

## O uso da *Lippia* no tratamento das doenças periodontais

### The use of *Lippia* in the treatment of periodontal diseases

Thaís Brito Oliveira<sup>1</sup>, Jáfia Silva Souza<sup>2</sup>, Isaac Suzart Gomes-Filho<sup>3</sup>, Deyvison Moura<sup>4</sup>, Jurandi Nery Pereira-Filho<sup>5</sup>, Soraya Castro Trindade<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Autora para correspondência. Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-3084-9422. thaais.britoliveira@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-1154-5332. jafiasouza@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-4270-8491. isuzart@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0003-3068-5875. deyvison\_22@hotmail.com

<sup>5</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-8577-5734. jurandinery@yahoo.com.br

<sup>6</sup>Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-7125-9114. soraya@uefs.br

**RESUMO** | As plantas do gênero *Lippia*, encontradas em diversos estados do Brasil, possuem inúmeras propriedades terapêuticas já utilizadas na cultura popular para diversas enfermidades, incluindo afecções da cavidade bucal. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura acerca das propriedades terapêuticas das plantas do gênero *Lippia*, especialmente da utilização na prevenção e no tratamento das doenças periodontais. Para a revisão da literatura, foram utilizadas as bases de dados LILACS, BBO e Scielo, empregando-se os descritores Odontologia, gênero *Lippia* e doenças periodontais e os seus correspondentes em inglês. Apesar da escassez de estudos sobre a temática, a literatura encontrada aponta que algumas espécies do gênero *Lippia* possuem potencial para o controle das doenças periodontais. Entretanto, fica evidente a necessidade de um maior aprofundamento, com estudos de bioprospecção, visto que estas plantas possuem vasto potencial para novos produtos na área odontológica, com baixo custo e fácil utilização. Associando-se com as suas propriedades farmacológicas e citotoxicidade, a sua utilização sistematizada como adjuvante na prevenção e tratamento das doenças periodontais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doenças periodontais; *Lippia*; Prevenção.

**ABSTRACT** | Plants of the genus *Lippia*, found in several Brazilian states, have many therapeutic properties already used in the folk culture for a diversity of diseases, including oral diseases. The present study aimed to carry out a narrative review of the literature related to the therapeutic properties of plants of the genus *Lippia*, specially regarding to its use in the prevention and treatment of periodontal diseases. To the literature review, the databases LILACS, BBO and Scielo were used. The descriptors used in the search were: dentistry, genus *Lippia* and periodontal diseases, and their correspondents in English. Despite the scarcity of studies on this subject, the literature indicates that some species of the genus *Lippia* present a potential to control the periodontal diseases. However, the need for further deeper studies in bioprospecting is evident, since these plants show a vast potential to new products in dentistry, with low cost and easy to use, associating to its pharmacological properties and cytotoxicity, for its systematized use as an adjuvant in the prevention and treatment of periodontal diseases.

**KEYWORDS:** Periodontal diseases; *Lippia*; Prevention

## Introdução

Doenças periodontais, como a gengivite e periodontite, são inflamações crônicas que levam a destruição das estruturas de sustentação, a exemplo da gengiva e osso alveolar, devido a presença de biofilme disbiótico na região subgengival ocasionando uma resposta imuno-inflamatória<sup>1,2</sup>.

São consideradas em conjunto a segunda enfermidade bucal mais prevalente no mundo acometendo cerca de 5% a 20% da população tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento<sup>3</sup>.

De acordo com levantamentos epidemiológicos realizados no Brasil pela Pesquisa Nacional de Saúde Bucal (SB Brasil) de 2010, as doenças periodontais (gengivite e periodontite) são consideradas altamente prevalentes na população entre 35 e 45 anos<sup>4,5</sup>. A região Nordeste destaca-se com 68,3% de casos totais, nos quais 30% para casos moderada e leve e 10% para casos graves de doenças periodontais<sup>5</sup>. Esta prevalência está associada a fatores ambientais e determinantes sociais, a exemplo de renda, idade, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), raça entre outros, ou seja, quanto menor estes determinantes, maior será a taxa de doenças bucais<sup>4,5,6</sup>.

A prevenção e o tratamento das doenças periodontais se baseiam no controle do biofilme bacteriano com o uso de métodos mecânicos, químicos ou das duas técnicas. Existem inúmeros agentes químicos, como os antissépticos bucais contendo triclosan, que tem como alvo desorganizar o biofilme bacteriano da superfície dentária. Entretanto, a sua desvantagem está no desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos, risco ambiental e a toxicidade<sup>7</sup>. Desta forma, é necessário buscar alternativas para o desenvolvimento de um meio químico eficaz e menos agressivo para o controle do biofilme.

Historicamente as plantas medicinais são usadas na fitoterapia e na descoberta de novos fármacos e por isto podem ser apontadas como uma alternativa para o tratamento das doenças bucais<sup>8</sup>. Óleos e extratos de plantas têm servido de base para diferentes aplicações na medicina popular, entre elas, a fabricação de antissépticos tópicos<sup>9</sup>.

Existe uma diversidade enorme de plantas brasileiras, por exemplo o gênero *Lippia L.*, com propriedades bioativas e outros potenciais que promovem a diminuição da carga bacteriana e contribuem de maneira significativa para melhoria da saúde bucal<sup>10,11</sup>. Além disso a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou a “Estratégia OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005” incentivando políticas públicas em seus países membros<sup>5</sup> para esses tipos de pesquisa.

O gênero de *Lippia L.*, possui ampla distribuição geográfica no território brasileiro, contendo muitas espécies. Este gênero é nativo da região do semiárido baiano, no qual muitas espécies são empregadas na medicina tradicional no tratamento de inúmeras doenças. Muitas têm sido investigadas sob o ponto de vista farmacológico, revelando importantes propriedades tais como, ação sedativa, antiespasmódica, estomáquica, anti-inflamatória, antimicrobiana, antifúngica e antipirética<sup>12</sup>.

Nesta perspectiva, o objetivo deste trabalho é abordar, por meio de uma revisão da literatura, a utilização de plantas do gênero *Lippia L* no tratamento das doenças periodontais.

## Método

Para realização da revisão de literatura foram selecionadas publicações em português e inglês entre os anos de 2001 e 2017. As bases de dados empregadas para o rastreamento dos artigos foram LiLacs, BBO e SciELO, utilizando-se na busca a combinação das palavras como “Odontologia”, “gênero *Lippia*” e “doenças periodontais”.

Todos os resumos de artigos contendo as palavras-chave foram lidos e avaliados. Dos 52 artigos encontrados, 2 artigos foram excluídos, sendo selecionados 50 artigos. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: artigos disponíveis na íntegra e publicados em português e inglês, que mantivessem relação com o tema da revisão. Os critérios de exclusão foram: artigos sem dados originais e editoriais, artigos com fuga do tema analisado e limites de 2001 a 2018.

### Considerações Gerais Sobre o Gênero *Lippia* Linn

*Lippia* Linn. é o segundo maior gênero pertencente a família Verbenaceae J.St.-Hil, composto por ervas, arbustos e pequenas árvores. Possui aproximadamente 200 espécies distribuídas mundialmente; principalmente em países tropicais como África tropical, América Central e do Sul. No Brasil foram listadas 82 espécies, distribuídas no cerrado e caatinga, com destaque na Cadeia do Espinhaço, localizada nos estados de Minas Gerais, Bahia e Goiás<sup>14</sup>.

As espécies de *Lippia* L. se destacam por seu aroma marcante, na maioria agradável, devido aos seus óleos essenciais e seu aspecto no período da floração<sup>8,11-13</sup>. Na medicina tradicional são empregadas flores, folhas, cascas, rizomas e frutos no tratamento de inúmeras doenças e muitas têm sido investigadas do ponto de vista farmacológico por seu potencial antimicrobiano, antifúngico, larvicida, antiparasitário e repelente dos seus extratos e óleos essenciais<sup>11-13</sup>. Por esta razão possui uma grande importância econômica tanto na indústria quanto para as famílias do semi-árido que sobrevivem do extrativismo. Devido à escassez de dados, algumas espécies se encontram na lista de espécies da flora brasileira com deficiência de dados.

Merecem destaque as espécies *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex P. Wilson; *Lippia organoides* Kunth e *Lippia thymoides* Mart. & Schauer utilizadas na medicina tradicional por suas propriedades medicinais<sup>12,13</sup>, conhecidas popularmente, respectivamente, como erva cidreira ou falsa melissa, alecrim pimenta e alecrim do mato.

### Composição química de *Lippia* L

A maioria das espécies de *Lippia* L. são aromáticas e a composição química está associada a fatores climáticos, geográficos, como relevo entre outros, além dos genéticos. Isto é, o local e as condições climáticas podem alterar os constituintes da planta, assim como a quantidade, mesmo sendo da mesma espécie<sup>13,14</sup>.

Os compostos encontrados entre as espécies de *Lippia* L. são os terpenos, ácidos fenólicos, flavononas, iridróides, cumarinas, alcalóides e saponinas.

Os flavonóides, representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados: iridóides glicosilados e naftoquinonas (menos frequentes), sendo que cada substância desempenha função diferenciada<sup>8,13,14</sup>.

Existem também metabólitos secundários, a exemplo das classes dos iridóides, fenilpropanóides, naftoquinóides e flavonóides<sup>8</sup>. Deve-se ressaltar que alguns desses metabólitos são considerados fixos, principalmente encontrados no óleo essencial<sup>13</sup>.

No óleo essencial da *Lippia* é possível encontrar carvona e geranial, que são terpenóides, carvacrol, que é um monoterpenóide e timol, um terpeno, todos com propriedades odoríferas diferentes. Além de tais compostos voláteis, outras substâncias tais como alcalóides, taninos, flavonóides, iridóides e naftoquinonas podem ser encontrados também nos extratos<sup>12,15</sup>.

Os extratos de *Lippia* L. estão sendo testados devido ao seu potencial antimicrobiano e antiparasitário em diferentes ensaios *in vitro* e *in vivo*, por possuírem compostos majoritários timol e carvacrol, que possuem forte atividade antimicrobiana contra fungos e bactérias<sup>11,17</sup>. Estes componentes agem dispersando as cadeias polipeptídicas constituintes da membrana celular, levando a diminuição do crescimento bacteriano, restando pouca energia para a produção de toxinas, por isso podem ser muito úteis no tratamento de doenças periodontais<sup>14, 16-20</sup>.

O carvacrol é um líquido amarelo-claro, de cheiro forte, com grande potencial farmacológico; é eficaz em leveduras, fungos, bactérias Gram positivas e negativas. Já o timol é um líquido cristalino, com a estrutura parecida com a do carvacrol e também possui um forte odor<sup>8,13-17</sup>.

Estudos farmacológicos das espécies de *Lippia* L. são focados, principalmente, com objetivo de identificar a ação dos compostos, com preferência dos óleos essenciais. Acredita-se que estes óleos essenciais dessas plantas podem ser superiores aos fármacos controles utilizados em protocolos *in vitro*<sup>13-15</sup>.

### *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown

A *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown conhecida popularmente como erva cidreira brasileira ou falsa me-

lissa, chá-de-tabuleiro, cidrila, alecrim-selvagem, cidreira-brava, erva-cidreira-de-campo, salva, salva-do-brasil, salva-limão, alecrim-do-campo, salva-brava está entre as plantas medicinais mais utilizadas pela população do Brasil devido a suas propriedades. Entre as propriedades atribuídas à espécie destacam-se as ações antiespasmódica, antipirética, anti-inflamatória, enemagoga, diaforética, antifúngica, analgésica e sedativa. Tais propriedades se devem aos seus constituintes ativos, dentre eles o óleo essencial<sup>14,15,20-23</sup>.

Os óleos essenciais da *L. alba* (Mill.) N. E. Brown são compostos de flavonóides sulfatados na posição 4, taninos, geniposídeos (iridóides), saponinas triterpênicas, resinas e mucilagens. Como constituintes fundamentais dos óleos voláteis de *L. alba* (Mill.) N. E. Brown são observados os monoterpenóides (borneol, cânfora, 1,8-cineol, citronelol, geranial, linalol, mirceno, neral, piperetona, sabineno, 2-undecanona) e os sesquiterpenóides ( $\alpha$ -muuroleno, b-cariofileno, b-cubebeno, b-elemeno, g-cadineno, alo-aromadendreno, óxido de cariofileno)<sup>13-16,19-22</sup>.

A utilização da espécie *L. alba* (Mill.) N. E. Brown na terapêutica popular se mostra bastante diversificada, sendo ela muito utilizada para o tratamento de distúrbios hepáticos, gastrointestinais (cólicas, gases, diarreia, disenteria, indigestão, náuseas) dores (analgésico), espasmos, tosse, resfriado, tranquilizante ou calmante (sedativo), no combate à hipertensão, gripe, bronquite, sífilis, dores de cabeça e malária<sup>14-15</sup>.

Em relação ao modo de preparo e a parte do órgão da planta mais utilizado, merece destaque o uso das folhas e raízes sob a forma de infusão, maceração, decoção, banhos ou extratos alcoólicos. As raízes são usadas no Nordeste como aperitivo<sup>14</sup>.

### ***Lippia origanoides* Kunth**

A espécie *Lippia origanoides* Kunth, mais conhecida como “alecrim pimenta”, é uma planta aromática, arbusto densamente ramificado, de até três metros de altura, com ramos providos de folhas muito aromáticas e picantes, encontrada na região de Caatinga do Nordeste brasileiro. No entanto, pode ser encontrada ainda em outros países da América Latina<sup>10</sup>. Tem como sinônimo *Lippia sidoides*, de acor-

do com a taxonomia botânica<sup>24</sup>.

O seu uso mais comum é na forma de chá ou tintura das folhas, raízes ou talos por via oral ou tópica, como antisséptico e antimicrobiano, principalmente, como antisséptico tópico de pele e mucosas. O extrato fluido das folhas é muito utilizado como enxaguatório bucal e como solução de lavagem para lesões superficiais externas. Administrado por via tópica, o extrato fluido é relatado como desinfetante e antimicrobiano, agindo no combate à gengivite<sup>10,13,15,17,18</sup>.

Diversas atividades biológicas dos óleos essenciais, ricos em carvacrol e timol, com princípio ativo, flavonóides e quinonas da *L. origanoides* Kunth vem sendo demonstradas, o que a leva a ser considerada uma fonte potencial de compostos biologicamente ativos com atividade antibacteriana. Estudos demonstraram esta atividade para as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* e também contra bactérias do gênero *Streptococcus* e o fungo *Candida albicans*, patógenos oportunistas frequentemente nas superfícies mucosas de indivíduos normais<sup>10-18,25-30</sup>.

### ***Lippia thymoides* Mart. & Schauer**

A *Lippia thymoides* Mart. & Schauer, conhecida pela população como alecrim do campo ou alecrim do mato, é uma planta nativa e endêmica da caatinga, sendo ela muito utilizada em banhos para o tratamento de ferimentos. Suas folhas são utilizadas como antipiréticas, no tratamento de reumatismo e bronquite. As folhas ou partes aéreas e flores são usadas na forma de infusão ou decocto e administradas por via oral. É utilizada principalmente para o tratamento de doenças dos sistemas digestivo e respiratório e infecções em geral<sup>8,12,13,38</sup>.

Por meio de avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* no método da difusão em disco, observou-se que essa espécie foi ativa contra diversos patógenos, principalmente *Staphylococcus aureus*<sup>15,37,38</sup>.

Os óleos essenciais da *Lippia thymoides* Mart. & Schauer são efetivos contra as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus luteus* e a levedura *Candida albicans*<sup>13</sup>. O extrato metanólico das folhas de *L. thymoides* Mart. & Schauer

reduziu, quando administrado por via oral, a temperatura retal de ratos com hipertermia induzida pela injeção intraperitoneal de *Saccharomyces cerevisiae*. Esse resultado indica que as folhas de *Lippia thymoides* Mart. & Schauer são uma possível fonte de substâncias antipiréticas<sup>15,37-38</sup>.

## Considerações Gerais Sobre as Doenças Periodontais

O periodonto é formado por um conjunto de estruturas anatômicas (gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar) formando os tecidos de revestimento e sustentação dos dentes, cuja principal finalidade é manter este órgão em função. As doenças inflamatórias do periodonto podem ser classificadas de maneira mais ampla em gengivites e periodontites<sup>1-4,39</sup>.

A gengivite é uma inflamação ocasionada pela resposta do hospedeiro à presença de bactérias patogênicas e patobiontes em um biofilme disbiótico localizado na superfície dentária<sup>1,39,40</sup>. Clinicamente a gengivite é caracterizada por vermelhidão gengival, edema, sangramento, sensibilidade e aumento do exsudato gengival. As alterações histológicas observadas apresentam possibilidade de reversibilidade, uma vez que os tecidos ósseos ainda não foram atingidos<sup>2</sup>.

A microbiota presente na gengivite induzida por biofilme bacteriano possui espécies Gram-positivas e Gram-negativas, bem como microrganismos facultativos e anaeróbios. As principais espécies Gram-positivas são *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mitis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii* e *Peptostreptococcus micros* e os microrganismos Gram-negativos são predominantemente *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*, *Haemophilus* e *Campylobacter spp*<sup>1-4,39</sup>.

A periodontite é uma reação inflamatória destrutiva caracterizada por inflamação e subsequente perda de tecido de suporte dentário (osso alveolar, cemento e ligamento periodontal), podendo ocasionar a perda da unidade dentária. É a doença óssea mais prevalente em humanos e a segunda causa de perda dental em adultos. Pode ser classificada em crônica ou agressiva, a depender da taxa de destruição tecidual, aspectos genéticos e resposta

imunológica do indivíduo<sup>1,2,19</sup>. Ainda quanto à extensão, pode ser local (< 30% de sítios afetados) ou generalizada (> 30% de sítios afetados). Enquanto a gravidade pode ser leve, moderada e grave.

As bactérias presentes na bolsa periodontal são predominantemente anaeróbias Gram-negativas, formando um biofilme bacteriano que permite a permanência dos patógenos nas superfícies dos dentes, determinando uma inflamação persistente<sup>18</sup>. As espécies mais comuns na periodontite crônica são *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Eubacterium nodatum*, *Eubacterium timidum*, *Eubacterium brachy* e *Peptostreptococcus anaerobius*<sup>27</sup>. Na periodontite agressiva, ocorre a predominância de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*<sup>39</sup>.

A predominância de bactérias Gram-negativas dentro das bolsas periodontais implica em altas concentrações locais de fatores de virulência, permitindo aos patógenos a sua interação e sobrevivência dentro do hospedeiro. Esses fatores de virulência auxiliam o microorganismo a colonizar o biofilme subgengival, além de permitir que o microorganismo não sofra a ação dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Patógenos periodontais podem induzir a destruição dos leucócitos polimorfonucleares, inibir a quimiotaxia dos leucócitos para os locais da infecção e induzir a produção de moléculas responsáveis pela destruição tecidual, o que ocasiona a reabsorção óssea e degradação dos tecidos de sustentação<sup>39-40</sup>.

## Imunologia das Doenças Periodontais

Alguns fatores de virulência dos principais periodontopatógenos, a exemplo de *Porphyromonas gingivalis*, como os lipopolissacarídeos (LPS), proteases, gingipaínas, fimbrias, HmuY são também importantes determinantes antigênicos, sendo reconhecidos por receptores presentes em células da imunidade inata, principalmente os Toll-like (TLR). Estes são ativados, levando à produção de citocinas inflamatórias, tais como interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ). TLR são responsáveis por auxiliar a imunidade adaptativa através de moléculas apresentadoras de antígenos (HLA-DR), moléculas coestimulatórias (CD80 e CD86) e citocinas<sup>1,2,39-43</sup>.

Estas citocinas são responsáveis por ativar vias de sinalização dentro da célula. A união do determinante antigênico com seus receptores próprios gera a transdução de sinais, levando ao aumento da expressão de moléculas necessárias para ativação do processo inflamatório<sup>18</sup>.

Um fator de transcrição que participa muito frequentemente desta regulação é o NFkB, cuja expressão está associada à susceptibilidade do indivíduo à doença<sup>2-21</sup>.

Esta interação intercelular, por meio de reconhecimento dos determinantes antigênicos, que ocorre com a participação de moléculas coestimulatórias e a presença de citocinas produzidas pelas células da imunidade inata, inicia a resposta imune adaptativa. As células T são ativadas e, a depender do microambiente, podem se diferenciar em fenótipos distintos, sendo os principais Th1, Th2, Treg e Th17. Os linfócitos B também são ativados e se diferenciam em plasmócitos para a produção de anticorpos<sup>1,2,41-44</sup>.

A depender do tipo de resposta das células T, caracterizar-se-á o perfil de citocinas e outras moléculas produzidas. Por exemplo: no perfil Th1 ocorre a expressão de IL-2, IFN- $\gamma$  e TNF, enquanto que no perfil Th2 são observados GATA-3 e IL-4, IL-5 e IL-13. Já o perfil Treg é caracterizado pelo aumento na produção de IL-10, enquanto o perfil Th17 é caracterizado pela presença de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Estes perfis podem ocorrer em momentos diferentes na periodontite, com repercussões clínicas diversas<sup>41-44</sup>.

Vale salientar que a interação entre as células mencionada é possibilitada pela migração, deslocamento e adesão dos leucócitos ao endotélio vascular com posterior migração para o tecido, importantes para desencadear o processo inflamatório presente na doença periodontal. Depois de atravessarem as paredes dos vasos sanguíneos, respondendo aos estímulos quimiotáticos, os leucócitos dirigem-se ao sítio inflamatório no qual realizarão suas funções efetoras<sup>1,2,20,41-44</sup>.

### Meios Químicos e Físicos para Prevenção

As doenças que acometem o periodonto podem ser prevenidas e tratadas através dos métodos químico,

mecânico ou a associação de ambos. O principal objetivo de tais métodos é o controle do biofilme bacteriano sobre a superfície dental<sup>7</sup>.

O método mecânico é considerado o mais importante para promover o controle do biofilme bacteriano, pois atua na sua prevenção e remoção, além de atuar em fatores retentivos presentes no ambiente oral. O método mecânico possui o benefício de ser realizado pelo próprio indivíduo utilizando diversos dispositivos tal com: escovas dentais, escovas interproximais e fios dentais<sup>47,48</sup>.

A atuação profissional também pode se fazer necessária, através de raspagem (que consiste em remover o cálculo das superfícies dentárias supra e subgingivais) e alisamento radicular (processo pelo qual o cálculo residual e porções de cemento ou dentina são removidos)<sup>7-24</sup>. A raspagem e alisamento radicular são os mais utilizados e por isso considerados como método padrão<sup>24</sup>.

Para o controle químico, diversas substâncias são utilizadas, com destaque para a clorexidina e o triclosan, além de antibióticos. A clorexidina é um detergente catiônico, com concentrações entre 0,12% e 2%. Possui atividade antibacteriana de amplo espectro (sobre as bactérias gram positivas, gram negativas, fungos e leveduras), apresenta biocompatibilidade, substantividade e relativa ausência de toxicidade, ação bacteriostática em baixas concentrações e bactericida em concentrações mais elevadas. O uso da clorexidina pode levar a alguns malefícios, tais como perda do paladar, contribuir para formação de cálculo e manchas nos dentes<sup>46-50</sup>.

O triclosan é um antisséptico não iônico, bacteriostático, possuindo largo espectro de ação (efetivo contra bactérias Gram negativas, bem como Gram positivas). Possui baixa substantividade e rápida liberação de sítios de ligação, devendo ser combinado com produtos que aumentem sua permanência, como é o caso de sua associação ao copolímero de Gantrez e com citrato de zinco, que o tornam efetivo contra o biofilme bacteriano e da associação com o pirofosfato de sódio, que apresenta efeito no cálculo dental. O triclosan pode se apresentar como constituinte de dentifrícios em concentração de 0,2 a 0,5% e como solução para bochecho a 0,03%<sup>7,46-48,50</sup>.



O triclosan possui algumas desvantagens como ocasionar alergias em indivíduos jovens. Uma vez liberado no meio ambiente, pode ser fotodegradado, biodegradado e transformado em componentes com grande potencial tóxico para o meio ambiente, como o metil-triclosan, dioxinas entre outros clorinados. Alguns estudos em camundongos fêmeas gestantes têm apontado para uma possível ação teratogênica, ocasionando malformações<sup>7</sup>.

A antibioticoterapia é muito utilizada na odontologia, especialmente no tratamento das doenças periodontais. O uso de antibióticos pode ocasionar alguns efeitos indesejáveis como efeitos colaterais sistêmicos, microbiológicos adversos e principalmente o aumento na resistência bacteriana. Deve-se ressaltar que a utilização de antimicrobianos sistêmicos na periodontia deve ser indicado a grupos restritos de pacientes, como nos casos de necessidade de profilaxia antibiótica (portadores de prótese de válvula mitral, anemia falciforme, doenças reumáticas, dentre outros) e condições periodontais específicas (como em formas graves e progressivas da periodontite)<sup>7,46-48,50</sup>.

A antibioticoterapia não consegue ser eficaz contra bactérias formadoras de biofilme, em razão desta

estrutura ser uma comunidade de bactérias envoltas por substâncias, principalmente açúcares, produzidos pelas próprias bactérias, que conferem à comunidade proteção contra diversos tipos de agressões<sup>50</sup>.

Considerando a alta prevalência das doenças periodontais tanto em nível global, quanto nacional e regional, o emprego de novas alternativas que busquem o seu controle pode impactar significativamente as políticas públicas de saúde bucal. Desta forma, a utilização de compostos de plantas facilmente encontradas no território brasileiro, em especial na região do semiárido baiano, pode ser uma alternativa mais viável ao tratamento adjuvante da doença periodontal, sem os riscos de resistência bacteriana ou de poluição do meio ambiente<sup>49</sup>.

### O Uso da *Lippia L.* na Periodontite

Embora os estudos acerca do emprego de espécies de *Lippia L.* na prevenção e no tratamento das doenças periodontais sejam escassos, estes tem demonstrado diversas atividades biológicas no microambiente bucal<sup>10,16-22, 25-36</sup> que podem apontá-las como adjuvantes promissores conforme demonstrado no quadro 1.

**Quadro 1.** Descrição dos estudos realizados com *Lippia L.sp* de acordo com autor, ano e atividade farmacológica em relação a doenças orais (continua)

AUTOR	ANO	ATIVIDADE	Espécie de <i>Lippia L.</i>
Girão et al.	2001	Redução e prevenção da doença periodontal inicial em cães	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Girão et al.	2003	Redução da doença gengival em cachorros com gengivite	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Nogueira et al.	2007	Efeito antimicrobiano contra bactérias cariogênicas	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown
Botelho et al.	2007a	Efeito antimicrobiano contra patógenos orais do gênero <i>Streptococcus</i> e <i>Candida albicans</i>	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Botelho et al.	2007b	Redução da placa bacteriana e da inflamação gengival em ensaio clínico humano	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Botelho et al.	2008	Diminuição da reabsorção alveolar, inibição do crescimento microbiano e redução da lesão do tecido gengival em ratos com periodontite experimental.	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Botelho et al.	2009	Diminuição da atividade da mieloperoxidase no tecido gengival; prevenção da proliferação de microrganismos periodontais	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Rodrigues et al.	2009	Efeito na redução da gengivite em humanos	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Sardi et al.	2011	Redução da atividade de patógenos orais	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Lobo et al.	2014	Redução do biofilme bacteriano em crianças com cárie	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Veras et al.	2014	Efeito antimicrobiano e utilização como adjuvante no tratamento de canal	<i>Lippia origanoides</i> Kunth

**Quadro 1.** Descrição dos estudos realizados com *Lippia L.sp* de acordo com autor, ano e atividade farmacológica em relação a doenças orais (conclusão)

Vieira et al.	2014	Agentes antimicrobianos contra patógenos orais; usados no tratamento de afta, abscesso dentário.	<i>Lippia origanoides</i> Kunth <i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown
Botelho et al.	2015	Efeito anti-inflamatório usando nanotecnologia em periodontite aguda	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Freire et al.	2015	Efeito antimicrobiano contra patógenos orais e na redução de placa dentária.	<i>Lippia origanoides</i> Kunth
Juiz et al.	2015	Potencial biotecnológico na odontologia em relação a atividade antimicrobiana e os efeitos nos osteoclastos.	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown
Tofinõ- Rivera et al.	2016	Erradicação do biofilme de <i>S. mutans</i> no tratamento de cárie dentária.	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N. E. Brown

Fontes: Dados da pesquisa.

Em ensaio antimicrobiano *in vitro* para determinação da concentração inibitória mínima e concentração bacteriana mínima, o óleo essencial de folhas e flores de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown apresentou atividade antibacteriana contra *Porphyromonas gingivalis*. Apesar do óleo ter se mostrado citotóxico para células humanas, os seus compostos carvona, limoneno e citral foram capazes de induzir apoptose de osteoclastos<sup>20</sup>.

A aplicação tópica do óleo essencial de *Lippia origanoides* Kunth e do seu composto majoritário timol diminuiu o edema agudo em lesões induzidas em orelhas de camundongos<sup>25-30</sup>. Tanto o óleo quanto os seus compostos timol e carvacrol foram capazes de reduzir, *in vitro*, os níveis de patógenos bucais, especialmente *Streptococcus mutans* e *Candida albicans*<sup>16</sup>. A utilização de um gel com a combinação de *Lippia sidoides* e *Myracrodruon urundeuva* no periodonto de ratos *wistar* com periodontite também foi capaz de reduzir os níveis de microrganismos bucais, além de reduzir o influxo de neutrófilos para a lesão, inibir a produção de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e prevenir a reabsorção óssea<sup>18</sup>.

Utilizado em forma de enxaguante bucal, o óleo essencial de *Lippia origanoides* Kunth parece controlar os sinais clínicos de gengivite marginal em cães, determinando uma redução significativa nos índices de placa, gengivite e cálculo. Análise histológica da gengiva afetada demonstrou uma diminuição do infiltrado inflamatório<sup>36</sup>. Esse óleo essencial, aplicado em forma de gel em humanos, também parece atuar na redução do índice de placa, do índice de sangramento e do índice gengival<sup>28</sup>.

Estudos realizados<sup>37,38</sup> demonstraram que os óleos essenciais da *L. thymoides* Mart. & Schauer foram efetivos contra as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus luteus* e *Candida albicans*<sup>14</sup>. O extrato fluido das folhas de *L. origanoides* Kunth é muito utilizado como enxaguatório bucal e como solução de lavagem para lesões superficiais externas. Sendo administrado por via tópica, o extrato fluido é relatado como desinfetante e antimicrobiano, agindo no combate à gengivite<sup>18</sup>. Os óleos e extratos de *L. alba* (Mill.) N. E. Brown há muito tempo têm servido de base para diferentes aplicações na medicina popular, entre elas, a fabricação de antissépticos tópicos<sup>15-28</sup>.

No Brasil o gênero *Lippia L.* é encontrado em domínios fitogeográficos da caatinga e do cerrado<sup>8-14,24</sup> e utilizado pelas comunidades locais, para diversos fins relacionados ao tratamento de doenças e da dor<sup>29</sup>. A utilização científica e sistematizada das plantas aliada à sua facilidade de cultivo reforça o seu potencial biotecnológico, podendo trazer geração de renda nas regiões onde as espécies são cultivadas, assim como sua melhor preservação<sup>28</sup>.

## Considerações finais

Apesar de estudos demonstrarem a ampla utilização de diversas partes das plantas do gênero *Lippia L* para o tratamento e prevenção de doenças, ainda são escassos os que tratam do uso para as doenças bucais. Deve-se ressaltar que dentro da diversidade do gênero existem algumas espécies (*L. alba* (Mill.) N. E. Brown, *L. origanoides* Kunth e *L. thy-*



moides, Mart. & Schauer) com compostos bioativos com propriedades antimicrobianas, antifúngicas e analgésicas que poderiam ser utilizados na prevenção e tratamento das doenças periodontais<sup>14</sup>.

Entretanto, é necessária a realização de estudos mais aprofundados acerca dos efeitos dos extratos e óleos essenciais das plantas pertencentes a *Lippia L.* já que as substâncias em uso à base de clorexidina e triclosan produzem efeitos colaterais. Uma vez que os componentes deste gênero já demonstraram propriedades farmacológicas importantes de uso tradicional, mas que precisam ser investigadas para a avaliação de sua capacidade antibacteriana, toxicidade e dos possíveis efeitos imunomoduladores associados aos tecidos do periodonto.

Além disso, estudos de bioprospecção bem delineados devem ser executados, para a preservação do gênero, identificação dos componentes que tenham maior potencial biológico e econômico, que possam levar ao desenvolvimento de um produto, como colutório ou dentífrico a base de óleos essenciais.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem à Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Estadual de Feira de Santana pelo financiamento de bolsa pelo Programa de Extensão (PIBEX).

#### Contribuições dos autores

Oliveira TB e Souza JS participaram da concepção do estudo, busca ativa da literatura, resumo e fichamento dos artigos e redação do manuscrito. Moura D e Pereira-Filho JN participaram da busca ativa da literatura, resumo e fichamento dos artigos e redação do manuscrito. Gomes-Filho IS realizou uma edição crítica do artigo. Trindade SC participou da concepção do estudo, redação do manuscrito e edição crítica do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

#### Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo mas não limitando-se a subvenções e financiamentos, conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc).

## Referências

1. Hajishengallis G. Immuno-microbial pathogenesis of periodontitis: Keystones, pathobionts, and the host response. *Trends Immunol.* 2014;35(1):3-11. doi: [10.1016/j.it.2013.09.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001)
2. Leon VHR, Lima EKNS, Pimentel ACM, Miranda PM, Carvalho-Filho PC, Trindade ST, Xavier MT. *Porphyromonas gingivalis* e periodontite crônica: avanços recentes. *Revista Bahiana de Odontologia.* 2016;7(2):147-154. doi: [10.17267/2238-2720revbahianaodonto.v7i2.885](https://doi.org/10.17267/2238-2720revbahianaodonto.v7i2.885)
3. Lindhe J, Lang NP, Karring T. Tratado de periodontia clínica e implantologia oral. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
4. Hobdell MH. Economic globalization and oral health. *Oral Diseases.* 2001;7(3):137-43. doi: [10.1034/j.1601-0825.2001.70301.x](https://doi.org/10.1034/j.1601-0825.2001.70301.x)
5. Brasil, Ministério da Saúde. Projeto SB 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. Brasília, 2010.
6. Vettore MV, Amorim Marques RA, Peres MA. Desigualdades sociais e doença periodontal no estudo SBBrasil 2010: abordagem multinível. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(supl 3):29-39. doi: [10.1590/S0034-8910.2013047004422](https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004422)
7. Gebran M, Gebert AP. Controle Químico e Mecânico da Placa Bacteriana. Paraná; 2002;45-57.
8. Pascual ME, Slowing K, Carretero E, Sánchez Mata D, Villar A. *Lippia*: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. *Journal of Ethnopharmacology;* 2001;76(3):201-214. doi: [10.1016/S0378-8741\(01\)00234-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00234-3)
9. Heinzmann BM, Barros FMC. Potencial das plantas nativas brasileiras para o desenvolvimento de Fitomedicamentos tendo como exemplo *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (verbenaceae). *Saúde, Santa Maria.* 2007;33(1):43-48.
10. Guimaraes LGL, Cardoso MG, Souza RM, Zacaroni AB, Santos GR. Óleo Essencial de *Lippia sidoides* nativas de Minas Gerais: Composição, estruturas secretoras e atividades antibacterianas. *Rev Ciênc Agron.* 2014;45(2):267-275.
11. Salimena FRG, Mulgura M. *Lippia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro [Internet]. 2015. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB15170>>.
12. Soares BV, Tavares-Dias M (2013). Espécies de *Lippia* (Verbenaceae), seu potencial bioativo e importância na medicina veterinária e aqüicultura. *Biota Amazônia.*2013;3(1):109-123. doi: [10.18561/2179-5746/biotaamazonia.v3n1p109-123](https://doi.org/10.18561/2179-5746/biotaamazonia.v3n1p109-123)

13. Costa PS, Souza EB, Brito EHS, Fontenelle ROS. Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia* sensu lato (Verbenaceae). *Hoehnea*. 2017;44(2):158-171. doi: [10.1590/2236-8906-68/2016](https://doi.org/10.1590/2236-8906-68/2016)
14. Castro DM, Ming, LC, Marques MOM. Composição fitoquímica dos óleos essenciais de folhas de *Lippia alba* (Mill.)N.E.Br. em diferentes épocas de colheita e partes do ramo. *Rev Bras Pl Med*. 2002;8(1):75-79.
15. Pinto CDP, Rodrigues VD, Pinto FDP, Pinto RDP, Uetanabaro APT, Pinheiro CSR, Lucchese, et al. Antimicrobial activity of *Lippia* species from the Brazilian semiarid region traditionally used as antiseptic and anti-infective agents. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013. doi: [10.1155/2013/614501](https://doi.org/10.1155/2013/614501)
16. Sardi JCO, Almeida, AMF, Mendes Giannini, MJS. New antimicrobial therapies used against fungi present in subgingival sites - A brief review. *Archives of Oral Biology*. 2010;56(10):951-959. doi: [10.1016/j.archoralbio.2011.03.007](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.03.007)
17. Lobo PLD, Fonteles CSR, Marques LARV, Jamacaru FVF, Fonseca SGDC, De Carvalho CBM, et al. The efficacy of three formulations of *Lippia sidoides* Cham. essential oil in the reduction of salivary *Streptococcus mutans* in children with caries: A randomized, double-blind, controlled study. *Phytomedicine*. 2014;21(8-9):1043-1047. doi: [10.1016/j.phymed.2014.04.021](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.021)
18. Botelho MA, Rao VS, Montenegro D, Bandeira MAM, Fonseca SGC, Nogueira NAP, et al. Effects of a herbal gel containing carvacrol and chalcones on alveolar bone resorption in rats on experimental periodontitis. *Phytother Res*. 2008;22:442-449. doi: [10.1002/ptr.2325](https://doi.org/10.1002/ptr.2325)
19. Tofiño-Rivera A, Ortega-Cuadros M, Galvis-Pareja D, Jiménez-Rios H, Merini LJ, Martínez-Pabón MC. Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;194:749-754. doi: [10.1016/j.jep.2016.10.044](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.044)
20. Juiz PJL, Lucchese AM, Gambari R, Piva R, Penolazzi L, Di Ciano M. Essential oils and isolated compounds from *Lippia alba* leaves and flowers: Antimicrobial activity and osteoclast apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2015;35(1):211-217. doi: [10.3892/ijmm.2014.1995](https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1995)
21. Viana GSB, Vale TG, Rao VSN, Matos FJA. Analgesic and Antiinflammatory Effects of Two Chemotypes of *Lippia alba*: a Comparative Study. *Pharmaceutical Biology*. 1998;36(5):347-351. doi: [10.1076/phbi.36.5.347.4646](https://doi.org/10.1076/phbi.36.5.347.4646)
22. Vieira DRP, Amaral FMM, Maciel MCG, Nascimento FRF, Libério AS. Plantas e constituintes químicos empregados em Odontologia: revisão de estudos etnofarmacológicos e de avaliação da atividade antimicrobiana in vitro em patógenos orais. *Rev bras de plantas med*. 2014;16(1):135-167. doi: [10.1590/S1516-05722014000100020](https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000100020)
23. Nogueira MA, Diaz MG, Tagami PM, Lorscheide J. Atividade microbiana de óleos essenciais e extratos de própolis sobre bactérias cariogênicas. *Ver Ciênc Farm Básica Apl*. 2007;28(1):93-97.
24. Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. [Acesso em 28 mai 2018]. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>>.
25. Girão VCC, Nunes-Pinheiro DCS, Morais SM, Gioso MA. Efeito protetor do extrato etanólico de *Lippia Sidoides* (alecrim pimenta) nas gengivites marginais de cães. *Ciência Animal*. 2001;11(1):13-16.
26. Girão VCC, Nunes-Pinheiro DCS, Morais SM, Sequeira, JL, Gioso MA. A clinical trial of the effect of a mouth-rinse prepared with *Lippia sidoides* Cham essential oil in dogs with mild gingival disease. *Preventive Veterinary Medicine*. 2003;59(1-2):95-102. doi: [10.1016/S0167-5877\(03\)00051-5](https://doi.org/10.1016/S0167-5877(03)00051-5)
27. Botelho MA, Nogueira NAP, Bastos GM, Fonseca SGC, Lemos TLG, Matos FJA, et al. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(3):349-356. doi: [10.1590/S0100-879X2007000300010](https://doi.org/10.1590/S0100-879X2007000300010)
28. Botelho MA, Rao VS, Carvalho CBM, Bezerra-Filho JG, Fonseca SGC, Vale ML, et al. *Lippia sidoides* and *Myracrodruon urundeuva* gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;113(3):471-478. doi: [10.1016/j.jep.2007.07.010](https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.010)
29. Botelho MA, Martins JG, Ruela RS, Rachid I, Santos JA, Soares JB, et al. Protective Effect of Locally Applied Carvacrol Gel on Ligature-induced Periodontitis in Rats: A Tapping Mode AFM Study. *Phytother Res*. 2009;23(10):1439-48. doi: [10.1002/ptr.2798](https://doi.org/10.1002/ptr.2798)
30. Botelho MA, Barros G, Queiroz DB, Carvalho CF, Gouvea J, Patrus L, et al. Nanotechnology in Phytotherapy: Antiinflammatory Effect of a Nanostructured Thymol Gel from *Lippia sidoides* in Acute Periodontitis in Rats. *Phytother Res*. 2016;30(1):152-159. doi: [10.1002/ptr.5516](https://doi.org/10.1002/ptr.5516)
31. Rodrigues ISC, Tavares VN, Pereira SLDS, Costa FN. Antiplaque and antigingivitis effect of *Lippia Sidoides*: a double-blind clinical study in humans. *J Appl Oral Sci*. 2009;17(5):404-407.
32. Veras HNH, Rodrigues FFG, Botelho MA, Menezes IRA, Coutinho HDM, Costa JGM. Antimicrobial effect of *lippia sidoides* and thymol on enterococcus faecalis biofilm of the bacterium isolated from root canals. *The Scientific World Journal*. 2014. doi: [10.1155/2014/471580](https://doi.org/10.1155/2014/471580)
33. Veras H, Araruna M, Costa J, Coutinho H, Kerntopf M, Bitelho M, et al. Topical Anti inflammatory Activity of Essential Oil of *Lippia sidoides* Cham: Possible Mechanism of Action.

Phytotherapy Research. 2012;27(2):179-185. doi: [10.1002/ptr.4695](https://doi.org/10.1002/ptr.4695)

34. Veras HNH, Rodrigues FFG, Botelho MA, Menezes IRA, Coutinho HDM, Costa JGM. Antimicrobial effect of lippia sidoides and thymol on enterococcus faecalis biofilm of the bacterium isolated from root canals. The Scientific World Journal, 2014. doi: [10.1155/2014/471580](https://doi.org/10.1155/2014/471580)

35. Freires IA, Santaella GM, Sardi JCO, Rosalen PL. The alveolar bone protective effects of natural products: A systematic review. Archives of Oral Biology, 2018;87:196-203. doi: [10.1016/j.archoralbio.2017.12.019](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.12.019)

36. Freires IA, Denny C, Benso B, Alencar, SM, Rosalen PL. Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: A systematic review. Molecules. 2015;20(4):7329-7358. doi: [10.3390/molecules20047329](https://doi.org/10.3390/molecules20047329)

37. Silva FS, Menezes PMN, Sá PGS, Oliveira ALDS, Souza EAA, Silva JRGA, et al. Chemical composition and pharmacological properties of the essential oils obtained seasonally from Lippia thymoides. Pharmaceutical Biology. 2016;54(1):25-34. doi: [10.3109/13880209.2015.1005751](https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1005751)

38. Silva FS, Menezes PMN, Sá PGS, Oliveira ALDS, Souza EAA, Bamberg VM, et al. Pharmacological basis for traditional use of the Lippia thymoides. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015. doi: [10.1155/2015/463248](https://doi.org/10.1155/2015/463248)

39. Larsson L, Castilho RM, Giannobile WV. Epigenetics and its Role in Periodontal Diseases: A State-of-the-Art Review. J Periodontol. 2015;86(4):556-568. doi: [10.1902/jop.2014.140559](https://doi.org/10.1902/jop.2014.140559)

40. Martins MD, Jiao Y, Larsson L, Almeida LO, Le JM, Squarize CH. Epigenetic Modifications of Histones in Periodontal Disease. Journal of Dental Research. 2016;95(2):215-222. doi: [10.1177/0022034515611876](https://doi.org/10.1177/0022034515611876)

41. Trindade SC, Olczak T, Gomes-Filho IS, Moura-Costa LF, Vale VL, Galdino-Neto M, et al. Porphyromonas gingivalis antigens differently participate in the proliferation and cell death of human PBMC. Archives of Oral Biology. 2012;57(3):314-320. doi: [10.1016/j.archoralbio.2011.09.003](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.09.003)

42. Trindade SC, Olczak T, Gomes-Filho IS, Moura-Costa LF, Cerqueira EMM, Galdino-Neto M, et al. Induction of interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-10, IL-8 and immunoglobulin G by Porphyromonas gingivalis HmuY in humans. J Periodont Res. 2012;47(1):27-32. doi: [10.1111/j.1600-0765.2011.01401.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01401.x)

43. Trindade SC, Gomes-Filho IS, Cruz SS, Rezende EJC, Fróes TC, Freitas CO. Humoral immune response to Porphyromonas gingivalis in postpartum women and newborns. Brazilian

Journal of Medicine and Human Health. 2016;4(3):99-107. doi: [10.17267/2317-3386bjmh.v4i3.982](https://doi.org/10.17267/2317-3386bjmh.v4i3.982)

44. Trindade SC, Olczak T, Gomes-Filho IS, Moura-Costa LF, Vale VC, Galdino-Neto M, et al. Porphyromonas gingivalis HmuY-Induced Production of Interleukin-6 and IL-6 Polymorphism in Chronic Periodontitis. J Periodontol. 2013;84(5):650-655. doi: [10.1902/jop.2012.120230](https://doi.org/10.1902/jop.2012.120230)

45. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quim Nova, 2010;33(3):667-679. doi: [10.1590/S0100-40422010000300035](https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035)

46. Teles RP, Teles FRF. Antimicrobial agents used in the control of periodontal biofilms: effective adjuncts to mechanical plaque control? Brazilian Oral Research. 2009;23(supl 1):39-48. doi: [10.1590/S1806-83242009000500007](https://doi.org/10.1590/S1806-83242009000500007)

47. Zanatta FB, Rösing CK. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. Scientific-A. 2007;1:35-43.

48. Cury JA. Dentifrícios: Como escolher e como indicar. In: APCD. (Org.). Odontologia. São Paulo, SP: Artes Médicas - Divisão Odontológica. P. 281-295.

49. Oliveira JS, Pinto MSC, Santana LAB, Pinto ASB, di-Lenardo D, Vasconcelos DFP. Biological Effects of Medicinal Plants on Induced Periodontitis: A Systematic Review. International Journal of Dentistry. 2016. doi: [10.1155/2016/3719879](https://doi.org/10.1155/2016/3719879)

50. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quim Nova. 2010;33(3):667-679. doi: [10.1590/S0100-40422010000300035](https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035)