



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA MODULAÇÃO DA
DOENÇA PERIODONTAL UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ARACAJU

2024

NATÁLIA TELES LIMA AMORIM

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA MODULAÇÃO DA
DOENÇA PERIODONTAL UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto apresentado ao Departamento de odontologia como requisito à conclusão da disciplina de Tópicos Especiais em Orientação e defesa do TCC.

Área de conhecimento: Farmacologia

Orientadora: Prof. Dra. Jullyana

Siqueira de Souza Quintans

Coorientador: Prof. Me. Walter

Pinheiro Noronha

ARACAJU

2024

NATÁLIA TELES LIMA AMORIM

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA MODULAÇÃO DA
DOENÇA PERIODONTAL UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Jullyana de Souza Siqueira Quintans
Universidade Federal de Sergipe

Profa. Fabiolla Rocha Santos Passos
Universidade Federal de Sergipe

Profa. Millena Luize de Lima Oliveira Costa
Universidade Federal de Sergipe

RESUMO

As doenças periodontais é uma doença que tem caráter inflamatório multifatorial e crônico, aos quais estão associados ao biofilme dentário e seus patógenos específicos. O tratamento envolve debridamento radicular com curetas, consultas com orientações de higiene oral e acompanhamentos planejados, porém o paciente por vezes desiste do tratamento por questões falta de conhecimento, pelo tempo de tratamento e acessibilidade. Assim, as plantas medicinais se tornou uma possibilidade terapêutica para essa doença, visto que tem caráter comprovado na literatura de ser anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana. Esta revisão tem como objetivo de avaliar efetividade do tratamento com planta medicinal e seus derivados na modulação da doença periodontal. Para isso, foram avaliados 16 artigos sobre o tema, após uma busca em bases de dados feitas entre outubro de 2023 e janeiro de 2024. E foi visto que, os artigos estudados mostram que as plantas medicinais possuem atividades anti-inflamatórias e antibacteriana perante a doença periodontal, sendo um produto de fácil acesso para os pacientes, viabilizando assim, uma melhoria nas estratégias de tratamentos já existentes para esta doença. Contudo, é necessário aumentar a qualidade metodológica dos estudos pré-clínicos, principalmente no quesito o cegamento e o cálculo do tamanho da amostra.

Palavras-chave: Periodontite, gengivite, produtos naturais, inflamação

ABSTRACT

Periodontal disease is a disease that has a multifactorial and chronic inflammatory nature, which is associated with dental biofilm and its specific pathogens. Treatment involves root debridement with curettes, consultations with oral hygiene guidelines and planned follow-ups, however the patient sometimes gives up treatment due to lack of knowledge, treatment time and accessibility. Thus, medicinal plants have become a therapeutic possibility for this disease, as they have been proven in the literature to be anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial. This review aims to evaluate the effectiveness of treatment with medicinal plants and their derivatives in modulating periodontal disease. For this, 16 articles on the topic were evaluated, after a search in databases carried out between October 2023 and January 2024. And it was seen that the articles studied show that medicinal plants have anti-inflammatory and antibacterial activities against periodontal disease, being an easily accessible product for patients, thus enabling an improvement in existing treatment strategies for this disease. However, it is necessary to increase the methodological quality of pre-clinical studies, especially regarding blinding and sample size calculation.

Keywords: Periodontitis, gingivitis, natural products, inflammation

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral.....	10
2.2 Objetivos específicos.....	10
3 METODOLOGIA	11
3.1 Elaboração da pesquisa.....	11
3.2 Estratégia de Pesquisa	11
3.3 Extração de Estudo.....	11
3.4 Extração de Dados.....	11
4 RESULTADOS.....	13
4.1 Seleção de estudo.....	13
4.2 Caracterização dos artigos incluídos.....	13
5 DISCUSSÃO.....	20
5.1 Comparações clínicas.....	20
5.2 Doenças periodontais em humanos.....	21
5.3 Plantas Medicinais.....	21
5.4 Formas terapêuticas.....	23
5.5 Efeitos observados.....	25
6 CONCLUSÃO.....	27
7 REFERÊNCIAS.....	28

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois a Ele recorri em muitos momentos de fraqueza e insegurança, encontrando forças para superar meus próprios limites e seguir em frente.

Aos meus pais, Manassés e Jusiene, por sempre oferecerem confiança, apoio e incentivo às minhas escolhas, acreditando na minha capacidade. Que sempre me encorajaram a enfrentar obstáculos e acreditar em meus sonhos. Tudo o que sou hoje, devo a vocês. Minhas conquistas também são suas.

À meus irmãos, Victor, César, Renata e Tamar que indireta ou diretamente, me fizeram suportar esse fardo da mudança de curso. Vocês foram água em meio ao deserto durante toda essa tempestade!

Não podendo esquecer dos meus cunhados e sogros que me acalentaram, distraíram e me lembravam sempre que família significa amor.

A meu esposo, Gabriel Amorim, por ser ombro e colo quando precisei e por estar sempre disposto a. Sem você nada dessa trajetória teria sido tão leve.

Aos meus amigos, Tiffany, Alysson, Ramon, Lorena, Gabi e Will, obrigada pela amizade verdadeira e por compreenderem minhas ausências e ansiedades. Em especial pra minha eterna dupla de três – alysson e tiff!

Aos amigos – irmãos - da igreja, obrigada pela graça de ter vocês em minha vida conturbada. Obrigada por entenderem minhas faltas, instabilidades emocionais e por sempre estarem presentes em oração.

A minha orientadora, Prof. Dr. Jullyana Quintans, que acreditou em minha capacidade, transmitindo conhecimento sempre com muita paciência- e bota paciência nisso. Meu respeito e admiração pra sempre, cumadi.

Ao meu coorientador, Prof. Me. Walter Noronha, pela sua dedicação profissional, competência e atenção. Meu reconhecimento.

À banca por aceitar nosso convite e auxiliar a melhorar este trabalho. Meu reconhecimento e admiração.

Aos demais professores, que fizeram parte dessa trajetória, foram essenciais durante o mestrado. Meu respeito e admiração.

À minha preceptora, Roseane, obrigada por aquecer meu coração em uma época tão sombria que é o fim do curso. Você será eternamente lembrada.

A todos que de alguma forma participaram dessa conquista.

Fazendo minha as palavras de Paulo: “Combati o bom combate, acabei a carreira, guardei a fé.”

Que venham os proximos capítulos da realização de um sonho.

Obrigada.

1 INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DP) são doenças que tem caráter inflamatório multifatorial e crônico, aos quais estão associados ao biofilme dentário e seus patógenos específicos (STEFFENS, 2018). Essa infecção pode ser definida como gengivite e assim podendo se cronificar para periodontite, e, essa progressão é pela destruição cadenciada dos tecidos de inserção (HAJISHENGALLIS, 2015).

A autoestima e o bem estar social estão relacionados com o conceito de qualidade de vida, assim como o nível socioeconômico, estado emocional, dentre outros (VECCHIA, 2005), assim sendo, estudos comprovam que as DP podem afetar diretamente a qualidade de vida do indivíduo (FIGUEIREDO, 2006) (NG, 2006), estando na 11ª doença mais prevalente do mundo de acordo com Cicalau em 2021.

Segundo a literatura clássica sobre os patógenos da doença, eles podem ser agrupados em patógenos gram-negativos e gram-positivos (CARRANZA, 2016). Essa classificação inicial foi realizada por Socransky et al (1988) os quais observaram que a doença periodontal tinha diferentes classificações a medida que ocorria a colonização de diferentes patógenos (subgengival ou supragengival) e isso resultava também na complexidade e comprometimento dos tecidos envolvidos (SOCRANKY, 1998). Importante salientar que a patogenicidade dessas bactérias (ex: *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella*) aumentam pela produção de enzimas e toxinas, e, por conseguinte irá acarretar na perda da inserção gengival e aumento da profundidade das bolsas periodontais (HUGHES, 2015). A presença de diversos patógenos de várias espécies e patogenicidades revela o quanto essa disbiose tende a ser complexa na sua origem e por conseguinte no seu tratamento (HUSSAIN, 2015).

As técnicas já utilizadas para o tratamento da DP são debridamento radicular com curetas, consultas com orientações de higiene oral e acompanhamentos planejados (PAUL, 2010). Sendo que os principais objetivos da terapia periodontal são redução da inflamação, por meio da remoção dos microrganismos presentes subgengivalmente contidos no cálculo, cemento e dentina contaminada, ganho de inserção clínica, além da manutenção dos níveis de inserção estáveis ao longo do tempo (ZANDBERGEN, 2010). Porém para que a intervenção seja considerada bem sucedida e não ocorra reincidência, a terapia clássica deve suspender a inflamação, promovendo regeneração ou reparo, prevenindo a recorrência da doença, o que vem sendo um grande percalço para os dentistas e pacientes, devido a não continuidade de tratamento pelo paciente, falta de conhecimento da população e pelo tempo de tratamento que é longo (ALVES, 2020).

Sendo assim, os produtos naturais ganham notoriedade em estudos como alternativa de tratamento para essas inflamações e disbioses, por terem propriedades antioxidante e benefícios para o bem estar do corpo (SAMARGHANDIAN, 2016).

Tendo isso em vista, dentre as plantas medicinais destaca-se os terpenos que possuem características já consolidada na literatura de ação anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana (BASER, 2016; POTTER, 2019), sendo assim uma alternativa promissora para estudos de pesquisadores no tratamento de DP. Portanto, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura sobre as propriedades terapêuticas de plantas medicinais relacionados com seu impacto na doença periodontal em humanos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar efetividade do tratamento com planta medicinal e seus derivados na modulação da doença periodontal.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar as planta medicinal mais estudados;
- Avaliar as principais alterações inflamatórias e bacterianas inibidas ou atenuadas pelo planta medicinal na doença periodontal;

3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática com base no protocolo do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) guidelines (referencia)

3.1 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA

Foi utilizado a estratégia PICO, que representa um acrônimo para: População (pacientes diagnosticados com doença periodontal), Intervenção (terpenos e seus derivados), Comparação (grupo controle negativo), *Outcome* (ação anti-inflamatória, antimicrobiana). Diante do exposto, formulou-se a seguinte pergunta para a realização desta revisão sistemática: As plantas medicinais e seus derivados atuam como tratamento eficaz da doença periodontal em humanos ?

3.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A revisão sistemática foi realizada por meio de uma busca nas bases de dados Medline-PubMed, Scopus e Embase e Web of Science e as seguintes combinações de palavras-chave foram utilizadas: “plantas medicinais” e “doença periodontal” ou palavras relacionadas à: terpenoides, terpenos, doença periodontal, Parodontos, Parodontose Piorreia alveolar, Isoprenoide, bem como os termos MeSH. As bases de dados foram acessadas entre os períodos de dezembro de 2023 a fevereiro de 2024.

3.3 SELEÇÃO DO ESTUDO

Os títulos, resumos e artigos completos foram lidos às cegas e analisados por dois pesquisadores independentes (TKBS e NTLA). Nos casos de não consenso, um terceiro revisor independente foi consultado. Para a inclusão dos artigos, primariamente, foram utilizados os seguintes critérios: (1) estudos clínicos; (2) artigos originais (3) estudos que correlacionem a modulação da doença periodontal com o uso de terpenos. Foram excluídos estudos com modelos animais, artigos de revisão, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais/cartas e relatos de casos.

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados de interesse foram previamente definidos pelos pesquisadores, retirados dos artigos e organizados em forma de tabela.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDO

A busca nas bases de dados identificou 571 artigos, sendo 372 do PubMed, 117 do Scopus e 82 do Embase. Após a exclusão dos artigos duplicados, um total de 407 artigos foram analisados com base no título e resumo, resultando em um total de 68 artigos identificados para leitura de texto completo. Após a exclusão dos artigos que não atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos para leitura completa e extração dos dados pertinentes à revisão sistemática.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ARTIGOS INCLUÍDOS

Os efeitos farmacológicos e terapêuticos estão resumidos na Tabela 1 e reúne 16 artigos em que foram feitas avaliações de plantas medicinais e seus derivados nas doenças periodontais com humanos.

Os compostos foram utilizados por via oral, tópica, infiltrativa, em diferentes formas farmacêuticas que incluem:

- 7 estudos com enxaguante e plantas medicinais;
- 5 estudos com escovação com um gel com plantas medicinais;
- 3 estudos com verniz + clorexidina + plantas medicinais;
- 1 estudo com dentífrico + plantas medicinais;
- 1 estudo com adesivo tópico + enxaguante bucal com plantas medicinais;
- 1 estudo com creme dental e plantas medicinais;
- 1 estudo com tratamento supervisionado com plantas medicinais;

Os artigos estudados foram caracterizados em estudos clínicos controlados randomizados ou aleatorizados que são usados frequentemente para testar a eficácia de um tratamento em uma população de pacientes, ou para coletar informações sobre seus efeitos secundários (MOHER D, 2001).

Assim sendo, os artigos selecionados apresentaram resultados relacionados as análises clínicas, incluindo sangramento gengival, profundidade de sondagem, nível de recessão gengival, índice de placa. Doze dos trabalhos avaliados trouxeram resultados relacionados à inflamação gengival, assim abrangendo sangramento espontâneo ou provocado (LEVINE et al, 2013; SHARMA et al, 2004; MACHOROWSKA-PIENIAZEK et al, 2021; BEM et al, 2010;

CHO et al, 2011; YILMAZ et al, 2012; BECHIR et al, 2019; SKOLD et al, 2014; SAMUELS et al, 2012; VENILLA et al, 2016; CHANDRA et al, 2007; CHANDRA et al, 2012; BELLUDI et al, 2013), em que pode-se observar que o sangramento foi reduzido quando o paciente combinava as formas terapêuticas com os produtos naturais, principalmente os monoterpenos.

Por outro lado, para detalhar as pesquisas sobre o quantitativo de pessoas e duração de estudo/tratamento, pode-se observar que todos os estudos foram com de 20 indivíduos até no máximo 237 pacientes, sendo uma média de 50-60 pacientes adultos, onde não tinham predileção de sexo apenas observavam a presença da doença periodontal ou de saúde bucal do paciente. Sendo que de características específicas podemos citar dois artigos onde um estudo escolheu apenas fumantes para seu quantitativo de pacientes e outro selecionou apenas pacientes adolescentes com aparelho ortodôntico.

Dessa forma, foram realizados estudos com pacientes com doença periodontal (gengivite e periodontite), com diversas idades e comorbidades, onde foram tratados com terapias já existentes acrescidas as plantas medicinais. Então, foram avaliados os resultados a partir de parâmetros de acordo com a nova classificação de doenças periodontais de 2018 e avaliações imunológicas para assim verificar a eficácia dessas novas terapias para a DP.

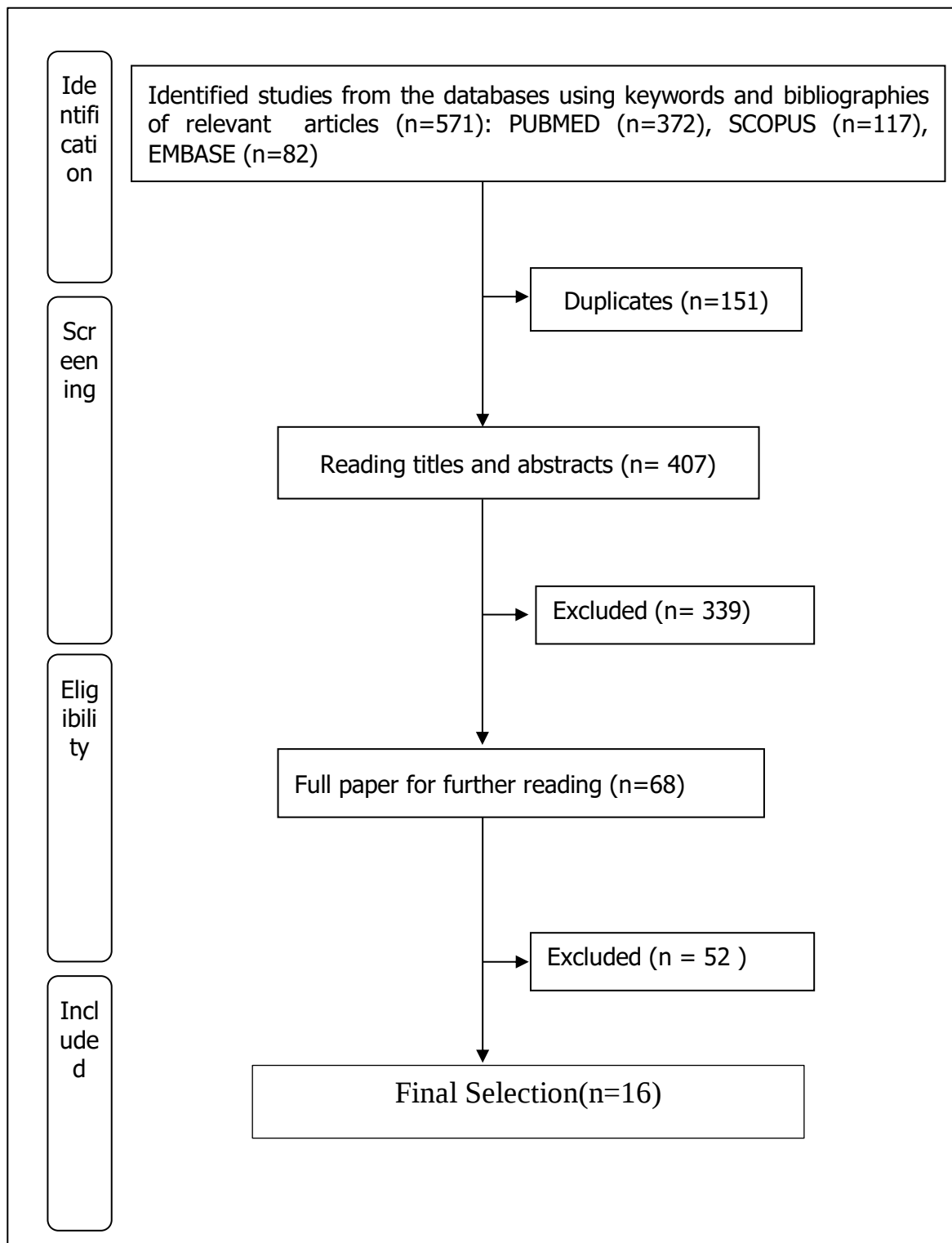


Tabela 1. Fluxograma do funcionamento da seleção de artigos

	Referências	Produtos Naturais	Grupo estudado	Tratamento	Avaliações Clínicas	Amostra e Desfecho laboratorial
ENXAGUANTE	Levine et al (2013) Israel	Adesivo tópico à base de hidrogel e enxaguante bucal (<i>Centella asiatica</i> , <i>Echinacea purpurea</i> , e <i>Sambucus nigra</i>)	18 pacientes (4 homens e 14 mulheres)	Tratamento com adesivos (3 dias cada) e enxaguante administrados duas vezes ao dia durante 8 semanas	↓ recessão gengival; ↓ inflamação gengival	-
	Duss et al; 2010 Suíça	Extrato de clorexidina/óleo de menta e enxaguante com clorexidina	45 pacientes (todos homens)	Bochecho uma vez ao dia por 12 semanas	↓ bolsa periodontal	Swab subgengivais avaliado com cultura bacteriana; Grupo tratados com contagem de patógenos semelhantes
	Cho et al; 2011 Coreia	Enxaguante bucal hidroalcoólico contendo extrato de <i>Enteromorpha linza</i> , de timol, mentol, eucaliptol e salicilato de metila.	53 pacientes (26 homens e 27 mulheres)	Enxague com 10ml, duas vezes ao dia, duas horas pós escovação por 6 semanas	↓ índice de placa (IP), índice gengival (GI) e sangramento à sonda (BOP)	Fluido crevicular gengival, bactérias dentro da cavidade oral avaliado com PCR; ↓ <i>P. gingivalis</i> e <i>P. intermedia</i>
	Cortelli et al; 2009 Brasil	Enxaguante bucal com timol, mentol, eucaliptol e salicilato de metila.	20 pacientes com periodontite crônica moderada	Enxague por 180 dias	↓ profundidade da bolsa, índice de placa	Saliva do dorso da língua e acúmulo subgengival avaliado com PCR; ↓ Quantitativo de <i>P. gingivalis</i>

	Yilmaz et al; 2012 Turquia	Clorexidina e óleos essenciais (timol, eucaliptol, salicilato de metila, mentol e etanol)	45 pacientes com envolvimento de furca (28 homens e 17 mulheres)	Tratamento periódico supervisionado por 3 meses	↓ índice de placa (IP), índice gengival (GI) e sangramento à sonda (BOP) ↑ adesão ao tratamento	-
	McKenzie et al; 1992 USA	Enxaguante bucal com clorexidina 0,12% com <i>Melaleuca alternifolia</i>	27 pacientes (15 homens e 12 mulheres)	Enxague 2 vezes ao dia durante um ano	↓ profundidade de sondagem;	-
	Samuels et al., 2012, Israel	HM-302: Enxaguante contendo <i>Extrato de Centella asiática</i>	62 pacientes com idade de 14-75 anos	Enxague durante duas Semanas	↓ índices de inflamação ↓ citocinas pró-inflamatórias e enzimas envolvidas na periodontite ↑ produção de colágeno e estimulação da hiperplasia celular no tecido de granulação	-
CREME DENTAL	Machorowska-Pieniążek et al; 2021 Polônia	Creme dental com propolis e óleo de melaleuca, mentol e óleo de alecrim	50 pacientes de 9 a 16 anos (20 mulheres, 23 homens)	Uso 3 vezes ao dia por 3 minutos por 35 dias	↑ higiene da cavidade oral; ↓ sangramento gengival	-
	Charles et al; 2000 USA	Dentifrício fluoretado com óleo essencial (timol, mentol, salicilato de metila e eucalipto)	66 pacientes randomizados	Uso 3 vezes ao dia na escovação por 6 meses	-	Placa bacteriana e saliva, avaliado com cultura de célula; ↓ formação do biofilme por interferir

						na colonização de bactérias
GEL	Bechir et al; 2019 Romania	Gel à base de terpeno e magnésio	50 pacientes com idade de 18-55 anos	Uso do gel a cada escovação por 4 semanas	↓sangramento gengival espontâneo e índice de sangramento à sondagem	-
	Belludi et al., 2013, India	Licopeno 4mg/kg em gel	20 pacientes adultos de idade de 30-46 anos	Administrado durante 2 semanas, duas vezes ao dia	↓índices de inflamação; ↓sangramento	-
	Venilla et al , 2016, India	Lascas de óleo de Nem (<i>Azadirachta indica</i>) a 10% em gel	20 pacientes	21 dias de tratamento	↓ Profundidade da bolsa de sondagem, índice de sangramento no sulco, índice gengival, índice de placa	-
	Chandra et al , 2012, Berlim	Licopeno em gel à 2%	110 pacientes sendo 50 fumantes e 60 não fumantes (todos homens)	Tratamento clínico supervisionado por 6 meses	↓ Profundidade da bolsa de sondagem ↑ inserção clínica	-
	Chandra et al , 2007, India	Licopeno em gel (8mg)	20 pacientes adultos	8mg de licopeno/dia por duas semanas	↓índice de sangramento, ↓medidas não invasivas de placa ↓índices de gengivite.	-
	Venilla et al , 2016, India	Lascas de óleo de neem(<i>Azadirachta indica</i>) a 10%	20 pacientes jovens adultos	21 dias de tratamento	-	Amostra de placas ↑ A atividade antibacteriana ↓ Índice de placa, ausência de <i>P. Gingivalis</i>

				VERNIZ + CLOREXIDINA + TERPENO		
	Sköld et al 2014 Suécia	Verniz com clorexidina e timol	25 pacientes com idade de 12-22 anos	Aplicação 2 vezes ao dia por 30 dias	↓profundidade de sondagem e inflamação gengival;	Fluido crevicular gengival; ↓PGE ₂
VERNIZ	Clavero et al , 2006 , Espanha	Verniz com clorexidina-timol (Cervitec ®)	56 pacientes com idade acima de 64 anos	6 meses de tratamento (duas vezes na primeira semana e aplicados novamente um mês depois e a cada 3 meses até o final do estudo)	Nenhuma redução significativa foi observada em qualquer índice no grupo placebo ou no índice de placa no grupo Cervitec®	-

Tabela 2. Propriedade dos terpenos na doença periodontal em humanos

5 DISCUSSÃO

5.1 COMPARAÇÕES CLÍNICAS

Primeira coisa que observa-se é que a idade e o sexo não são fatores de risco modificáveis para doenças periodontais. Entretanto segundo o estudo de Stoltenberg (1993) encontraram 39,5% de bolsas de 4 mm em pacientes de 30-34 anos e 65,7% em 65 a 69 anos. Esta prevalência pode ser explicada pelo tempo que os pacientes permaneceram susceptíveis à doença periodontal (GRIFFITH et al, 1988; MACHION et al, 2000), devendo-se levar em consideração que a doença periodontal é uma doença de progressão lenta e que o fator de risco idade parece ser cronológico.

Apesar da escolha aleatória do sexo, foi observado uma maior incidência de pacientes do sexo masculino com problemas periodontais. Segundo Stoltenberg et al. (1993) os primeiros estudos feitos sobre a prevalência de bolsas periodontais em relação ao gênero demonstraram que a perda de inserção de todos os níveis de severidade são mais frequentes no sexo masculino, porque os homens normalmente parecem apresentar uma pobre higiene bucal e maiores depósitos de cálculo e placa. Outro estudo com Chen; Robinson (1982), relata que em uma amostra de 1.000 famílias americanas, reportaram semelhante frequência de visitas ao dentista por adultos homens (70,8%) e mulheres (79%) num período de um ano, e que 20% das mulheres entrevistadas faziam uso de fio dental diariamente, enquanto que o mesmo comportamento foi reportado por somente 11,5% dos homens. (MACHION et al, 2000)

Sob outro enfoque, em relação ao tempo de tratamento, este foi variável em cada artigo nos quais observa-se estudos que orientaram o tratamento por 21 dias de tratamento ou até por um ano (365 dias). Segundo Perreira et al. (2011), o intervalo de tratamento dos pacientes com doenças periodontais são bastante variáveis, o qual vai depender do número de dentes presentes, condição periodontal atual, controle de placa, atividade de cárie, acúmulo de cálculo, condição sistêmica e cooperação consciente, bem como da história médica e odontológica, exame clínico extraoral e intraoral e exame radiográfico.

Sendo também importantes para avaliação os parâmetros inflamatórios de citocinas, onde os estudos de Sköld et al (2014) e Samuels et al (2012) avaliaram a atividade antiinflamatória do verniz com clorexidina + timol e Licopeno, respectivamente. Assim sendo, os artigos demonstraram que as plantas medicinais – como já visto na literatura e comparando os artigos selecionados – possuem uma redução nas citocinas pro-inflamatórias, enzimas envolvidas na periodontite e PGE2, aos quais participam de cadeias de suma importância para

o mantimento e desencadeamento da inflamação. (FERES et al, 2005; GEBARA et al 2002; SASTRAVAHA et al, 2005).

Seguindo os parâmetros de análises clínicas de padrões de doenças periodontais, seis dos artigos citaram a redução das bolsas periodontais quando utilizado terpenoídes (DUSS et al, 2010; CORTELLI et al, 2009; MCKENZIE et al, 1992; BELLUDI et al., 2013; CHANDRA et al , 2012). Importante salientar que o fato de ocorrer uma redução dessas profundidades de sondagem é uma característica de redução da inflamação e por conseguinte da doença periodontal com o tratamento utilizando plantas medicinais.

Foi observado também ações antimicrobianas nos tecidos gengivais utilizando algumas plantas específicas como: timol, mentol, salicilato de metila, eucalipto, extrato de enteromorpha linza, lascas de óleo de nem (azadirachta indica), os quais conseguiram reduzir de forma significativa o crescimento de bactérias periodontais anaeróbicas e aeróbicas (DUSS et al, 2010; BEM et al, 2010; CHARLES et al, 2000; CHO et al, 2011; CORTELLI et al, 2009; VENILLA et al, 2016).

Ocorreram também estudos isolados de algumas avaliações comparativas dos artigos selecionados, como por exemplo uma maior adesão ao tratamento para doenças periodontais quando utilizou-se bochechos de clorexidina + óleos essenciais (timol, eucaliptol, salicilato de metila, mentol e etanol) (YILMAZ et al, 2012) e por conseguinte uma melhoria na higiene oral que é fundamental para um melhor condicionamento do meio à longo prazo (MACHOROWSKA-PIENIAZEK et al, 2021)

5.2 DOENÇAS PERIODONTAIS EM HUMANOS

A doença periodontal é o processo inflamatório que ocorre na gengiva respondendo a conjunto de bactérias específicas da placa dentária que se acumulam ao longo da margem gengival , sendo seu sinal clínico inicial caracterizados por hiperemia, edema, recessão e sangramento gengival e progressivamente podendo ocorrer o agravamento que afetará tecidos de suporte dentários, incluindo osso, tecido conjuntivo e a mucosa oral circundante, contribuindo para a perda dos dentes e inflamação sistêmica (KINANE, 2017). A doença periodontal dentre outras é considerada uma infecção oportunista induzida por bactérias anaeróbicas que colonizam o biofilme dental subgengival e supragengival. Alguns pacientes podem não responder eficazmente a terapia periodontal convencional, por meio de técnicas mecânicas (raspagem e alisamento radicular) e cirúrgicas. Portanto, é de suma importância ter

estudos sobre a associação da antibioticoterapia e uso de antissépticos que consistem em reduzir a microbiota patogênica e promover a regeneração tecidual (JUIZ et al, 2010).

A progressão da periodontite pode estar associada para muito além da presença ou não da placa bacteriana, pode estar associada com tipo de diabetes (mais extensa em diabetes melito tipo 1), idade do paciente (aumento do risco durante e após a puberdade), maior duração da doença e controle metabólico inadequado (WEHBA, 2004; BECK 2000).

Posto isso, é interessante entender a etiopatogenia da doença periodontal, onde estão envolvidos inúmeros mediadores de inflamação e mediadores de remodelação tecidual (GRAVES, 2008). Dentro desse processo existem os lipopolissacarídeos (LPS), que são os principais constituintes da camada externa das bactérias gram-negativas, desempenhando um papel na produção de citocinas, como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$), interleucina- 1β ($\text{IL-1}\beta$) e interleucina-6 (IL-6), aos quais são importantes na cascata inflamatória (ZHOU,2005; ZHANG, 2008). Para que ocorra a informação local, essas citocinas se infiltram no tecido gengival gerando assim destruição do tecido através da ativação, principalmente, de metaloproteinases (MMPs) de matriz e osteoclastos, que resulta nos sinais clínicos da doença periodontal, que se apresentam em um tecido gengival inchado, vermelho, ulcerado, sangrando e a perda das característica de suporte ósseo e de tecidos moles ao redor da dentição (BERTOLINI, 2023).

A doença periodontal é uma doença inflamatória multifatorial que está diretamente ligada a presença do biofilme e aos fatores ligados ao hospedeiro, como aspectos ambientais, tabagismo ou ingestão de algumas drogas, condições importantes para prevalência e gravidade da doença denominados fatores de risco (VERDE ME, et al., 2015). Dentre eles existe o tabagismo, o tabaco modifica a resposta imune do indivíduo contra os microorganismos periodontopatogênicos, assim comprometendo o sistema de defesa local que, por conseguinte, resulta no aumento da profundidade de sondagem, da perda de inserção periodontal e da reabsorção óssea alveolar, elevando com isso a probabilidade de perda dentária (PANNUTI et al., 2006).

O diabetes mellitus é a doença sistêmica mais prevalente e pesquisada relacionada à periodontite. A hiperglicemia modifica o metabolismo dos fibroblastos, inibe a proliferação de células osteoblásticas e compromete a consolidação óssea. Níveis elevados de glicose no sangue são um vetor para a produção e acúmulo de AGEs. Os AGEs se ligam a monócitos e macrófagos, fazendo com que liberem várias citocinas pró-inflamatórias, como $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ e PGE_2 , causando danos aos tecidos (CICALAU,2021). Portanto, o diabetes contribui para o

agravamento da patologia periodontal através do aumento dos níveis de inflamação, estresse oxidativo e alterações nas defesas do organismo.

A relevância da placa bacteriana como fator etiológico da doença cárie e demais doenças periodontais está vastamente estabelecida em literatura. Por sua vez, sua remoção mecânica, como também intervenções profissionais para higiene bucal, estão intrinsicamente relacionadas à prevenção e tratamento de processos cariosos como também as DP, sendo a escovação e a utilização de um dentífrício o método mais eficaz pra auxiliar na redução desse acúmulo de biofilme (MENEZES, 2020).

Entretanto, alcançar esse padrão de remoção mecânica do biofilme tem sido uma dificuldade entre a população. Assim associando métodos mecânicos a componentes químicos estimula-se um controle eficaz da placa dental, promovendo desconstrução no desenvolvimento da mesma, utilizando produtos à base de fluoretos que são agentes anticálcio, causando resultados antibacterianos no combate a vários patógenos orais (FILOGONIO et al, 2011; GOLÇALVES et al, 2010).

Diante disso, é de fundamental importância o estudo debruçado sobre modelos e novas formas terapêuticas nesse processo elaborado que é a doença periodontal.

5.3 PLANTAS MEDICINAIS

Dentre as plantas medicinais, os terpenos ou terpenóides constituem o maior grupo de plantas medicinais com metabólitos secundários. São derivados do isopreno e são classificados em monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos e tetraterpenos. (MAHIZAN, 2019)

Monoterpenos pertencem a um grupo grande e diverso de compostos químicos chamado terpenos. Eles são as moléculas mais representativas que constituem 90% dos óleos essenciais e têm uma grande variedade de estruturas, que possui propriedades farmacológicas relevantes, tais como antimicrobianos, anti-inflamatórios, anti-oxidante, antipruriginoso, hipotensor e atividades analgésicas, moduladoras do sistema imunológico, cicatrizantes, atividade antibacteriana, antioxidante e citotóxica (QUINTANS J., 2019; BARRETO, S. et al., 2014)

Os monoterpenos são os principais constituintes dos óleos essenciais e são importantes na indústria de perfumes e fragrâncias. Alguns compostos atuam como herbicidas, pesticidas, agentes antimicrobianos e agentes anticarcinogênicos em alimentos. São biodegradáveis e por isso são utilizados também no controle de pragas (SILVA, 2005). Alguns monoterpenos são reconhecidos por suas propriedades medicinais e flavorizantes. O mentol, timol, salicilato de metila, são exemplos de monoterpenos fenólicos, amplamente estudados devido as suas

características anti-inflamatórias e antimicrobiana (SILVA, 2008). Aos quais já vem sendo utilizados como antissépticos bucais e contendo bons resultados. (KUO, 2010). A grande disponibilidade e o baixo custo do monoterpenos desperta o interesse de pesquisadores para uma possibilidade terapêuticas de diversas morbidades apresentando, portanto, atividades anti-inflamatória e antioxidante, intimamente relacionadas, por exemplo, à proteção contra os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da doença periodontal (BICAS, 2011).

Por sua vez, um exemplo de um triterpeno estudados nos artigos seria o licopeno, ao qual é um carotenóide e são as substâncias mais investigadas como agentes quimiopreventivos, funcionando como antioxidantes em sistemas biológicos. Algumas das principais fontes de carotenóides são cenouras e abóboras (a e b-caroteno), tomates e produtos derivados, como extrato, polpa e molhos (licopeno). O licopeno aparece atualmente como um dos mais potentes antioxidantes, sendo sugerido na prevenção da carcinogênese (AGARWALL, 2000; HALLIWELL et al, 1999).

Os antioxidantes desempenham um papel importante na saúde periodontal, auxiliando a proteção dos tecidos gengivais e periodontais contra o estresse oxidativo e a inflamação. O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do corpo de neutralizá-los, levando a danos nos tecidos e contribuindo para o desenvolvimento de doenças periodontais, como gengivite e periodontite (SPEISKY et al, 2000). Artigos demonstram a relação íntima entre o aumento no consumo de alimentos ricos em carotenóides e a diminuição no risco de várias doenças. Os carotenóides removem os radicais peróxidos, modulam o metabolismo carcinogênico, inibem a proliferação celular, estimulam a comunicação entre células (junções gap), e elevam a resposta imune (OLSON, 1999). Por esses motivos, é notável a importância do estudo das correlações do tratamento de doenças periodontais com tais substâncias.

A *Enteromorpha linza* é uma alga marinha comestível, verde e larga em forma de remo, comumente vista nas áreas costeiras da Ásia, do norte da Europa e do Mediterrâneo (SAY et al 1986). A alga marinha é rica em vários compostos bioativos e poucos de seus potenciais medicinais foram relatados, incluindo o artigo de Cho et al (2011) que relata que a alga possui ação antiinflamatória e bactericida melhorando assim a condição dos tecidos.

A *azadiractina*, principal substância tóxica presente na planta de Nim, é um tetranotriterpenóide (limonóide) popularmente conhecida no Brasil como Nim indiano ou “Neem” (CANDOLLE, 1824; CANDOLLE, 1878; MARTINEZ, 2002). Conforme Menezes et al (2021), a atividade antibacteriana do óleo da folha do Nim está relacionada a presença de diversos componentes bioativos, como carotenóides, compostos fenólicos, flavonóides,

triterpenóides, cetonas, glicosídeos, esteróides e tetratriterpenóides azadiractina nas folhas de *A. indica*. A ação antibacteriana é de suma importância para o tratamento e prevenção da periodontite e gengivite, e, que foi demonstrado nos artigos estudados tornando-a uma alternativa promissora pra o tratamento dessas disfunções bucais.

5.4 FORMAS TERAPÊUTICAS

Para que ocorresse uma melhor incorporação das plantas medicinais e também para facilidade na rotina do paciente , foi-se necessário incorporar-las – em suas diversas formas – em diferentes formas terapeuticas, como: pasta de dente (dentrifícios), enxaguante bucal, vernizes.

Dentre todas as formas de prevenção de problemas periodontais, a escovação dentária com dentifícios (forma mecânica e química) é considerada a de melhor impacto, uma vez que remove ou desorganiza a placa dentária responsável tanto pela desmineralização dos tecidos dentários como pela destruição dos tecidos de sustentação, ou seja o básico funciona. O dentrífcio é um um método de fácil acesso à população e é efetivo na remoção ou desestruturação de placa dentária, se tornando assim um composto químico terapêutico que pode melhorar a saúde bucal da população (MAGALHÃES et al, 2011)

Além disso, para Murawsky et al (2019), o uso de clorexidina como tratamento padrão ouro para doença periodontal foi associado a resultados positivos principalmente em relação à profundidade da bolsa periodontal. A clorexidina (CHX) é um agente com atividade antimicrobiana de largo espectro, agindo sobre bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos, leveduras e vírus (COUSIDO et al., 2010). Isso se dá porque a cicloxigenase, que está contida na clorexidina, é uma enzima crítica na formação da prostaglandina E2 a partir do ácido araquidônico. Os metabolitos do ácido araquidônico, principalmente prostaglandinas da série E (PGE2), parecem ser mediadores críticos na progressão da doença periodontal. A prostaglandina E2, fabricada por macrófagos e fibroblastos ativados, é considerada o principal mediador inflamatório da destruição óssea alveolar (GARCIA et al., 2010).

Por fim, o uso de vernies é bastante interessante pois oferecem a vantagem de liberar o seu produto terapeutico de uma forma mais lenta, podendo ser a clorexidina ou, no caso , o produto natural (HEINTZE, 1996)

5.5 EFEITOS OBSERVADOS

5.5.1 Ação antimicrobiana

Os óleos essenciais e as plantas medicinais têm apresentado diversas atividades biológicas, dentre elas ações antimicrobianas, sendo capaz de potencializar a ação dos fármacos, além de tornar possível utilizar antimicrobianos como terapia eficaz para doença periodontal. (VERAS et al, 2013; BAKKALI et al, 2008; OZKAN et al 2011).). Há trabalhos que relatam que a potencialização dos antibióticos foi conseguida através dessa combinação com algumas plantas medicinais, visto que forneceu um efeito farmacocinético que permitia a destruição simultânea dos mecanismos de resistência existentes em um patógeno específico , sendo bastante promissor no tratamento das doenças periodontais (WAGNER et al, 2009).

O mecanismo de ação bactericida ocorre devido ao comprometimento da integridade da membrana celular, por conseguinte perda de material intracelular, incapacidade de manter a homeostase e inibição da respiração (CARSON et al., 2006). Por sua vez, o processo cariioso continua sendo considerada uma das infecções bucais mais comuns, apesar dos avanços na redução de sua prevalência (BOWEN, 2002), e é uma doença causada pela interação de vários fatores, relacionados aos microrganismos, como suscetibilidade do hospedeiro, dieta, hábitos e tempo (SELWITZ et al., 2007).

O tratamento com clorexidina é como padrão-ouro para o tratamento de doenças bucais (HORTENSE et al., 2010). Geralmente é mais eficaz contra microrganismos Gram-positivos, incluindo os estreptococos do grupo mutans, que são particularmente sensíveis à clorexidina. Porém, a frequente utilização de clorexidina não é aconselhável devido aos efeitos colaterais locais, como a descoloração de dentes, restaurações e próteses, ulceração da mucosa oral e alteração da percepção gustativa (TWETMAN, 2004; PARASKEVAS, 2005).

Estudos como os Cortelli et al (2009); Venilla et al (2016); Cho et al (2011), mostram que a ação das plantas medicinais como bactericida seriam úteis na manutenção da higiene e prevenção de doenças bucais (HAMMER et al., 2003). A redução do número de bactérias que colonizam a cavidade bucal contribui para o controle e prevenção da cárie. Através dos estudos apresentados, as plantas medicinais mostram-se ser fitoterápicos de grande ação antibacteriana, podendo ser alternativa para o controle de microrganismos cariogênicos.

5.5.2 Ação antiinflamatória

A ação anti-inflamatória das plantas medicinais pode estar atrelada a atividade antioxidante destas, pois são capazes de eliminar alguns radicais livres como superóxido, hidroxipirila, hidroxila, peróxido de hidrogênio, óxido nítrico, entre outros decorrentes da

explosão oxidativa do processo inflamatório em várias células de defesa, tais como monócitos, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos (TSAI et al. 2011; RIBEIRO et al. 2016). Outrossim, essa atividade pode surgir também das interações com cascatas inflamatórias envolvendo citocinas, e regulação dos fatores de transcrição (BORDIRLAU Bodirlau et al. 2009).

Para tratamentos da periodontite, principalmente para os casos mais avançados, recomenda-se o uso de ativos como a clorexidina além do tratamento mecânico, pois possuem forte ação antimicrobiana mas também podem causar efeitos colaterais como pigmentação, descamação da mucosa, ulcerações e sensibilidade oral, fazendo que o uso desses agentes para o controle da doença tenham tempo de uso limitado. Dessa forma, o uso das plantas medicinais no tratamento das periodontites é indicado para algumas situações, especialmente quando o paciente não consegue atender a recomendações do cirurgião dentista quanto à correta higienização e controle caseiro do biofilme. (AQUINO, 2002; ARAÚJO et al., 2009).

Estudos como os Levine et al (2013); Samuels et al (2012); Belludi et al (2013) e Skold et al (2014) apontam plantas como *Extrato de Centella asiática*, licopeno e timol com propriedade adstringente e capacidade de reduzir inflamações. Essas plantas contêm substâncias que demonstram ter diversos benefícios à saúde e vem sendo bastante utilizada em tratamentos quimioterápicos, antiinflamatórios, em diversos tipos de infecções principalmente em áreas de mucosas como a vaginal e bucal. É interessante para uso tópico ou como colutório no auxílio ao tratamento das doenças periodontais justamente por sua propriedade antiinflamatória, principal causa do avanço das doenças periodontais (GARLET et al., 2019).

6 CONCLUSÃO

O estudo da doença periodontal e suas possibilidades terapêuticas é amplo e extremamente atual, porém contém algumas limitações. Assim sendo, a utilização de terpenos como terapia associada nesse tratamento é extremamente promissor. Os terpenos em território brasileiro é de fácil acesso e já é extremamente utilizado na indústria alimentícia e na área de cosméticos, gerando assim uma aceitação mais célere pela população.

O tratamento com plantas medicinais já possui características bem estabelecidas como ação anti-inflamatória, antioxidante, regeneração tecidual e atividade antimicrobiana, inclusive para patógenos específicos da doença periodontal. Portanto a ideia dos monoterpenos auxiliarem nesse tratamento das doenças periodontais é promissor, porém ainda seria necessário aprimorar e validar mais estudos a fim de validar ainda mais esses resultados antes de adentrar realmente na indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- ALVES E.H.P., CARVALHO A.D.S., SILVA F.R.P., CARVALHO FRANÇA L.F., DI LENARDO D., VASCONCELOS A.C.C.G., NASCIMENTO H.M.S., RIBEIRO LOPES V.L., OLIVEIRA J.S., VASCONCELOS D.F.P. Bromelain reduces the non-alcoholic fatty liver disease and periodontal damages caused by ligature-induced periodontitis. *Oral Dis.* v. 26, n. 8, p. 1793-1802, 2020
- Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Canad Med Assoc J* 2000; 163(6):739-44.
- Araújo ACS, Gusmão ES, Jovino-Silveira RC. Impacto das periodontites na qualidade de vida. *Periodontia.* 2006;16(1):83- 7.
- Aquino, D. R. (2002). Estudo in vitro da efetividade do triclosan/ associado sobre microorganismos bucais. *JBE. Jornal Brasileiro de Endo/Pério*; 8 (3) 62-67.
- Araújo, C. R. F.; Pereira, J. V., Pereira, M. S. V., Alves, P. M.; Higino, J. S., & Martins, A. B. (2009). Concentração Mínima Bactericida do Extrato do Cajueiro sobre Bactérias do biofilme dental. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*; 9(2):187-191.
- BARRETO, S. S. et al. A Systematic Review of the Wound-Healing Effects of Monoterpenes and Iridoid Derivatives. *Molecules*, v. 19, p. 846-862, 2014.
- Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils: a review. *Food Chem Toxicol.* 2008 Feb;46(2):446-75.
- Bakri IM, Douglas CWI 2005. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Arch Oral Biol* 50: 645-651.
- Bicas J.L., Neri-Numa I.A., Ruiz A.L.T.G., De Carvalho J.E., Pastore G.M. Evaluation of the antioxidant and antiproliferative potential of bioflavors. *Food Chem. Toxicol.* 2011;49:1610–1615

Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontol 2000* 2000;23:110-20.

BERTOLINI, M., CLARK, D. Periodontal disease as a model to study chronic inflammation in aging. *GeroScience*, 2023.

BOWEN, W.H. Do we need to be concerned about dental caries in the coming millennium? *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, v.13, n.2, p.126-31, 2002.

Bodirlau R, Spiridon I, Teacă CA, Anghel N, Ichim M, Colceru S, Armatu, A (2009) Anti-inflammatory constituents from different plant species. *Environ Eng Manag J*. 8:785-792.

CARSON, C.F.; MEE, B.J.; RILEY, T.V. Mechanism of action of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on *Staphylococcus aureus* determined by time-kill, lysis, leakage, and salt tolerance assays and electron microscopy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.46, n.6, p.1914-20, 2002.

Candolle, A. P. (1824) *Prodromus systematis naturalis Regni Vegetabilis*, 1: 619-626.

Candolle, C. (1878a) *Meliaceae*. In: Martius CFP & Eichler AG (eds.) *Flora brasiliensis* Frid. Fleischer, Lipsiae. Vol. 11, pars 1, tab. 50-65, pp. 165-228.

Candolle, C. (1878b) *Meliaceae*. In: Candolle A & Candolle C. *Monographiae Phanerogamarum* 1: 419- 758.

COUSIDO, M. C. et al. In vivo substantivity of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses on salivary bacteria. *Clinical Oral Investigations*, n. 14, p. 397–402, 2010.

CHEN, M. S.; RUBINSON, L. Preventive dental behavior in families: a national survey. *J Am Dent Assoc*, v. 105, p. 43-46, 1982.

Feres M, Figueiredo LC, Barreto IM, Coelho MH, Araujo MW, Cortelli SC 2005. In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and

periodontally-involved subjects. *J Int Acad Periodontol* 7: 90-96.

FILOGÔNIO CFB, et al. Effect of vegetable oil (Brazil nut oil) and mineral oil (liquid petrolatum) on dental biofilm control. *Braz Oral Res.*, 2011; 25(6) 556-561. 7.

Iauk L, LO Bue AM, Milazzo I, Rapisarda A, Blandino G 2003. Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother Res* 17: 599-604.

GARCIA, V. G. et al. Treatment of experimental periodontal disease by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 with scaling and root planing (RAR). *Inflammopharmacology*, v.18, p.293–301, 2010.

Gebara ECE, Lima L.A, Mayer MPA 2002. Própolis antimicrobial activity against periodontopathic bacteria. *Braz J Microbiol* 33: 365-369.

Graves D. Citocinas que promovem a destruição do tecido periodontal. *J. Periodontol.* 2008; 79 :1585–1591. doi: 10.1902/jop.2008.080183.

GONÇALVES EM, et al. Grau de conhecimento dos cirurgiões-dentistas na prescrição de colutórios e dentifrícios. *Rev. Periodontia.*, 2010; 20(4) 51-55.

GRIFFITHS, G. S. et al. Detection of high risk groups and individuals for periodontal diseases. Clinical assessment of the periodontum. *J Clin Periodontol*, v. 15, p. 403-410, 1988.

Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jan;15(1):30-44

Garlet, T. M. B. Plantas medicinais nativas de uso popular no Rio Grande do Sul. Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, Pró-Reitoria de Extensão, 2019. <https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/346/2019/12/Cartilha-Plantas-Medicinais.pdf>

HAMMER, K.A. et al. Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in vitro. *Oral Microbiology and Immunology*, v.18, p.389-92, 2003. Halliwell B, Gutteridge JMC. The chemistry of free radicals and, related 'reactive species'. In: *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed. Oxford: Clarendon Press; 1999. p.36-104.

HORTENSE SR, CARVALHO ES, CARVALHO FS, SILVA RPR, BASTOS JRM, BASTOS RS. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico da odontologia. *Revista de Odontologia da Unicid*, v. 22, n. 2, p. 178-84, 2010. Disponível em: <https://publicacoes.unicid.edu.br>

HEINTZE, S. D. A profilaxia individual em pacientes com aparelhos fixos recomendações para o consultório. *Ortodontia*, São Paulo, v. 29, n. 2, p. 4-15, maio/ jun./jul./ago. 1996.

Hussain M., Stover CM, Dupont AP gingivalis em doença periodontal e aterosclerose – cenas de ação para peptídeos antimicrobianos e complemento. *Frente. Immunol.* 2015; 6:45 . doi: 10.3389/fimmu.2015.00045.

Hughes FJ Periodonto e doença periodontal. In: Vishwakarma A., Sharpe P., Songtao S., Ramalingam M., editores. *Biologia de células-tronco e engenharia de tecidos em ciências odontológicas*. 1ª edição. Imprensa Acadêmica; Nova York, NY, EUA: 2015. pp.

JULLYANA S.S. QUINTANS, SARAVANAN SHANMUGAM, LUANA HEIMFARTH, ADRIANO ANTUNES S. ARAÚJO, JACKSON R.G.DA S. ALMEIDA, LAURENT PICOT, LUCINDO J. QUINTANS-JÚNIOR, Monoterpenes modulating cytokines - A review. *Food and Chemical Toxicology*, v. 123, p. 233-257, 2019

JUIZ, P. J. L; ALVEZ, R. J.C; BARROS, T. F. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. *Braz. J. Pharmacogn*, v. 20, p. 134-139, 2010.

Lee JH, Chung MS 2004. In vitro anti-adhesive activity of an acidic polysaccharide from *Panax ginseng* on *Porphyromonas gingivalis* binding to erythrocytes. *Planta Med* 70: 566-568.

KINANE D. F., STATHOPOULOU P. G., PAPAPANOU P. N. Periodontal diseases. *Nature reviews Disease primers. Periodontal diseases*, v. 3(1), p. 17038, 2017.

Kuo TC, Lee BS, Kang SH, Lin FH, Lin CP. Cytotoxicity of DP-bioglass paste used for treatment of dentin hypersensitivity. *J Endod.* 2007 Apr;33(4):451-4. doi: 10.1016/j.joen.2006.12.014.

MACHION, L.; FREITAS, P. M.; CESAR NETO, J. B.; NOGUEIRA FILHO, G. R.; NOCITI Jr., F. H. A influência do sexo e da idade na prevalência de bolsas periodontais. *Pesq Odont Bras*, v. 14, n. 1, p. 33-37, jan./mar. 2000.

MARTINEZ, S.S. (Ed.). *O nim – Azadirachta indica: natureza, usos múltiplos, produção* Londrina: IAPAR, 2002. 142p.

Mahizan NA, Yang SK, Moo CL, Song AA, Chong CM, Chong CW, Abushelaibi A, Lim SE, Lai KS. Terpene Derivatives as a Potential Agent against Antimicrobial Resistance (AMR) Pathogens. *Molecules*. 2019 Jul 19;24(14):2631.

MenezesM. L. F. V. de, MacedoY. V. G. de, FerrazN. M. P., MatosK. de F., PereiraR. O., FontesN. M., BatistaM. I. H. de M., & PaulinoM. R. (2020). A importância do controle do biofilme dentário: uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (55), e3698.

Menezes, R. M. de S., Lima, J. R. de, Santos, D. de S., Santos, J. C. dos, & Viana, A. C. (2021). Extração, caracterização, prospecção por CG-EM e efeito bactericida do óleo essencial de NIM (*Azadirachta indica*). *Research, Society and Development*, 10(15), e507101523154.

MURAWSKY, M. et al. Influencing factors on gelatin matrix for chlorhexidine delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 45, n. 2, p. 314–322, 1 fev. 2019.

Ng SKS, Leung WK. Oral health-related quality of life and periodontal status. *Comm Dent Oral Epidemiol*. 2006;34(2):114- 22

Novaes AB, Novaes AB Jr, Moraes N, Campos GM, Grisi MF. Compliance with supportive periodontal therapy. *J Periodontol* 1996; 67(3):213-16.

PARASKEVAS, S. Randomized controlled clinical trials on agents used for chemical plaque control. *International Journal of Dental Hygiene*, v.3, n.4, p.162-78, 2005. Paul GT, Hemalata M, Faizuddin M. Modified widman flap and non-surgical therapy using chlorhexidine chip in the treatment of moderate to deep periodontal pockets: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol*. 2010;14(4):252-6.

Ribeiro ARS, Diniz PB, Pinheiro MS, Júnior RLA, Thomazzi SM (2016) Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: the role of prostaglandins, ATP-sensitive K⁺ channels, and gastric mucus secretion. *Chem-Biol Interact* 244:121-128.

Oliver LV, Guarino CZ. Prótese periodontal centrada na manutenção da saúde-periodontia/prótese prevenção: tratamento de manutenção periodontal. In: Cardoso RJA, Gonçalves EAN. *Periodontia, Cirurgia, Cirurgia para implantes*. São Paulo: Artes médicas, v. 5, 2002. Cap. 16, p. 275-95.

Olson JA. Carotenoids and human health. *Arch Latinoam Nutr* 1999; 49(3 Suppl 1):7-11.

Potra Cicalău GI, Babeş PA, Domocoş D., Pogan M. A avaliação da relação bidirecional entre doenças periodontais e diabetes mellitus. *Acta Estomatol. Março de 2021; 4 :18–24*. doi: 10.2478/asmj-2021-0003.

Özkan A, Erdoğan A. A comparative evaluation of antioxidant and anticancer activity of essential oil from *Origanum onites* (Lamiaceae) and its two major phenolic components. *Turk J Biol.* 2011;35:735-42.

ROBERTS S.C. Production and engineering of terpenoids in plant cell culture. *Nat. Chem. Biol.* 2007;3:387–395.

Say PJ, Burrows IG, Whitton BA Enteromorpha como Monitor de Metais Pesados em Águas Estuarinas e Costeiras Intertidais: Um Método para Amostragem, Tratamento e Análise de Algas Marinhas Enteromorpha para Monitorar Metais Pesados em Estuários e Águas Costeiras. Consultores Ambientais do Norte Ltd.; Durham, Reino Unido: 1986. pp.

Sastravaha G, Gassmann G, Sangtherapitikul P, Grimm WD 2005. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts in supportive periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol* 7: 70-79.

SILVA, C. P. *Poiretia latifolia* e *Poiretia tetraphylla*: estudo dos óleos voláteis e atividades biológicas preliminares. 2005. 120f. Dissertação (Mestrado em Química)-Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.

SILVA, D. G. Isolamento e caracterização do óleo essencial da *Lippia alba* (Mill.)N. E. Brown (Erva cidreira) e investigação da atividade biológica. 2008. 55 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação)-Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

SELWITZ, R.H.; ISMAIL, A.I.; PITTS, N.B. Dental caries. *Lancet*, v.369, p.51-9, 2007.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C., Kent RL, Jr. Complexos microbianos na placa subgengival. *J. Clin. Periodontol.* 1998; 25 :134–144. doi: 10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x.

Steffens JP, Marcantonio RAC. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. *Rev Odontol UNESP.* 2018Jul-Ago.;47(4):189-97.

STOLTENBERG. Prevalence of periodontal disease in a health maintenance organization and comparisons to the national survey of oral health. *J Periodontol*, v. 64, p. 853-858, Sept, 1993.

Tsai ML, Lin CC, Lin WC, Yang CH (2011) Antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of essential oils from five selected herbs. *Biosci Biotech Bioch* 75:1977-1983.

TWETMAN, S. Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment. *Caries Research*, v.38, n.3, p.223-9, 2004.

U. S. Public Health Service, National Center for Health Statistics. Basic data on dental examination finding of person 1-74 years; United States, 1971-1974. DHEW Publ No (PHS) 79-1662, Series 11 No. 214. Washington DC: Government Printing Office; 1979.

31

U.S. Public Health Service, National Institute of Dental research. Oral health of United States Adults; National findings. NIH Publ No 87-2868.; Bethesda, MD; NIDR, 1987.

Vecchia RD, Ruiz T, Bocchi SCM, Corrente JE. Qualidade de vida na terceira idade: um

conceito subjetivo. *Rev Bras Epidemiol.* 2005;8(3):246-52.

VERDE ME, et al. Effect of biphosphonates on the levels of rankl and opg in gingival crevicular fluido f patients with periodontal disease and post-menopausal osteoporosis. *Acta Odontol. Latinoam.*, 2015; 28(3) 215-221.

Veras HNH, Rodrigues FFG, Botelho MA, Menezes IRA, Coutinho HDM, Costa JGM. Enhancement of aminoglycosides and β -lactams antibiotic activity by essential oil of *Lippia sidoides* Cham. and the Thymol. *Arab J Chem.* In Press 2013.

Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The clinical effect of scaling and root planning and the concomitant administration of systemic amoxicillin and metronidazole: a systematic review. *J Periodontol.* 2012;21:1-29.

Zhou Q., Desta T., Fenton M., Graves DT, Amar S. Perfil de citocinas de macrófagos expostos a *Porphyromonas gingivalis*, seu lipopolissacarídeo ou sua proteína FimA. *Infectar. Imune.* 2005; 73 :935–943. doi: 10.1128/IAI.73.2.935-943.2005.

Zhang D., Chen L., Li S., Gu Z., Yan J. Lipopolissacarídeo (LPS) de *Porphyromonas gingivalis* induz a produção de IL-1 β , TNF- α e IL-6 pelas células THP-1 de uma forma diferente daquele de *Escherichia coli* LPS. *Inato. Imune.* 2008; 14 :99–107. doi: 10.1177/1753425907088244.

Wehba C, Rodrigues AS, Soares FP. Diabetes e doença periodontal: uma relação bidirecional. In: Brunette CM. *Periodontia Médica: Uma abordagem integrada* São Paulo: Senac, 2004 pp. 172-95.