da cidade de São Paulo 2007 jan-abr;19(1);33-38
8. Rosso C.B., Pereira K.F.S., Boretti V.H., Arashiro F.N., Guerisoli D.M.Z., Yoshinari G.H. Dor pós-operatória em dentes com infecções após única ou múltiplas sessões – Revisão sistemática. Pesq. Bras. Odontoped Clin Integr., João Pessoa, 12 (1): 143-48, jan. /mar., 2012
9. Iqbal M., Kurtz E., Kohli M. Incidence and factors related to flare-ups in a graduate endodontic programme. 2009 International Endodontic Journal
10. Souza R.A., Limpeza de forame e sua relação com a dor pós-operatória. J. Bras.de Endo/Perio – out/nov. /dez- 2000- Ano 1- Num. 3
11. Onay E.O, Ungor M., Yazici A.C. The evaluation of endodontic flare-ups and their relationship to various risk factors. BMC Oral Health. 2015;15:142. Published online 2015 nov. 14
12. Rezende T.L., Arruda M., Silva D.H.S. Tratamento endodôntico de dentes necrosados em sessão única. RGO, 48 (3): 127-129, jul/ago. /set., 2000
13. Pamboo J., Hans M., Kumaraswamy B., Chander S., Bhaskaram S. Incidence and factors associated with flare-ups in a post graduate

- programme in the indian population. *J Clin Exp Dent*. 2014 Dec;6(5); e514-e519
14. Jayakodi H., Kailasam S., Kumaravadivel K., Thangavelu B., Mathew S. Clinical and pharmacological management of endodontic flare-up. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012 Aug; 4(Suppl): S294-S298
 15. Imura N., Zuolo M.L. Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. Blackwell Science Ltd. *International Endodontic Journal*, 28. 1995
 16. Estrela C., Guedes O.A, Junior A.B., Estrela C.R.A., Pécora J.D. Dor pós-operatória em dentes com infecções. *RGO, Porto Alegre*, v 56, n.4, p.353-359, out/dez. 2008
 17. Azim A.A., Azim K.A., Abbott P.V. Prevalence of inter-appointment endodontic flare-ups and host-related factors. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
 18. Marinho A.C.S., Martinho F.C., Zaia A.A., Ferraz C.C.R., Gomes B.P.F.A. Influence of the apical enlargement size on the endotoxin level reduction of dental root canals. *J Appl Oral Sci* 2012;20(6):661-6
 19. Gambarini G., Testarelli L., Luca M.D., Milana V., Plotino G., Grande N.M. The influence of three different instrumentation techniques on the incidence of postoperative pain after endodontic treatment. *Annali di Stomatologia* 2013; IV (1): 152-155
 20. Zhu W., Gyamfi J., Niu L., Schoeffel J., Liu S., Santarcangelo F. et al. Anatomy of Sodium Hypochlorite Accidents Involving Facial Ecchymosis – A Review. *J Dent*. 2013 November ; 41(11): . doi:10.1016/j.jdent.2013.08.012
 21. Ehrmann E., BDS, DDS, FDSRCS; Messer H.H., MDS, Ph.D.; Clark R.M. MSc. Flare ups in endodontics and their relationship to various medicaments. Phd Journal compilation 2007 Australian Society of Endodontology.
 22. Sathorn C., Parashos P., Messer H. The prevalence of postoperative pain and flare-up in a single- and multiple- visit endodontic treatment: a systematic review. Database of abstracts of reviews of effects (DARE): Quality-assessed reviews (internet). York. Centre of reviews and dissemination, 1995

23.. Elmurabak AHH, Abu- bakr NH, Ibrahin YE. Postoperative pain in multiple- visit and single visit root canal treatment. J endod. 2010; 36(1):36-9