

Mariana Dias Capinha

Fitoterapia nas afecções buco-dentárias

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professor Doutor Professora Doutora Lígia Maria Silva Couto e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração

Eu, Mariana Dias Capinha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com o nº 2009010380, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à excepção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

A Tutora

(Professora Doutora Lígia Couto)

A Aluna

(Mariana Dias Capinha)

AGRADECIMENTOS

À Professora Lígia Couto pela disponibilidade, orientação e rapidez na resposta aos emails.

À minha família por toda a ajuda e compreensão.

Ao meu irmão pela ajuda com as vírgulas.

Aos meus avós por se preocuparem sempre comigo.

A todos um muito obrigado!

Resumo: O uso de plantas como terapia é uma prática milenar. O seu consumo tem vindo a aumentar por se considerar que por serem naturais são inócuas e, também graças a uma forte aposta em meios publicitários nos meios de comunicação. A sua utilização baseia-se muitas vezes em conhecimento transmitido de geração em geração, sem qualquer base científica.

Este trabalho teve como objectivo averiguar quais as plantas que mais têm vindo a ser utilizadas em afecções buco-dentárias, tais como a halitose, cáries, gengivite, herpes labial, candidíase e aftas, tendo por base estudos etnofarmacológicos. Após uma revisão da literatura científica disponível, observou-se que para muitas das plantas usadas nestas afecções são escassos os ensaios clínicos realizados em humanos, sendo que, a maioria deles possui inúmeras limitações, como o reduzido número de participantes, um escasso horizonte temporal e uma fraca concepção. Torna-se assim imprescindível desenvolver estudos de rigor científico, com enquadramento conceptual adequado. Só assim, o consumo de produtos à base de plantas pode ser eficaz, seguro e de qualidade. Das plantas estudadas, a *Punica granatum*, própolis, *Aloe vera* e *Lavanda angustifolia* apresentaram melhores resultados no tratamento das afecções buco-dentárias.

Abstract: The use of plants as therapy is an ancient practice. Its use has increased as they considered what is natural is innocuous and, thanks to a strong focus on media advertising in the media. Its use is based often on knowledge passed from generation to generation without any scientific basis.

This study aimed to determine which plants have most been used in oral and dental diseases, such as halitosis, cavities, gingivitis, herpes, candidiasis and aphtous stomatitis, based on ethnopharmacological studies. After a review of available scientific literature, it was observed that for many of the plants used in these affections clinical trials in humans are scarce, and most of them have many limitations such as the small number of participants, a scarce time horizon a weak design. It thus becomes imperative to develop rigorous scientific studies, with adequate conceptual framework. Only then, the consumption of herbal products may be effective, safe and with quality. Of all plants studied, the *Punica granatum*, própolis, *Aloe vera* and *Lavanda angustifolia* showed better results in the treatment of oral diseases.

ÍNDICE

1) ABREVIATURAS	7
2) INTRODUÇÃO	8
3) HALITOSE	9
3.1) ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS FITOTERÁPICOS	9
3.1.1) <i>MALALEUCA ALTERNIFOLIA L., MENTHA X PIPERITA L. E CITRUS LIMON L.</i>	9
3.1.2) <i>CAMELLIA SINENSIS (L.) O. KUNTZE</i>	10
3.1.3) <i>CUPRESSACEAE (HINOKITIOL)</i>	10
4) CÁRIES	11
4.1) ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS FITOTERÁPICOS	11
4.1.1) <i>ALLIUM SATIVUM L.</i>	11
4.1.2) <i>CAMELIA SINENSIS</i>	12
4.1.3) <i>THYMUS VULGARIS L.</i>	13
4.1.4) <i>VACCINIUM MACROCARPON AITON</i>	13
5) GENGIVITE	14
5.1) ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS FITOTERÁPICOS	15
5.1.1) <i>PUNICA GRANATUM L.</i>	15
5.1.2) <i>ALOE VERA (L.) BURM.F.</i>	15
5.1.3) PRÓPOLIS	16
5.1.4) <i>LIPPIA SIDOIDES CHAM.</i>	17
5.1.5) <i>MATRICARIA RECUTITA L.</i>	17
6) HERPES LABIAL	18
6.1) ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS FITOTERÁPICOS	19
6.1.1) <i>LAVANDULA ANGUSTIFOLIA P. MILLER</i>	19
6.1.2) PRÓPOLIS	19
6.1.3) <i>RHEUM SP. E SALVIA OFFICINALIS L.</i>	20
6.1.4) <i>MELISSA OFFICINALIS L.</i>	20
7) CANDIDÍASE	21
7.1) ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS FITOTERÁPICOS	21
7.1.1) <i>CITRUS LIMON (L.) BURM.F. E CYMBOPOGON CITRATUS (DC) STAPP.</i>	21
7.1.2) <i>PUNICA GRANATUM</i>	22
7.1.3) PRÓPOLIS	22

7.1.4) <i>MELALEUCA ALTERNIFOLIA</i>	23
7.1.5) <i>RICINUS COMMUNIS L.</i>	23
8) ESTOMATITE AFTOSA	24
8.1) ENSAIOS CLÍNICOS COM PRODUTOS FITOTERÁPICOS	24
8.1.1) <i>CITRUS LIMON</i>	24
8.1.2) <i>ALOE VERA</i>	24
8.1.3) <i>MYRTUS COMMUNIS L.</i>	25
8.1.4) PRÓPOLIS	25
8.1.5) <i>PUNICA GRANATUM</i>	26
9) CONCLUSÕES	27
10) BIBLIOGRAFIA	30

I) ABREVIATURAS

CFU - *Colony Forming Unit*

DNA - *Deoxyribonucleic acid*

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

HSV - *Herpes Simplex Virus*

Ig - *Imunoglobulina*

IG - *Índice Gengival*

IL - *Interleucina*

IP - *Índice de Placa*

ISG - *Índice de Sangramento Gengival*

NDM - *Non Dialyzable fraction Material*

OMS - *Organização Mundial de Saúde*

pH - *Potencial hidrogénico*

RNA - *Ribonucleic acid*

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor*

VSCs - *Volatile Sulfur Compounds*

2) INTRODUÇÃO

A fitoterapia é a ciência que estuda a utilização dos produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica, ou seja, para prevenir ou curar um estado patológico (Ameh *et al.*, 2010). O uso de plantas como terapia é uma prática milenar, sendo este conhecimento passado de geração em geração. As plantas medicinais constituem importantes recursos terapêuticos para o tratamento de doenças, principalmente em populações de países com fraco desenvolvimento económico. Na declaração de Alma-Ata, a OMS reconhece que 80% da população mundial se trata com plantas medicinais (OMS, 1978). No entanto, a fitoterapia sem a orientação de um profissional de saúde, representa um grande perigo para a saúde da população. O baixo custo e o fácil acesso contribuem para o aumento destes riscos.

Graças ao avanço da ciência, a fitoterapia baseia-se em fundamentos científicos. Existe um maior conhecimento químico, farmacológico e clínico de fármacos vegetais e seus derivados, tal como um desenvolvimento de métodos analíticos que garantem um melhor controlo de qualidade. O facto de existir legislação (Directiva - 2001/83/CE, 2001), (Directiva - 2004/24/CE, 2004) que regulamenta os medicamentos à base de plantas, torna o seu consumo mais seguro. Porém, este facto não exclui a necessidade de consultar um profissional de saúde, sob o risco de toxicidade ou interacções entre medicamentos e outros produtos à base de plantas tomados concomitantemente.

Apesar dos aspectos referidos, o uso de plantas medicinais na odontologia tem sido pouco explorado. No entanto, é possível observar um maior avanço na investigação de plantas com actividade antimicrobiana e anti-inflamatória.

De acordo com a Direcção Geral de Saúde, após comparação com outros Estados Membros da Comunidade Europeia mais desenvolvidos, os portugueses possuem elevados níveis de cárie dentária e periodontopatias. As doenças orais podem ter um impacto significativo na qualidade de vida das pessoas quando ficam comprometidas funções básicas como mastigação, fala, sorriso, entre outros (DGS, 2011).

Com o presente trabalho pretendemos dar a conhecer plantas e produtos derivados de plantas que possam ser usados com eficácia e segurança em afecções buco-dentárias como: halitose; cáries; gengivite; herpes; candidíase e estomatite aftosa. Como metodologia, procedeu-se a uma revisão bibliográfica da informação científica disponível, determinando assim, que plantas poderiam ter indicação para o tratamento dessas mesmas patologias.

3) HALITOSE

A halitose é uma afecção bucal caracterizada por um mau odor, causador de discriminação social. A microflora bucal é constituída principalmente por microorganismos Gram positivos como *Streptococcus* e um grupo de bactérias Gram negativos *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* e *Prevotella intermedium* (Veerasha et al., 2011). Estas bactérias são responsáveis pela degradação de aminoácidos como cisteína, cistina e metionina. A referida degradação proteolítica origina os VSCs responsáveis pelo mau hálito. Dentro dos VSCs com maior importância na halitose encontram-se o metil mercaptano (CH_3SH) e sulfureto de hidrogénio (H_2S). Estes compostos são maioritariamente produzidos por bactérias Gram-negativas anaeróbicas (Bollen et al., 2012).

A halitose pode ter diversas origens. No entanto em 90% dos casos, é originária da cavidade oral (Veerasha et al., 2011). A porção posterior da língua é irregular e contém uma superfície rica em bactérias orais. Quando se encontram presentes vestígios de comida, ocorre putrefacção. Uma fraca higiene oral, placa dentária, cáries, xerostomia e acumulação de comida contribuem para o mau hálito. A clorhexidina é um desinfectante de referência que demonstrou propriedades antibacterianas. (Mohammadi et al., 2014).

3.1) Ensaios clínicos com produtos fitoterápicos

3.1.1) *Malaleuca alternifolia* L., *Mentha x piperita* L. e *Citrus limon* L.

Hur et al. (2007) desenvolveu um ensaio cujo objecto de estudo consistia numa mistura de óleos essenciais diluídos em água destilada, nomeadamente, *Malaleuca alternifolia* (árvore do chá), *Mentha x piperita* (hortelã-pimenta) e *Citrus limon* (limão). Como controlo, utilizou-se Tantum® (benzidamina) (INFARMED, 2006). A planta *M. alternifolia* demonstrou actividades antimicrobianas devido aos principais constituintes do seu óleo essencial como o 1,8-cineol e terpineno-4-ol (EMEA, 2013). Acredita-se que este exerce acções sobre a integridade da membrana celular, culminando na lise da bactéria (Carson et al., 2006). Também para a planta *M. piperita* se encontra demonstrada a sua actividade antimicrobiana. O principal responsável pela sua actividade é o seu óleo essencial, que na sua constituição possui o mentol. Especula-se que este provoque alterações na fracção lipídica da membrana celular. O referido mecanismo provoca uma alteração da permeabilidade membranar, culminando na perda de constituintes intracelulares (Kamatou et al., 2013). Por fim, o principal constituinte do óleo essencial do *C. limon* é o limoneno. Este constituinte possui actividade antimicrobiana, causando alterações na membrana celular bacteriana (Pasqua et al., 2006). Os

níveis de mau odor e os níveis de VSCs diminuíram 5 minutos e 1 hora após a intervenção, comparando com a sessão inicial. Os resultados do estudo demonstram diferenças significativas na diminuição dos níveis de mau odor no grupo em estudo ($p < 0,001$, Friedman's), mas não na sessão do Tantum[®]. Relativamente aos níveis de VSCs, ambos evidenciaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$ nos dois grupos, Friedman's). Apenas numa sessão, a solução em teste provoca uma diminuição do mau odor e dos níveis de VSC.

3.1.2) *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze

A planta *Camellia sinensis* (chá verde) tem vindo a ser estudada como possível fitoterápico no tratamento da halitose. Os polifenóis do chá demonstraram possuir actividade antimicrobiana, principalmente contra *Streptococcus mutans*. A actividade desodorizante do chá verde é justificada pela reacção entre as catequinas e CH_3SH . O objectivo do seguinte estudo baseou-se em determinar a eficácia do pó de chá verde na diminuição das concentrações de VSC. A sua eficácia foi comparada com pastilhas e rebuçados usados pela população no controlo da halitose e, uma pasta de dentes (Crest[®]) como controlo positivo. O estudo foi desenvolvido em 15 voluntários. Imediatamente após a administração das pastilhas e rebuçados não ocorreu nenhuma alteração na concentração de VSCs, contrastando com uma redução significativa após a toma de 670 mg do pó de chá verde. Essa redução refere-se apenas ao composto CH_3SH que possui uma maior correlação com o mau odor, comparativamente ao H_2S ($p < 0,0005$, ANOVA). Para os restantes produtos analisados, não foi encontrada uma redução significativa imediatamente após a toma. No entanto, 1, 2 e 3 horas após a sua toma, nenhum dos produtos apresentou uma redução significativa (Lodhia *et al.*, 2008).

3.1.3) *Cupressaceae* (hinokitiol)

Hinokitiol (β -tujaplicina) é um componente do óleo essencial das plantas da família *Cupressaceae* como *Cupressus lusitânica* Miller. Este componente demonstrou actividade antibacteriana e antifúngica, tendo sido utilizado contra a doença periodontal e candidíases. Estas patologias indirectamente são responsáveis pelo mau odor oral. Eliminando estes agentes causadores das patologias, elimina-se também a halitose. Desenvolveu-se um estudo piloto, randomizado e aberto em 18 voluntários que aplicavam um gel Refrecare H[®] (hinokitiol), contra um controlo negativo nos dentes, gengivas e língua, três vezes por dia. Após 28 dias foi possível observar uma alteração significativa nos níveis H_2S ($p = 0,008$ no

grupo em estudo vs. $p=0,203$ no grupo controlo negativo, Wicolxon), CH_3SH ($p=0,003$ vs. $P=0,203$) e do mau odor oral (teste organoléptico $p=0,021$ vs. $P=0,031$). Neste último, ocorreu uma redução significativa em ambos os grupos, não existindo uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p=0,352$, Mann-Whitney) (Iha *et al.*, 2013).

4) CÁRIES

As cáries dentárias são uma das doenças infecto-contagiosa mais comum entre os humanos. É uma doença multifactorial caracterizada por desmineralização ácida do esmalte dos dentes. A maioria dos estudos sobre cáries indica que o mecanismo da formação destas ocorre devido a fermentação dos açúcares da alimentação (principalmente a sacarose) por bactérias cariogénicas como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Actinomyces*, *Abitrophia*, *Atopobium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Veillonella*. Durante a fermentação são produzidos ácidos orgânicos (ácido láctico) atingindo-se assim, valores de pH do biofilme e salivar inferiores a 5,5. Tais condições são favoráveis à dissolução do esmalte dos dentes (Marsh, 2004). No entanto, estudos recentes apontam que a dissolução do esmalte não se encontra apenas relacionada como os valores de pH, mas também com a concentração de cálcio e fosfato. Foi demonstrado que o esmalte resistia à dissolução a pH de 2,5, quando se encontravam disponíveis grandes quantidades de cálcio e fosfato. Há medida que o pH diminui, as concentrações de cálcio e fosfato atingem concentrações, que são insuficientes para prevenir a desmineralização (Bradshaw *et al.*, 2013). Estas bactérias aderem à superfície dos dentes e desenvolvem receptores que permitem a ligação a colonizadores secundários e tardios, formando assim complexos de comunidades microbianas e polímeros de origem bacteriana ou salivar. O biofilme dental parece ser o factor determinante da cárie dentária e da doença periodontal, justificando a necessidade de utilização de medidas para o seu controlo (Singh *et al.*, 2012).

4.1) Ensaios clínicos com produtos fitoterápicos

4.1.1) *Allium sativum* L.

Os constituintes químicos mais importantes do alho são os compostos sulfurosos. A sua actividade antimicrobiana tem sido atribuída principalmente à alicina (WHO, 1999a). O seu mecanismo de acção baseia-se na inibição da síntese de DNA e proteínas. Groppo (2007) avaliou a eficácia de um extracto aquoso dos bolbos de *A. sativum* branco e roxo a 2,5%, em 30 voluntários. O estudo desenrolou-se durante 5 semanas. Apenas o efeito residual da

solução teste nas duas últimas semanas do ensaio demonstrou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). O extracto em estudo demonstrou uma actividade antimicrobiana do alho contra *S. mutans*. No entanto, apesar da sua baixa concentração, este apresenta efeitos adversos relatados pela maioria dos voluntários como halitose (90%), náuseas (30%) e um gosto desagradável (100%) podendo comprometer a adesão a este extracto. Efeitos adversos semelhantes foram detectados num outro estudo *in vivo* cujo objectivo recaía em determinar a actividade antimicrobiana de uma solução de clorhexidina a 0,12%, extracto aquoso de *A. sativum* branco do Brasil a 2,5% e óleo essencial de *M. alternifolia* a 0,2%. O estudo randomizado desenrolou-se ao longo de 5 semanas. A saliva de 30 voluntários foi estudada de modo a determinar a concentração de microorganismos presentes nesta. Os elixires de *A. sativum* e *M. alternifolia* mostraram eficácia semelhante à solução de clorhexidina, não existindo diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$, teste de Kruskal-Wallis), excepto no efeito residual. Durante a 4ª e 5ª semana, tanto o *A. sativum* como *M. alternifolia* demonstraram melhores resultados comparativamente à clorhexidina. Contudo, a solução de alho resultou numa maior quantidade de efeitos adversos (Grosso et al., 2002).

4.1.2) *Camelia sinensis*

De acordo com o que foi referido anteriormente, o chá verde possui propriedades antimicrobianas. Os polifenóis do chá verde têm demonstrado uma inibição do crescimento e adesão de patógenos periodontais. A epigalocatequina-3-galato demonstrou ser o componente mais eficaz na inibição do crescimento da bactéria cariogénica *S. mutans* (Awadalla et al., 2011a). Awadalla (2011a) desenvolveu um estudo piloto randomizado em 25 voluntários. Em teste encontrava-se uma solução a 2% de chá de *C. sinensis* que deveria ser bochechada durante 5 minutos. Avaliou-se a concentração de *Streptococcus mutans*, o ISG e o pH da saliva e placa bacteriana. Os resultados demonstraram uma diferença estatisticamente significativa antes e depois de bochechar o elixir em estudo na diminuição da concentração de *S. mutans* na saliva e placa dentária. Foi também detectada uma diminuição no ISG, e finalmente, observou-se um aumento significativo do pH saliva ($p < 0,001$, t-test combinado). Ferrazzano (2011) desenvolveu um estudo randomizado controlado por placebo *in vivo* em 66 voluntários durante uma semana. Este estudo teve como objectivo determinar a eficácia de um extracto de folhas de chá verde pulverizadas (1,6g em 40 ml de água destilada) na redução dos níveis de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* na saliva. Comparativamente com o placebo (água destilada com corante alimentar), o grupo em teste obteve uma diferença

estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Cerca de 60% dos indivíduos obtiveram uma redução significativa de *S. mutans* e 42,2% dos indivíduos obtiveram uma redução significativa de *Lactobacillus* comparados com placebo. Por fim, Awadalla (2011b) desenvolveu um estudo intervencional, controlado, randomizado semelhante ao acima referido. Durante 7 dias, 60 voluntários usaram medidas regulares de higiene oral juntamente com um extracto de chá verde a 2% contra o grupo controlo que apenas utilizou medidas regulares de higiene oral e um elixir sem o produto em estudo. O objectivo do estudo consistiu em determinar a concentração de *S. mutans* da placa bacteriana e da saliva e determinar o ISG. Os resultados demonstraram uma redução em todos os parâmetros com uma diferença estatisticamente significativa relativamente ao grupo controlo ($p < 0,001$, t-test).

4.1.3) *Thymus vulgaris* L.

Os principais compostos químicos responsáveis pela sua actividade são o timol e o carvacrol (WHO, 1999). Al-timimi (2012) desenvolveu um estudo *in vivo*. O estudo comparou o efeito de um extracto etanólico da planta a 5% com uma solução de gluconato de clorohexidina a 0,2% como controlo positivo e água destilada como controlo negativo em 15 voluntários. A quantificação bacteriana de *Streptococcus* da saliva foi avaliada ao fim de 1, 15, 30 minutos e 1 hora após o uso do elixir. A maior redução estatisticamente significativa ($p = 0,000$, ANOVA) ocorreu ao fim de 30 min e 1 hora, comparando os 3 grupos, obtendo o grupo em estudo e a solução de clorohexidina valores mais baixos. No entanto, registou-se uma redução superior no grupo que utilizou clorohexidina. O pH e fluxo salivar foram também medidos, registando um aumento significativo e a manutenção destes uma hora ($p = 0,000$ e $p = 0,026$, ANOVA) após o uso do elixir, comparando os 3 grupos. Tanto o grupo em estudo como a clorohexidina obtiveram resultados semelhantes, contrariamente ao grupo que utilizou água desionizada, este último obteve valores bastante inferiores relativamente aos restantes dois grupos em estudo.

4.1.4) *Vaccinium macrocarpon* Aiton

Os extractos do fruto de *Vaccinium macrocarpon* (Arando americano) são ricos em polifenóis, como proantocianidinas, estas possuem actividade antiadesiva. Porém, outros estudos indicam que o NDM, cuja composição ainda não é totalmente conhecida, apenas que possui 0,35% de antocianidinas e 65,1% de proantocianidinas, é responsável pelas propriedades antiadesivas das bactérias cariogénicas (Mukherjee *et al.*, 2014). O NDM do arando inibe a adesão de *S. mutans* à superfície dentária. Tal facto pode ser justificado pela

inibição da glucosiltransferase e frutossiltransferase, enzimas essenciais à formação de glucano e frutano que, por sua vez, permitem a adesão dos *streptococcus* na superfície dentária. A sua inibição impede a formação de placa bacteriana e, conseqüentemente, a formação do biofilme, isto é, a co-agregação de outras espécies de bactérias (Bodet *et al.*, 2008). Weiss (2004) elaborou um ensaio clínico duplamente cego de dois braços. O autor estudou o efeito de um elixir de arando em 59 pessoas durante 42 dias, comparativamente com placebo. O NDM foi obtido a partir de sumo de arando que, posteriormente foi liofilizado e dissolvido nos restantes componentes do elixir. Os resultados relativamente à quantidade total de *S.mutans* na saliva evidenciaram uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,01$, ANOVA). Porém, relativamente aos IP e IG não se observaram diferenças entre o grupo em estudo e o placebo. Este facto pode ser justificado pela diferença do mecanismo de acção entre agentes bactericidas e o NMD que, possui propriedades antiadesivas.

5) GENGIVITE

A gengivite é um processo inflamatório crónico limitado à gengiva. Como doença periodontal, pode ser induzida pela presença de placa bacteriana, reflectindo-se na resposta imune e inflamatória do hospedeiro (Kistler *et al.*, 2013). Após 10 a 21 dias de acumulação de placa bacteriana, são detectados sinais clínicos de gengivite, como rubor, edema e tendência para sangramento gengival (Rodrigues *et al.*, 2009).

Foi reportado que, numa fase inicial, a placa bacteriana era composta por bactérias Gram positivas, incluindo membros do género *Actinomyces*, *Rothia*, e *Streptococcus*. Estes géneros são os colonizadores iniciais da superfície dentária encontrando-se prevalentes em indivíduos saudáveis. Há medida que ocorre o desenvolvimento da placa, e a gengivite se começa a desenvolver, a população de bactérias torna-se extremamente complexa com elevadas proporções de bactérias Gram-negativas, maioritariamente anaeróbios obrigatórios como *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Lautropia*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Selenomonas* (Kistler *et al.*, 2013).

Como se pode verificar a placa bacteriana responsável pelas cáries dentárias encontra-se intimamente relacionada com o desenvolvimento da gengivite, como tal, muitos dos estudos com fitoterápicos avaliam a capacidade de erradicar a placa bacteriana que, conseqüentemente irá tratar a gengivite.

5.1) Ensaios clínicos com produtos fitoterápicos

5.1.1) *Punica granatum* L.

Popularmente conhecida como romã, tem sido objecto de estudos que demonstram a eficácia desta planta na placa bacteriana e gengivite. Dentro dos principais constituintes activos responsáveis pela sua acção adstringente e antimicrobiana, encontram-se taninos como punicalino e o seu derivado punicalgina (WHO, 1999). Os taninos formam complexos de elevado peso molecular com as proteínas, possibilitando a lise celular e acima de tudo, estes complexos interferem com a adesão bacteriana na superfície dentária (Somu *et al.*, 2012). Foi avaliada a eficácia de um extracto hidroalcoólico dos frutos secos de *P. granatum* (1:1, v/v), em 20 voluntários com gengivite moderada aleatoriamente distribuídos pelos grupos. Os parâmetros avaliados incidem no IG (redução de 43,86% ao fim de 15 dias, $p < 0,05$, t-student, comparando com 39,61% do grupo da clorohexidina, $p < 0,05$, t-student) e ISG (redução de 81,8% ao fim de 15 dias com *P. granatum*, comparando com 62,48% com clorohexidina, $p < 0,05$ nos dois grupos). Ocorreu uma maior redução da placa bacteriana no grupo que utilizou clorohexidina (redução de 2,13% no grupo em estudo e 6,31% no grupo da clorohexidina) (Ahuja *et al.*, 2011). Num outro estudo randomizado, foi avaliada a capacidade de um gel com extracto concentrado de sumo de *P. granatum*, actuar na gengivite de 40 voluntários durante 21 dias. Tal como no estudo anterior, foi avaliado o IG, ISG e o IP. Os voluntários foram divididos em 4 grupos. A dois deles foi-lhes fornecido ou gel em estudo ou o gel controlo e efectuou-se desbridamento mecânico. Os outros dois grupos, apenas tiveram acesso aos respectivos géis. Os grupos sujeitos a desbridamento demonstraram resultados estatisticamente significativos ($p < 0,05$), na redução do IP, IG e ISG, mesmo usando placebo. O gel demonstrou também eficácia na redução de bacilos e cocos Gram negativos (Somu *et al.*, 2012).

5.1.2) *Aloe vera* (L.) Burm.f.

Dentro dos compostos presentes no suco e exsudato da folha de *Aloe vera* encontram-se presentes enzimas (carboxipeptidase), compostos inorgânicos (lactato de magnésio) e sacarídeos (manose-6-fosfato). A carboxipeptidase inibe a síntese de prostaglandinas, diminuindo a inflamação e dor. O lactato de magnésio inibe a formação de histamina pelos mastócitos. Finalmente, a manose-6-fosfato é responsável pela estimulação da síntese do colagénio e actividade dos fibroblastos (Karim *et al.*, 2014). Num estudo duplamente cego, controlado e paralelo, foi avaliada a eficácia de uma pasta de dentes existente no mercado

que possui na sua constituição *A. vera* (Forever Bright®) contra um grupo controlo que utilizou um dentífrico com fluor (Sorriso Dentes Brancos®). O estudo teve a duração de 30 dias e participaram 30 intervenientes. Concluiu-se que o dentífrico em estudo não demonstra uma vantagem adicional relativamente a dentífricos com fluor na sua constituição. Comparando os dois dentífricos não ocorreu uma redução estatisticamente significativa ($p > 0,01$, Mann-Whitney), no IP nem no ISG (Oliveira *et al.*, 2008). Recentemente foi efectuado um estudo duplamente cego, randomizado e controlado em 45 voluntários divididos em três grupos durante 3 meses. O primeiro grupo utilizou um elixir de *A. vera*, ao segundo grupo apenas foi efectuado desbridamento mecânico e, finalmente o terceiro grupo usou o elixir em estudo e foi-lhe realizado o desbridamento mecânico. Verificou-se uma diminuição da inflamação gengival em todos os grupos, no entanto foi observada uma redução significativa no grupo que utilizou o elixir, juntamente com desbridamento mecânico (Ajmera *et al.*, 2013). Num outro estudo triplamente cego, randomizado e controlado por placebo, 345 voluntários saudáveis, foram divididos em 3 grupos. Ao grupo teste foi fornecido gel de *A. vera* (99% de suco de *A. vera*), ao grupo controlo clorhexidina e ao grupo placebo, água destilada. Os resultados demonstraram que o elixir de *A. vera* é igualmente eficaz, comparando com a clorhexidina, na diminuição do IP e IG ($p < 0,05$ ao fim de 15 a 30 dias, ANOVA) Contudo, entre eles não existe uma diferença estatisticamente significativa (Karim *et al.*, 2014).

5.1.3) Própolis

A própolis é uma substância resinosa colhida pelas abelhas e armazenada, dentro das suas colmeias. Possui uma composição química complexa que varia de acordo com o tipo de abelha que a produz, a origem e a estação do ano em que é colhida. O efeito sinérgico dos componentes da própolis possui um grande significado na sua acção (Pereira *et al.*, 2011). Num estudo intervencional de fase II desenvolvido em 25 voluntários durante 3 meses, foi utilizado um elixir com 5% de própolis verde brasileiro. O seu principal composto é a artepilina C e outros compostos como ácidos cumarínicos responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas. Estes compostos, provavelmente, actuam na membrana ou parede bacteriana causando danos estruturais e funcionais. A sua acção anti-inflamatória provém da modulação das citocinas e enzimas anti-inflamatórias, como supressão da produção de prostaglandinas. Após 45 e 90 dias de análise observou-se uma redução significativa da placa bacteriana, cerca de 24% e, ao nível da gengivite, cerca de 40%, ($p < 0,05$, teste de Friedman's) (Pereira *et al.*, 2011). Outro estudo com mono-ocultação, de três

braços, paralelo, integrou 30 voluntários durante 5 dias. Uma solução salina usada no estudo como controlo negativo demonstrou um aumento de 156% no IP, a própolis, um aumento de 68% e uma solução de clorhexidina a 0,2% um aumento de 16%. Relativamente à gengivite, a solução salina obteve um aumento de 14%, a própolis de 7% e a clorhexidina um aumento de 9% ao 5º dia. O elixir de própolis demonstrou eficácia na inibição de formação de placa dentária, não obtendo resultados tão eficazes como o grupo de controlo positivo que utilizou clorhexidina. No entanto, o elixir em estudo demonstrou melhores resultados que a clorhexidina na avaliação dos parâmetros gengivais (Dodwad *et al.*, 2011).

5.1.4) *Lippia sidoides* Cham.

De acordo com a literatura, os principais constituintes químicos do óleo essencial da *Lippia sidoides* (Alecrim-pimenta) são o timol e carvacrol (Morais *et al.*, 2012), com uma forte actividade antimicrobiana (Botelho *et al.*, 2007). Rodrigues (2009) desenvolveu um estudo randomizado, duplamente cego em 23 voluntários durante 21 dias. Foi elaborado um gel cujo, componente activo consistia no óleo essencial das folhas de *L. sidoides* a 1% e um gel controlo em tudo igual ao anterior, excepto no composto activo. Ao fim de 21 dias foi avaliado o IP, ISG e o IG. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente ao IP e ISG, ($p > 0,05$, Mann-Whitney). No entanto, relativamente ao IG, obtiveram-se resultados estatisticamente significativos, favorecendo o grupo em estudo ($p = 0,0299$). Botelho (2009) desenvolveu um estudo, cujo objecto de estudo incluía óleo essencial das folhas de *L. sidoides* a 1% em 55 voluntários, durante 30 dias. O estudo demonstrou a eficácia na redução do IP, ISG e IG. A redução é semelhante à do controlo positivo, uma solução de clorhexidina a 0,12%. Por fim, Pereira (2013) avaliou a eficácia de um gel contendo óleo essencial de *L. sidoides* a 10% no tratamento da placa bacteriana e gengivite. O estudo com mono-ocultação, paralelo e controlado foi desenvolvido durante 90 dias em 30 voluntários, tendo sido avaliada a eficácia do gel ao nível do IP e ISG. Tanto o grupo em estudo, como o grupo que utilizou o controlo positivo, um gel de clorhexidina a 2%, demonstraram resultados semelhantes na diminuição do índice de placa bacteriana e na diminuição da gengivite.

5.1.5) *Matricaria recutita* L.

Existem vários estudos que associam a *Matricaria recutita* (camomila) com outras plantas, como *Schinus terebinthifolius* Raddi e *Punica granatum*. A actividade anti-inflamatória da *M. recutita* recai na presença de flavonóides e do seu óleo essencial rico em azuleno e α -

bisabolol (WHO, 1999). As folhas e casca de *S. terebinthifolius* (aroeira da praia) são ricas em taninos e óleos essenciais. Os taninos possuem actividades anti-inflamatórias, antibacterianas e antifúngicas (Carvalho *et al.*, 2013). Lins (2013) elaborou um ensaio clínico, randomizado, controlado, duplamente cego e prospectivo. Utilizaram-se extractos hidroalcoólicos das flores de *M. recutita* e de *S. terebinthifolius* triturada contra um controlo positivo que utilizou clorhexidina durante 15 dias. Estes extractos foram usados com o intuito de avaliar o ISG e o IP. Fizeram parte do estudo 59 voluntários. A camomila demonstrou melhores resultados na redução IP, tendo sido observadas diferenças significativas entre os grupos ($p=0,002$, Kruskal-Wallis). No ISG, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p=0,172$, Kruskal-Wallis). Lucena (2009) desenvolveu um estudo em 12 voluntários durante 7 dias. Os voluntários foram divididos em 3 grupos, elixir de *M. recutita*, elixir de clorhexidina a 0,12% e finalmente, o último grupo recebeu apenas orientações relativas à higiene bucal. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$, ANOVA) entre a primeira e a segunda avaliação no o IP e o ISG. Contudo, não foi detectada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Batista (2014) desenvolveu um estudo ensaio clínico randomizado, controlado, duplamente cego, e prospectivo. Estudou extractos etanólicos de *M. recutita* e *P. granatum*, ambos demonstraram resultados eficazes comparativamente a clorhexidina a 0,12% ao nível do sangramento gengival. Tanto o extracto da *M. recutita* como da *P. granatum* foram obtidos a partir da planta em pó. Cinquenta e cinco voluntários foram divididos em 3 grupos, sujeitos a uma avaliação durante 15 dias. Todos os grupos demonstraram uma redução estatisticamente significativa do ISG ($p<0,05$, ANOVA), no entanto, o grupo da clorhexidina apresentou melhores resultados.

6) HERPES LABIAL

Existem dois tipos de vírus herpes simplex: o herpes simplex tipo I (HSV-1) e o herpes simplex tipo 2 (HSV-2), ambos podem ser responsáveis pelo aparecimento das tão indesejadas vesículas herpéticas na mucosa oral. Entre 75 a 90% das vezes, o HSV-1 é o vírus responsável pelo aparecimento destas. Os fluidos que preenchem esta vesícula e eritema resultam de uma reacção imune desencadeada pelo organismo do hospedeiro. O seu aparecimento é o resultado da recorrência de uma infecção prévia pelo vírus herpes simplex. Ao ocorrer a infecção primária do vírus, este fica alojado no gânglio do nervo trigémio no cérebro. Existem vários factores desencadeantes à reactivação dos vírus como stress físico ou emocional, febre, exposição à luz ultravioleta, danos em nervos ou tecidos,

imunossupressão, calor, frio, alterações hormonais e infecção concomitante. A cura espontânea ocorre ao fim de 10 dias (Altaí et al., 2012). Cerca de 88% dos indivíduos a partir dos 40 anos de idade possuem anticorpos contra HSV-1 (Pica et al., 2012). A terapêutica normalmente utilizada para o tratamento do herpes é o aciclovir, um inibidor da síntese de DNA viral, impedindo assim a replicação deste (INFARMED, 2013).

6.1) Ensaios clínicos com produtos fitoterápicos

6.1.1) *Lavandula angustifolia* P. Miller

Altaí (2012) desenvolveu um estudo randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo no qual participaram 75 voluntários divididos em 3 grupos. O grupo I utilizou creme de lavanda, o grupo II, aciclovir creme (zovirax[®]) e, finalmente, o grupo III utilizou placebo durante 5 dias. Foi realizada uma avaliação clínica do tempo de cura (4,1 vs. 6,1 vs. 8,4 dias respectivamente), tamanho da lesão (obteve-se uma diferença significativa entre os grupos I e II comparativamente com o III). Também a sensação de dor foi avaliada obtendo-se uma diferença significativa, ($p= 0,0002$), no grupo I quando comparado com os grupos II e III). O tratamento em estudo mostrou-se seguro, não tendo sido observados efeitos secundários e, finalmente avaliaram-se os níveis de imunoglobulinas no soro dos intervenientes que diminuíram significativamente nos grupos I e II, ($p= 0,001$), quando comparados com o placebo. Na sua constituição, a *L. angustifolia* possui ácido rosmarínico, ácido hidroxicinâmico, óleo essencial (1,8-cineol e β -pineno), entre outros. Graças a estes compostos, o processo de cura torna-se mais rápido. A cura encontra-se então associada com uma melhoria do sistema imunitário do hospedeiro e propriedades anti-inflamatórias.

6.1.2) Própolis

Para além das suas propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, esta resina possui também propriedades antivirais graças aos flavonóides, ésteres do ácido cafeico e cinâmico. O seu mecanismo de acção encontra-se relacionado com a desnaturação da membrana do vírus. Foi desenvolvido um estudo randomizado, duplamente cego, de três braços em 150 voluntários cujo objecto de estudo consistia num bálsamo para lábios a 0,1%, 0,5% e 1% de um extracto de própolis. Os parâmetros avaliados consistiram no tempo até incrustação sem dor, obtendo-se respectivamente 3,9; 3,8 e 4,9 dias. Ao avaliar a dor com uma escala analógica, detectou-se uma melhoria significativa ao fim do 2º e 3º dia, não existindo uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Finalmente avaliou-se também o prurido, sensação de calor, inchaço e tolerância. Analogamente à dor, ocorreu também uma

melhoria significativa destes parâmetros comparando com a linha de base. No entanto, não existe uma diferença estatisticamente significativa entre os três grupos (Holcová, 2011).

6.1.3) *Rheum sp.* e *Salvia officinalis* L.

O ruibarbo possui compostos com actividade antivírica, como as antraquinonas. A aloé emodina mostrou eficácia contra o herpes HSV-1 através de alterações do DNA e RNA dos vírus envelopados, porém não possui acção em vírus nus (Sydiskis et al., 1991). A *S. officinalis* (Salva) demonstrou actividade antivírica *in vitro*. Os compostos responsáveis são os monoterpenóides como a tujona e cânfora (Smidling et al., 2008). Cerca de 149 pessoas participaram num estudo com dupla-ocultação, randomizado e multicêntrico. Formaram-se 3 grupos. O primeiro aplicou uma combinação de creme com extracto aquoso das folhas de salva e extracto hidroalcoólico de raiz de *Rheum palmatum* L. e *Rheum officinale* Baillon. O segundo grupo aplicou creme com extracto aquoso de *S. officinalis* e finalmente, o terceiro zovirax[®] creme (aciclovir). O tempo até cura completa foi de 7,6 dias com creme de salva; 6,7 dias para a combinação de *S. officinalis* e *Rheum sp.* e, finalmente 6,5 dias com o zovirax[®] (aciclovir). O creme de *S. officinalis* e *Rheum sp.* demonstrou ser tão eficaz como o zovirax[®] e, mais eficaz que o creme de *S. officinalis* isoladamente (Saller et al., 2001).

6.1.4) *Melissa officinalis* L.

O extracto de *Melissa officinalis* inibe a adsorção do vírus HSV-1 às células do hospedeiro. Dos constituintes do seu extracto, apenas o ácido rosmarínico demonstrou esta acção, impedindo assim a replicação do vírus (Astani et al., 2014). Koytchev (1999) desenvolveu um ensaio prospectivo, duplamente cego, de dois braços em 66 voluntários durante 5 dias. Em estudo encontrava-se um bálsamo a 1% de extracto de folhas de *M. officinalis*, contra um placebo. Foi realizada uma avaliação combinada de vários sintomas como dor, tamanho da área afectada e número de vesículas ao fim de 2 dias. Esta combinação de sintomas foi definida como objectivo primário, existindo uma diferença significativa entre o bálsamo teste e placebo ($p=0,042$, t-test). Adicionalmente, como objectivo secundário, avaliou-se uma combinação dos sintomas herpéticos ao fim de 5 dias. Os resultados não atingiram uma significância estatística comparando com placebo, ($p=0,16$, t-test). Diminuição do tempo de cura, prevenção da evolução da infecção e o rápido efeito nos típicos sintomas como prurido, edema, eritema, rubor e dor podem ser obtidos através do uso do bálsamo de *M. officinalis*, principalmente nos dois primeiros dias de infecção.

7) CANDIDÍASE

Dependendo da população estudada, a existência de *Candida albicans* na cavidade oral representa entre 40 a 60% dos microorganismos comensais existentes nesta (Williams et al., 2013). *C. albicans* é um fungo comensal do organismo humano (faz parte da sua microflora) porém, existe uma linha tênue entre o comensalismo e a patogenicidade. Em indivíduos imunodeprimidos, a *C. albicans* (um fungo oportunista patogénico) é responsável por infecções na mucosa oral ou vaginal. Existem inúmeros factores que contribuem para o aparecimento desta infecção como o uso de próteses dentárias, a utilização de antibióticos de largo espectro, alterações hormonais, dieta pobre e imunossupressão, como é o caso de indivíduos infectados com o vírus HIV. A *C. albicans* é particularmente adepta da formação de biofilmes, estes possuem substâncias extracelulares poliméricas que permitem a persistência do microorganismo na mucosa oral (Williams et al., 2013). Para além da formação dos biofilmes, a *C. albicans* possui ainda capacidade para co-agregar com bactérias orais (Endo et al., 2012). Os principais sintomas da candidíase oral são dor, sensação de calor, paladar alterado e dificuldade a engolir tanto líquidos como sólidos (Wright et al., 2009). Como tratamento de primeira linha da candidíase encontra-se o Mycostatin® cujo princípio activo é a nistatina, possui actividade fungistática e fungicida (INFARMED, 2009) Também o Daktarin® (miconazol) se encontra amplamente utilizado na candidíase (INFARMED, 2009).

7.1) Ensaios clínicos com produtos fitoterápicos

7.1.1) *Citrus limon* (L.) Burm.f. e *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf.

Wright (2009) desenvolveu um estudo randomizado, controlado, em doentes com HIV que, devido à imunossupressão, frequentemente desenvolvem candidíase. O estudo foi realizado em 90 doentes durante 11 dias. Como objecto de estudo utilizou-se sumo de *C. limon* e uma infusão de *C. citratus* (capim-limão) contra uma solução de violeta de genciana a 0,5%, sendo esta usada como primeira linha para tratar candidíase na África do Sul, onde diariamente são infectadas 1500 pessoas com o vírus HIV. Tanto o sumo de limão, como a infusão de capim-limão, demonstraram resultados estatisticamente significativos quando comparados com a solução violeta de genciana ($p < 0,02$ e $p < 0,05$). Além disso, a compliance com o genciana de violeta é baixa, a solução provoca descoloração podendo ocorrer discriminação. Finalmente, a infusão de *C. citratus* mostrou-se eficaz e desenvolveu menos efeitos

secundários, sendo uma boa alternativa do tratamento da candidíase em locais onde a relação custo-eficácia é imperativa.

7.1.2) *Punica granatum*

O mecanismo de acção da *Punica granatum* contra a *Candida albicans* ainda é desconhecido, apesar disso, autores sugerem que os taninos possuem capacidade de atravessar a parede celular, composta por inúmeros polissacarídeos e proteínas e ligar-se à sua superfície (Casaroto *et al.*, 2010). Vasconcelos *et al* (2003) desenvolveu um estudo randomizado, duplamente cego, controlado em, 60 voluntários durante 15 dias. O objectivo do estudo consistia em avaliar a eficácia do uso de um gel com extracto de casca de *P. granatum* contra candidíase associada a estomatite protética, uma patologia de etiologia multifactorial que afecta um grande número de indivíduos com próteses totais ou parciais. A causa mais comum de estomatite protética encontra-se associada a uma fraca higiene e consequentemente infecção por *C. albicans*. O grupo controlo utilizou Daktarin® gel. A resposta clínica ao tratamento foi superior no grupo controlo com uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$, Mann-Whitney). Porém, não foi detectada uma diferença entre os grupos em indivíduos com fraca higiene oral. ($p > 0,01$, Mann-Whitney).

7.1.3) Própolis

O mecanismo antifúngico da própolis ainda não se encontra totalmente esclarecido, todavia, acredita-se que os seus constituintes, principalmente flavonóides e ácido cinâmico, possuem actividades antimicrobianas. A própolis provoca uma inibição da divisão celular do fungo, sugerindo uma inibição da replicação do DNA. No entanto, outros estudos indicam que a famosa resina pode causar alterações na parede celular, aumentando consequentemente o volume da célula, culminando na ruptura desta (Santos *et al.*, 2008). Santos *et al.* (2005) desenvolveu um estudo em 20 voluntários durante 7 dias. Os intervenientes do estudo foram diagnosticados com candidíase e todos utilizavam próteses totais ou parciais. O autor pretendia determinar a eficácia de um extracto etanólico de própolis verde do Brasil a 20% contra o controlo positivo, Mycostatin® (nistatina). Ao fim de 7 dias, comparando o grupo controlo versus grupo em estudo, ocorreu uma remissão total das lesões em 66,7% dos sujeitos vs. 58,8%, respectivamente. O mesmo autor desenvolveu um outro estudo em 30 voluntários durante uma semana. Em estudo encontrava-se um gel preparado a partir de uma solução etanólica de própolis brasileiro. O controlo positivo consistia no gel Daktarin®. Após uma semana observou-se uma total remissão do edema do palato e eritema em ambos

os grupos (Santos *et al.*, 2008). Recentemente, Capistrano (2013) desenvolveu um estudo randomizado, duplamente cego, com três braços. Avaliou-se a eficácia de um gel de miconazol a 2%, de um gel de própolis verde brasileiro a 2,5% e de um elixir de própolis a 24%, em 45 voluntários, durante duas semanas. Ocorreu uma redução significativa ou uma remissão completa da candidíase associada a estomatite protética ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis's) e uma diminuição significativa de colónias da *C. albicans* nos 3 grupos ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis's). Não se detectou uma diferença na eficácia entre os três grupos ($p > 0,05$, Kruskal-Wallis's).

7.1.4) *Melaleuca alternifolia*

O principal composto do óleo essencial da *Melaleuca alternifolia* é o terpineno-4-ol, responsável pelas suas actividades antibacterianas e antifúngicas. O seu mecanismo de acção contra a *Candida albicans* baseia-se na alteração das funções e características da membrana do fungo (Sharma *et al.*, 2014). Catalán (2008) desenvolveu um estudo randomizado, controlado *in vivo* no qual se encontravam 180 voluntários com candidíase associada a estomatite protética. A avaliação dos intervenientes foi realizada em 4 sessões durante 12 dias. Tanto no controlo positivo, solução de Nistatina a 40%, como no grupo em estudo, óleo essencial de *M. alternifolia* a 20%, ambos com Coe-Comfort (condicionador de tecido), demonstraram resultados satisfatórios sem diferenças significativas entre os 2 grupos ($p < 0,403$, Friedman's). Os condicionadores de tecido não possuem actividade antifúngica, no entanto, usados concomitantemente com o óleo essencial de *M. alternifolia*, possuem uma maior eficácia, impedindo a adesão e crescimento de *C. albicans*.

7.1.5) *Ricinus communis* L.

O óleo das sementes de *Ricinus communis* é rico em ácidos gordos insaturados, maioritariamente ácido ricinoleico (WHO, 1999). Através da saponificação do ácido ricinoleico obtém-se ricinoleato de sódio. Estima-se que este composto exerça acção sobre a quitina (o principal composto da parede celular da *C. albicans*) (Pinelli *et al.*, 2013). De modo a validar o uso desta *in vivo*, Pinelli (2013) desenvolveu um estudo randomizado pretendendo assim avaliar a eficácia de elixir de *R. communis* (Perioquil®), cujo princípio activo é ricinoleato de sódio) contra uma solução de Nistatina e Daktarin® gel, no tratamento de candidíase associada a estomatite protética. Em estudo encontravam-se 30 idosos sujeitos a uma avaliação ao fim de 15 e 30 dias de tratamento. Parâmetros como a quantificação do fungo *C. albicans* e avaliação clínica foram observados. Relativamente a este

último aspecto, identificou-se uma melhoria clínica nos grupos *R. communis* e Daktarin® ($p=0,011$ e $p=0,018$ respectivamente, Wilcoxon), porém, em nenhum dos sujeitos em estudo se verificou uma redução estatisticamente significativa no número de CFU.

8) ESTOMATITE AFTOSA

A estomatite aftosa ou afta é uma das lesões orais mais comuns na mucosa oral afectando 20% da população (Ujević *et al.*, 2013). Caracteriza-se pela presença de úlceras inflamadas que causam desconforto, dor e por vezes dificuldade a falar e a engolir. Assim, o principal objectivo da terapia é o alívio da dor, redução da duração das úlceras e a restauração da normal função oral. Secundariamente, pretende-se diminuir a frequência e severidade das recorrências. A sua etiologia ainda não se encontra totalmente compreendida, no entanto é uma condição multifactorial. Factores como predisposição genética, deficiência em vitaminas (vitamina B12 e ácido fólico) e minerais (ferro), alergias a alimentos, medicação, alterações hormonais, stress, ansiedade, trauma físico da mucosa e doenças imunológicas são alguns dos responsáveis pelo aparecimento desta condição. Os corticóides tópicos, anti-inflamatórios e antibióticos são a terapia mais comum em casos de estomatite aftosa, (Chavan *et al.*, 2012).

8.1) Ensaios clínicos com produtos fitoterápicos

8.1.1) *Citrus limon*

O limão, *Citrus limon* é usado no tratamento das aftas. Shemer (2008) desenvolveu um estudo randomizado em 48 voluntários. O tempo do estudo dependeu da eficácia do produto em estudo, ou seja, seria o tempo até os pacientes deixarem de sentir dor. Foi utilizado um penso mucoadesivo impregnado em óleo essencial de limão e sais de magnésio contra um controlo positivo que utilizou uma solução de 20% de benzocaína. Demonstrou-se que o óleo essencial de *C. limon* possui actividade antibacteriana, ao contrário dos sais de magnésio. Porém, a associação destes actua sinergisticamente, diminuindo drasticamente o crescimento bacteriano. Além disso, esta combinação diminui os valores de TNF- α e da migração de leucócitos, enquanto mantém estáveis os níveis da IL-10, conhecida pela sua acção anti-inflamatória. O penso mucoadesivo demonstrou ser mais rápido a aliviar a dor (24h) quando comparado com a solução controlo (120h).

8.1.2) *Aloe vera*

Aloe vera é uma planta tropical com propriedades anti-inflamatórias e imunoestimulantes. Acemano (mucopolisacarídeo) demonstrou propriedades imunomodulatórias podendo

contribuir na cura da afta. Finalmente, as suas propriedades antioxidantes juntamente com os seus efeitos na produção de PG E2 e IL-8 são outros mecanismos sugeridos nos seus efeitos curativos (Hamman, 2008). Babaee (2012) realizou um estudo randomizado e controlado por placebo. Foi desenvolvido um gel a 2% de mucilagem das folhas de *A. vera* de aplicação tópica na cavidade oral. Durante 2 semanas, 40 voluntários utilizaram o gel em estudo ou, o gel controlo (gel com 2% de solução salina). Parâmetros como o tempo de cura, nível de dor e o halo de inflamação formado foram avaliados. Todos os pontos avaliados mostraram-se significativamente inferiores comparando com o placebo ($p \leq 0,05$).

8.1.3) *Myrtus communis* L.

Acredita-se que o extracto aquoso de *Myrtus communis* (Murta comum) possui acção anti-inflamatória através da inibição directa da ciclooxigenase -1 e lipoxigenase-5. Contrariamente a esta teoria, existem evidências que mostram uma inibição da conversão das prostaglandinas H_2 em PGE_2 sem uma inibição significativa das enzimas ciclooxigenases. (Alipour *et al.*, 2014). Babaee (2010) pretendeu demonstrar a eficácia *M. communis*, através de um estudo randomizado, duplamente cego, controlado, no qual participaram 45 voluntários durante 6 dias. Como objecto de estudo utilizou-se uma pasta de *M. communis* a 5% com extracto aquoso obtido através do pó de folhas previamente secas contra um placebo, uma pasta similar ao teste, excepto no princípio activo. Foram avaliados 5 parâmetros como o tamanho da afta ($p < 0,001$, Wilcoxon), nível de dor ($p < 0,05$), nível de eritema e exsudação ($p < 0,001$), impacto na saúde oral ($p < 0,001$) e avaliação do tratamento por parte do doente ($p < 0,05$). Como foi possível observar, todos os parâmetros obtiveram resultados com diferenças estatisticamente significativas comparando com o placebo revelando assim a possível eficácia de *M. communis* no tratamento da estomatite aftosa.

8.1.4) Própolis

Esta resina, para além das actividades antimicrobianas referidas acima, possui também propriedades antioxidantes e imunomoduladoras graças aos seus flavonóides. Durante o mínimo de 6 meses realizou-se um estudo piloto randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, em 19 voluntários. Este estudo consistia na toma de uma cápsula diária de 500 mg própolis contra uma cápsula de placebo. A frequência do aparecimento de aftas diminuiu em 60% no grupo teste, comparando com 11% do grupo placebo. Adicionalmente, também a melhoria da qualidade de vida foi reportada. Estes resultados

demonstram o efeito preventivo da própolis no reaparecimento das aftas (Samet *et al.*, 2007).

8.1.5) *Punica granatum*

Ghalayani (2013) desenvolveu um estudo randomizado, com dupla-ocultação e controlado por placebo em 40 voluntários durante 7 dias. Em estudo encontrava-se um gel obtido a partir de um extracto etanólico das folhas de *P. granatum*, contra um placebo. Avaliaram-se parâmetros como, tempo até eliminação da dor (3,4 vs. 5,9 dias), tempo até cura completa (5,3 dias vs. 8,6 dias) e finalmente, foi realizada uma avaliação do nível de dor através de uma escala analógica, revelando-se esta inferior no grupo em estudo ($p < 0,001$, t-test).

Também a eficácia de extractos alcoólicos e aquosos das flores de três espécies de *P. granatum* (*var. pleniflora*, *var. sweet Alak* e *var. Saveh Black*) a uma concentração de 10% foi testada por Gavanji (2014). As suas flores são ricas em fenóis, compostos responsáveis pela sua actividade antioxidante. Existe uma correlação entre a quantidade de fenóis e a actividade referida. O extracto alcoólico de *P. granatum var. pleniflora* possui uma superior actividade antioxidante comparando com os restantes mencionados acima ($87,4\% \pm 2,8$; $57,1\% \pm 6,3$; $27,9\% \pm 0,2$). Acredita-se que a sua acção antioxidante neutraliza os radicais livres de oxigénio que desempenham um importante papel em processos inflamatórios e de formações das aftas. Paralelamente, desenvolveu-se um ensaio onde participaram 210 intervenientes durante 10 dias. Avaliou-se o nível de dor e a satisfação dos participantes após o uso dos extractos referidos. Todos os extractos diminuíram o tempo de tratamento, culminando na satisfação dos participantes no estudo. O extracto aquoso de *var. peniflora* obteve os melhores resultados, graças a curto espaço de tempo até recuperação total (2 dias) contrastando com o placebo (9 dias).

9) CONCLUSÕES

Como foi possível verificar, afecções buco-dentárias como halitose, cáries, gengivite, herpes, candidíase e estomatite aftosa afectam um grande número de indivíduos. Apesar de serem consideradas afecções leves, podem ser responsáveis pela diminuição da qualidade de vida das pessoas afectadas, podendo mesmo ser responsáveis por discriminação social. A maioria dos tratamentos de primeira linha para as referidas afecções baseia-se em agentes antimicrobianos, como agentes bactericidas, antifúngicos e antivirais. Como consequência do uso desmesurado destes agentes, cada vez mais são reportados casos de resistências dos microorganismos à terapêutica até então utilizada. Sendo assim, torna-se necessário investigar novas formas de tratamento. A fitoterapia pode ser uma resposta a esta questão.

A partir da revisão bibliográfica apercebemo-nos da dificuldade em encontrar ensaios clínicos que evidenciassem a eficácia das plantas utilizadas nas afecções em questão. Dos ensaios clínicos consultados, verificamos que a grande maioria apresentam limitações conceptuais, como a inexistência de randomização, ocultação, dimensão temporal, grupo controlo e referência às partes da planta utilizadas no estudo.

Verificamos ainda que todas as plantas apresentadas evidenciam alguma eficácia no tratamento das referidas afecções, porém, a *Punica granatum* e a própolis foram os produtos fitoterápicos mais referenciados, ou seja, mais estudados, evidenciando assim mais informação relativa à sua eficácia e segurança. A *Punica granatum* foi estudada no tratamento de várias afecções como a gengivite, candidíase e estomatite aftosa. A sua acção nestas afecções pode ser explicada pelas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes dos seus compostos. No entanto, a *P. granatum* não apresentou eficácia contra o fungo *C. albicans*, responsável pela candidíase. Importa ainda referir que, apesar de tratar-se de um estudo randomizado, no grupo controlo encontravam-se 3 vezes mais indivíduos com boa higiene oral, comparando com o grupo em estudo. Para além disso, a autora considerou antiético a realização de um estudo relativo à higiene oral sem referir orientações de escovagem e lavagem das dentaduras, factor que pode também ter influenciado os resultados (Vasconcelos *et al.*, 2003). Também a própolis se encontra referenciada no tratamento de inúmeras afecções como a gengivite, herpes labial, candidíase e estomatite aftosa, demonstrando assim possuir actividades antibacterianas, antivirais, antifúngicas, e anti-inflamatórias. Segundo Dodwad (2011) a própolis não é tão eficaz como a clorhexidina na redução da placa bacteriana, porém pode ser marginalmente mais eficaz na redução da

inflamação gengival. Apesar de representarem os produtos fitoterápicos com mais estudos, alguns deles apresentam deficiências metodológicas susceptíveis de colocar em causa a sua qualidade. Porém, estes produtos são também dos mais usados tradicionalmente no tratamento das afecções buco-dentárias, não tendo sido reportados problemas de segurança associados ao seu uso.

Relativamente à *Aloe vera*, apesar de não existir um número tão elevado de referências bibliográficas do seu uso na odontologia, foram desenvolvidos estudos com algum rigor metodológico e conceptual, num horizonte temporal considerável e amostras significativas (Ajmera *et al.*, 2013), (Karim *et al.*, 2014). O uso da planta *Aloe vera* demonstrou resultados semelhantes ao controlo positivo, clorhexidina, apresentando eficácia no tratamento da gengivite. Também a *Lavandula angustifolia* apresentou, não resultados semelhantes, mas melhores que o controlo positivo (aciclovir) num estudo randomizado, com dupla ocultação, controlado por placebo no tratamento do herpes labial (Altaei, 2012).

Importante será referir que nas plantas referenciadas, não foram encontrados compostos que possam originar toxicidade ou que comprometam a segurança desses produtos. Os únicos efeitos indesejados reportados recaem no *Allium sativum* como a halitose e náuseas. Por isso, torna-se importante desenvolver novos estudos no sentido de contornar o problema referido. Para além de se obter eficácia com um tratamento, pretende-se também obter segurança, isto é, ausência de efeitos adversos.

Em Portugal comercializam-se alguns produtos cuja composição abrange constituintes das plantas estudadas, como o Propol2[®] (Própolis), o Salvigol[®] (*Salvia officinalis*), ambos indicados para o alívio de sintomas irritativos, estados inflamatórios e prevenção de infecções da orofarínge. Também o elixir Listerine[®] (com timol, mentol e eucaliptol) é utilizado em casos de halitose, gengivite e placa bacteriana. Por fim, a pasta de dentes Parodontax[®] (tintura de *Matricaria recutita*, *Mentha piperita*, *Salvia officinalis*, *Echinacea angustifolia*, *Commiphora myrrha* e *Krameria triandra*) é utilizada em casos de gengivite. Todos os produtos referenciados encontram-se registados como suplementos alimentares ou dispositivos médicos, não tendo sido encontrados medicamentos à base das referidas plantas.

Finalmente, podemos referir que as plantas referenciadas ao longo do trabalho apresentam potencial interesse terapêutico no tratamento das referidas afecções buco-dentárias. Apesar da obtenção de resultados satisfatórios na maioria dos estudos efectuados, pensamos ser

premente a realização de ensaios clínicos com maior rigor conceptual e metodológico, de modo a permitir evidência científica acerca da eficácia e segurança das plantas apresentadas no tratamento das afecções referidas. No entanto, face aos resultados obtidos e como profissional de saúde, será possível promover e aconselhar com segurança a utilização de própolis na prevenção da estomatite aftosa, tratamento da gengivite, herpes labial e candidíase, a *Punica granatum*, no tratamento da gengivite e estomatite aftosa, *Aloe vera* no tratamento da gengivite e *Lavandula angustifolia* no tratamento do herpes labial, proporcionando aos utentes, melhor qualidade de vida, ganhos em saúde e a racionalização do uso de agentes antimicrobianos.

10) Bibliografia

AHUJA, S. [et.al] (2011) - A comparative evaluation of efficacy of Punica granatum and chlorhexidine on plaque and gingivitis. "Journal of the International Clinical Dental Research Organization". 3:1 (2011) 29.

AJMERA, N. [et.al] (2013) - Aloe vera: It's effect on gingivitis. "Journal of Indian Society of Periodontology" 17:4 (2013) 435-8.

ALIPOUR, G. [et.al] (2014) - Review of Pharmacological Effects of Myrtus communis L. and its Active Constituents. "Phytotherapy research". (2014) 1-12.

ALTAEI, T. [et.al] (2012) - Topical treatment of herpes simplex lesion by lavender cream. "Journal Baghda College Dentistry". 24:1 (2012) 70-76.

AL-TIMIMI, E. (2012) - Effect of thymus vulgaris extract on streptococci and mutans streptococci , in comparison to chlorhexidine gluconate (in vivo study). " J. Bagh. College Dentistry" 24:3 (2012) 116-121.

AMEH, S. J. [et.al] (2010) - Current phytotherapy - A perspective on the science and regulation of herbal medicine. "Journal of Medicinal Plants Research". 4:2 (2010) 72-81.

ASTANI, A. [et.al] (2014) - Attachment and Penetration of Acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus are Inhibited by Melissa officinalis Extract."Phytotherapy research". (2014) 1-6.

AWADALLA, H. [et.al] (2011a) - A pilot study of the role of green tea use on oral health. "International journal of dental hygiene". 9:2 (2011) 110-6.

AWADALLA, H. [et.al] (2011b) - Evaluation of the effect of green tea on dental caries and composite restorations. "TAF Preventive Medicine Bulletin". 10:3 (2011) 269-274.

BABAE, N. [et.al] (2010)- The efficacy of a paste containing Myrtus communis (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. "Clinical oral investigations". 14:1 (2010) 65-70.

BABAE, N. [et.al] (2012)- Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. "Dental research journal". 9:4 (2012) 381-5.

BATISTA, [et.al] (2014) - Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. "Complementary therapies in clinical practice". 20:1 (2014) 93-8.

BODET, C. [et.al] (2008) - Potential oral health benefits of cranberry. "Critical reviews in food science and nutrition". 48:7 (2008) 672-80.

BOLLEN, C. [et.al] (2012) - Halitosis: the multidisciplinary approach. "International journal of oral science". 4:2 (2012) 55-63.

BOTELHO, M. [et.al] (2009) - Comparative Effect of an Essential Oil Mouthrinse on Plaque , Gingivitis and Salivary Streptococcus mutans Levels: A Double Blind Randomized Study. "Phytotherapy Research" 1219 (2009) 1214-1219.

BRADSHAW, D. [et.al] (2013)- Diet and the microbial aetiology of dental caries: new paradigms. "International dental journal". 2 (2013) 64-72.

CAPISTRANO, M. [et.al] (2013) - Brazilian green propolis compared to miconazole gel in the treatment of Candida-associated denture stomatitis. "Evidence-based complementary and alternative medicine ". (2013) 1-6.

CARSON, C. [et.al] (2006) - Melaleuca alternifolia (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. "Clinical Microbiology Reviews". 19:1 (2006) 50-62.

CARVALHO, M.G. [et.al] (2013) - Schinus terebinthifolius Raddi: chemical composition, biological properties and toxicity "Revista Brasileira de Plantas medicinais". 15:1 158-169.

CASAROTO, A. [et.al] (2010) - Phytomedicines for Candida-associated denture stomatitis. "Fitoterapia". 81:5 (2010) 323-8.

CATALÁN, A. [et.al] (2007) - In vitro and in vivo activity of Melaleuca alternifolia mixed with tissue conditioner on Candida albicans. "Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics". 105:3 (2008) 327-32.

CHAVAN, M. [et.al] (2012) - Recurrent aphthous stomatitis: a review. "Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology". 41:8 (2012) 577-83.

DADAMIO, J. [et.al] (2013)- Efficacy of different mouthrinse formulations in reducing oral malodour: A randomized clinical trial. "Journal of Clinical Periodontology". 40:5 (2013) 505-513.

DIRECTIVA - 2001/83/CE - Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. "Jornal Oficial das Comunidades Europeias". 200 67-128.

DIRECTIVA - 2004/24/CE - Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004. "Jornal Oficial da união Europeia". 2004 85-90.

DODWAD, V. [et.al] (2011) - Propolis mouthwash: A new beginning. "Journal of Indian Society of Periodontology". 15:2 (2011) 121-5.

EMEA - Assessment report of Melaleuca alternifolia, 2013.

ENDO, E. [et.al] (2012) - Activity of spray-dried microparticles containing pomegranate peel extract against Candida albicans. "Molecules". 17:9 (2012) 10094-107.

FERRAZZANO, G. F. [et.al] (2011)- Antimicrobial properties of green tea extract against cariogenic microflora: an in vivo study. "Journal of medicinal food". 14:9 (2011) 907-11.

GAVANJI, S. [et.al] (2014) - The effect of extract of Punica granatum var. pleniflora for treatment of minor recurrent aphthous stomatitis. "Integrative Medicine Research". 3:2 (2014) 83-90.

GHALAYANI, P. [et.al] (2013) - The efficacy of Punica granatum extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. "Journal of Research in Pharmacy Practice". (2013) 88-92.

GROPPO, F. [et.al] (2002)- Antimicrobial activity of garlic, tea tree oil, and chlorhexidine against oral microorganisms. "International dental journal". 52:6 (2002) 433-7.

GROPPO, F. [et.al] (2007)- Antimicrobial activity of garlic against oral streptococci. "International journal of dental hygiene". 5:2 (2007) 109-15.

HAMMAN, J. H. (2008) - Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. "Molecules". 13:8 (2008) 1599-1616.

HOLCOVÁ, S. [et.al] (2011) - Efficacy and tolerability of propolis special extract gh 2002 as a lip balm against herpes labialis: a randomized, double-blind three-arm dose finding study. "Health". 03:01 (2011) 49-55.

HUR, M. [et.al] (2007) - Reduction of Mouth Malodour and Volatile Sulphur Compounds in Intensive Care Patients using an Essential Oil Mouthwash. "Phytotherapy Research". 643 (2007) 641-643.

IHA, K. [et.al] (2013)- Effect of mouth cleaning with hinokitiol-containing gel on oral malodor: a randomized, open-label pilot study. "Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology" 116:4 (2013) 433-9.

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Tantum[®], 2006.

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Zovirax[®], 2013.

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Mycostatin[®], 2009.

INFARMED - Resumo das Características do Medicamento - Daktarin[®], 2009.

KAMATOU, G. [et.al] (2013) - Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. "Phytochemistry". 96 (2013) 15-25.

KARIM, B. [et.al] (2014) - Effect of Aloe vera mouthwash on periodontal health: triple blind randomized control trial. "Oral health and dental management". 13:1 (2014) 14-9.

KISTLER, J. [et.al] (2013) - Bacterial community development in experimental gingivitis. "PloS one". 8:8 (2013) 2-13.

KOYTCHEV, R. [et.al] (1999) - Balm mint extract (Lo-701) for topical treatment of recurring herpes labialis. "Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology". 6:4 (1999) 225-30.

LINS, R. [et.al] (2013) - Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e Camomila (*Matricaria recutita* L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite "Revista Brasileira de Plantas medicinais" 15:1 (2013) 112-120.

LODHIA, P. [et.al] (2008) - Effect of green tea on volatile sulfur compounds in mouth air. "Journal of nutritional science and vitaminology". 54:1 (2008) 89-94.

LUCENA, R. [et.al] (2009) - Estudo clínico comparativo do efeito anti-inflamatório da *Matricaria recutita* e da clorexidina em pacientes com gengivite crônica. "Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde" 11:3 (2009) 31-36.

MARSH, P. D. (2004) - Dental plaque as a microbial biofilm. "Caries research". 38:3 (2004) 204-11.

MOHAMMADI, Z [et.al] (2014) - Antimicrobial efficacy of chlorhexidine as a root canal irrigant : a literature review. "Journal of Oral Science". 56:2 (2014) 99-103.

MORAIS, S. [et.al] (2012) - Chemical Constituents of Essential Oil from *Lippia sidoides* Cham. (Verbenaceae) Leaves Cultivated in Hidrolândia, Goiás, Brazil. "International journal of analytical chemistry". (2012) 1-4.

MUKHERJEE, M. [et.al] (2014) - Exploring the role of cranberry polyphenols in periodontitis: A brief review. "Journal of Indian Society of Periodontology". 18:2 (2014) 136-9.

OLIVEIRA, S. [et.al] (2008) - Effect of a dentifrice containing aloe vera on plaque and gingivitis control a double-blind clinical study in humans "J. Appl. Oral Sci.". 16:4 (2008) 293-296.

OMS - Alma-Ata: Cuidados primários de saúde. Geneva, 1978.

PASQUA, R. DI [et.al] (2006) - Changes in membrane fatty acids composition of microbial cells induced by addition of thymol, carvacrol, limonene, cinnamaldehyde, and eugenol in the growing media." Journal of agricultural and food chemistry". 54:7 (2006) 2745-9.

PEREIRA, E. [et.al] (2011) - Clinical Evidence of the Efficacy of a Mouthwash Containing Propolis for the Control of Plaque and Gingivitis: A Phase II Study. "Evidence-based complementary and alternative medicine". (2011) 1-7.

PEREIRA, S. [et al] (2013) - Clinical effect of a gel containing *Lippia sidoides* on plaque and gingivitis control. "European journal of dentistry". 7:1 (2013) 28-34.

PICA, F. [et.al] (2012) - Public Awareness and Knowledge of Herpes Labialis. " Journal of Medical Virology" 137 (2012) 132-137.

PINELLI, L. [et.al] (2013)- *Ricinus communis* treatment of denture stomatitis in institutionalised elderly. "Journal of oral rehabilitation". 40:5 (2013) 375-80.

PORTUGAL. Direcção-Geral da Saúde - Plano Nacional de Saúde 2011-2016, 2011.

- RODRIGUES, I. [et.al] (2009) - Antiplaque and antigingivitis effect of *Lippia Sidoides*: a double-blind clinical study in humans." *Journal of applied oral science*". 17:5 (2009) 404-7.
- SALLER, R. [et.al] (2001)- Combined herbal preparation for topical treatment of Herpes labialis. "Research in complementary and natural classical medicine". 8:6 (2001) 373-82.
- SAMET, N. [et.al] (2007)- The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. "Clinical oral investigations". 11:2 (2007) 143-7.
- SANTOS, V. R. [et.al] (2005) - Oral candidiasis treatment with Brazilian ethanol propolis extract. "Phytotherapy research". 19:7 (2005) 652-4.
- SANTOS, V. R. [et.al] (2008) - Efficacy of Brazilian Propolis Gel for the Management of Denture Stomatitis : a Pilot Study. "Phytotherapy Research" 22 (2008) 1544-1547.
- SHARMA, S. [et.al] (2014) - Comparative Evaluation of Antifungal Activity of Melaleuca Oil and Fluconazole when Incorporated in Tissue Conditioner: An In Vitro Study. "Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists". (2014) 1-7.
- SHEMER, A. [et.al] (2008) - Efficacy of a mucoadhesive patch compared with an oral solution for treatment of aphthous stomatitis. "Drugs in R&D". 9:1 (2008) 29-35.
- SINGH, I. [et.al] (2012)- Current status of dental plaque. "International Journal of Pharma and Bio Sciences". 3:3 (2012) 669-681.
- SMIDLING, D. [et.al] (2008) - Evaluation of antiviral activity of fractionated extracts of sage *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae). "Archives of Biological Sciences". 60:3 (2008) 421-429.
- SOMU, C. [et.al] (2012) - Efficacy of a herbal extract gel in the treatment of gingivitis: A clinical study. "Journal of Ayurveda and integrative medicine". 3:2 (2012) 85-90.
- SYDISKIS, J. [et.al] (1991)- Inactivation of Enveloped Viruses by Anthraquinones Extracted from Plants. "Antimicrobial Agents and Chemotherapy," 35:12 (1991) 2463-2466.
- UJEVIĆ, A. [et.al] (2013) - Aphthous ulcers as a multifactorial problem. "Acta clinica Croatica". 52:2 (2013) 213-21.
- VASCONCELOS, D. [et.al] (2003) - Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. "Blackwell Publishing Ltd" 46 (2003) 192-196.
- VEERESHA, K. [et-al] (2011) - Halitosis: A frequently ignored social condition. "Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry" . 11:1 (2011) 9-13.
- WEISS, E. [et.al] (2004) - A high molecular mass cranberry constituent reduces mutans streptococci level in saliva and inhibits in vitro adhesion to hydroxyapatite. "FEMS microbiology letters". 232:1 (2004) 89-92.
- WHO monographs on selected medicinal plants - *Allium sativum* I (1999) 16-32.
- WHO monographs on selected medicinal plants - *Thymus vulgaris* I (1999) 259-266.

WHO monographs on selected medicinal plants - *Punica granatum* IV (1999) 108-116.

WHO monographs on selected medicinal plants - *Matricaria recutita* I (1999) 86-94.

WILLIAMS, D. [et.al] (2013) - Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. "Journal of oral microbiology" 5 (2013) 1-8.

WRIGHT, S. [et.al] (2009)- Treatment of oral thrush in HIV/AIDS patients with lemon juice and lemon grass (*Cymbopogon citratus*) and gentian violet. "Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology".16:2-3 (2009) 118-24.