DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE CLÍNICA DE ENXAGUATÓRIO BUCAL COM LIPPIA SIDOIDES CONTRA A GENGIVITE E O BIOFILME ORAL

Ana Betriz Lima Cavalcante[1]
Said Gonçalves Da Cruz Fonseca[2]
Priscila Da Silva Freitas[3]
Ana Caroline Rocha De Melo Leite[4]
Daniel Freire De Sousa[5]

RESUMO

O uso de agentes químicos como enxaguatórios bucais pode ser uma forma de tratar a gengivite. Despontam como componentes de enxaguatórios as plantas medicinais, por terem atividades relacionadas a controle microbiológico e atividade anti-inflamatória. Uma dessas plantas é a Lippia sidoides (Alecrim-pimenta). Assim, o objetivou-se desenvolver e avaliar clinicamente a efetividade de enxaguatório bucal com óleo essencial de Alecrim pimenta 1% (v/v) na redução do biofilme dental e do sangramento gengival gengivite induzida por placa em adultos, comparando com o efeito da Clorexidina 0,12%. Para isso, foi desenvolvido um enxaguatório bucal que contém 1% de óleo essencial de L. sidoides, no qual foi testado em um estudo longitudinal, prospectivo (ensaio clínico), duplo cego, utilizando-se a Clorexidina 0,12% como controle. O estudo será realizado na Unidade Básica de Saúde (UBS) Carqueja - Capistrano-CE, com 30 indivíduos para cada grupo experimental. Para tal, um único examinador inspecionou a cavidade oral de adultos e utilizou-se de índices padronizados e amplamente aceitos pela comunidade científica. Este estudo foi submetido à apreciação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNILAB e foi aprovado sob CAAE 67653917.7.0000.5576. Com a pesquisa, buscou-se propiciar a complementação da formação acadêmica de alunos de graduação da UNILAB, desenvolvendo a habilidade para formar futuros profissionais que possam atuar em atividades de pesquisa clínica. Além disso, o desenvolvimento do enxaguatório com produtos naturais para diminuir os custos para tratamentos como o da gengivite e de outras morbidades da cavidade oral.

Palavras-chave: Biofilme Gengivite Lippia sidoides .

UNILAB, ICS, Discente, beahta@hotmail.com[1]
UFC, Departamento de Farmácia, Docente, said@ufc.br[2]
UNILAB, ICS, Discente, pet.freittas@gmail.com[3]
UNILAB, ICS, Docente, acarolmelo@unilab.edu.br[4]
UNILAB, ICS, Docente, daniel@unilab.edu.br[5]

ISSN: 2447-6161

INTRODUÇÃO

O biofilme dental é o principal fator etiológico da cárie e das doenças periodontais. Dessa forma, o sucesso da prevenção e da terapia destas doenças está diretamente relacionado ao controle do biofilme supragengival, realizado por meio de sua remoção mecânica durante a escovação dentária e uso do fio dental. Entretanto, uma grande parcela dos indivíduos falha no controle mecânico do biofilme, visto as variadas prevalências de doenças periodontais no Brasil. Dessa forma, o uso complementar de agentes químicos contidos em enxaguatórios bucais pode ser uma forma de amenizar estas deficiências mecânicas. A Clorexidina é a substância que apresentou os melhores resultados terapêuticos como agente químico na redução da placa bacteriana e na prevenção e tratamento da gengivite. Entretanto, alguns efeitos colaterais como pigmentação extrínseca nos dentes, restaurações e dorso da língua, descamação da mucosa e sensibilidade, além de reações alérgicas e interferência na sensação gustativa têm sido relatadas (PERRY, 2011; HASS, 2007; ELEY, SOORY e MANSON, 2012). Atualmente, têm sido motivadas pesquisas científicas no paíscom a finalidade de se investigar as propriedades terapêuticas dos mais diferentes tipos de plantas, e estas têm se constituído cada vez mais como importante fonte de novos compostos biologicamente ativos para o tratamento de biofilmes, haja vista que o Brasil é detentor de umagrande biodiversidade, pois possui 25% da flora mundial, o que corresponde a mais de 100 mil espécies, das quais menos de 1% tiveram suas propriedades estudadas. Diante, então, da necessidade de incentivar a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico e inovação com base na biodiversidade brasileira, foi aprovada em 2006 a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no Brasil. Com base nessa política foi instituído o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos que teve com objetivo inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e outros serviços relacionados no Sistema Único de Saúde (SUS). Em complemento a esse programa, o Ministério da Saúde divulgou em 2009 a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) na qual estão listadas 71 espécies de plantas cuja a finalidade é orientar estudos e pesquisas que possam subsidiar a elaboração de fitoterápicos com segurança e eficácia para tratamento de doenças determinadas (BRASIL, 2006; BRASIL, 2008; BRASIL, 2009). Dentre as 71 espécies citadas na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS, estão duas espécies muito utilizadas pela medicina popular com destaque para suas ações anti-inflamatórias e antimicrobiana, respectivamente: a aroeira-do-sertão e o alecrim-pimenta. Vários tem sido realizados para avaliar as mais diferentes atividades dos derivados vegetais de *Lippia sidoides* (popularmente conhecido como Alecrim-pimenta) e foram relatadas atividades antibacteriana, antiedematogênica, anti-inflamatório, antioxidante e antiviral (CASTRO et al., 2011; ALBUQUERQUE et al., 2010; MOREIRA et al., 2011; MONTEIRO et al., 2007; BOTELHO et al., 2009a; BOTELHO et al., 2008; ALMEIDA et al., 2010; MENESES et al., 2009). Assim, as pesquisas a respeito de plantas medicinais e sua utilização crescente em programas preventivos e curativos tem estimulado o estudo dos extratos de plantas para o uso na odontologia como forma de controle químico do biofilme dental e de outras afecções bucais. Desse modo, as pesquisas que se propõem a buscar novos produtos com maior atividade terapêutica, menor toxicidade e melhor biocompatibilidade, além de menores custos sendo mais acessíveis à população (FRANCISCO, 2010; FONTENELLE et al., 2007). Os efeitos anti-inflamatório e antimicrobiano do alecrim-pimenta foram demonstrados em vários estudos experimentais in vitro e in vivo, mas em poucos estudos em seres humanos. Diante, então, dessa lacuna que há na literatura, das políticas públicas atuais voltadas para o estudo de plantas medicinais e considerando-se também a necessidade de se desenvolver terapias adjuvantes para o controle do biofilme oral, o presente estudo se propõe a avaliar os efeitos anti-inflamatório e antibacteriano de enxaguatórios bucais contendo óleo essencial de *L. sidoides* contra a gengivite marginal crônica em adultos, dadas as potencialidades terapêuticas do óleo essencial em questão. Assim, o objetivo do

ISSN: 2447-6161

presente estudo foi **d**esenvolver e avaliar clinicamente a efetividade de enxaguatório bucal contendo óleo essencial de *Lippia sidoides* (Alecrim-pimenta - 1% v/v) na redução do biofilme dental e do sangramento gengival na gengivite induzida por placa em adultos, comparando com o efeito da Clorexidina 0,12%.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo longitudinal, prospectivo do tipo ensaio clínico, duplo cego, utilizando-se a Clorexidina 0,12% como substância controle positivo e enxaguatório bucal com 1% de óleo essencial de Alecrim-pimenta. Para tal, um único examinador inspecionou a cavidade oral (tempos 0, de adultos por meio de uma técnica de observação direta e utilizou de índices padronizados e amplamente aceitos pela comunidade científica na realização dos registros. Os dados eram coletados em fichas clínicas específicas preenchidas no próprio consultório odontológico da UBS. Foi aplicado um questionário semiestruturado com objetivo de coletar dados do perfil socioeconômico, histórico de saúde e hábitos de higiene oral do usuário que foram avaliados, ainda o Índice de Sangramento Gengival (ISG) de Ainamo e Bay (1975) e o Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) como parâmetros para avaliação da saúde bucal dos pacientes. Triagem inicial: primeira etapa na primeira consulta o usuário foi examinado conforme a consulta de rotina realizada na UBS, o usuário que foi diagnosticado com gengivite crônica, era esclarecido sobre o estudo, e se aceitasse participar do mesmo, responderia ao questionário e passaria pelo exame clínico para aferição dos IHO-S e ISG. Os dados da triagem foram avaliados e o usuário selecionado foi avaliado no primeiro dia, com 10 dias de tratamento, com 21 dias de tratamento e 30 dias após o final do tratamento (51 dia após o início do primeiro atendimento). Os dados deste estudo foram registrados na forma de banco de dados no programa Microsoft Office Excel 2013, e analisados por meio de estatística descritiva e inferencial. Para os procedimentos descritivos foram apresentadas medidas de tendência central (média e mediana), e de variabilidade (desvio-padrão). Os procedimentos de inferência estatística foram realizados por meio de testes paramétrico ou não-paramétrico de acordo com a distribuição dos dados aferida pelo teste de Komolgorov-Smirnov. Esta pesquisa foi elaborada com base nos princípios da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que trata de pesquisa envolvendo seres humanos. Esta proposta foi submetida à apreciação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB) e foi aprovado sob CAAE 67653917.7.0000.5576. Neste trabalho foram obedecidos aos referenciais básicos da bioética: autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça, assegurando os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica e aos sujeitos da pesquisa. As informações coletadas foram resguardadas sob total anonimato e foram sob responsabilidade do pesquisador. Os participantes da pesquisa foram totalmente esclarecidos a respeito dos riscos de natureza física que são: surgimento de manchas nos dentes, língua, mucosa, perda de sensibilidade gustativa, alergias e descamação na mucosa oral, dentre outros não previstos que podem surgir com o uso de qualquer substância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, como proposto, realizou-se o desenvolvimento da formulação do enxaguatório e o desenvolvimento da randomização dos produtos utilizados como descrito a seguir. Os produtos utilizados na formulação dos enxaguatórios foram adquiridos no mercado local, ressaltando-se que se comprou o óleo essencial de L. sidoides forma a 1% na Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceraá, como seu devido laudo técnico de controle de qualidade. Além disso, também foram usados nas formulações: clorexidina (enxaguatório controle), sucralose, mentol, Lauril Sulfato de Sódio, essência de menta, solução de parabeno e

ISSN: 2447-6161

água destilada. Os enxaguatórios formulados foram preparados no laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará (UFC), sob supervisão dos Professores Dr. Said Fonseca e Dr. Daniel Freire de Sousa. Em seguida, foram embalados em frascos opacos, codificados, etiquetados e acondicionados em 2 caixas. Este acondicionamento facilitou a logística de distribuição de modo que em cada caixa inicialmente teriam a mesma quantidade de cada um dos enxaguatórios. A pesquisadora selecionou aleatoriamente dentro da primeira caixa a formulação que foi utilizada por cada um dos voluntários e somente passou-se para segunda caixa quando findados os elementos da primeira. Essa logística objetivou garantir que o estudo foi conduzido de modo que a cada 28 indivíduos ingressantes no estudo todas as substâncias tenham sido igualmente testadas. Nem a pesquisadora-avaliadora nem os sujeitos participantes da pesquisa não tiveram conhecimento do agente ativo presente no enxaguatório utilizado durante o desenvolvimento do experimento e análise estatística dos dados. Dois enxaguatórios bucais foram formulados com os seguintes princípios-ativos: *Lippia sidoides* e clorexidina 0,12%. Esses produtos foram preparados no laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará, sob supervisão dos Professores Dr. Said Fonseca e Dr. Daniel Freire de Sousa. Em seguida, foram embalados em frascos opacos, codificados, etiquetados e acondicionados em caixas de papelão. As fórmulas dos enxaguatórios desenvolvidas foram: Digluconato de clorexidina, Sucralose, Mentol, Essência de menta, Solução de parabenos e água destilada para o produto que será utilizado como substância controle. Para o enxaguatório que foi testado, no caso o de *Lippia sidoides* (Alecrim-pimenta, 1%), Sucralose, Mentol, Essência de menta, Solução de parabenos e água destilada. Quando se refere aos testes clínicos realizados, observou-se que 10 pacientes eram o grupo controle com o enxaguatório de referência, no caso o com clorexidina. Outros 8 pacientes compuseram o grupo com o enxaguatório com alecrim pimenta. Pode-se observar a média, o desvio padrão do Índice de Sangramento Gengival (ISG) para o grupo de clorexidina na sessão inicial foi de 24,94 ± 7,75, enquanto que para o grupo que seria tratado com alecrim-pimenta foi de 23,32 ± 6,28. Em relação ao Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) aferidos na sessão inicial, o grupo clorexidina teve o valor de 1,398 ± 0,782, ao passo que o grupo alecrim pimenta teve valores de 1,373 ± 0,609. Após 10 dias de utilização do enxaguatório bucal com clorexidina, se verificou que o Índice de Sangramento Gengival foi para 12,28 ± 3,66, após 21 dias se cerificou ISG de 7,94 ± 2,82, sendo que na última avaliação foi de 11,31 ± 3,06. O que se observa é que a clorexidina se mostrou capaz de reduzir o índice de sangramento avaliado em relação ao inicial, mantendo índices pelo menos a metade dos iniciais mesmo após a suspensão do tratamento. Isso conota que a clorexidina, assim como já descrito na literatura, tem se mostrado eficiente para tratamento de afecções bucais causadas por infecções e que podem despontar como inflamação. Quando se observa o mesmo índice para o alecrim- pimenta, se tem o valor de 16,72 ± 8,42para os primeiros 10 dias de tratamento com esse tipo de enxaguatório, após 21 dias se teve valores de 17,13 ± 11,59, enquanto na avaliação final se teve 21,19 ± 8,22. Tais valores mostram que, após a aplicação dos testes estatístico, o alecrim pimenta utilizado não possuiu a mesma capacidade de melhora do índice, como foi apresentado pela clorexidina, bem como também, ao se realizar comparações intragrupo, não se observou melhora significativa. Assim como o ISG, ao Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) seguiu o mesmo padrão de comportamento, se mostrando mais eficiente para a clorexidina (inicial: 1,398 ± 0,782; 10 dias: 0,663 ± 0,577; 21 dias: 0,333 ± 0,349; final: 0,777 ± 0,554), demonstrando que os valores melhoraram bastante dentro do próprio grupo. Para o alecrim pimenta, houve melhora, mas não tão significativas quanto as da clorexidina (inicial: 1,373 ± 0,609; 10 dias: 0,874 ± 0,785; 21 dias: 0,791 ± 0,984; final: 0,748 ± 0,982). Em relação aos efeitos adversos mais observados, verificou-se que os pacientes que fizeram uso de clorexidina apresentaram efeitos adversos mais frequentes relativos a manchas nos dentes (4 queixas), o que é relatado na literatura. Além disso, houve, para o enxaguatório com clorexidina, apresentação de ardência, dormência, alteração de paladar, queimação na

ISSN: 2447-6161

língua e descamação, cada um com um relato. Para o enxaguatório com alecrim-pimenta, o efeito mais relatado foi a ardência bucal (5 queixas), o que de se esperar, dadas as caraterísticas organolépticas do óleo essencial da planta utilizada para a preparação do enxaguatório utilizado. Além desse efeito, também foram relatados alteração de paladar, queimação na língua, manchas e descamação, cada um com um relato. A indicação de substâncias para controle químico do biofilme oral encontra justificativa em diversas situações como complemento ao controle mecânico e ao tratamento profissional. Atualmente a clorexidina é a substância que apresenta resultados mais promissores no controle de placa, sendo, portanto, a mais utilizada (ZANATTA e RÖSING, 2007). As pesquisas com produtos naturais têm aumentado nos últimos anos devido à busca por novas substâncias com maior atividade farmacológica, com menor toxicidade, maior biocompatibilidade, além de apresentarem, sobretudo, menor quantidade de efeitos adversos e um valor mais acessível à população (BOTELHO et al., 2007b; LOBO et al., 2015). O principal sintoma de gengivite é a presença de sangramento gengival. No presente estudo, não havia diferença significativa nos níveis de sangramento entre os grupos na avaliação inicial. Após 10 dias de uso das soluções, houve diminuição nas médias de ISG de todos os grupos, entretanto os resultados com o enxaguatório controle foi muito superior e estatisticamente significante. Isso pode ser devido a ação prolongada da clorexidina e está relacionada a sua alta substantividade (retentividade). Esta propriedade se refere à capacidade de um produto permanecer retido no seu local de ação, sendo liberado lentamente. No tratamento de infecções causadas pelo biofilme dental a substantividade do agente microbiano é muito importante, uma vez que os agentes necessitam de um certo tempo de contato para inibir um microrganismo. A clorexidina, conhecidamente, fica retida na superfície dental, na gengiva e mucosa oral, dificultando a recolonização das superfícies. Ela atua também na formação da película adquirida, pois causa alteração na aderência microbiana (HORTENSE et al., 2010; ZANATTA e RÖSING, 2007). Tal fato também pode explicar a maior frequência de manchas. Com base nos resultados apresentados no presente estudo, pode-se concluir que após 10 dias de tratamento, o enxaguatório teste foi tão eficaz quanto ao enxaguatório de clorexidina em reduzir o sangramento gengival e os níveis de biofilme. Entretanto, a clorexidina foi superior aos 21 dias e na avaliação final, após 30 dias. Além disso, os resultados adversos descritos também são apresentados na literatura e podem ter sido fator para abandono dos exaguatórios utilizados no ensaio.

CONCLUSÕES

Apesar dos resultados de melhora dos parâmetros de gengivite avaliados, observa-se que o enxaguatório bucal com óleo essencial de L. sidoides (1%), observa-se que o enxaguatório com clorexidina 0,12% é bem mais eficiente no protocolo utilizado no estudo.

AGRADECIMENTOS

Nossos agradecimentos à UNILAB e à FUNCAP pela ajuda financeira para o desenvolvimento da pesquisa.

REFERÊNCIAS

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int. Dent. J**., Hoboken, v. 25, n. 4, p. 229-35, 1975. Disponível em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1058834 >. Acesso em: 2 nov. 2016.

ISSN: 2447-6161

ALMEIDA, M. C.; ALVES, L. A.; SOUZA L. G. S.; MACHADO, L. L.; MATOS, M. C. et al. Flavonoides e outras substâncias de Lippia sidoides e suas atividades antioxidantes. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 33, n. 9, p. 1877-1881, 2010 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000900011 >. Accesso em: 10 Set. 2016.

BOTELHO, M. A.; RAO, V. S.; MOTENEGRO, D.; BANDEIRA, M. A.; FONSECA, S. G. C; NOGUEIRA, N. A. P.; RIBEIRO, R. A.; BRITO, G. A. Effects of a Herbal Gel containing Carvacrol and Chalcones on Alveolar Bone Resorption in Rats on Experimental Periodontitis. **Phytother. Res.**, v. 22, p. 442-49, 2008. Disponível em: < http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2325/abstract;jsessionid=4A85269E56E07C4F528ABB27A1767BAC.f02t01 >. Acesso em: 4 set. 2016.

BOTELHO, M. A., BARROS, G., QUEIROZ, D. B., CARVALHO, C. F., GOUVEA, J., PATRUS, L., BANNET, M., PATRUS, D., REGO, A., SILVA, I., CAMPUS, G., AND ARAÚJO-FILHO, I. Nanotechnology in Phytotherapy: Antiinflammatory Effect of a Nanostructured Thymol Gel from *Lippia sidoides* in Acute Periodontitis in Rats. **Phytother. Res**., 30, 2015, 152–159. Disponível em:< 10.1002/ptr.5516.> acesso em: 20 nov. 2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Projeto SB2000: Condições de saúde bucal da população brasileira:** resultados principais. Brasília - DF, 2004. 68p. Disponível em: < http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2009/10/04_0347_M.pdf >. Acesso em: 19 ago. 2016.

CASTRO, C.E.; RIBEIRO, J. M.; DINIZ, T. T.; ALMEIDA, A. C.; FERREIRA, L. C.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R. Antimicrobial activity of Lippia sidoides Cham. (Verbenaceae) essential oil against Staphylococcus aureus and Escherichia coli. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu , v. 13, n. 3, p. 293-297,2011.Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722011000300007>. Acessado em: 10 Set. 2016.

ELLEY, B. M.; SOORY, M.; MANSON, J. D. Epidemiologia da doença periodontal – a extensão do problema. In: _____. **Periodontia.** Rio de Janeiro-RJ: Elsevier, 2012. 161-190.

ELLEY, B. M.; SOORY, M.; MANSON, J. D. O uso de antissépticos, enzimas e agentes oxigenantes como adjuvantes no controle da placa supragengival. In: _____. **Periodontia.** Rio de Janeiro-RJ: Elsevier, 2012. 261-276.

FONTENELLE, R. O. S.; MORAIS, S. M.; BRITO, E. H. S.; KERNTOPF, M. R.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A. et al. Chemical composition, toxicological aspects and antifungical activity of essencial oil form *Lippia sidoides* Cham. **J. Antimicrob Chemother**, v. 59, n. 5, p. 934-940, 2007. Disponível em: < http://jac.oxfordjournals.org/content/59/5/934.full.pdf+html >. Acesso em: 4 set. 2016.

FRANCISCO, K. S. F. Fitoterapia: uma opção para o tratamento odontológico. **Revista saúde.** v. 4, n. 1, p. 18-24, 2010 . Disponível em: < http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/viewArticle/432 >. Acessado em: 10 Set. 2016.

HAAS, Alex Nogueira. O uso de antissépticos, enzimas e agentes oxigenantes como adjuvantes no controle da placa supragengival. In: BRUNETTI, Maria Christina; FERNANDES, Marilene Issa; MORAES, Rodrigo Guerreiro Bueno de. **Fundamentos da Periodontia.** Porto Alegre - RS: Artes Médicas, 2007. 195-206.

ISSN: 2447-6161

HORTENSE, S. R.; CARVALHO, E. S.; CARVALHO, F. S.; SILVA, R. P. R.; BASTOS, J. R. M.; BASTOS, R. S. Uso da clorexidina como agente terapêutico na odontologia. Res odonto USP. Vol. 22, n. 2, 2010, 178-84. Disponível em: < http://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/414> acesso em: 10 dez 2018.

MENESES, R.; OCAZIONEZ, R.; MARTINEZ, J. R.; STASHENKI, E. Inhibitory effect of essential oils obtained from plants grown in Colombia on yellow fever virus replication in vitro. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 8, 2009. Disponível em: <http://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-0711-8-8>. Acesso em: 10 Set. 2016.

MONTEIRO, M. V. B.; LEITE, A. K. R.; BERTINI, L. M.; MORAIS, S. M.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Topical anti-inflamatory, gastroprotective and antioxidante effects of the essencial oil of Lippia sidoides Cham. leaves. **J of Ethnopharmac.** v.111,p.378-382, 2007. Disponível em: < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874106006416 >. Acessado em: 10 Set. 2016.

MOREIRA, J. S.; ALMEIDA, R. G.; TAVARES, M. O. S.; VICCINI, L. F.; VASCONCELOS, I. M. et al. Identification of Botryticidal Pronteins with Similarity to NBS-LRR Pronteins in Rosemary Pepper (*Lippia sidoides* Cham.) Flowers. **Protein J.** v. 30,p.32-38,2011.Disponívelem: < http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10930-010-9299-4 >. Acessado em: 10 Set. 2016.

PERRY, Dorothy A. Controle de placa para o paciente periodontal. In: NEWMAN, Michaeil G.; TAKEI, Henry H.; KLOKKEVOLD, Perry R.; CARRANZA, Fermin A. **Carranza Periodontia Clínica.** Rio de Janeiro-RJ: Elsevier, 2011. 1147-1179.

ZANATTA, Fabricio Batistin; RÖSING, C. K. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. **Scientific-A**, v. 1, n. 2, p. 35-43, 2007.Disponível em:< https://bit.ly/2Rbf8xb>. Acesso em: 20 dez 2018.

ISSN: 2447-6161