

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Produtos naturais como agentes antibiofilme:
uma revisão sistemática de ensaios clínicos

Victória Furquim dos Santos Cardoso

Porto Alegre, novembro de 2020
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Produtos naturais como agente antibiofilme:
uma revisão sistemática de ensaios clínicos

Victória Furquim dos Santos Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Luis Konrath

Porto Alegre, novembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Universidade Federal do Rio Grande do Sul que durante esses 6 anos foi minha segunda casa e me ensinou muito além da sala de aula, aprendi novos valores e aprendi a ser uma pessoa melhor. Devemos sempre defender o ensino de qualidade, público e gratuito.

Devo agradecer também a minha família, por todo o apoio e força que foram dadas a mim nesse período, principalmente a minha mãe Carla e minha avó Clotilde, pois sem elas jamais teria chegado até aqui.

Agradecer também ao meu companheiro, Eugênio e toda a sua família, que hoje em dia são a minha família também e a todas as pessoas que por causa deles hoje fazem parte da minha vida. Sempre me acolheram e não mediram esforços para me incentivar em todas as realizações.

Agradecer aos meus amigos de longa data, pela compreensão por muitas vezes me fazer ausente, mas principalmente a Amanda e Natiely, que os anos de amizade já se perderam nas contas e jamais deixaram de acreditar e sonhar comigo.

Agradecer também aos amigos que fiz no Ensino Médio e que estão comigo até hoje, a felicidade em crescer e amadurecer juntos faz tudo fazer sentido, principalmente a minha xará Victória e ao Matheus, que são imprescindíveis na minha vida e que o nosso companheirismo me faz uma pessoa muito mais feliz.

Agradecer também aos amigos feitos durante todos esses anos, que tornaram a trajetória mais tranquila e leve. Aos parceiros diários de trens com ida e volta para Porto Alegre e as companheiras de estudo e passeios gastronômicos pela cidade, vocês fizeram a minha caminhada mais prazerosa e divertida, quero todos comigo pelo resto da vida.

Agradecer ao meu orientador, Profº Drº Eduardo Konrath, que durante os anos de trabalho junto se faz mais que um professor, se fez amigo e psicólogo. Quem dera todos tivessem a oportunidade de ter um orientador assim.

Agradecer ao laboratório de Farmacognosia, por todos os ensinamentos adquiridos nesses anos, jamais esquecerei os momentos vividos no 5º andar da Facfar e dos amigos que fiz.

RESUMO

Os biofilmes são complexos microbianos que se caracterizam por um agrupamento celular, sendo que até 35% da constituição do biofilme é composta pelo microrganismo e o volume restante é constituído pela matriz extracelular que é composta basicamente por proteínas, polissacarídeos, DNA/RNA, íons e água. A cavidade bucal possui uma microbiota diversificada, composta por fungos e bactérias, como *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis* e leveduras da espécie *Candida spp.*. A presença de biofilme também pode ocasionar doenças associadas a dispositivos em outras partes do corpo, tais como lentes de contato, cateteres venosos centrais, de diálise peritoneal ou urinários e próteses. Produtos provenientes de fontes naturais são, há muito tempo, utilizados para a profilaxia e tratamento de diferentes patologias. As plantas medicinais são recursos terapêuticos com a capacidade de aliviar ou curar patologias, tendo, muitas vezes, tradição de uso em uma determinada população. Esta revisão sistemática teve como objetivo apresentar a atividade de plantas medicinais utilizadas para o tratamento do controle do biofilme. A questão PICO definida foi: “Quais plantas medicinais são eficazes para combater biofilmes de origem fúngica ou bacteriana em situações clínicas?”. Tendo o seu registro no PROSPERO sob o nº CRD42020204654. Como resultado, nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, as buscas resultaram em 911 artigos que após as etapas de avaliações, leitura completas e integrais foram selecionados 58 artigos para serem incluídos na revisão, utilizando a escala de Jaded para a análise de qualidade metodológica. Dentre os artigos incluídos na revisão, apenas 2 foram estudos clínicos que não avaliavam biofilme bucal, dentre todos os demais foram para tratamentos de biofilme bucal. O produto natural mais utilizado foi *Camellia sinensis* (chá-verde) com resultados positivos na redução da inflamação gengival. O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* e os extratos de *Aloe vera* e *Calendula officinalis* apresentaram resultados equiparados a clorexidina. *Punica granatum* demonstrou atividade anti-inflamatória com a redução dos níveis de interleucina. *Ricinus communis* mesmo com a redução das contagens microbiológicas e dos índices gengivais, não foi melhor que a solução de hipoclorito. O óleo de alecrim, *Rosmarinus officinalis*, apresentou atividade anti-inflamatória e antimicrobiana. *Salvadora persica*, nas diversas formas utilizadas reduziu o nível de sangramento e de placa bacteriana. *Terminalia chebula* apresentou resultados igualmente a clorexidina. Entende-se ser de extrema importância que as informações geradas a cada estudo sejam transformadas em conhecimento. A fitoterapia contribui há séculos para o crescimento de novas terapias e o incentivo da busca por novos tratamentos se faz cada vez mais importante e necessário.

Palavras-chave: produtos naturais, biofilme, *Camellia sinensis*, revisão sistemática.

1. INTRODUÇÃO	5
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 BIOFILMES ..	7
2.2 PATOLOGIAS CAUSADAS PELA FORMAÇÃO DE BIOFILME	8
2.2.1 DOENÇA PERIODONTAL	8
2.2.1.1 <i>Tratamento da doença periodontal</i>	9
2.2.2 DOENÇAS RELACIONADAS AO USO DE CATETERES	10
2.2.2.1 <i>Tratamento de doenças relacionadas ao cateter</i>	11
2.3 FITOTERAPIA	11
2.3.1 PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS POPULARMENTE PARA DESORDENS RELACIONADAS À BIOFILME BUCAL	12
2.3.1.1 <i>Chamomilla recutita (L.) Rausch</i>	13
2.3.1.2 <i>Punica granatum L</i>	13
2.3.1.3 <i>Lippia sidoides Cham</i>	14
2.3.1.4 <i>Malva sylvestris L</i>	14
2.3.2 PRODUTOS NATURAIS COM ATIVIDADE ANTIBIOFILME	14
2.3.2.1 <i>Compostos fenólicos</i>	15
2.3.2.1.1 Flavonoides	15
2.3.2.1.2 Taninos	17
2.3.2.3 <i>Alcaloides</i>	18
2.3.2.4 <i>Óleos voláteis</i>	19
2.3.2.5 <i>Ácidos graxos e derivados</i>	19
2.3.2.6 <i>Compostos organossulfuroso s</i>	20
2.4 REVISÃO SISTEMÁTICA	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	22
3.2 DEFINIÇÃO DA QUESTÃO CLÍNICA	22
3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
3.6 SELEÇÃO DOS ARTIGOS E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	24
4. RESULTADOS	26
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	62

1. INTRODUÇÃO

Os biofilmes são complexos microbianos que se caracterizam por um agrupamento celular, essas são cobertas por um polímero extracelular e ligados a uma superfície, sendo eles uns dos principais mecanismos de defesa dos microrganismos e vistos como uma vantagem evolutiva, pois conferem proteção a condições extremas - sendo elas: falta de nutrientes, mudanças de pH e temperatura, radicais livres, além da ação de antimicrobianos e sistema imunológico do hospedeiro. (ANDRADE *et al*, 2019; RABIN *et al*, 2015). Até 35% da constituição do biofilme é composta pelo microrganismo, sendo o volume restante a matriz extracelular que é composta basicamente por proteínas, polissacarídeos, DNA/RNA, íons e água. (JAMAL *et al.*, 2017).

A cavidade bucal possui uma microbiota diversificada, composta por fungos e bactérias, como *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis* e leveduras da espécie *Candida spp*. Esses microrganismos interagem e crescem em biofilmes, que podem originar desde uma simples placa dentária a outras doenças bucais importantes e de maior complexidade (ANDRADE *et al*, 2019; DASTJERDI *et al.*, 2014). A presença de biofilme também pode ocasionar doenças associadas a dispositivos em outras partes do corpo, como lentes de contato, cateteres venosos centrais, de dialise peritoneal ou urinários e próteses (JAMAL *et al.*, 2017).

Devido à alta taxa de resistência aos antimicrobianos e pela busca por novos tratamentos eficientes e curativos, houve um incremento no estudo de plantas medicinais e compostos naturais derivados com propriedades antibiofilme e antimicrobianas. (DAS e MEHTA, 2018). Por este motivo, ainda há necessidade de encontrar um produto que apresente as propriedades adequadas para o combate de formação de biofilme e que possa ser utilizada por longos períodos sem importantes efeitos colaterais e sem toxicidade.

Produtos provenientes de fontes naturais são há muito tempo utilizados para a profilaxia e tratamento de diferentes patologias. Dentre esses, destacam-se aqueles obtidos a partir do reino vegetal, que oferece uma ampla variedade de espécies que são usadas para esses fins e vistos como primeira opção de mais de 50% da população mundial. (BRUSOTTI *et al.*, 2014). O Brasil, por ter uma vasta biodiversidade em fauna e flora, associada a uma variedade étnica e cultural única, faz uso do potencial terapêutico de plantas medicinais a partir do vasto conhecimento popular. (MARTELLI *et al.*, 2018). No entanto, os estudos científicos para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia das plantas utilizadas no cuidado da saúde, mesmo sendo de extra importância e relevância, são escassos. (CALIXTO, 2005).

As plantas medicinais são recursos terapêuticos com a capacidade de aliviar ou curar patologias, tendo, muitas vezes, tradição de uso em uma determinada população ou cultura. Plantas medicinais podem sofrer algum tipo de processamento, a fim de se obter, a partir disso, produtos

industrializados, como os medicamentos fitoterápicos - caracterizados pela ausência de substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, não podendo ocorrer associações dessas com extratos vegetais (ANVISA, 2014).

As revisões sistemáticas são frequentemente utilizadas como ponto de partida para o desenvolvimento de práticas clínicas. Uma revisão sistemática trata de responder a uma pergunta de investigação específica e procura-se, a partir desta investigação, reunir evidência científica sobre o tema de investigação e, para isso, propõe-se: identificar; selecionar e avaliar criteriosamente todos os estudos sobre uma determinada temática para, posteriormente, analisar e sintetizar os dados obtidos a partir desses estudos. (EUBANK, 2019). Então, por meio de uma revisão sistemática, o presente trabalho fornece dados da situação atual sobre a utilização de plantas medicinais para o tratamento de biofilmes produzidos em diferentes superfícies e em diferentes situações clínicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BIOFILMES

Nas últimas duas décadas, as investigações sobre biofilmes microbianos têm ganhado mais impulso e novas evidências científicas, mudando a maneira de pensar sobre a vida microbiana. (GULATI e NOBILE, 2016). Os microrganismos eram tradicionalmente estudados na sua forma planctônica, onde estes se encontram em suspensão e dispersos em meio aquoso, ou mesmo como colônias cultivadas em placas de ágar de forma a possibilitar o desenvolvimento de agentes antimicrobianos. (SANTOS, 2013; GULATI e NOBILE, 2016). Com o surgimento da resistência bacteriana aos medicamentos, a forma de sobrevivência desses microrganismos foi reavaliada, de forma a reconhecer a agregação de bactérias dentro de matrizes autoproduzidas, nomeado de biofilme, o qual atualmente é considerado como estado natural de crescimento para a maioria dos microrganismos (RABIN *et al.*, 2015; GULATI e NOBILE, 2016).

O biofilme pode ser definido como uma comunidade de células microbianas que são aderidas à uma superfície e rodeadas por uma matriz polimérica extracelular (EPS) que apresenta em sua composição um ou mais polissacarídeos extracelulares, além de DNA e proteínas. (RABIN *et al.*, 2015). Sua formação pode ser descrita em três etapas: anexação, maturação e dispersão. Inicialmente, durante a fase de anexação, ainda reversível, o microrganismo se fixa mediante forças físicas como as forças de Van der Waals. No entanto, essa etapa se torna irreversível a medida que a EPS produz uma agregação celular na forma de microcolônias (WOLFEREN *et al.*, 2018). Durante a etapa de maturação, ocorre a formação de uma arquitetura complexa, que possui canais que permitem a importação e exportação de nutrientes e resíduos, dentre eles: água, íons, carboidratos e proteínas (WOLFEREN *et al.*, 2018; RABIN *et al.*, 2015). A dispersão ocorre por falta de nutrientes, competição intensa e alta população bacteriana e, por este motivo, a dispersão pode ocorrer em todo o biofilme ou apenas em apenas uma parte, acarretando a iniciação de novos biofilmes em outros locais (RABIN *et al.*, 2015).

Estima-se que patógenos produtores de biofilmes são responsáveis por mais de 80% de todas as infecções microbianas, dentre elas as infecções orais (gengivite, periodontite, mucosite, candidíase oral), bem como pneumonia de aspiração e bacteremias, muitas vezes causada por cateteres e implantes (GULATI e NOBILE, 2016).

A microbiota oral apresenta um grande número de espécies de microrganismos, e dentre os formadores de biofilmes mais comuns estão os fungos e as bactérias. Dentre os fungos, *Candida* é o gênero mais presente na microbiota oral de uma pessoa saudável, aproximadamente 80%, enquanto *Sccharomycetales*, *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Cladosporium*, *Aurebasidium* e *Aspergillus* também

são comumente encontrados, porém em menores proporções (MOSADDAD *et al.*, 2019). No entanto, as espécies de bactérias presentes na cavidade oral são muito mais numerosas os *Streptococcus*, *Actinomyces* e *Staphylococcus sp.* estão entre os principais gêneros encontrados (MOSADDAD *et al.*, 2019).

Em relação às patologias causadas por biofilmes formados em implantes, por exemplo, sabe-se que os microrganismos responsáveis residem na pele do paciente, ou no profissional de saúde e ambiente hospitalar. Dentre os microrganismos mais encontrados estão as bactérias *Escherichia coli*, *Enterococcus sp.*, *Klebsiella sp* e a levedura *Candida sp.* (AZEVEDO *et al.*, 2016).

2.2 PATOLOGIAS CAUSADAS PELA FORMAÇÃO DE BIOFILME

2.2.1 Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) ocorre devido a um desequilíbrio entre a agressão bacteriana e a resposta imunológica do hospedeiro, sendo uma patologia multifatorial, na qual a placa bacteriana é o fator iniciador da doença e o acúmulo do biofilme pode tornar o processo irreversível resultando na perda dentária através da destruição dos tecidos de sustentação do órgão dental (RIBEIRO *et al.*, 2015; KAHN *et al.*, 2008). O primeiro estágio da doença começa com a gengivite, devido ao biofilme microbiano que se forma nos dentes e gengiva. Quando não tratado em tempo, pode ocasionar a periodontite, ocorrendo a criação de “bolsas” periodontais que podem levar à perda do dente. Ainda assim, a intensidade da resposta inflamatória pode variar a cada indivíduo, mostrando que a susceptibilidade à DP também depende de fatores genéticos do hospedeiro (KINANE *et al.*, 2017).

A gengivite, é a forma mais comum das doenças periodontais, e é um conjunto de processos inflamatórios e infecciosos que acometem os tecidos periodontais (JUIZ *et al.*, 2010; FABRI *et al.*, 2014). As características clínicas mais comuns incluem a presença de placa bacteriana, eritema, edema, sangramento, sensibilidade, inchaço gengival, ausência de perda de inserção, ausência de perda óssea, mudanças histológicas e reversibilidade após a remoção da placa bacteriana (ANTONINI *et al.*, 2013).

No mecanismo de um processo inflamatório, a produção de citocinas e mediadores biológicos tenta combater o crescimento bacteriano e essa ação pode causar a degradação de tecidos saudáveis com função de sustentação e proteção (EUBANK, 2019). A lesão inicial tem início com o acúmulo de placa, caracterizada por alterações vasculares com a ativação de capilares e o

desenvolvimento de infiltrados inflamatório, assim com a formação de edema, um aumento no fluxo de fluido gengival, um acúmulo de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e perda do tecido conjuntivo (OHLRICK; CULLINAN; SEYMOUR, 2009).

Esta condição clínica pode evoluir para a periodontite, onde se percebe um aumento da produção e dos níveis de citocinas, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), liberadas pelos macrófagos (TNF- α , IL-17 e IL-1 β). Como consequência as citocinas estimulam fibroblastos e as células epiteliais, de forma que as estas liberam prostaglandinas e metaloproteinases que também estão envolvidas na destruição do tecido conjuntivo e do osso alveolar (EUBANK, 2019; ANTONINI *et al.*, 2013). Além dos processos normais de um processo inflamatório, alguns medicamentos como fenitoína, nifedipina e ciclosporina podem estimular o supercrescimento gengival, modulando, assim, o crescimento crônico já pré-existente na periodontite (KINANE *et al.*, 2017).

Sendo assim, para a prevenção de DP é necessário o controle do biofilme dental, evitando a progressão da inflamação, através de acompanhamento profissional e contanto com a colaboração do paciente (KOTHIWALE *et al.*, 2014).

2.2.1.1 Tratamento da doença periodontal

O tratamento usual para gengivite consiste no controle do biofilme dental produzido e depositado, através da raspagem e alinhamento (SRP) das superfícies contaminadas, e usualmente a utilização de um adjuvante antimicrobiano, que deve prevenir a formação de biofilmes, sem um número importante de efeitos adversos. Nesse caso, a cooperação do paciente durante a manutenção é importante para manter a placa dentária controlada, caso contrário o controle da doença torna-se difícil (COSTA *et al.*, 2017).

O adjuvante mais amplamente utilizado é a clorexidina (CHX), um agente antimicrobiano de amplo espectro que apresenta atividade proteolítica e capacidade antioxidante por meio da inibição da geração de ânions superóxidos em células vermelhas e brancas do sangue (PRIETTO *et al.*, 2019). A inibição da placa pelo uso de CHX depende da dose, de forma que baixas concentrações (em torno de 0,02%-0,06%) evidencia sua atividade bacteriostática, enquanto em concentrações mais elevadas (acima de 0,12%) ela atua como um agente bactericida. Entretanto, seus efeitos colaterais são uma das maiores limitações, uma vez que uma concentração de 0,2% já é capaz de promover alterações no paladar dos pacientes. Na concentração de 0,12%, a clorexidina proporciona um melhor grau de aceitabilidade para os pacientes (MATTHEWS, 2011; KARPINSKI, SZKARADKIEWICZ, 2015).

A CHX possui um amplo espectro de atividade antimicrobiana, tendo uma importante ação contra bactérias gram-positivas e uma ação menos destacada contra gram-negativas, sendo também ativo contra fungos, como a levedura *Candida sp.* Assim como outros antimicrobianos, sua atividade antiviral não é muito significativa (KARPINSKI, SZKARADKIEWICZ, 2015).

2.2.2 Doenças relacionadas ao uso de cateteres

Dispositivos intravasculares, como os cateteres venosos centrais (CVCs), são os principais fatores de risco para uma infecção sanguínea, sendo 90% dessas relacionadas ao uso de CVC (SOUZA *et al.*, 2019). A inserção desses dispositivos pode levar a um risco maior de infecções locais ou sistêmicas, como tromboflebite séptica, endocardite, osteomielite, artrite, bacteremia e septicemia. Essas condições clínicas podem levar à disseminação hematogênica de bactérias, assim representando um risco ao paciente (Lockman *et al.* 2011).

A formação do biofilme na superfície do CVC pode ser originada a partir da microbiota da pele, *hub* do cateter, semeadura hematogênica de outro local infectado ou, com uma menor frequência, de um cateter não estéril, sendo os grupos mais comumente associados a esse tipo de infecção *Staphylococcus coagulase-negativa*, *S. aureus*, bacilos gram-negativos e *Candida spp.* (GOMINET *et al.*, 2017).

Outro tipo de cateter que está comumente associado a infecções pela formação de biofilmes são os cateteres urinários. O lúmen desse modelo de cateter tem ausência de mecanismos de defesa, tornando os microrganismos menos propensos ao desprendimento pelo fluxo urinário, à fagocitose e à ação de agentes antimicrobianos. Além disso, as defesas normais da bexiga podem ficar enfraquecidas quando o cateter urinário é usado (AZEVEDO *et al.*, 2016). Existem duas formas de desenvolvimento de biofilmes na superfície dos cateteres. O primeiro é pela via extraluminal, uma vez que os microrganismos colonizam o períneo do paciente e podem subir até a uretra após a inserção do cateter, sendo esses microrganismos na maioria das vezes endógenos, como os originários do trato gastrointestinal. A segunda maneira é por via intraluminal, quando os microrganismos têm contato com o lúmen interno do cateter, sendo esses provenientes de maneira exógenas, assim como transmissão cruzada das mãos de enfermeiros e médicos (TENKE *et al.*, 2015).

Em cateteres urinários, as cepas mais comumente isoladas e formadoras de biofilmes são *Proteus mirabilis*, *E. faecalis*, *Candida tropicalis* e *Staphylococcus aureus* (TENKE *et al.*, 2015).

2.2.2.1 Tratamento de doenças relacionadas ao cateter

Em biofilmes associados ao dispositivo, a remoção do mesmo, quando possível, ainda parece ser a melhor alternativa terapêutica, em conjunto com a antibioticoterapia. No entanto, essa opção terapêutica pode proporcionar um aumento da resistência aos antibióticos, sem a erradicação do biofilme. Sendo assim, em alguns casos, as infecções podem ser suprimidas, mas não resolvidas com um tratamento de longo prazo (RICHARDSON *et al.*, 2016). Cabe ressaltar que a resistência ao antimicrobiano é diferente da tolerância ao biofilme, uma vez que a tolerância ao biofilme é multifatorial e está atribuída à restrita penetração do medicamento, além do crescimento em baixa tensão de oxigênio e a expressão de genes específicos do próprio biofilme, sendo que o mesmo é considerado um terceiro compartimento pelo qual o antibiótico deve permear após sua distribuição sanguínea e tecidual (CIOFU *et al.*, 2017).

Estudos envolvendo infecções de cateter central por estafilococos mostraram que a elevação da temperatura corporal poderia ser utilizada como uma terapia auxiliar ao tratamento, sendo essa hipertermia de corpo inteiro, regional ou localizada (39-45°C). Nesse caso, o aumento da temperatura torna a matriz do biofilme significativamente mais flexível, facilitando, assim, a limpeza mecânica sem a remoção do dispositivo. Essa terapia também facilitaria a difusão das drogas utilizadas no tratamento contra o biofilme (RICHARDSON *et al.*, 2016).

Atualmente, sabe-se que estratégias convencionais usadas para tratar infecções agudas não são consideradas estratégias para tratar biofilmes. Alguns pesquisadores defendem a administração de antibióticos convencionais em altas doses por períodos prolongados de tempo, embora nenhum grande ensaio clínico randomizado tenha sido realizado, de forma que a remoção do dispositivo ainda é a melhor opção (WILKINS, 2014).

2.3 FITOTERAPIA

Fitoterápicos são produtos obtidos a partir de matérias-primas vegetais que podem ser utilizados como remédios artesanais e chás medicinais sob a forma de infusões ou decocções, mas também englobam os medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos, administrados na forma de soluções, comprimidos e outras formas farmacêuticas adequadas (FRANSCISCO, 2010). As plantas medicinais apresentam-se como recursos de grande importância para a manutenção das condições de saúde da população, uma vez que além da comprovação da ação terapêutica de várias espécies utilizadas popularmente, sabe-se que a fitoterapia representa um

importante fator cultural, sendo parte de um saber utilizado e difundido pelas populações ao longo dos anos (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

As espécies vegetais medicinais apresentam uma série de componentes biologicamente ativos, especialmente aqueles derivados de seu metabolismo secundário, como flavonoides, alcaloides, óleos essenciais, dentre outros. As propriedades farmacológicas destes compostos possuem destaque na prática clínica, podendo ser encontrados em diversas regiões da planta como cascas, folhas, raízes, frutos, sementes, e frutas, além de serem também fontes para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos (BOTELHO *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2012). Durante as últimas décadas, um crescimento na utilização de fitoterápicos tem sido observado pela população brasileira e dois fatores poderiam explicar esse crescimento: os avanços ocorridos nessa área científica que permitiram um desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes, bem como a tendência da população em buscar recursos terapêuticos menos agressivos e sem importantes efeitos adversos (BRUNING *et al.*, 2012). Os aspectos relacionados à qualidade das drogas vegetais e sua procedência devem ser igualmente analisados, pois estão relacionados à segurança de sua utilização (EUBANK, 2019).

Devido à resistência gerada pelos microrganismos aos antimicrobianos, tem-se buscado novas alternativas para o tratamento dos mesmos. Historicamente, os antimicrobianos de origem vegetal estão sendo reconhecidos devido aos seus benefícios terapêuticos, tendo como vantagem um amplo espectro de atuação e a baixa resistência microbiana gerada (ALMEIDA, *et al.*, 2016). Extratos brutos e purificados de várias plantas têm se mostrado eficazes contra uma série de patógenos orais, sendo eficazes na prevenção de cáries e biofilmes. A introdução desses extratos em enxaguatórios bucais tem evidenciado uma redução significativa do índice gengival, uma medida da doença periodontal com base na gravidade e localização da lesão (CHENICHERI, *et al.* 2017).

2.3.1. Plantas medicinais utilizadas popularmente para desordens relacionadas à biofilme bucal

Revisões de estudos etnofarmacológicos têm demonstrado que algumas espécies vegetais são empregadas especialmente na prática popular para o tratamento de patologias bucais, que podem estar relacionadas à presença de biofilme. Abaixo serão citadas algumas plantas conhecidas popularmente, bem como as suas formas de utilização, as quais podem ser aplicadas na cavidade bucal, de acordo com o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2011).

2.3.1.1 *Chamomilla recutita* (L.) Rausch.

A camomila (*Chamomilla recutita*, syn. *Matricaria chamomilla* L.) é pertencente à família Asteraceae e apresenta em sua composição química uma série de compostos fenólicos, nomeados como flavonoides que contribuem para as suas propriedades antioxidantes, antimicrobianas, neuroprotetoras, antialérgicas, anti-inflamatórias e antitumorais, sendo utilizada popularmente na forma de infusão ou decocção. Suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias demonstram grande efeito no uso dermatológico, a fim de refuzir a inflamação cutânea e da mucosa (CALEJA *et al.*, 2017; GUIMARÃES *et al.*, 2013).

Os flavonoides presentes na camomila, e outros componentes como sesquiterpenos, cumarinas e óleos essenciais, contribuem para as suas propriedades antioxidantes descritas, prevenindo o dano oxidativo ao DNA, combatendo as espécies reativas de oxigênio (GUIMARÃES *et al.*, 2013). A infusão aquosa das flores e seu óleo essencial enriquecido em azulenos são empregados em pomadas e cremes por possuírem importantes efeitos anti-inflamatório, cicatrizante e analgésico. Além disso, o infuso de camomila é utilizado na forma de bochecho para afecções orais como estomatites, gengivites, aftas e halitose (EUBANK, 2019). As infusões produzidas a partir das inflorescências secas da camomila são empregadas externamente na forma de bochechos ou gargarejos como um anti-inflamatório para afecções da cavidade bucal (ANVISA, 2011).

2.3.1.2 *Punica granatum* L.

Punica granatum, conhecida popularmente como romãzeira, pertence à família Lythraceae e tem a romã como fruto comestível. Uma das espécies exóticas, mas amplamente distribuídas por todo o Brasil, tem em seus constituintes químicos os flavonoides (apigenina e narigenina), antocianinas, taninos (derivados de ácido gálico e elágico), alcaloides, bem como ácidos graxos conjugados e ácido ursólico. Preparações com as cascas da espécie são popularmente usadas para doenças inflamatórias e infecciosas, incluindo lesões e abscessos da pele e mucosas, amigdalites, faringites, estomatites, gengivite, glossite, afecções febris, infecções de vias urinárias e genitais, viroses em geral, infecções por fungos e doenças respiratórias como bronquites (OLIVEIRA *et al.*, 2010). A infusão feita a partir das cascas secas do pericarpo da romã são administradas na forma de bochecho ou gargarejo como anti-inflamatório e antisséptico da cavidade bucal (ANVISA, 2011).

2.3.1.3 *Lippia sidoides* Cham.

Lippia sidoides (syn. *Lippia origanoides* Kunth), conhecida popularmente como alecrim-pimenta, é uma planta aromática nativa do Brasil pertencente à família Verbenaceae, cujo óleo essencial obtido das folhas possui uma ampla diversidade química apresentando atividades biológicas e com potencial antibacteriano (BRITO *et al.*, 2015). Além do seu potencial antibacteriano, o seu óleo essencial apresenta também atividade inseticida contra *Tenebrio molitor* e contra as larvas de *Aedes aegypti* L., além de atividade antifúngica contra *Candida albicans* (GUIMARÃES *et al.*, 2014). É utilizada como antisséptico, e geralmente topicamente na pele, membranas mucosas, boca e garganta, ou usada para lavagens vaginais (MORAIS *et al.*, 2016). A infusão produzida a partir das folhas secas do alecrim-pimenta tem propriedades anti-inflamatórias e antissépticas da cavidade oral, administradas na forma de bochecho ou gargarejo (ANVISA, 2011).

2.3.1.4 *Malva sylvestris* L.

A malva é uma espécie nativa da Europa, pertencente à família Malvaceae, considerada uma planta com propriedades mucilaginosas e levemente adstringentes, contendo na sua composição química antocianinas, flavonoides, taninos e entre outros, com capacidade de suavizar a irritação dos tecidos e reduzir inflamações, especialmente da pele, boca e garganta (FILTER *et al.*, 2014; KAZIYAMA *et al.*, 2012). Seu uso também é indicado para distúrbios gastrointestinais, alimentares e respiratórios (EUBANK, 2019). A infusão produzida a partir das folhas e flores secas da malva apresentam propriedades anti-inflamatórias e antissépticas da cavidade oral, administradas na forma de bochecho ou gargarejo (ANVISA, 2011).

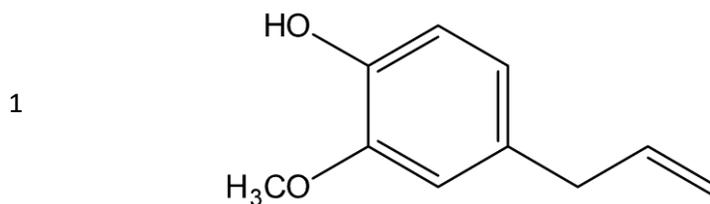
2.3.2. Produtos naturais com atividade antibiofilme

Um grande número de plantas medicinais possui efeito antibacteriano e anti-infeccioso. Com isso, o estudo dos compostos químicos que têm essas ações possibilitam o desenvolvimento de novos tratamentos como alternativas aos convencionais. A identificação das classes de metabólitos secundários derivados de plantas fornecem informações sobre a evolução desses compostos e substâncias de interesse para o desenvolvimento de drogas para o tratamento de afecções relacionadas à presença de biofilmes (KIM e ARNASON, 2015).

2.3.2.1. Compostos fenólicos

Os compostos fenólicos desempenham importante papel na proteção celular, sendo capazes de sequestrar ou inibir as diversas espécies de oxigênio reativo, transferir elétrons para radicais livres, ativar enzimas antioxidantes e inibir enzimas oxidases, assim desempenhando um forte papel na prevenção do estresse oxidativo, o qual é apontado como a causa de doenças como arteriosclerose, diabetes e doenças neurodegenerativas (SOUZA *et al.*, 2018). Esse grupo apresenta o maior número de compostos ativos com relato de efeitos na formação de biofilme quando comparados a todas as outras classes (KIM e ARNASON, 2015).

Os compostos fenólicos pertencem a uma classe de compostos com estrutura simples, sendo formados por um anel aromático e grupamentos, em geral hidroxilas, distribuídos em sua estrutura. A exemplificação da estrutura de um composto fenólico está demonstrada na estrutura 1 pelo eugenol (**1**), presente no cravo (*Syzygium aromaticum*) e na canela (*Cinnamomum verum*).



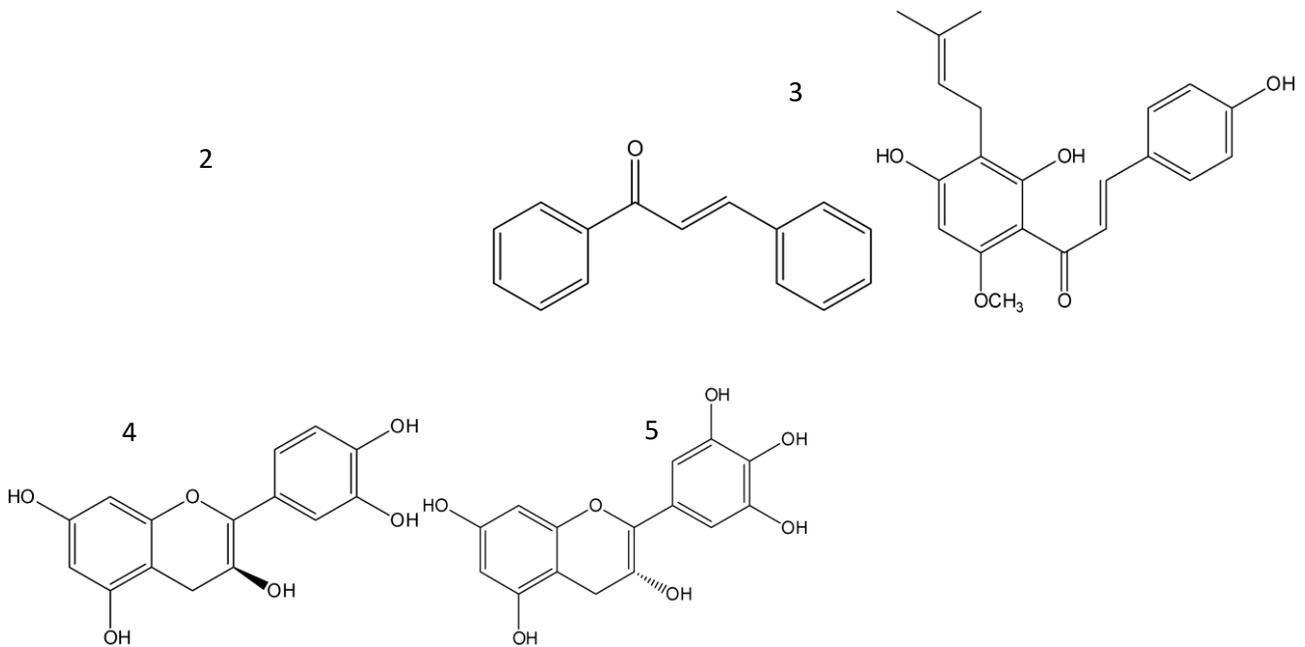
2.3.2.1.1 Flavonoides

Os compostos fenólicos de fontes vegetais podem ser divididos em dois grupos: os flavonoides, sendo eles formados pela combinação de derivados sintetizados da fenilalanina pela via metabólica do ácido chiquímico, e os demais compostos não-flavonoides, derivados do ácido hidroxicinâmico e ácido hidroxibenzóico (DEGÁSPARI e WASZCZYNSKYJ, 2004).

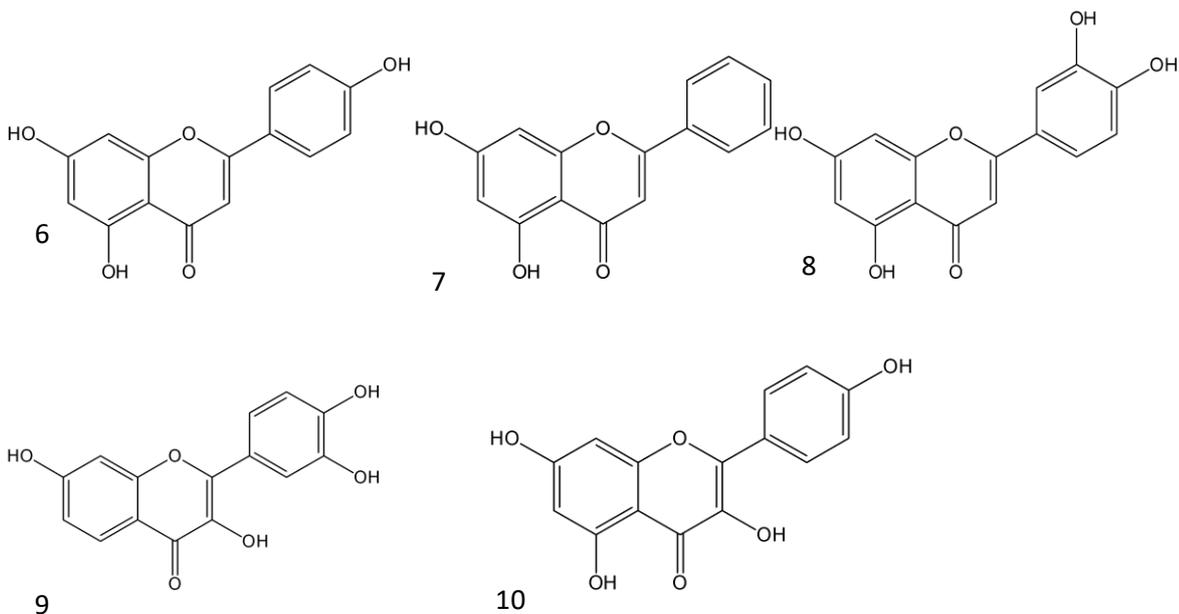
São amplamente encontrados na natureza, constituindo a maior parte dos compostos fenólicos presentes (BENNEMANN *et al.*, 2018). Apresentam atividade antioxidante e antimicrobiana, além de efeitos sobre a permeabilidade capilar e vascular (SILVA *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2018).

Algumas chalconas como a trans-chalcona (**2**) e o xanto-humol (**3**) demonstraram eficácia na redução do biofilme já formado e no impedimento da formação do biofilme de *S. mutans* e *S. aureus*, respectivamente (MANNER *et al.*, 2013). A catequina (**4**) e epigalocatequina (**5**) apresentaram potencial efeito antibiofilme contra *P. aeruginosa*, onde a epigalocatequina interagiu

com os polissacarídeos e peptidoglicanos, danificando a parede celular bacteriana e interferindo na fase inicial da formação de biofilme (JAGANI *et al.*, 2009).



Compostos presentes no vinho tinto, como a apigenina (6), crisina (7), luteolina (8), fisetina (9) e canferol (10) demonstraram atividade inibitória da formação do biofilme de *S. aureus*, sendo a quercetina aquela com maior atividade. O mesmo estudo também relacionou a atividade antibiofilme com o número e posição do grupo hidroxila presente na estrutura dos flavonoides, onde um maior número de hidroxilas melhorou o efeito desejado (CHO *et al.*, 2014).



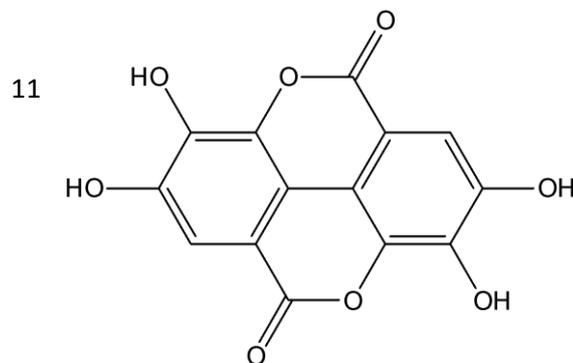
2.3.2.1.2 Taninos

Os taninos são compostos presentes nos compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico e são conhecidos por sua ação de reparação de tecidos e regularização de proteínas e enzimas, porém também apresentam ação antibacteriana e antifúngica, antidiarreica e antisséptica (CARTAXO-FURTADA *et al.*, 2015). Além disso, podem agir como anti-inflamatórios e até como inibidores da transcriptase reversa do vírus HIV (MONTEIRO *et al.*, 2005). Eles possuem propriedade de formar complexos com macromoléculas, como proteínas e polissacarídeos, levando à formação de uma camada protetora em mucosas, tornando-a menos permeável e mais resistente a agressões químicas ou mecânicas, fato que pode explicar outra atividade descrita para esse metabólito, a atividade anti-úlceras (DONATINI *et al.*, 2009).

Apresentam elevada solubilidade em água e peso molecular compreendido entre 500 e 3000 Dalton, e para que a complexação com as macromoléculas ocorra, o seu peso não deve ser muito elevado, pois pode não conseguir se intercalar entre os espaços interfibrilares das proteínas ou macromoléculas. Da mesma maneira, se for muito baixo, a molécula fenólica se intercala, mas não forma número suficiente de ligações que estabeleça estabilidade (MONTEIRO *et al.*, 2005).

É sabido que os taninos podem precipitar proteínas e isso pode ser favorável quando se trata de proteínas vitais envolvidas na formação de biofilmes, como as adesinas, resultando em uma variação da carga superficial e interferindo assim na interação célula-substrato e no desenvolvimento do biofilme (SILVA *et al.* 2016).

O ácido elágico (**11**), um tanino gerado a partir da hidrólise de taninos com elagitanino, demonstrou atividade antibiofilme contra *S. aureus* e *E. coli*, reduzindo a área de cobertura e a espessura do biofilme (HANCOCK *et al.*, 2009). Os oligômeros presentes no cranberry também inibiram significativamente a formação do biofilme de *P. aeruginosa* e causaram uma redução dos que já estavam pré-formados (FENG *et al.*, 2013).

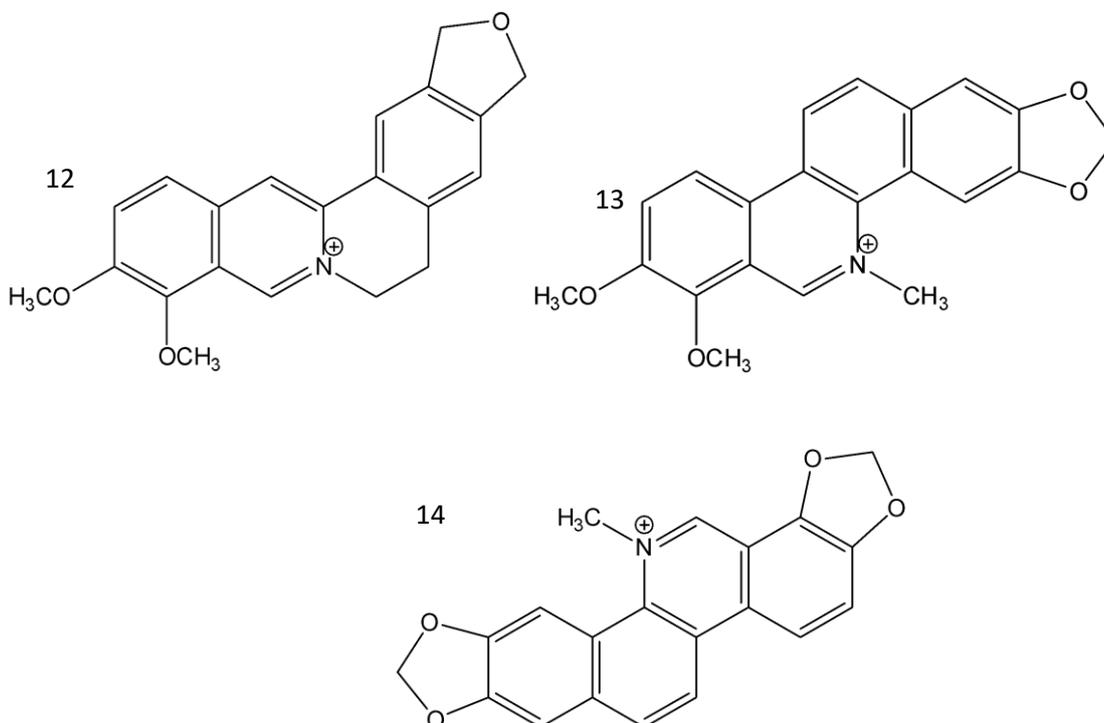


2.3.2.3 Alcaloides

Os alcaloides são derivados de aminoácidos aromáticos (triptofano, tirosina), os quais são derivados do ácido chiquímico e também de aminoácidos alifáticos (ornitina, lisina), possuindo diversas atividades biológicas, incluindo a reversão do mecanismo de múltipla resistência a drogas em microrganismos (GONÇALVES *et al.*, 2011). Dentre as atividades descritas para essa classe de compostos, estão a anti-inflamatória, antiviral, antitumoral e antimalárica (CASTILHOS *et al.*, 2007). Normalmente, apresentam uma estrutura complexa, constituída por carbono, hidrogênio e nitrogênio, formando na maioria dos casos um anel heterocíclico geralmente oxigenado (CABRAL e PITA, 2015).

A berberina (**12**) é um alcaloide isoquinolínico isolado de *Rizoma coptidis* (“Xiang Fu”) e de outras espécies que possuem evidências de prevenir a formação do biofilme de *S. epidermidis*. O possível mecanismo de ação para este alcaloide seria a interação da berberina com a membrana e o DNA de bactérias (SILVA *et al.*, 2016).

A queleritrina (**13**) e sanguinarina (**14**) (*Macleaya cordata*) apresentaram resposta dose-dependente quanto à inibição da formação de biofilme e na ruptura do mesmo para *S. aureus* e *S. epidermidis* (ARTINI *et al.*, 2012).

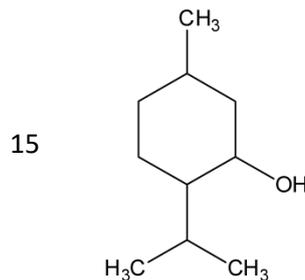


2.3.2.4 Óleos voláteis

Comumente presentes em plantas aromáticas, são sintetizados para proteção contra pragas e microrganismos e atração de insetos polinizadores, podendo ser isolados de partes anatômicas distintas das plantas por destilação e prensagem. Seus constituintes mais comuns são terpenos (mono e sesquiterpenos) e derivados de fenilpropanoides, entretanto aldeídos, álcoois e ésteres também podem estar presentes como componentes (LÓPEZ *et al.*, 2017).

Estudos demonstraram que os óleos voláteis possuem atividades antimicrobiana, antifúngica, bactericida e antiviral, podendo ser, muitas vezes, incorporados a formulações tópicas para o tratamento de infecções cutâneas (CARSON *et al.*, 2006).

Um estudo que tinha como objetivo determinar a atividade antibacteriana de 6 compostos naturais, como a curcumina, eugenol, ácido linoléico, quitosana, reserpina e berberina demonstrou que o óleo essencial do cravo (eugenol) foi considerado o mais potente composto antimicrobiano dentre todos contra cepas de *K. pneumoniae* (MAGESH *et al.*, 2013). O mentol (**15**), presente no gênero *Mentha* L. interferiu nos fatores de virulência de *P. aeruginosa*, diminuindo a formação de biofilme e a produção de EPS (HUSAIN *et al.*, 2015).

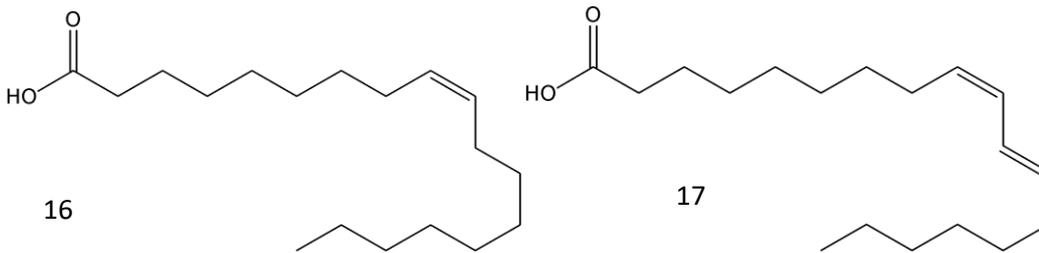


2.3.2.5 Ácidos graxos e derivados

Sabe-se que os ácidos graxos interagem com as membranas biológicas, aumentando, assim, a permeabilidade e liberando diferentes proteínas (SILVA *et al.*, 2016). Os mais conhecidos são os ácidos oleico e linoleico, geralmente presentes no azeite de oliva e no óleo de macadâmia, cujo consumo apresenta benefícios, principalmente para doenças cardiovasculares (FERRARI, 2015). Além disso, possuem atividade anti-inflamatória que podem estar relacionadas à resistência imunológica, distúrbios metabólicos e doenças neoplásicas (COSTA *et al.*, 2013).

Estudos já comprovaram a ação antibiofilme do ácido oleico *S. mutans* durante a adesão primária, porém se a adesão já houvesse ocorrido o mesmo estimularia a formação de biofilme. O ácido oleico (**16**) também reduziu significativamente o número de células sobreviventes do biofilme, inibindo o acúmulo de biofilme e a taxa de produção de ácido por *S. mutans* (STENZ *et al.*, 2008).

Já o ácido linoleico (**17**) apresentou uma atividade contra o biofilme produzido por isolados clínicos de *K. pneumoniae* (SILVA *et al.*, 2016)



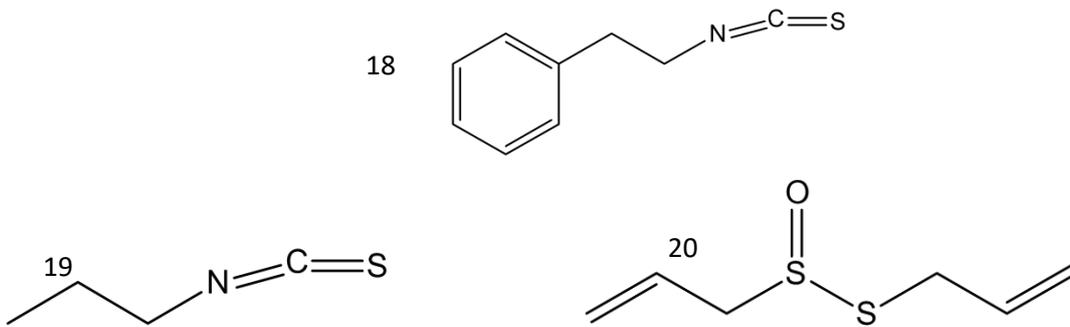
2.3.2.6 Compostos organossulfurosos

São compostos contendo enxofre em sua composição e presentes nas plantas, sendo responsáveis pelo sabor e odores pungentes e desagradáveis, e importantes agentes antivirais (NAITHANI *et al.*, 2008). Desde a década de 90, muitos estudos com essa classe sobre o potencial de controle do câncer também vêm sendo realizados, devido a sua influência na imunidade celular humana (CLICK, 2013).

Durante a Segunda Guerra Mundial, o alho (*Allium Sativum* L.) foi utilizado como agente antibacteriano para prevenção de gangrena em soldados, na Índia como loção antisséptica para lavar úlceras e, na China, como remédio para dor de cabeça, febre, disenteria e cólera, provando as diversas atividades biológicas desse grupo (FOROUTAN-RAD *et al.*, 2015).

Os compostos 2-feniletilisotiocianato (**18**) eisotiocianato de alila(**19**) presentes na raiz-forte (*Armoracia rusticana*) demonstraram efeito contra a formação do biofilme, sendo que o isotiocianato de alila demonstrou inibir a formação do biofilme por *P. aeruginosa*, *E. coli* e *L. monocytogenes*, com a prevenção total do biofilme de *E. coli*, enquanto 2-feniletilisotiocianato impediu significativamente a formação do biofilme de *P. aeruginosa*, *E. coli* e *S. aureus* (BORGES *et al.*, 2013).

A alicina (**20**), principal composto presente em extratos de alho (*Allium sativum* L.), não está presente em dentes de alho frescos, mas é formado enzimaticamente a partir do seu precursor alliina segundos após o esmagamento mecânico. Este composto diminuiu a formação de biofilme por *S. epidermidis* de uma maneira dose-dependente, bem como demonstrou alteração na estrutura do biofilme produzido pelas bactérias, principalmente em termos de espessura do mesmo (X. WU *et al.*, 2014).



2.4 REVISÃO SISTEMÁTICA

A Revisão Sistemática (RS) apresenta como objetivo principal responder a uma pergunta de investigação específica, a qual tenta reunir toda evidência científica acerca de um tema de investigação. Para atingir o objetivo, deve-se propor a identificar, selecionar e avaliar criticamente todos os estudos identificados acerca da temática, para posteriormente analisar e sintetizar os dados obtidos a partir desses estudos (SAMPAIO, 2007).

Sendo assim, é considerado um recurso de prática baseada em evidências (PBE), onde os estudos são organizados de forma que seus resultados sejam conhecidos, com o objetivo de facilitar as decisões clínicas. A PBE propõe que seja utilizada a estratégia PICO, elementos fundamentais para a construção da busca bibliográfica de evidências, onde PICO representa o acrônimo P para paciente, I para intervenção, C para comparação e O para “outcome” (resultado ou desfecho) (EUBANK, 2019).

A quantidade de informação científica disponível é grande e está sempre em crescente, por isso a necessidade de melhorar a qualidade das ações de saúde e do ensino refletiu na forma como são realizadas a seleção e apreensão dos estudos.

O pesquisador deve cadastrar o projeto de RS em uma base de registros internacional, o PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) antes da sua execução, tendo como objetivo manter a transparência no processo e reduzir a duplicação desnecessária de revisões (PAGE *et al.*, 2018; STEWART, *et al.*, 2012).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

A presente revisão sistemática seguiu a análise de qualidade metodológica proposta por Jadad *et al.* (1996). Seu protocolo foi registrado sob o nº CRD42020204654 no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO).

3.2 DEFINIÇÃO DA QUESTÃO CLÍNICA

A questão clínica foi baseada na estratégia de PICO (tabela 1), sendo a pergunta norteadora desta revisão: “Quais plantas medicinais são eficazes para combater biofilmes de origem fúngica ou bacteriana em situações clínicas?”

Tabela 1: Descrição da estratégia de PICO utilizada no desenvolvimento da questão clínica

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Participantes	Pacientes saudáveis
I	Intervenção	Tratamento com plantas medicinais
C	Controle ou comparação	Sem tratamento/tratamento com placebo ou com tratamentos já descritos para a patologia
O	Desfecho ou resultado	Características clínicas e melhora nos parâmetros analisados

Fonte: Elaborada pela autora (2020)

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca realizada no período de abril-maio/2020 apresentou as palavras-chaves descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca nas bases de dados

Base de dados	Palavras-chave
Pubmed, Scopus e Web of Science	<i>Bacterial biofilm</i> OR <i>fungus biofilm</i> OR <i>biofilm</i> OR <i>gingivitis</i> AND <i>clinical trial</i> AND <i>humans</i> AND <i>extracts</i> OR <i>natural compounds</i> OR <i>plant extracts</i> OR <i>natural products</i> <u>OR <i>extracts</i> OR <i>plant</i> OR <i>fruits</i></u>

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Intervenção com extratos vegetais ou produtos fitoterápicos;
- Patologias causadas pela formação de biofilme;
- Ensaio clínicos;
- Trabalhos publicados inteiramente em inglês;
- Estudos *in vivo*.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Revisões da literatura;
- Estudos *in vitro*;
- Associações com produtos sintéticos;
- Espécies vegetais consumidas na forma de alimento;
- Falta de padronização dos extratos;
- Espécies/compostos não definidos.

3.6 SELEÇÃO DOS ARTIGOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

O processo de seleção dos artigos foi realizado por dois revisores de forma independente, passando por um último revisor a fim de se demonstrar a concordância interexaminador. Na primeira fase, todos os estudos apresentados como resultado de busca foram selecionados. A segunda fase, foi a partir da análise do resumo e título de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e assim realizada a seleção dos artigos. Em uma terceira fase, cada pesquisador, de forma independente, utilizou a escala de Jadad (quadro 2) para análise dos artigos, onde o artigo necessitava obter pontuação igual ou maior a 3 para ser aceito na revisão. Por último, cada estudo foi avaliado sobre os seguintes aspectos: país de origem, ano, autor, planta medicinal, grupos de tratamentos, quantidade de participantes, parâmetros clínicos avaliados e resultados.

Quadro 2 - Escala de Jadad para seleção dos artigos

Item	Pontuação	Descrição	Exemplos
Randomização	1	Estudo foi descrito como randomizado	“Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos.”
	1	O método para gerar a sequência de randomização foi descrito e apropriado	“A randomização foi realizada usando uma lista de números aleatórios gerada por computador, sorteio ou envelopes bem embaralhados.”
	-1	O método para gerar a sequência de randomização não foi descrito e apropriado	“A randomização foi realizada usando uma lista de números aleatórios gerada por computador, sorteio ou envelopes bem embaralhados.”
Cegamento	1	O estudo foi descrito como cego	“O ensaio foi conduzido de forma duplo-cego.”
	1	O método de cegamento foi descrito e apropriado	“Uso de comprimidos ou injetáveis idênticos, frascos idênticos.”
	-1	O método de cegamento não foi	Cegamento incompleto

			descrito e apropriado	
Desfecho pacientes	dos	1	Houve descrição de exclusão e perdas	“Havia 40 pacientes, mas 1 paciente em GT e 2 no GC foram eliminados, por uma quebra no protocolo.”

Fonte: Elaborado pela autora (2020)

4. RESULTADOS

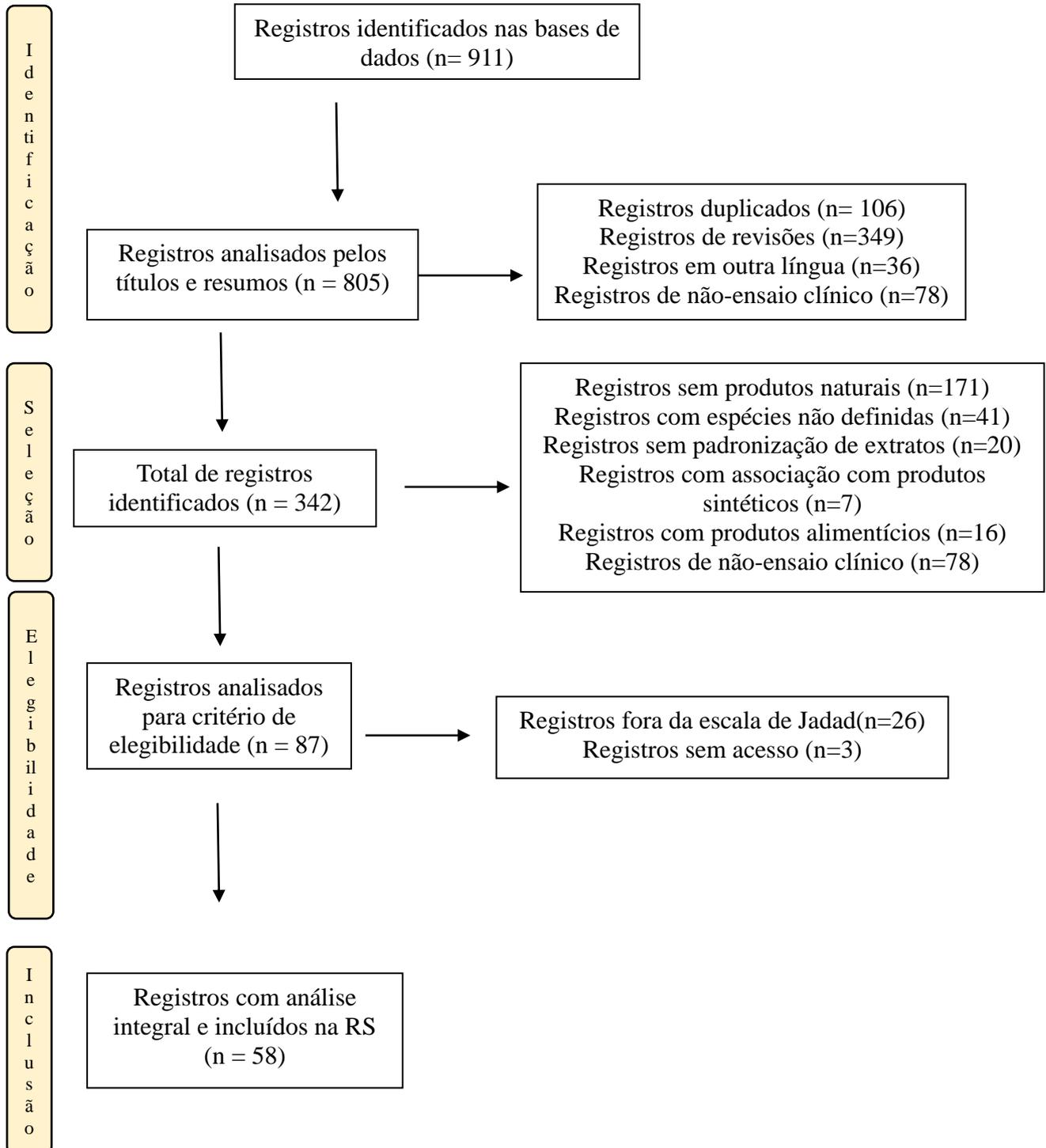
A estratégia de busca ilustrada, conforme o fluxograma 1, através das bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*, resultou em um total de 911 artigos. Após a análise dos títulos e resumos conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, um total de 87 artigos foram pré-selecionados e lidos na íntegra empregando-se a escala de Jadad. Após a leitura completa, foram excluídos 26 artigos e mais 3 dos quais não obtivemos acesso, resultando em 58 artigos eleitos para estar nessa revisão sistêmica.

Os artigos incluídos na presente pesquisa estão descritos em ordem cronológica conforme observado na Tabela 2. A amostra total foi de 3.833 pacientes submetidos ao tratamento para doenças relacionadas à presença de biofilmes com plantas medicinais e produtos naturais. Os ensaios clínicos foram considerados a partir de extratos vegetais associados ou não a outros extratos ou compostos isolados de fonte vegetal.

O extrato de origem vegetal mais utilizado foi o de chá-verde (*Camellia sinensis*), com um total de 8 citações, seguido do óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) com 4 citações. Os demais todos obtiveram 3 citações cada, sendo eles a babosa (*Aloe vera*), calêndula (*Calendula officinalis*), romã (*Punica granatum*), mamona (*Ricinus communis*), alecrim (*Rosmarinus officinalis*), “toothbrush-tree” (*Salvadora persica*) e “haritaki” (*Terminalia chebula*).

Os países que apresentaram a maior quantidade de trabalhos sobre o uso de extratos vegetais sobre o tratamento de patologias relacionadas à presença de biofilmes foram: Índia (KAMATH *et al.*, 2020; NAYAK *et al.*, 2019; PAPPU *et al.*, 2019; JAYANT PRAKASH *et al.*, 2017; SINGHAL *et al.*, 2017; GROVER *et al.*, 2016; SARIN *et al.*, 2015; SUBHA SOUMYA DANY *et al.*, 2015; GUPTA *et al.*, 2015; GUPTA *et al.*, 2014; GUPTA *et al.*, 2014; HRISHI *et al.*, 2014; GUPTA RK *et al.*, 2014; BALAPPANAVA *et al.*, 2013; CHAVA *et al.*, 2012; PRADEEP *et al.*, 2012), Brasil (VALONES *et al.*, 2019; CASARIN *et al.*, 2019; GOES *et al.*, 2016; V.C JOVITO *et al.*, 2016; ARRUDA *et al.*, 2016; BADARO *et al.*, 2016; PIMENTA *et al.*, 2016; GOMES *et al.*, 2016; SALLES *et al.*, 2016; PEDRAZZI *et al.*, 2014; BRETZ *et al.*, 2014; FREIRES *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2009; BOTELHO *et al.*, 2008), Irã (M. SEYED HASHEMI *et al.*, 2019; MOLANIA *et al.*, 2017; SEDIGH-RAHIMABADI *et al.*, 2016; MAHYARI *et al.*, 2015; RADAFSHAR *et al.*, 2015; ARAMI S *et al.*, 2014; AMOIAN *et al.*, 2010; AMOIAN *et al.*, 2010), Alemanha (AZAD *et al.*, 2016; AZARIPOUR *et al.*, 2015; ARWEILER, 2010), Suécia (HELLSTRÖM *et al.*, 2014; NAMIRANIAN *et al.*, 2012; CAMPUS *et al.*, 2011), Estados Unidos (DISLVESTRO *et al.*, 2009; J.D LAUTEN *et al.*, 2005; MAURIELLO *et al.*, 1987), França (SALIASI *et al.*, 2018; RENENBAUM *et al.*, 1999) e os demais países tiveram apenas uma citação. A Tabela 2 apresenta os ensaios clínicos incluídos nos estudos e suas principais características.

Fluxograma 1: Processo de seleção da revisão sistemática



Fonte: Elaborado pela autora (2020)

Tabela 2 – Ensaio clínico incluídos na revisão sistemática

Título do trabalho	Origem, autor e ano	Planta medicinal (nome popular)	Grupos de comparação	Amostra inicial e final	Variáveis analisadas	Resultados
The effect of <i>Aloe vera</i> and tea tree oil mouthwashes on the oral health of school children	Índia, Kamath <i>et al.</i> , 2020.	<i>Aloe vera</i> (babosa) <i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca)	GT 1 – enxaguatório bucal contendo extrato de <i>Aloe vera</i> 7% GT 2 – enxaguatório bucal contendo óleo de melaleuca 0,2% GC – enxaguatório bucal contendo clorexidina 0,2% GP – água destilada	Inicial – 152 Final - 152	Índice de placa (PI), índice de gengivite (IG) e análise microbiológica para determinar contagem de <i>S. mutans</i> na saliva.	PI e IG mostraram uma redução significativa em GT 1, GT 2 e GC em comparação ao início do estudo e a semana 4. A contagem de <i>S. mutans</i> não apresentou aumento significativo no mesmo período para nenhum grupo.
Evaluation of a mouthrinse containing guava leaf extract as part of comprehensive oral care regimen- a randomized placebo controlled clinical trial.	Índia, Nayak <i>et al.</i> , 2019.	<i>Psidium guajava</i> (goiabeira)	GT - Enxaguatório bucal de goiaba 0,15%. GC - Enxaguatório bucal com clorexidina 0,2%. GP - água destilada	Inicial – 60 Final - 56	Inflamação gengival (GI), índice de formação de placa (PI), unidades formadoras de colônias (CFU) e níveis de antioxidantes na saliva	GI – Demonstrou alterações estatisticamente significativas entre todos os grupos entre o 1º e 3º mês. PI – Demonstrou diferença significativa entre os três grupos da linha de base ao 3º mês. CFU – Ocorreu diminuição da contagem microbiana desde a consulta inicial até o 3º mês.

						Não ocorreu diferença significativa entre os três grupos em relação aos níveis de antioxidantes.
Clinical Assessment of Rosemary-based toothpaste (<i>Rosmarinus officinalis</i> Linn.): a randomized controlled double-blind study	Brasil, M.A.A. Valones <i>et al.</i> , 2019.	<i>Rosmarinus officinalis</i> (alecrim)	GT – Creme dental experimental a base de extrato de alecrim 5% GC – Creme dental fluoretado convencional	Inicial – 110 Final – 101	Índice de sangramento gengival (GBI) e índice de placa (IP)	A utilização de GT causou uma redução no GBI de 18%, assim como o uso de GC. Já no IP a utilização de GT teve uma eficácia de 22,7%, enquanto GC foi de 28%.
Anti-biofilm and anti-inflammatory effect of a herbal nanoparticle mouthwash: a randomized crossover trial	Brasil, Casarin <i>et al.</i> , 2019.	<i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca)	GT – enxaguatório com nanopartículas de <i>M. alternifolia</i> 0,3% GC – enxaguatório com gluconato de clorexidina 0,12%	Inicial – 60 Final – 60	Índice de placa, escala visual analógica (VAS)	GT apresentou um resultado melhor na diminuição do biofilme quando avaliado a superfície completa da boca. Na avaliação sensorial, GC tinha melhor sabor, maior mudança no sabor e maior controle do biofilme. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto a duração do sabor, tempo de aplicação ou conforto de uso.
The efficacy of asafoetida (<i>Ferula assa-foetida</i> oleo-gum resin) versus chlorhexidine	Irã, M. Seyed Hashemi <i>et al.</i> , 2019.	<i>Ferula assa-foetida</i> (férula)	GT – enxaguatório bucal contendo extrato de <i>Ferula assa-foetida</i> 0,5%	Inicial – 126 Final - 126	Índice de placa (IP) e índice de modificação gengival (IMG)	Para IMG o grupo que apresentou uma melhora significativa foi GT, além disso também apresentou uma redução de IP maior

gluconate mouthwash on dental plaque and gingivitis: a randomized double-blind controlled trial			GC – enxaguatório bucal com gluconato de clorexidina 0,2%			que GC.
Evaluation of biodegradable gel containing flax seed extract (<i>Linum usitatissimum</i>) as a targeted drug delivery for management of chronic periodontitis	Índia, Pappu <i>et al</i> , 2019.	<i>Linum usitatissimum</i> (linho)	GT – gel com óleo de sementes de linho 50% GC – gel contendo flurbiprofeno 7,9% GP – apenas SRP (raspagem e alisamento radicular)	Inicial – 60 Final - 55	Índice de placa (PI), índice gengival (IG) e estimativa adicional da liberação do medicamento (fluido gengival crevicular -GCF e saliva)	A avaliação de GCF e saliva mostrou uma liberação bifásica do medicamento, tendo uma importante liberação no dia 0 e lentamente até dia 30. PI e IG tiveram uma melhora significativa no GT em comparação ao GC. Todos os grupos do estudo demonstraram presença de inflamação gengival moderada no início do estudo que diminuiu nas próximas visitas.
Effect of a toothpaste/mouth wash containing <i>Carica papaya</i> leaf extract on interdental gingival bleeding: a randomized controlled trial	França, Saliasi <i>et al.</i> , 2018.	<i>Carica papaya</i> (mamão)	GT 1 – dentifrício teste contendo o extrato de folhas de <i>C. papaya</i> (CPLE) GT 2 – dentifrício teste CPLE com enxaguatório bucal CPLE GC 1 – dentifrício contendo enzimas	Inicial – 108 Final - 100	Avaliação visual de sangramento gengival interdental e placa supragengival (PI) e índice de sangramento interdental com escovação (BOIP)	O sangramento gengival não deferiu significativamente entre o GT 1 e o GC 2. Um menor sangramento local foi observado nos usuários de GT 2 em comparação a GT 1. GT 2 fornece uma alternativa eficaz e natural para GC 2.

			e sem lauril sulfato de sódio (SLS) GC 2 – dentifrício contendo enzimas e sem SLS e enxaguatório bucal EO a base de álcool.			
Effect of <i>Punica granatum</i> extract gel on gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β , interleukin-8 and CCL28 levels: randomized controlled clinical trial	Índia, Jayant Prakash <i>et al.</i> , 2017.	<i>Punica granatum</i> (romã)	GT – gel contendo extrato de <i>P. granatum</i> 10% GC 1 – gel comercial (Hexigel®) contendo clorexidina 1% GC 2 – gel comercial (Ornigreat®) contendo ornidazol e clorexidina 0,25%. GP – gel sem ingrediente ativo	Inicial – 80 Final - 76	Níveis de IL-1 β , IL-A e CCL28 do GCF. Níveis de gengivite e placa (GI e PI), porcentagem de sangramento local (BOP), profundidade da sondagem (PD).	Em todos os grupos BOP, PO e GI aumentaram em até 14 dias, sendo que o GC 1 teve um aumento menor. Já no dia 60 nenhuma diferença significativa foi observada. PD permanece semelhante em todos os intervalos de tempo. No GT o aumento das interleucinas foi menor até dia 14 comparado com os outros grupos. Os níveis de CCL28 no GT não ocorreu diferença significativa, enquanto nos outros grupos ocorreu um aumento.
Evaluation of anti-inflammatory effect of oral licorice in comparison with chlorhexidine in	Irã, Molania <i>et al.</i> , 2017.	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (alcaçuz)	GT – enxaguatório bucal contendo extrato de alcaçuz 1% GC –	Inicial - 75 Final - 75	Índice de placa (PI), índice gengival (GI)	Os enxaguatórios foram utilizados 2x/dia (manhã e noite). Durante a primeira semana não houve diferença significativa para o PI

population with gingivitis: A double blind clinical trial study			enxaguatório bucal contendo clorexidina 0,2% GP - placebo			entre GT e placebo, apenas a partir da semana 3. Já para o GI, houve diferenças entre as semanas 1 e 3. Não houve correlação entre GT e GC quanto a PI e GI.
Efficacy of <i>Acacia arabica</i> gum as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial	Índia, Singhal <i>et al.</i> , 2017	<i>Acacia arabica</i> (acácia)	GT - gel teste de <i>Acacia arabica</i> + SRP GP - gel placebo + SRP	Inicial - 80 final - 59	Profundidade da sondagem periodontal (PPD), fixação clínica (CAL), índice de placa (PI), índice gengival (GI) e sangramento na sondagem (BOP)	Apesar da redução em PPD ter sido semelhante entre os grupos, GT apresentou uma maior redução. CAL apresentou um ganho maior em GT. Para PI a redução foi de 58,57% e 53,78% em GT e 19,38% e 29,78% em GP, respectivamente do início ao final do estudo. Em GI, para GT a redução foi de 43,14% a 84,07% e em GP 6,74% a 43,54%.
Evaluation of <i>Salvadora persica</i> L. and green tea anti-plaque effect: a randomized controlled crossover clinical trial	Malásia, Abdulbaqi <i>et al.</i> , 2016.	<i>Salvadora persica</i> (toothbrush tree) <i>Camellia sinensis</i> var. <i>assamica</i> (chá-verde)	GT – formulação teste patenteada (combinação de extratos de folhas de <i>Camellia sinensis</i> e raízes de <i>Salvadora persica</i>) GC – 0,12% de gluconato de clorexidina GP – água	Inicial – 14 Final – 14	Índice de placa (PI)	O GT foi o que apresentou pontuação mais baixa para PI, seguido de GC e GP. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre GC e GP.

			destilada			
Clinical efficacy of a 1% <i>Matricaria chamomila</i> L. mouthwash and 0.12% chlorhexidine for gingivitis control in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances.	Brasil, Goes <i>et al.</i> , 2016.	<i>Matricaria chamomilla</i> (camomila)	GT – enxaguatório bucal de MTC GC – enxaguatório 0,12% de clorexidina GP - placebo	Inicial – 30 Final – 30	Índice de placa visível (VPI) e índice de sangramento gengival (GBI)	GT e GC apresentaram uma redução no biofilme dental em comparação ao GP. GT e GC não demonstraram diferença em relação a VPI. GBI diminuiu em participantes que receberam GT e GC em comparação ao GP, mas não diferiu entre GT e GC.
<i>Eugenia uniflora</i> dentifrice for treating gingivitis in children: antibacterial assay and randomized clinical trial	Brasil, V.C. Jovito <i>et al.</i> , 2016.	<i>Eugenia uniflora</i> (pitanga)	GT – dentifrício contendo extrato hidroalcoólico de pitangas 3% GC – dentifrício comercial de 1500 ppm de fluoreto e 0,3% de triclosan.	Inicial – 50 Final – 50	Índice de sangramento gengival (GBI) e índice de higiene oral simplificado (IHO-S)	GT e GC reduziram GBI. Apenas GC foi capaz de reduzir IHO-S.
Antimicrobial activity of complete denture cleanser solutions based on sodium hypochlorite and <i>Ricinus communis</i> – a randomized clinical study	Brasil, Salles <i>et al.</i> , 2016.	<i>Ricinus communis</i> (mamona)	GT - solução de óleo de R. communis 10% GH1 – solução de hipoclorito de sódio 0,25% GH2 – solução de hipoclorito de sódio 0,5% GC – solução salina 0,85%	Inicial – 71 Final - 64	Contagem microbiológica (CFU) e teste de resistência a antifúngicos	Em relação a <i>Candida</i> spp., o GT apresentou ação semelhante a GH1 e resultados inferiores a GH2. Para gram-negativos, GH1 e GH2 foram semelhantes e GT ineficaz. Diversas espécies de <i>Candida</i> foram isoladas durante o estudo, sendo <i>C. albicans</i>

						a mais frente nos biofilmes. 11,3% das cepas isoladas foram resistentes aos compostos azólicos e nenhuma resistente ao composto polieno.
Effect of sodium hypochlorite and <i>Ricinus communis</i> solutions on control of denture biofilm: A randomized crossover clinical trial	Brasil, Arruda <i>et al.</i> , 2016.	<i>Ricinus communis</i> (mamona)	GT – solução de óleo de <i>R. communis</i> 8% GH1 – hipoclorito de sódio 0,1% GH2 0 hipoclorito de sódio 0,2% GC – solução salina 0,85%	Inicial – 54 Final - 50	Estomatite dentária, remoção do biofilme, ação antimicrobiana.	GH1 e GH2 demonstraram menor remoção de biofilme que o GC, que foi semelhante a GT. GT foi semelhante a GC, e GH1 e GH2 mostraram ação contra <i>Candida spp.</i> Para estomatite dentária, GH1 teve um melhor resultado perante a GC, enquanto GH2 e GT tiveram valores próximos.
Adjunctive use of essential oils following scaling and root planning – a randomized clinical trial	Alemanha, Azad <i>et al.</i> , 2016	<i>Cymbopogon flexuosus</i> (capim-limão), <i>Thymus zygis</i> (erva-de-santa-maria) <i>Rosmarinus officinalis</i> (alecrim)	GT – Parodolium® colutório (contendo óleo de <i>Cymbopogon flexuosus</i> 0,5%, óleo de <i>Thymus zygis</i> 0,5%, óleo das folhas de <i>Rosmarinus officinalis</i> , 0,5%) GP – enxaguatório bucal com	Inicial – 50 Final - 46	Análise microbiológica (PCR), índice de inflamação (BOP), sangramento interdental (SBI), profundidade da sondagem (PD) e nível de inserção (AL)	Melhoras significativas em AL, PD, BOP e SBI foram notadas em ambos os grupos após 3 e 6 meses. AL foi significativamente menor em GT após 3 e 6 meses, assim como PD após 3 meses. BOP foi menor no GT. Não houve diferença significativa entre os grupos em SBI. Houve diminuição da presença de <i>C. rectus</i> , <i>T. denticola</i> ,

			emulsionante e água			<i>P. micra</i> , <i>T. forsythia</i> e <i>F. nucleatum</i> em ambos os grupos. <i>T. denticola</i> teve uma redução um pouco maior em GT e <i>T. forsythia</i> após 6 meses no GC não reduziu mais, enquanto no GT sim.
Clinical trial for evaluation of <i>Ricinus communis</i> and sodium hypochlorite as denture cleanser	Brasil, Badaro M.M <i>et al.</i> , 2016.	<i>Ricinus Communis</i> (mamona)	GT – solução de óleo de <i>R. communis</i> a 10% GH1 – solução de hipoclorito de sódio 0,25% GH2 – hipoclorito de sódio 0,5% GC – solução salina 0,85%	Inicial – 76 Final – 64 (24 pacientes com candidíase oral e 40 sem candidíase oral)	Quantificação de biofilme, avaliação de candidíase e ação antimicrobiana	Não foram observadas diferenças significativas na capacidade de remoção de biofilme entre os pacientes com ou sem inflamação e nem interação entre inflamação e solução. GH1 e GH2 apresentaram a menor porcentagem de biofilme, seguida por GT e GC teve os valores mais altos. Observou-se uma remissão da candidíase em GT e GH1. Não foi encontrado diferença entre na quantidade de contagem total de microrganismos entre os grupos com e sem candidíase. As contagens totais foram semelhantes em todos os grupos e menores em GC.
A traditional mouthwash	Irã, Sedigh-Rahimabadi <i>et al.</i> ,	<i>Punica granatum</i> (romã)	GT – enxaguatório	Inicial – 80 Final - 70	Índice gengival modificado	GBI teve uma melhora importante nos dois

(Punica granatum var pleniflora) for controlling gingivitis of diabetic patients: a double-blind randomized controlled clinical trial	2016.		bucal contendo extrato de flores de <i>P. granatum</i> (0,5% de ácido tânico) GC – enxaguatório bucal clorexidina 0,2%		(MGI), índice de sangramento gengival (GBI), índice de placa (PI) e profundidade da sondagem (PD).	grupos. MGI, PD e PI tiveram uma melhora após 2 semanas com o uso de GT. Já no final do estudo, os parâmetros mostraram uma regressão significativa entre os grupos.
Effect of subgingivally delivered 10% <i>Emblica officinalis</i> gel as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of chronic – periodontitis – a randomized placebo-controlled clinical trial	Índia, Grover <i>et al.</i> , 2016.	<i>Emblica officinalis</i> (groselha-indiana)	GT – gel contendo extrato de <i>E. officinalis</i> 10% GC – gel com a mesma formulação sem extrato	Inicial – 46 Final – 40	Índice de placa (PI), índice gengival (GI), índice de sangramento do sulco modificado (mSBI), profundidade da bolsa de sondagem (PPD) fixação clínica (CAL).	Ambos os grupos mostraram melhora significativa em todos os parâmetros desde a consulta inicial até 2 e 3 semanas. A comparação entre os grupos demonstrou uma redução maior em PPD e mSBI e ganho em CAL no GT após 3 meses. Embora uma melhora em PI e GI apareceu em ambos grupos.
Effect of <i>Ocimum gratissimum</i> in mouthrinses on <i>De Novo</i> plaque formation. A randomized clinical trial	Brasil, Pimenta <i>et al.</i> , 2016.	<i>Ocimum gratissimum</i> (alfavaca-cravo)	OG – enxaguatório bucal contendo óleo volátil de <i>O. gratissimum</i> 10% CLX – enxaguatório bucal contendo digluconato de	Inicial – 15 Final - 15	Índice de placa (IPL)	No final do estudo, houve diferenças estatísticas entre os 3 grupos, reduzindo o IPL para os grupos OG e CLX. CLX foi mais efetivo que OG.

			clorexidina 0,12% AD – enxaguatório bucal com igual composição, sem ativos			
Short-term effects of <i>Verbena officinalis</i> Linn decoction on patients suffering from chronic generalized gingivitis: double-blind randomized controlled multicenter clinical trial	Egito, Grawish <i>et al.</i> , 2016.	<i>Verbena officinalis</i> (verbena)	GT – enxaguatório bucal contendo <i>V. officinalis</i> 8,5% GP – solução salina	Inicial – 260 Final - 260	Índice gengival (GI) e índice de placa (PI)	GI e PI apresentaram diferenças significativas em ambos grupos quando comparados do início do estudo ao dia 28.
Clinical effect of a mouthwash containing <i>Anacardium occidentale</i> Linn. on plaque and gingivitis control: A randomized controlled trial	Brasil, Gomes <i>et al.</i> , 2016.	<i>Anacardium occidentale</i> (cajueiro)	GT - enxaguatório bucal 10% de óleo essencial de <i>A. occidentale</i> GC - enxaguatório bucal 0,12% clorexidina GP - água destilada	Inicial - 30 Final - 27	Índice de placa (PI), índice gengival (GI)	Ao final do estudo, somente GT e GC apresentaram diferenças significativas em relação ao dia 0.
Effectiveness of a miswak extract-containing toothpaste on gingival inflammation: a	Alemanha, Azaripour <i>et al.</i> , 2015.	<i>Salvadora persica</i> (toothbrush tree)	GT – creme dental comercial contendo extrato de cascas de <i>S. persica</i> 7,4 mg (Miswak®)	Inicial – 66 Final - 66	Sangramento no espaço interdental (SBI) e acúmulo de placa interdental (API)	Ocorreu uma redução significativa em SBI e APO em todos os grupos após 21 dias de escovação. GT e GC tiveram uma significância

randomized clinical trial			GC 1 – creme dental comercial (Parodontax®) GC 2 – creme dental convencional (Colgate®)			maior na redução de SBI frente a GP.
Reducing dental plaque and gingivitis with 0.6% <i>Ilicis Rotundae Cortex</i> toothpaste: a randomized, double blinded clinical trial	China, Liu and Yin, 2015.	<i>Ilex rotunda</i> (jiubiyang)	GT – creme dental contendo extrato de cascas de <i>I. rotunda</i> 0,6% GC – creme dental placebo(sem extrato de <i>I. rotunda</i>)	Inicial – 100 Final - 90	Índice de placa (PI) e índice gengival (GI)	GT produziu uma redução de 7,58% em GI após 6 semanas, enquanto GC teve 3,7%. Para PI, GT obteve redução de 3,24% e GC não apresentou diferença significativa. Após 12 semanas, GT proporcionou uma redução de 14,39% e GC manteve os 3,7% para GI, já para PI o GT causou uma redução de 17,85% e GC 3,93%.
Preliminary clinical evidence of the antiplaque, antigingivitis efficacy of a mouthwash containing 2% green tea – a randomized clinical trial	Índia, Sarin <i>et al.</i> , 2015.	<i>Camellia sinensis</i> (chá-verde)	GT – enxaguatório bucal com extrato de chá-verde 2% GC – enxaguatório bucal placebo (água destilada e corante alimentar)	Inicial – 110 Final - 102	Índice de placa (PI) e índice gengival (GI)	Não houve diferença significativa de GI para GT e GC. Já para PI, após o dia 28 ocorreu uma diferença significativa no GT.
Evaluation of the efficacy of a polyherbal	Irã, Mahyari <i>et al.</i> , 2015.	<i>Zingiber officinale</i> (gengibre),	GT – enxaguatório bucal contendo os	Inicial – 60 Final - 60	Gengiva marginal lingual (MGI), sangramento	Diminuição continua do dia 1 ao 14 de MGI em GT e GC em comparação

mouthwash containing <i>Zingiber officinale</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> and <i>Calendula officinalis</i> extracts in patients with gingivitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial		<i>Rosmarinus officinalis</i> (alecrim), <i>Calendula officinalis</i> (calêndula)	extratos das espécies (5% cada) GC – enxaguatório bucal 0,2% gluconato de clorexidina GP – enxaguatório placebo		gingival (GBI), medição da área de placa (MQH)	a GP, mas entre GT e GC não houve diferença significativa. Ocorreu uma diminuição continua de GBI do dia 1 ao 14 em GC, em GT diminuíram do dia 7 ao 14. Não houve diferença significativa de MQH entre os grupos GT e GC, mas ocorreu uma diminuição do dia 1 até 14 em GT, em GC do dia 7 até 14.
Efficacy of 0.25% lemongrass oil mouthwash: a three arm prospective parallel clinical study	Índia, Subha Soumya Dany <i>et al.</i> , 2015.	<i>Cymbopogon citratus</i> (capim-limão)	GT – enxaguatório bucal contendo óleo volátil de capim-limão 0,25% GC – enxaguatório bucal contendo clorexidina 0,2% GP – profilaxia oral (escovação)	Inicial – 60 Final - 60	Índice de placa (PI) e índice gengival (GI)	Uma maior redução de IP e GI foi registrada em GT em 14º e 21º dia, seguido por GC e GP.
Comparative evaluation of <i>Terminalia chebula</i> extract mouthwash and chlorhexidine mouthwash on plaque and	Índia, Gupta <i>et al.</i> , 2015.	<i>Terminalia chebula</i> (haritaki)	GT – enxaguatório bucal contendo extrato de <i>T. chebula</i> 10% GC – enxaguatório bucal contendo	Inicial – 90 Final - 90	Índice de placa (PI) e índice gengival (GI)	Notou-se uma diminuição progressiva nos dois índices em GT e GC em 15 e 30 dias, sendo a maior redução observada em GC, porém os dados mostram que não houve diferença significativa

gingival inflammation – 4 week randomised control trial			clorexidina 0,2% GP – água destilada			entre esses grupos em quaisquer parâmetros avaliados.
Effects of green tea (<i>Camellia sinensis</i>) mouthwash containing 1% tannin on dental plaque and chronic gingivitis: a double-blinded, randomized, controlled trial	Irã, Radafshar <i>et al.</i> , 2015.	<i>Camellia sinensis</i> (chá verde)	GT - enxaguatório bucal contendo 1% de taninos extraído do chá verde GC - enxaguatório bucal clorexidina 0,12%	Inicial - 40 Final - 40	Índice de placa (PI), índice gengival (GI) índice de sangramento gengival (GBI)	PI, GI e GBI não obtiveram diferença significativa entre os grupos, o que mostrou que o chá verde é equieficaz à clorexidina na sua inibição de placa e ações anti-inflamatórias gengivais.
Herbal mouthwash containing extracts of <i>Baccharis dracunculifolia</i> as agent for the control of biofilm: clinical evaluation in humans	Brasil, Pedrazzi <i>et al.</i> , 2014.	<i>Baccharis dracunculifolia</i> (alecrim-do-campo)	GT – enxaguatório bucal teste (extrato hidroalcolico 0,16% e óleo essencial de <i>B. dracunculifolia</i> 0,04%) GC 1 – enxaguatório Plax® (triclosan + gantrez + NaF + álcool) GC 2 – enxaguatório Listerine® (óleo essencial + álcool)	Inicial – 12 Final - 12	Índice de placa (PI)	Todos os indivíduos completaram o estudo com uma redução de PI semelhantes entre si, mas diferente do estado inicial.

			GC 3 – enxaguatório sem componente ativo			
The effect of a dentifrice containing <i>Magnolia</i> extract on established plaque and gingivitis in man: a six-month clinical study	Suécia, Hellström <i>et al.</i> , 2014.	<i>Magnolia officinalis</i> (magnólia)	GT – dentifrício contendo extrato de <i>M. officinalis</i> 0,3% GC – dentifrício com ingredientes padrão (SLS e fluoreto de sódio)	Inicial – 102 Final - 94	Pontuação média de placa (QHI) e índice gengival (GI)	Tanto para QHI quanto para GI, houve redução significativa entre o dia 0 e após 3 meses em ambos os tratamentos. No entanto, a redução foi um pouco maior no GT após os 6 meses.
Effect of <i>Terminalia chebula</i> extract and Chlorhexidine on salivary pH and periodontal health: 2 weeks randomized control trial	Índia, Gupta <i>et al.</i> , 2014.	<i>Terminalia chebula</i> (haritaki)	GT – enxaguatório bucal contendo extrato de <i>T. chebula</i> 10% GC – enxaguatório bucal contendo clorexidina 0,12% GP – solução salina	Inicial – 78 Final - 78	Índice de placa (IP), índice de gengivite (IG) e pH salivar.	Houve uma diminuição de 5% em IP e IG do dia 7 ao 14, sendo uma diminuição maior em GC seguido por GT, mas não houve diferença significativa. Sendo assim, GT e GC foram capazes de reduzir IP e IG. GP mostrou aumento gradual em IP. O pH, após a lavagem com GT, aumentou e permaneceu alcalino. O pH médio foi de 6,63 e conclui-se que GT é capaz de neutralizar o pH da saliva.
A randomized controlled clinical	Índia, Gupta <i>et al.</i> , 2014.	<i>Ocimum sanctum</i> (manjeriço-)	GT – enxaguatório	Inicial – 108 Final - 108	Índice de placa (IP), índice de	Obteve-se diferença significativa nos grupos

trial of <i>Ocimum sanctum</i> and chlorhexidine mouthwash on dental plaque and gingival inflammation		sagrado)	contendo extrato de <i>O. sanctum</i> 4% GC – enxaguatório contendo clorexidina 0,12% GP – solução salina		gingivite (IG)	GT e GC em 15 e 30 dias. Mas, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. No entanto, entre os grupos GT e GP, GC e GP a diferença foi significativa.
Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients – a randomized controlled pilot study	Índia, Hrishi <i>et al.</i> , 2014.	<i>Camellia sinensis</i> (chá-verde)	GT – dentifrício contendo extrato de chá-verde 1,4% GC – dentifrício contendo triclosan e flúor	Inicial – 30 Final - 30	Raspagem e alisamento radicular (SRP), índice de placa (PI), índice gengival (IG), profundidade de sondagem de bolsão (PPD), nível de fixação clínica (CAL), fundo gengival crevicular (GCF), capacidade antioxidante total (TAOC) e atividade glutationa-estranferase (GST)	IG reduziu nos dois grupos em comparação ao início do estudo. Ambos os grupos apresentaram mudança significativa de PI em 4 semanas pós-SRP. BOP reduziu de 84,38% a 25% em GTe de 78,12:% a 31,25% em GC. Para PPD não houve diferença significativa. CAL foi significativamente mais alto em GT do que em GC. GCF teve melhora em 4 semanas maior em GT no que em GC. Aumento de TAOC foi maior em GT em comparação a GC. GST em GC não mostrou qualquer mudança, mas em GT a atividade aumentou ao final de 4 semanas.

Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment	Tailândia, Rattanasuwan <i>et al.</i> , 2014.	<i>Camellia sinensis</i> (chá-verde)	GT – gel contendo extrato de chá verde 12% GC – gel contendo os mesmos ingredientes sem o extrato	Inicial - 48 Final - 42	Índice gengival (GI), sangramento à sondagem (BOP), profundidade da bolsa de sondagem (PPD), nível de fixação clínica (CAL) e pontuação de placa bucal (FMPS)	Em comparação entre os grupos revelou similar mudança em PPD e CAL ao longo do tempo. Para GI houve uma diferença maior em GT em comparação a GC. BOP não foi significativamente menor em GT a partir do 3º mês. FMPS não apresentou diferença significativa entre os grupos.
The Effect of <i>Pistacia atlantica</i> var. <i>mutica</i> mouthwash on dental plaque bacteria and subgingival microorganisms: a randomized and controlled triple-blind study	Irã, Arami S <i>et al.</i> , 2014.	<i>Pistacia atlantica</i> var. <i>mutica</i> (<i>carvalho-pistache</i>)	GT – enxaguatório bucal contendo óleo volátil de <i>P. atlantica</i> 1,2% GC – enxaguatório bucal contendo clorexidina 0,2% GP – enxaguatório bucal placebo	Inicial – 28 Final - 25	Contagem média de microrganismos em placa.	Após 4 dias de tratamento, houve diminuição significativa na contagem de bactérias aeróbias no GT em comparação a GP e após 4 dias de tratamento, não houve diferença estatística na contagem de bactérias anaeróbicas de GT e GC em comparação a GP.
Preliminary antiplaque efficacy of Aloe vera mouthwash on 4 day plaque re-growth model:	Índia, Gupta RK <i>et al.</i> , 2014.	<i>Aloe vera</i> (<i>babosa</i>)	GT – suco de Aloe vera 100% puro GC – enxaguatório contendo clorexidina 0,2%	Inicial – 300 Final - 300	Índice de placa (IP)	Apesar de ter ocorrido uma diminuição de IP para GT e GC, não foi significativa a diferença entre os grupos quando comparados entre eles.

randomized control trial			GP – solução salina			
The Effectiveness of propolis on gingivitis: a randomized controlled trial	Brasil, Bretz <i>et al.</i> , 2014.	<i>Própolis verde</i>	GT – enxaguatório bucal contendo própolis a 2% GC – enxaguatório bucal com 0,05% NaF e 0,05% CPC (cloreto de cetilpiridínio)	Inicial – 20 Final - 19	Pontuação de sangramento papilar (PBS) e imagem digital colorida das gengivas	Não houve diferença significativa entre os grupos para os parâmetros avaliados.
Solidago, orthosiphon, birch and cranberry extracts can decrease microbial colonization and biofilm development in indwelling urinary catheter: a microbiologic and ultrastructural pilot study	Itália, T. Cai <i>et al.</i> , 2013.	<i>Solidago virgaurea.</i> (<i>vara-de-ouro</i>), <i>Orthosiphon stamineus</i> (<i>chá-de-Java</i>), <i>Betula sp.</i> (<i>videiro-branco</i>) e <i>Vaccinium macrocarpon</i> (<i>cranberry</i>) – <i>composição de Cistimev Plus®</i>	GT – tratados com 1 comprimido/dia de Cistimev Plus®, contendo 135,8 mg de S. virgaurea, 108,9% de Betula sp., 96,8 mg de O. stamineus e 150 mg de V. macrocarpon (60 mg de proantocianidinas) GC – não recebeu terapia	Inicial – 83 Final - 73	Análise de biofilme por varredura eletrônica (SEM) e quantidade de biofilme na superfície do cateter, urocultura e uroanálise	GT teve 23,2% dos pacientes com culturas urinárias positivas, enquanto o GC teve 53,3%, sendo E. coli o patógeno mais comum. Na análise SEM, GT mostrou uma menor quantidade de biofilmes com recursos estruturados quando comparado ao GC.
A randomized clinical trial of Schinus	Brasil, Freires <i>et al.</i> , 2013.	<i>Schinus terebinthifolius</i> (<i>aroeira-vermelha</i>)	GT – enxaguatório bucal contendo	Inicial – 31 Final - 27	Índice de higiene simplificado (IHO-S) e índice	Após 10 dias, tanto GT quanto GC foram capazes de reduzir a

terebinthifolius mouthwash to treat biofilm-induced gingivitis			tintura das cascas do caule de <i>S. terebinthifolius</i> 0,3125% GC – enxaguatório bucal com digluconato de clorexidina 0,12%		de inflamação/sangramento gengival (GBI)	inflamação gengival, mas na comparação entre os grupos nenhum dos dois mostrou diferença na eficácia. Em relação ao acúmulo de biofilme somente GC apresentou diferença da linha de base.
Comparison of the effectiveness of 0.5% tea, 2% neem and 0.2% chlorhexidine mouthwashes on oral health: a randomized control trial	Índia, Balappanava <i>et al.</i> , 2013.	<i>Camellia sinensis</i> (chá-verde) <i>Azadirachta indica</i> (neem)	GT 1 – enxaguatório bucal contendo extrato de chá verde 0,5% GT 2 – enxaguatório bucal contendo extrato de neem 2% GC – enxaguatório bucal contendo clorexidina 0,2%	Inicial – 30 Final – 30	Índice de placa (IP), índice gengival (IG), índice de higiene oral simplificado (OHIS) e pH da saliva.	O pH salivar se mostrou mais baixo no GC em comparação aos demais. OHIS não se mostrou significativamente diferente entre GT 1 e GT 2, porém GT 1 teve uma redução maior. Todos os grupos obtiveram melhor no estado gengival, porém GT 1 foi o que demonstrou a maior diferença.
Thermo-reversible green tea catechin gel for local application in chronic periodontitis: a 4-week clinical trial	Índia, Chava <i>et al.</i> , 2012.	<i>Camellia sinensis</i> (chá-verde)	GT – gel contendo extrato de chá-verde 1% GC – gel sem o extrato	Inicial – 30 Final - 30	Índice gengival (GI) Profundidade à sondagem (PS) Níveis de fixação clínica relativa (rCALs)	Os índices de GI, PS e rCALs foram significativamente aumentados após 4 semanas em comparação ao placebo.
The effect of a	Suécia,	<i>Aloe vera</i> (babosa)	GT – creme	Inicial – 20	Índice de placa	Não foram observadas

toothpaste containing Aloe Vera on established gingivitis	Namiranian <i>et al.</i> , 2012.		dental comercial (Aloe Vera Original®) contendo 45% de extrato de A. vera GC – creme dental controle (Sensodyne®)	Final – 15	(PLI), índice de sangramento gengival (GBI)	diferenças significativas nos parâmetros em nenhum dos grupos.
Clinical and microbiologic effects of commercially available gel and powder containing Acacia arabica on gingivitis	Índia, Pradeep <i>et al.</i> , 2012.	<i>Acacia arabica</i> (acácia-verdadeira), <i>Barleria prionitis</i> (porcupine flower), <i>Emblica officinalis</i> (Sarandi), <i>Terminalia chebula</i> (chebolic), <i>Terminalia belerica</i> (bahera), <i>Vitex negundo</i> (chinese chastetree), <i>Quercus infectoria</i> (noz-de-galha), <i>Melia azadirachta</i> (cinamomo), <i>Acacia catechu</i> (cutch tree), <i>Messua ferrea</i> (Ceylon iron-wood), <i>Embelia ribes</i> (false black-pepper).	GT 1 – gel contendo extratos de Acacia arabica 0,8%, Barleria prionitis 0,4%, Emblica officinalis 0,24%, Terminalia chebula 0,24%, Terminalia belerica 0,24%, Vitex negundo 0,2%, Quercus infectoria 0,08%, Melia azadirachta 0,04%, Acacia catechu 0,24%, Messua ferrea 0,02%, Embelia ribes 0,02%. GT 2 – pó contendo a	Inicial – 120 Final - 113	Índice de placa (IP), índice gengival (GI) e avaliação clínica e microbiológica.	Uma redução de PI e GI foi observada em todos os grupos e em todos os tempos, exceto GP. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre GC e GT 2 para qualquer parâmetro, exceto GI.

			mesma composição descrita em GT 1 GC – gel contendo clorexidina 1% GP – grupo placebo			
Effect of a sugar-free chewing gum containing Magnolia bark extract on different variables related to caries and gingivitis: a randomized controlled intervention trial	Suécia, Campus <i>et al.</i> , 2011.	<i>Magnolia L.</i> (magnólia)	GT – goma de mascar com extrato de Magnolia 0,17% (magnolol 0.10% and honokiol 0.07%) GC 1 – goma de mascar contendo xilitol 30% GC 2 – goma de mascar sem açúcar	Inicial - 120 Final - 117	Avaliação do pH, contagem de microrganismo salivar (MS) e sangramento gengival.	O pH foi quase constante em GT (valor médio de 4,5), enquanto uma diminuição foi observada em GC 1 e GC 2 (4,6 para 4,3 e 4,7 para 4,2, respectivamente). GT e GC 1 ocasionaram uma redução significativa na concentração bacteriana no final do período experimental. A redução no sangramento foi observada em todos os grupos.
Clinical and antibacterial effect of an anti-inflammatory toothpaste formulation with <i>Scutellaria baicalensis</i> extract on experimental gingivitis	Alemanha, N.B. Arweiler, 2010	<i>Scutellaria baicalensis</i> (<i>escutelária</i>)	GT – creme dental experimental com extrato de <i>S. baicalensis</i> 0,5% e fluoreto estanoso 1.400 ppm GC – creme dental com fluoreto estanoso	Inicial – 40 Final - 40	Níveis de gengivite (GI), placa supragengival (IP) e avaliação microbiológica (vitalidade do biofilme VF)	Os GI tanto no GC quando no GT aumentaram da linha de base e os dados do GT foram significativamente menores. Os índices de IP aumentaram continuamente em ambos os grupos e VP obteve valores semelhantes nos

			1.400 ppm			grupos, porém o GT obteve valores mais baixos.
Garlic as an Inhibitor of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> quorum sensing in cystic fibrosis—a pilot randomized controlled trial	Reino Unido, Smyth <i>et al.</i> , 2010.	<i>Allium sativum</i> (alho)	GT – cápsulas de alho (656 mg de óleo de alho macerado e 10 mg de óleo de cardamomo) GP – placebo (656 mg de azeite e 10 mg de óleo de cardamomo)	Inicial – 34 Final - 26	Função pulmonar, cultura do escarro, coagulação, contagem de plaquetas e função hepática (alanina transaminase e gama glutaril transferase), níveis de 3-oxo-C12-HSL e C4-HSL no escarro e plasma.	No GT, 7 pacientes necessitam de antibióticos durante o estudo e no GP somente 5. No final do tratamento 5 pacientes em cada grupo apresentaram níveis sanguíneos normais e todos estavam livres de sintomas. C4-HSL foi detectado apenas na expectoração e 3-oxo-C12-HSL foi detectado tanto na expectoração quanto no plasma.
<i>Salvadora persica</i> extract chewing gum and gingival health: Improvement of gingival and probe-bleeding index	Irã, Amoian <i>et al.</i> , 2010.	<i>Salvadora persica</i> (toothbrush tree)	GT 1 – goma de mascar contendo enxaguatório de <i>S. persica</i> 0,6% + 2 sessões de raspagem GT 2 – goma de mascar contendo enxaguatório de <i>S. persica</i> 0,6% GP 1 – goma de mascar placebo + 2 sessões de raspagem GP – goma de mascar placebo	Inicial – 72 Final – 60	Índice gengival (IG), índice de placa (IP) e índice de sangramento na sondagem (BI).	GT 1 e GT 2 apresentaram uma redução significativa em IG e BI. IP não mostrou diferença entre os grupos.

The effect of Calendula extract toothpaste on the plaque index and bleeding in gingivitis	Irã, Amoian <i>et al.</i> , 2010.	<i>Calendula officinalis</i> (<i>calêndula</i>)	GT – creme dental contendo extrato de flores de <i>C. officinalis</i> 2% GC – creme dental contendo a mesma formulação, sem extrato	Inicial – 40 Final - 40	Índice de placa (PI), índice gengival (GI) e índice de sangramento da sondagem (BOP)	Houve uma diferença significativa de PI entre os grupos, GT apresentou uma redução média de 33,4% enquanto GC apresentou 9,8%. Para GI não houve diferença significativa no início do estudo, mas após 28 dias GT apresentou uma redução de 46,3% e GC 18,4%. Em BOP, GT apresentou uma redução média de 50,8% e GC uma redução média de 21,8% após os 28 dias.
Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk	EUA, Dislvestro <i>et al.</i> , 2009.	<i>Punica granatum</i> (<i>romã</i>)	GT – enxaguante bucal com extrato comercial de romã (PomElla®) contendo 30% de punicalaginas e dissolvido em água GP – enxaguante bucal contendo amido de milho dissolvido em água	Inicial – 32 Final - 32	Proteína total (bactérias formadoras de placa), atividade de aspartato aminotransferase (lesão celular), atividade de alfa-glucosidase (enzima degradante de sacarose), enzima antioxidante ceruloplasmina (estresse oxidante oral), eliminação de radicais.	GT reduziu as proteínas totais, reduziu a atividade de aspartato aminotransferase, atividade de alfa-glucosidase, aumentou a atividade de ceruloplasmina e aumentou a capacidade de eliminação de radicais livres. O placebo não teve nenhum efeito significativo em qualquer medida.
Antiplaque and	Brasil, Rodrigues	<i>Lippia</i>	GT – gel	Inicial – 26	Índice de placa	As médias de GI diferem

antigingivitis effect of Lippia sidoides. a double-blind clinical study in humans	<i>et al.</i> , 2009.	<i>Sidoides (alecrim-pimenta)</i>	contendo óleo essencial de L. sidoides 10% GC – mesma formulação do teste, sem o ativo	Final – 22 (todos os indivíduos utilizaram de GT e GC em tempos intercalados)	(PLI), índice gengival (GI) e índice de sangramento (IB)	mais em GT. Comparando dia 0 a dia 21 em cada grupo, houve uma diferença significativa em PLI em GT. GC mostrou diferença significativa em BI e GI, no entanto GT diferiu do período inicial ao final.
Effect of Eucalyptus extract chewing gum on periodontal health: a double-masked, randomized trial	Japão, Nagata <i>et al.</i> , 2008.	<i>Eucalyptus globulus (eucalipto)</i>	GT 1 – goma de mascar contendo extrato de eucalipto a 0,6% GT 2 – goma de mascar contendo extrato de eucalipto a 0,4% GP – goma de mascar sem extrato	Inicial – 100 Final - 97	Acúmulo de placa (PLA), índice de gengivite (GI), sangramento na sondagem (BOP), profundidade da sondagem (PD) e nível de fixação clínica (CAL).	Comparativamente, houve uma pequena diminuição em PLA e GI nos grupos GT 1 e GT 2. Para BOP ocorreu queda nos grupos GT 1 e GT 2. PD melhorou significativamente nas semanas 4, 8, 12 e 14 para GT 2 e 8, 12 e 14 para GT 1. Nenhum efeito significativo foi detectado para CAL. GT 1 e GT 2 apresentaram melhores resultados em todos os parâmetros quando comparados com GP.
Comparative Effect of an Essential Oil mouthrinse on plaque, gingivitis and salivary	Brasil, Botelho <i>et al.</i> , 2008.	<i>Lippia sidoides (alecrim-pimenta)</i>	GT – enxaguatório bucal contendo óleo volátil de L. sidoides 1% GC –	Inicial – 55 Final - 51	Índice de placa (PI), índice de sangramento gengival (GBI), índice gengival (GI) e avaliação	Ambos os enxaguatórios bucais foram capazes de causar redução na quantidade de S. mutans. Houve uma diminuição de GI em ambos os

Streptococcus mutans Levels: a double blind randomized study			enxaguatório bucal contendo gluconato de clorexidina 0,12%		microbiológica para S. mutans	grupos, da mesma forma que GBI e PI.
A clinical study: melaleuca, manuka, calendula and green tea mouth rinse	EUA, J. D. Lauten <i>et al.</i> , 2005.	<i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca), <i>Leptospermum scoparium</i> (manuka), <i>Calendula officinalis</i> (calêndula) <i>Camellia sinensis</i> (chá-verde)	GT – enxaguatório bucal teste (óleo de melaleuca 0,67%, óleo de manuka 0,33%, extrato de flores de calêndula 1%, extrato seco de chá-verde 0,5%) GP – enxaguatório bucal com 12,8% etanol em água	Inicial – 20 Final – 17	Índice de placa (IP), índice gengival (IG), A. actinomycetemcomitans DNA (Aa DNA) e Tanerella forsythensis DNA (Tf DNA).	IP aumentou 10% e 15% com o GT em 6 e 12 semanas, respectivamente, em comparação ao GP que aumentou 1% e 7%. GI diminuiu em GT de 3% e 6% em 6 e 12 semanas, respectivamente, em comparação com GP que diminuiu 5% e 8%. Tf DNA com GT aumento de 28% e 24% e GP ocorreu diminuição de 6% e 3% nas 6 e 12 semanas, respectivamente. Aa DNA aumentou 4% e 19% com GT na 6 e 12 semanas, respectivamente, em comparação com GP diminuição de 7% e 13% com placebo.
The effects of a tea tree oil-containing gel on plaque and chronic gingivitis	Austrália, Soukoulis <i>et al.</i> , 2004.	<i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca)	GT – gel contendo óleo essencial de melaleuca 2,5% GC – gel	Inicial – 58 Final - 49	Índice gengival (GI), índice papilar de sangramento (PBI) e pontuação	Não houve diferença significativa em PSS entre os grupos e geralmente GC teve uma melhora maior nesse

			contendo clorexidina 0,2% GP – gel idêntico ao teste, não contendo óleo essencial		da superfície de placa (PSS)	parâmetro, seguido de GP e GT. Mudanças em GI e PBI foram significativas, sendo as maiores para GT.
Effectiveness of a sanguinarine regimen after scaling and root planning	França, Renenbaum <i>et al.</i> , 1999.	<i>Sanguinaria canadenses</i> (<i>sanguinária</i>)	GT – creme dental contendo 0,075% do extrato de sanguinária e 2% de cloreto de zinco + enxaguatório bucal contendo 0,03% de extrato de sanguinária e 0,2% de cloreto de zinco GC – creme dental com flúor (2500 ppm) e enxaguatório bucal (225 ppm).	Inicial – 72 Final - 60	Índice de placa (IP), índice gengival (IG) e locais de sangramento	Ocorreu uma redução em IG em comparação de GT e GC na 8 e 14 semana. Para IP não surgiu diferença nos tratamentos. Na semana 8 GT apresentou 26% menos locais de sangramento que GC, na 14 semana GT apresentou 32% menos sangramento que GC.
A clinical assessment of the effectiveness of a mouthwash based on triclosan and on <i>Zea mays</i> L used as supplements to brushing	Espanha, Machuca <i>et al.</i> , 1997.	<i>Zea mays</i> (<i>milho</i>)	GT 1 – enxaguatório bucal contendo triclosan 0,15% GT 2 – enxaguatório bucal comercial (Kayadol®) contendo germen de milho	Inicial – 43 Final - 43	Índice de placa (PI) e índice gengival (GI)	Para PI em todos os momentos a diferença não foi significativa, embora nas regiões vestibular e lingual entre o momento anterior a aplicação e o último momento tenha se observado diferença em GC e GT 1. Os resultados

			2,5% GC – enxaguatório bucal 0,12% digluconato de clorexidina GP – formulação semelhante, porém sem ativos			para GI foram similares aos de PI.
Six-month effects of a sanguinarine dentifrice on plaque and gingivitis.	EUA, Mauriello <i>et al.</i> , 1987.	<i>Sanguinaria canadenses (sanguinária)</i>	GT – dentifrício não fluoretado com 750 mcg/g de extrato de sanguinária GC – mesma composição sem o extrato	Início – 120 Final - 115	Índice de placa (PI) e índice de gingivite (IG)	PI e GI não foram significativamente diferentes entre os grupos.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

5. DISCUSSÃO

Em termos epidemiológicos, as doenças periodontais (DPs) apresentaram-se como as mais frequentes dentre as complicações originadas pela presença de biofilmes, sendo que em apenas um estudo (CAI *et al.*, 2013) foi conduzido em biofilmes formados em cateter e outro no tratamento da fibrose cística (SMYTH *et al.*, 2010). O uso de produtos contendo clorexidina, considerado padrão ouro para o controle do biofilme, foi utilizado em 25 ensaios clínicos com um total de 1.775 pacientes.

A busca de plantas medicinais para o tratamento de patologias relacionadas a biofilmes é realizada em diversos países, porém, a partir dos estudos realizados para esta revisão, notou-se a predominância na Índia e no Brasil, sendo estes dois os países mais citados. Nestes locais, a busca por essa alternativa ocorre-, na maioria das vezes, por conta dos efeitos colaterais já descritos para os tratamentos usuais, como clorexidina e triclosan, os quais em longo prazo estão associados a manchas nos dentes, alteração do paladar aumento da formação de cálculo supragengival, irritações ocasionais e descamação das membranas das mucosas (KAMATH *et al.*, 2020; GOES *et al.*, 2016) Assim, o uso desproporcional estendido de antimicrobianos e compostos sintéticos resultou na resistência e na degradação de seus benefícios, de maneira a ocasionar um aumento na adoção de recursos naturais que se mostraram seguros e eficazes para restaurar a saúde com uma boa relação de custo-benefício (NAYAK *et al.*, 2019).

A espécie *Camellia sinensis* foi a mais utilizada dentre todos os artigos analisados, com 8 citações (ABDULBAQUI *et al.*, 2016; SARIN *et al.*, 2015; RADAFSHAR *et al.*, 2015; HRISHI *et al.*, 2014; RATTANASUWAN *et al.*, 2014; BALAPPANAVA *et al.*, 2013; CHAVA *et al.*, 2012; LAUTEN *et al.*, 2005), seguida de *Melaleuca alternifolia* com 4 citações (KAMATH *et al.*, 2020; CASARIN *et al.*, 2019; LAUTEN *et al.*, 2005; SOUKOULIS *et al.*, 2004). As demais espécies vegetais mais citadas possuem três registros cada englobando as mais utilizadas, sendo elas *Aloe vera* (KAMATH *et al.*, 2020; GUPTA RK *et al.*, 2014; NAMIRANIAN *et al.*, 2012), *Calendula officinalis* (AMOIAN *et al.*, 2020; MAHYARI *et al.*, 2015; LAUTEN *et al.*, 2005), *Punica granatum* (JAVANT PRAKASH *et al.*, 2017; SEDIGH-RAHIMABADI *et al.*, 2016; DISLVESTRO *et al.*, 2009), *Ricinus communis* (SALLES *et al.*, 2016; ARRUDA *et al.*, 2016; BADARO *et al.*, 2016), *Rosmarinus officinalis* (VALONES *et al.*, 2019; AZAD *et al.*, 2016; MAHYARI *et al.*, 2015), *Salvadora persica* (ABDULBAQUI *et al.*, 2016; AZARIPOUR *et al.*, 2015; AMOIAN *et al.* 2010) e *Terminalia chebula* (GUPTA *et al.*, 2015; GUPTA *et al.*, 2014; PRADEEP *et al.*, 2012).

A espécie *Camellia sinensis*, conhecida popularmente como chá-verde, pertence à família Theaceae e é cultivada em mais de 30 países. Sua composição química inclui a presença de

polissacarídeos, óleos voláteis, metilxantinas (caféina) e polifenóis (catequinas, flavonoides, antocianinas e ácidos fenólicos) (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Seu consumo está associado com benefícios na prevenção do câncer, doenças cardiovasculares e hipertensão. Seus flavonoides, que constituem cerca de 10% a 25% da matéria seca das folhas e brotos, são amplamente reconhecidos por suas propriedades antioxidantes (PIMENTAL-SOUZA *et al.*, 2012).

A utilização de enxaguatório bucal contendo 1% dos taninos presentes no chá-verde mostrou-se com eficácia comparável a do enxaguatório bucal contendo 0,12% de clorexidina, de forma que ambos reduziram o índice de placa (PI), índice gengival (GI) e o índice de sondagem gengival (GBI) (RADAFSHAR *et al.*, 2015). Em outro estudo utilizando clorexidina como grupo controle, em um enxaguatório bucal com 0,12% em comparação a um enxaguatório bucal com extrato de *Camellia sinensis* e *Salvadora persica*, PI apresentou uma redução maior para o grupo teste (ABDULBAQUI *et al.*, 2016). Em uma comparação entre dentifrícios contendo 1,4% do extrato de *C. sinensis* e outro com triclosan e flúor, o dentifrício contendo o extrato teste mostrou-se mais eficaz, principalmente para GI, nível de fixação clínica (CAL) e na capacidade antioxidante total (TAOC) (HRISHI *et al.*, 2014). Em geral, *C. sinensis* conseguiu reduzir significativamente os índices gengivais nos estudos clínicos desenvolvidos (SARIN *et al.*, 2015; RATTANASUWAN *et al.*, 2014; BALAPPANAVA *et al.*, 2013; LAUTEN *et al.*, 2005).

A espécie *Melaleuca alternifolia*, conhecida popularmente como melaleuca (família Myrtaceae), é uma árvore aromática originária da Austrália, a qual apresenta grande interesse econômico devido à extração de seu óleo essencial (TTO - *tea tree oil*) armazenado nas folhas. Esse óleo possui potente ação bactericida e antifúngica contra diversos patógenos humanos, sendo comumente utilizado em formulações tópicas (SOUZA *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2011).

O enxaguatório bucal contendo nanopartículas do óleo essencial de *M. alternifolia* na concentração de 0,3% demonstrou ser mais eficaz na redução do biofilme que o enxaguatório bucal contendo 0,12% de clorexidina, porém o efeito sensorial não foi agradável aos pacientes (CASARIN *et al.*, 2019). A utilização do gel contendo 2,5% de TTO mostrou-se melhor para GI e índice de sangramento papilar (PBI) em comparação ao gel contendo 0,2% de clorexidina, entretanto para pontuação de superfície de placa (PSS), gel contendo clorexidina e o gel placebo obtiveram melhores resultados (SOUKOULIS *et al.*, 2004). Enxaguatório bucal com TTO também se mostrou equieficaz para GI e PI quando comparado ao enxaguatório bucal contendo clorexidina a 0,2% e ao enxaguatório bucal com 7% de extrato de *Aloe vera* (KAMATH *et al.*, 2020).

A *Aloe vera*, conhecida popularmente como babosa (família Xanthorrhoeaceae) é uma planta herbácea que cresce em qualquer tipo de solo, contendo derivados antracênicos, sendo as aloínas (barbaloina e isobarbaloina) as mais conhecidas dentre os derivados. Estes possuem atividade biológicas descritas como antineoplásica, antimicrobiana, anti-inflamatória, cicatrizante,

laxativa e imunomoduladora (FREITAS *et al.*, 2014; CHINI *et al.*, 2015). O eficiente poder de acelerar a regeneração de células da pele se deve aos polissacarídeos, sendo aproximadamente 20% dos sólidos totais nas paredes das folhas de *A. vera*, contendo manose, celulose e polissacarídeos pécnicos, enquanto a pele da folha contém, além disso, quantidades significativas de xilose. A diferença na quantidade e na composição dos polissacarídeos é explicada por diferenças na localização geográfica das plantas e mudanças sazonais (STURBELLE *et al.*, 2010; HAMMAN, 2008). Muitos dos seus efeitos medicinais são atribuídos a esses polissacarídeos, mas é percebido que suas atividades biológicas dependem de uma ação sinérgica dos compostos e não de uma única substância (HAMMAN, 2008).

Em todos os estudos feitos com *Aloe vera* o extrato apresentou eficácia semelhante aos grupos controle, sendo eles clorexidina a 0,2% ou creme dental comercial Sensodyne®, apresentando reduções iguais aos demais grupos nos níveis de PI, GI e GBI (KAMATH *et al.*, 2020; GUPTA RK *et al.*, 2014; NAMIRANIAN *et al.*, 2012).

A espécie *Calendula officinalis*, conhecida popularmente como calêndula e pertencente à família Asteraceae, é utilizada no tratamento de diversas patologias apresentando ação antimicrobiana, anti-inflamatória, bactericida, antitumoral, diurética, analgésica, cicatrizante e antisséptica (HEITOR, *et al.*, 2015). Apresenta como principais constituintes químicos saponinas triterpênicas, flavonoides, hidroxycumarinas, carotenoides, taninos e óleo volátil (GAZIM *et al.*, 2007).

Um estudo utilizando creme dental contendo 2% do extrato das flores de *C. officinalis* demonstrou uma redução significativamente maior em todos os parâmetros avaliados quando comparado com o grupo controle que utilizou o creme dental com mesma formulação, porém sem o extrato, apresentando a redução de GI, PI e BOP (AMOIAN *et al.*, 2010). Já o enxaguatório bucal contendo extrato de *C. officinalis* a 5%, e demais plantas como gengibre e alecrim, apresentou eficácia comparada ao enxaguatório contendo clorexidina a 0,2% para os parâmetros de gengiva marginal lingual (MGI), medição da área de placa (MQH) e GBI (MAYHARI *et al.*, 2015).

Punica granatum, conhecida popularmente como romã (família Lythraceae), possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, atribuídas aos compostos fenólicos como antocianinas, flavonoides (quercetina), ácidos fenólicos e taninos (ROCHA *et al.*, 2018; NASCIMENTO *et al.*, 2016). Esta espécie também é popularmente usada para tratar faringites, laringites, bronquites, lesões e abscessos da pele e mucosas, diarreias de origem bacteriana e parasitária, cólicas e infecções e viroses em geral (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

O uso de gel contendo 10% de extrato de *P. granatum* apresentou redução da inflamação com a diminuição das interleucinas IL-1 β e IL-A. No entanto, os parâmetros BOP, profundidade da sondagem (PD), GI e PI não apresentaram alterações significativas (JAYANT *et al.*, 2017). O uso de

enxaguatório bucal contendo 0,5% de ácido tânico das flores de *P. granatum* demonstrou resultado semelhante ao enxaguatório de clorexidina a 0,2% em relação ao parâmetro GBI e para MGI, PD e PI, o enxaguatório bucal teste obteve melhores resultados (SEDIGH-RAHIMABADI *et al.*, 2016). Um enxaguatório bucal comercial (PomElla®) contendo extrato de romã apresentou diminuição da inflamação perante os parâmetros avaliados (DISLVESTRO *et al.*, 2009).

Ricinus communis, conhecida popularmente como mamona e pertencente à família Euphorbiaceae, é uma planta oleaginosa e o óleo extraído da sua semente tem diversas aplicações (GOMES *et al.*, 2017). Estudos comprovaram sua ação anti-inflamatória e uma moderada atividade antioxidante com a eliminação de radicais livres. Sua atividade antimicrobiana pode ser comparada ao antibiótico ampicilina e essa atividade está ligada a composição química do seu óleo essencial (α -tujona, 1,8-cineol, α -pineno, cânfora e canfeno) (ZARAI *et al.*, 2012).

Nos estudos que utilizaram solução contendo 10% de óleo de mamona em comparação à solução de hipoclorito a 0,25% e 0,5%, a redução do biofilme foi maior para os grupos que utilizaram hipoclorito, assim como a diminuição da contagem de *Candida spp.* e de bactérias gram-negativas (SALLES *et al.*, 2016; BADARO *et al.*, 2016). Já para a solução de 8% do óleo de mamona e 0,1% e 0,2% de solução de hipoclorito, a solução com óleo de mamona reduziu o biofilme na mesma proporção que o grupo placebo (solução salina), porém também não apresentou efeito contra *Candida spp.* (ARRUDA *et al.*, 2016).

Rosmarinus officinalis, conhecida popularmente como alecrim e pertencente à família Lamiaceae, tem em sua composição compostos fenólicos, principalmente derivados de ácido cafeico, como o ácido rosmarínico, principal constituinte dessa planta e conhecido por sua atividade antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética e hepatoprotetora (RIBEIRO *et al.*, 2017). De importante valor comercial, o óleo essencial de alecrim possui atividade antimicrobiana conhecida e faz parte da composição de um grande número de produtos farmacêuticos (SIMON *et al.*, 2016).

O creme dental contendo extrato de alecrim a 5% em comparação ao creme dental convencional, apresentou significativa redução nos valores de PI e GBI, porém a redução causada pelo creme dental convencional foi maior do que com o extrato (VALONES *et al.*, 2019). Já no estudo utilizando o colutório Parodolium® (contendo 0,5% de óleo das folhas do alecrim) apresentou uma melhora significativa para índice de inflamação (BOP), nível de inserção (AL) e PD, e resultados iguais comparado ao grupo placebo, para os parâmetros SBI e diminuição de microrganismos orais (AZAD *et al.*, 2016). Com o uso do enxaguatório bucal contendo extrato de *R. officinalis* a 5% e extratos de demais plantas como o gengibre e calêndula, foi demonstrada eficácia comparada ao enxaguatório contendo de clorexidina a 0,2% para os parâmetros MGI, MQH e GBI (MAYHARI *et al.*, 2015).

Salvadora persica, conhecida popularmente por “toothbrush tree” (família Salvadoraceae), planta popular entre a população muçulmana encontrada nas regiões secas e áridas da Índia e usada há séculos como uma escova de dentes natural, é recomendada pela OMS para o uso na higiene oral (FARAG *et al.*, 2018). Sua composição química inclui carboidratos, alcaloides (salvadorina), esteroides, terpenoides, saponinas, flavonoides (quercetina e kaempferol) e possui capacidade em inibir a formação de biofilmes dentais com a redução da adesão de patógenos microbianos à superfície do dente (KHALIL *et al.*, 2019). Outras atividades biológicas também são descritas para espécie como analgésica, anti-inflamatória, anti-helmíntica, antidiabética, dentre outras (FARAG *et al.*, 2018).

Em estudo utilizando um enxaguatório bucal contendo clorexidina a 0,12% como grupo controle, em comparação a um enxaguatório bucal com extrato de *S. persica* (7,82 mg) e *C. sinensis* (0,25 mg)/1 mL de água destilada, o parâmetro PI apresentou uma redução maior para o grupo teste (ABDULBAQUI *et al.*, 2016). Um creme dental contendo 7,4 mg do extrato da casca de *S. persica* (Miswak®) mostrou-se equieficaz a dois outros cremes dentais comerciais nos parâmetros sangramento no espaço interdental (SBI) e acúmulo de placa interdental (API), sendo eles Parodontax® e Colgate® (AZARIPOUR *et al.*, 2015). Na utilização de gomas de mascar contendo 0,6% de extrato de *S. persica* em comparação a gomas de mascar placebo, os níveis de PI apresentaram uma redução sem diferença significativa entre os grupos e GI e sangramento da sondagem (BI) apresentou um melhor resultado nos grupos em que utilizaram as gomas contendo o extrato de *S. persica*.

A espécie *Terminalia chebula*, conhecida popularmente como “haritaki”, pertencente à família Combretaceae, possui benefícios terapêuticos creditados aos seus constituintes químicos como polifenóis, terpenos, antocianinas, flavonoides, alcaloides, taninos hidrolisáveis e glicosídeos (CHATTOPADHYAY *et al.*, 2013). Possui atividades biológicas como antioxidante, hepatoprotetora, neuroprotetora, citoprotetora, antidiabética, anti-inflamatória, imunomoduladora, analgésica e atividade antimicrobiana (NIGAM *et al.*, 2020).

Em uma comparação feita com enxaguatório bucal contendo 10% do extrato de *T. chebula* e enxaguatório bucal contendo clorexidina a 0,2%, a diferença nos parâmetros GI e PI não foi significativa, apesar do grupo que utilizou clorexidina ter apresentado uma redução maior (GUPTA *et al.*, 2015). Já na comparação do enxaguatório bucal de *T. chebula* contendo extrato a 10% com enxaguatório bucal de clorexidina a 0,12%, todos os parâmetros foram reduzidos igualmente entre os grupos (GUPTA *et al.*, 2014). Na utilização de gel contendo diversos extratos e contendo extrato de *T. chebula* a 0,24% em comparação ao gel de clorexidina 1%, os parâmetros analisados PI e GI não apresentaram diferença significativa (PRADEEP *et al.*, 2012).

A organização das evidências científicas, por meio de uma revisão sistemática, contribui para resolver discordâncias entre estudos primários. Os medicamentos naturais são uma alternativa promissora, tanto pelo baixo custo quanto por ser uma alternativa natural e menos agressiva para o tratamento de patologias associadas a presença de biofilmes (MARELLI *et al.*, 2018). Salienta-se a expressiva utilização de extratos de plantas medicinais e fitoterápicos na Odontologia, tanto na forma de enxaguatórios bucais, cremes dentais, adesivos ou gomas de mascar. No entanto, apesar de haver ocorrido um aumento no uso de plantas medicinais e moléculas extraídas de produtos naturais para diversos tratamentos, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas, o que ainda torna difícil a descoberta de métodos eficientes e seguros de usar (JOVITO *et al.*, 2016).

6. CONCLUSÃO

A utilização de plantas medicinais possui uma vasta abrangência e engloba fins variados, sobretudo para tratamentos contra microrganismos e na formação do biofilme. Em vista das revisões realizadas no presente estudo, vimos que é seguro afirmar que a sua utilização no tratamento de doenças bucais causadas pela formação do biofilme torna-se uma alternativa viável. A metodologia de revisão sistemática utilizada nesse trabalho permitiu organizar e concentrar os extratos vegetais com resultados positivos para as devidas funções.

No âmbito mundial, *Camellia sinensis* foi a espécie mais utilizada e que apresentou bons resultados terapêuticos com a redução significativa da placa bacteriana e gengival, demonstrando efeito anti-inflamatório e antimicrobiano. Já o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, quando comparada com clorexidina, apresentou resultados efetivamente iguais, reduzindo significativamente a inflamação da gengiva. A *Aloe vera* apresentou resultados semelhantes à clorexidina e ao creme dental comercial (Sensodyne®).

O enxaguatório bucal contendo 5% de *Calendula officinalis* apresentou resultado semelhante ao contendo clorexidina, sendo eficaz como antimicrobiano e anti-inflamatório, reduzindo os parâmetros gengivais.

O gel contendo 10% de *Punica granatum*, assim como o enxaguatório bucal contendo romã (PomElla®), reduziram os níveis de interleucinas tendo atividade anti-inflamatória, porém os parâmetros que avaliam a saúde gengival não apresentaram diferença significativas.

Em todos os estudos com *Ricinus communis* ocorreu a comparação com solução de hipoclorito em diferentes concentrações, e a sua redução do biofilme e da contagem do microrganismo *Candida spp.*, mesmo que ocorrendo, não foram significativamente maiores que nas soluções de hipoclorito. A utilização do óleo de alecrim (*Rosmarinus officinalis*) apresentou atividade anti-inflamatória e antimicrobiana, com a redução da placa bacteriana e do índice de inflamação.

Salvadora persica foi utilizada de diversas formas, como enxaguatório bucal, creme dental e gomas de mascar, em todas as formas apresentou redução do índice de placa e do sangramento gengival. *Terminalia chebula* foi utilizada sempre em comparação a clorexidina e em todos os estudos os resultados apresentados foram semelhantes, apresentando igualmente redução do índice de placa e gengival.

Ainda, é importante salientar que as plantas medicinais também podem causar efeitos adversos e nesta revisão, apenas o chá-verde apresentou uma grande quantidade de estudos para que o seu uso possa ser considerado seguro, apresentando maior efeito benéfico do que possíveis efeitos colaterais.

É importante que as informações geradas a cada estudo sejam transformadas em conhecimento. A fitoterapia contribui há muitos séculos para o crescimento de novas terapias e o incentivo da busca por novos tratamentos se faz cada vez mais importante e necessária.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, J.; SILVA, A.; FREITAS, A.; RAMOS, B.; FREITAS, T.; SANTOS, F.; LEITE-ANDRADE, M.; NUNES, M.; TINTINO, S.; SILVA, M.; CORREIRA, M.; LIMA-NETO, R.; NEVES, R.; COUTINHO, H. Control of bacterial and fungal biofilms by natural products of *Ziziphus joazeiro* Mart. (Rhamnaceae). **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v.65, p. 226-233, 2019.
- ANTONINI, R.; CANCELIER, K.; FERREIRA, G.; SCAINI, G.; STRECK, E. Fisiopatologia da doença periodontal. **Revista Inova Saúde**, v.2, n.2, p. 90-107, 2013.
- ARTINI, M.; PAPA, R.; BARBATO, G. SCOARUGHI, G.; CELLINI, A.; MORAZZONI, P.; BOMBARDELLI, E.; SELAN, L. Bacterial biofilm formation inhibitory activity revealed for plant derived natural compounds. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.20, n.1, p. 920-926, 2012.
- AZEVEDO, A.; ALMEIDA, C.; AZEVEDO, L. Impact of polymicrobial biofilms in catheter-associated urinary tract infections. **Critical Reviews in Microbiology**, v.43, n.1, p. 423-439, 2017.
- BAG, A.; BHATTACJARYYA, S.; CHATTOPADHYAY, R. The development of *Terminalia chebula* Retz. (Combretaceae) in clinical research. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.3, n.3, p. 244-252, 2013.
- BENNEMANN, G.; BOTELHO, R.; TORRES, Y.; CAMARGO, L.; KHALIL, N.; OLDONI, T.; SILVA, D. Compostos bioativos e atividade antirradicalar em farinhas de bagaço de uvas de diferentes cultivares desidratadas em liofilizador e em estufa. **Brazilian Journal of Food Technology**, v.21, e2017205, 2018.
- BERCHIER, CE.; SLOT, DE.; WEIJDEN, GA. No difference between 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinse on reduction of gingivitis. **Periodontal disease**, v.12, n.1, 2011.
- bioactive chemical constituents and pharmacological activities. **Phytotherapy Research**, v.34, n.10, p. 1-16, 2020.
- BORGES, A.; SIMÕES, L.; SAAVEDRA, M.; SIMÕES, M. The action of selected isothiocyanates on bacterial biofilm prevention and control. **International Biodeterioration & Biodegradation**, 2013.
- BOTELHO, N.; SILVEIRA, E.; LOPES, L.; SANTOS, F.; TEIXEIRA, R.; SILVA, T. Copaiba oil effect under different pathways in mice subjected to sepsis. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.29, n.8, 2014.
- BRITO, D.; MORAIS-BRAGA, B.; CUNHA, B.; ALBUQUERQUE, S.; CARNEIRO, P.; LIMA, F.; LEITE, F.; SOUZA, S.; ANDRADE, C.; ALENCAR, B.; LAVOR, S.; FIGUEIREDO, G.; LIMA, F.; COUTINHO, M.; Análise fitoquímica e atividade antifúngica do óleo essencial de folhas de *Lippia sidoides* Cham. e do Timol contra cepas de *Candida spp.* **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.17, n.4, p. 836-844, 2015.
- BRUNING, M.; MOSEGUI, G.; VIANNA, C. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.17, n.10, p. 2675-2685, 2012.

- BRUSOTTI, G.; CESARI, I.; DENTAMRO, A.; CACCIALANZA, G.; MASSOLINI, G. Isolation and characterization of bioactive compounds from plant resources: The role of analysis in the ethnopharmacological approach. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.87, n.1, p. 218-228, 2014.
- CALEJA, C.; BARROS, L.; OLIVEIRA, M.; SANTOS-BUELGA, C.; FERREIRA, I. Caracterização do perfil fenólico de extratos aquosos de *Matricaria recutita* L. obtidos por decocção. **Revista de Ciências Agrárias**, v.40, p. 136-139, 2017.
- CALIXO, J. Twenty-five years of research on medicinal plants in Latin America: A personal view. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p. 131-134, 2005.
- CARSON, C.; HAMMER, K.; RILEY, T.; *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. **Clinical Microbiology Reviews**, v.19, n.1, p. 50-62, 2006.
- CARTAXO-FURTADO, O.; SAMPAIO, O.; XAVIER, A.; MEDEIROS, E.; PEREIRA, V. Perfil fitoquímico e determinação da atividade antimicrobiana de *Syzygium cumini* (L.) Skeels (Myrtaceae) frente a microrganismos bucais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.17, n.4, p. 1091-1096, 2015.
- CARTAXO-FURTADO, O.; SAMPAIO, O.; XAVIER, A.; MEDEIROS, E.; PEREIRA, V. Perfil fitoquímico e determinação da atividade antimicrobiana de *Syzygium cumini* (L.) Skeels (Myrtaceae) frente a microrganismos bucais. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.17, n.4, p. 1091-1096, 2015.
- CHENICHERI, S.; RAMACHANDRAN, R.; THOMAS, V.; WOOD, A. Insight into Oral Biofilm: Primary, Secondary and Residual Caries and Phyto-Challenged Solutions. **The Open Dentistry Journal**, v. 11, p. 312-333, 2017.
- CHINI, L.; MENDES, R.; SIQUEIRA, L.; SILVA, P.; DÁZIO, E.; FAVA, S. O uso do *Aloe sp* (aloe vera) em feridas agudas e crônicas: revisão integrativa. **Aquichan**, v.17, n.1, p. 7-17, 2017.
- CHO, H.; LEE, J.; LEE, H. Red wines and flavonoids diminish *Staphylococcus aureus* virulence with anti-biofilm and anti-hemolytic activities. **Biofouling**, v.31, n.1, p. 1-11, 104.
- CIOFU, O., ROJO-MOLINERO, E., MACIÀ, M. D., OLIVER, A. Antibiotic treatment of biofilm infections. **APMIS**, v.125, n.4, p. 304-319, 2017.
- CLICK, R. Anticancer activity and chemoprevention of xenobiotic organosulfurs in preclinical model systems. **Oncol discovery**, 2013.
- COSTA, K.; SILVA, B.; LORDELLO, A.; ZANIN, W.; DIAS, G.; MIGUEL, D.; MIGUEL, G. Identificação de δ tocotrienol e de ácidos graxos no óleo fixo de urucum (*Bixa orellana* Linné). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.15, n.4, p. 508-512, 2013.
- DAS, R.; MEHTA, D. Microbial Biofilm and Quorum Sensing Inhibition: Endowment of Medicinal Plants to Combat Multidrug-Resistant Bacteria. **Bentham Science All Journal**, v.19, p. 1916-1932, 2018.
- DASTJERDI, E.; ABDOLAZIMI, Z.; GHAZANFARIAN, M.; AMDJADI, P.; KAMALINEJAD, M.; MAHBOUBO, A. Effect of *Punica granatum* L. Flower Water Extract on Five Common Oral

- Bacteria and Bacterial Biofilm Formation on Orthodontic Wire. **Iranian Journal of Public Health**, v.43, n.12, p. 1688-1694, 2014.
- DEGÁSPARI, H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. **Visão Acadêmica**, v.5, n.1, p. 33-40, 2004.
- DEVEREAUX, A.; MERCER, S.; CUNNINGHAM, C. Classics in Chemical Neuroscience: Morphine. **American Chemical Society**, 2018.
- DONATINI, R.; ISHUKAWA, T.; BARROS, S.; BACCHI, E. Atividades antiúlcera e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n. 1A, p. 89-94, 2009.
- FABRI, G.; SAVIOLI, C.; SIQUEIRA, J.; CAMPOS, L.; BONFÁ, E.; SILVA, C. Doença periodontal em doenças reumáticas pediátricas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.54, n.4, p. 311-317, 2014.
- FARAG, M.; ABDEL-MAGEED, W.; BASUDAN, O.; EL-GAMAL, A. Persicaline, A New Antioxidant Sulphur-Containing Imidazoline Alkaloid from *Salvadora persica* Roots. **Molecules**, v.23, p. 483, 2018.
- FENG, G.; KLEN, M.; GREOGIRE, S.; SINGH, A.; VORSA, N. KOO, H. Specific degree-of-polymerization of A-type proanthocyanidin oligomers impacts *Streptococcus mutans* glucan-mediated adhesion and transcriptome responses within biofilms. **Biofouling**, v.29, n.6, p. 629-640, 2013.
- FERRARI, R. Caracterização físico-química do óleo de abacate extraído por centrifugação e dos subprodutos do processamento. **Brazilian Journal of Food Technology**, v.18, n.1, p. 79-84, 2015.
- FILTER, M.; FREITAS M.; PÉRICO, E. Influência de diferentes concentrações dos fitorreguladores ácido 6-benzilaminopurina e ácido naftalenoacético na propagação vegetativa de *Malva sylvestris* L. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n.1, p. 47-53, 2014.
- FOROUTAN-RAD, M.; TAPPEH, K.; KHADEM VATAN, S.; Antileishmanial and immunomodulatory Activity of *Allium sativum* (Garlic): A Review. **Journal of Evidence-Based**
- FREITAS, V.; RODRIGUES, R.; GASPI, F. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n.2, p. 299-307, 2014.
- GAZIM, Z.; FERREIRA, G.; REZENDE, C.; NAKAMURA, C.; DIAS FILHO, B.; CORTEZ, D. Identificação dos constituintes químicos da fração volátil da *Calendula officinalis* produzida no Paraná. **Horticultura Brasileira**, v.25, n.1, p. 118-121, 2007.
- GOMES, E.; FIRMINO, A.; PENA, R.; ALMEIDA, S. Efeito inibitório *in vitro* de extratos de *Cinnamomum zeylanicum* blume no controle de *Cylindrocladium candelabrum*. **Ciência Florestal**, v.28, n.4, p. 1559-1567, 2018.
- GOMES, F.; CÂNDIDO, M.; CARNEIRO, M.; FURTADO, R.; PEREIRA, E. Consumo, comportamento e desempenho em ovinos alimentados com dietas contendo torta de mamona. **Revista Ciência Agronômica**, v.48, n.1, p. 182-190, 2017.
- GOMINET, M.; COPAIN, F.; BELOIN, C.; LEBEAUX, D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017?. **AMPIS**, v.125, p. 365-375, 2017.

GONÇALVES, M.; ARAÚJO, B.; FRANCISCO, S.; COELHO, M.; FRANCO, M. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro do extrato de *Tabernaemontana catharinensis*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, n.2, p. 197-202, 2011.

GUIMARÃES, L.; CARDOSO, M.; SOUZA, R.; ZACARONI, A.; SANTOS, G. Óleo essencial de *Lippia sidoides* nativas de Minas Gerais: Composição, estruturas secretoras e atividade antibacteriana. **Revista Ciência Agronômica**, v.45, n.2, p. 267-275, 2014.

GUIMARÃES, R.; BARROS, L.; DUEÑAS, M.; CALHELHA, R.; CARVALHO, A.; BUELGA-SANTOS, C.; QUEIROZ, M.; FERREIRA, I. Infusion and decoction of wild German chamomile: Bioactivity and characterization of organic acids and phenolic compounds. **Food Chemistry**, v.136, p. 947-954, 2013.

GULATI, M.; NOBILE, C. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. **Microbes and Infection - Journal**, v.18, n.5, p. 310-321, 2016.

HAMMAN, J. Composition and Applications of *Aloe vera* Leaf Gel. **Molecules**, v.13, p. 1599-1616, 2008.

HANCOCK, V.; DAHL, M.; VEJBORG, R.; KLEMM, P. Dietary plant components ellagic acid and tannic acid inhibit *Escherichia coli* biofilm formation. **Printed in Great Britain**, 2010.

HEITOR, L.; FREITAS, M.; BRITO, V.; CARVALHO, A.; MARTINS, M. Crescimento e produção de capítulos florais de calêndula em resposta à inoculação micorrízica e fósforo. **Horticultura Brasileira**, v.34, n.1, p. 26-30, 2016.

HUSAIN, F.; AHMAD, I.; KHAN, M.; AHMAD, E.; TAHSEEN, Q.; KHAN, M.; ALSHABIB, N. Sub-MICs of *Mentha piperite* essential oil and menthol inhibits AHL mediated quorum sensing and biofilm of gram-negative bacteria. **Frontiers in Microbiology**, v.6, 2015.

JADAD, A.; MOORE, R.; CARROL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D.; GAVAGHAN, D.; MCQUAY, H. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? **Controlled Clinical Trials**, v.17, p. 1-12, 1996.

JAGANI, S.; CHELIKANI, R.; KIM, D. Effects of phenol and natural phenolic compounds on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. **Biofouling**, v.25, n.4, p. 321-324, 2009.

JAMAL, M.; AHMAD, W.; ANDLEEB, S.; JALIL, F.; IMRAN, M.; NAWAZ, M.; HUSSAIN, T.; ALI, M.; RAFIQ, M.; KAMIL, M. Bacterial biofilm and associated infections. **Journal of the Chinese Medical Association**, 2017.

JARDINI, F.; LIMA, A.; MENDONÇA, R.; PINTO, R.; MANCINI, D.; MANCINI-FILHO, J. Compostos fenólicos da polpa e sementes de romã (*Punica granatum*, L.): atividade antioxidante e protetora em células MDCK. **Alimentos e Nutrição**, v.21, n.4, p. 509-517, 2010.

JUIZ, P.; ALVES, R.; BARROS, T. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.1, p. 134-139, 2010.

KAHN, S.; MANGALARDO, E.; GARCIA, C.; NAMEN, F.; JÚNIOR, J.; MACHADO, W. Controle de infecção oral em pacientes internados: uma abordagem direcionada aos médicos intensivistas e cardiologistas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.1, p. 1819-1826, 2010.

- KAZIYAMA, M.; FERNANDES, B.; SIMONI, C. Atividade antiviral de extratos de plantas medicinais disponíveis comercialmente frente aos herpesvírus suíno e bovino. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.14, n.3, p. 522-528, 2012.
- KHALIL, M.; EL-SABBAGH, M.; NAGGAR, E.; EL-ERIAN, R. Antibacterial activity of *Salvadora persica* against oral pathogenic bacterial isolates. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v.22, n.10, p. 1278-1387, 2019.
- KHAN, R.; ADIL, M.; DANISHUDDIN, M.; VERMA, P.; KHAN, A. In vitro and in vivo inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm by *Trachyspermum ammi* seeds: An approach of alternative medicine. **Phytomedicine**, v.19, p. 747-755, 2012.
- KOTHIWALE, S.; PATWARDHAN, V.; GANDHI, M.; SOHONI R.; KUMAR, A. A comparative study of antiplaque and antigingivitis effects of herbal mouthrinse containing tea tree oil, clove, and basil with commercially available essential oil mouthrinse. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v.18, n.3, 2014.
- LEE, J-H; CHO, M.; LEE, J. 3-Indolylacetonitrile Decreases *Escherichia coli* O157:H7 Biofilm Formation and *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. **Environmental Microbiology**, v.13, n.1, p. 62-73, 2011.
- LEYVA-LÓPEZ, N.; GUTLÉRREZ-GRIJALVA, E.; VAZQUEZ-OLIVO, G.; HEREDIA, J. Essential Oils of Oregano: Biological Activity beyond Their Antimicrobial Properties. **Molecules**, v.22, p. 989, 2017.
- LI, H.; YAO, Y.; LI, L. Coumarins as potential antidiabetic agents. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.69, n.10, p. 1235-1264, 2017.
- LOCKMAN, J.; HEITMILLER, E.; ASCENZI, J.; BERKOWITZ, I. Catheter Needleless Port Decontamination. **American Society of Anesthesiologists**, v. 114, p. 958, 2011.
- MAGESH, H.; KUMAR, A.; ALAM, A.; SEKAR, U.; SUMANTRAN, V.; VAIDYANATHAN, R. Identification of natural compounds which inhibit biofilm formation in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. **Indian Journal of Experimental Biology**, v.51, p. 764-772, 2013.
- MANCINI, M.; SAMPAIO, R. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v.11, n.1, p. 83-89, 2007.
- MANNER, S.; SKOGMAN, M.; GOERES, D.; VUORELA, P.; FALLARERO, A. Systematic Exploration of Natural and Synthetic Flavonoids for the Inhibition of *Staphylococcus aureus* biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v.14, p. 19434-19451, 2013.
- MARTELLI, A.; ANDRADE, T.; SANTOS, G. Perspectivas na utilização de fitoterápicos na cicatrização tecidual: revisão sistemática. **Archives of Health Investigation**, v.7, n.8, p. 344-350, 2018.
- MO, E.; AHN, J.; JO, Y.; KIM, S.; HWANG, B.; LEE, M. Inositol Derivatives and Phenolic Compounds from the Roots of *Taraxacum coreanum*. **Molecules**, v.22, p. 1349, 2017.
- MONTEIRO, J.; ALBUQUERQUE, U.; ARAÚJO, E. Taninos: uma abordagem da química à ecologia. **Revista Química Nova**, v.28, n.5, p. 892-896, 2005.

MUHAISEN, H.; AB-MOUS, M.; ODEEB, F.; RTEMI, A.; TABA, O.; PARVEEN, M. Antimicrobial Agents from Selected Medicinal Plants in Libya. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, 2015.

NAITHANI, R.; HUMA, L.; HOLLAND, L.; SKULA, D.; MCCORMICK, D.; MEHTA, R.; MORIARTY, R. Antiviral Activity of Phytochemicals: A Comprehensive Review. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v.8, n.11, p. 1107-1122, 2008.

NASCIMENTO JÚNIOR, J.; SANTOS, T.; SOUZA, T.; SANTOS, O.; XAVIER, R.; MENDES, L.; AMORIM, C. Estudo da ação da romã (*Punica granatum* L.) na cicatrização de úlceras induzidas por queimadura em dorso de língua de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.18, n.2, p. 423-432, 2016.

NIGAM, M.; MISHRA, A.; DEVKOTA, A.; DIRAR, A.; HASSAN, M.; ADHIKARI, A.; BELWAL, T.; DEVKOTA, H. Fruits of Terminalia chebula Retz.: A review on traditional uses, **Complementary & Alternative Medicine**, v.22, n.1, p. 141-155, 2015.

OLIVEIRA, L.; PINHEIRO, R.; VIEIRA, M.; PAULA, J.; BARRA, M.; VALADARES, M. Atividade citotóxica e antiangiogênica de *Punica granatum* L., Punicaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.2, p. 201-207, 2019.

OLIVEIRA, M.; FONTANA, A.; NEGRINI, C.; NOGUEIRA, M.; BEDRAN, L.; ANDRADE, R.; SPOLIDORIO, C.; SPOLIDORIO, P. Emprego do óleo de *Melaleuca alternifolia* Cheel (Myrtaceae) na odontologia: perspectivas quanto à utilização como antimicrobiano alternativo às doenças infecciosas de origem bucal. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, n.4, p. 492-499, 2011.

OLIVEIRA, T.; CARDOSO, S. Avaliação do chá branco como potencial inibidor de corrosão. **Revista Matéria**, v.24, n.1, 2019.

PAGE, M.; SHAMSEER, L.; TRICCO, A. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. **Systematic Reviews**, v.7, n.32, 2018.

PIMENTEL-SOUZA, J.; SOUZA, D.; RAMALHO, S.; MOREIRA, J.; NARAIN, N. Qualidade funcional da infusão do chá verde comercial. **Revista de Nutrição**, v.25, n.6, p. 753-763, 2012.

PRIETTO, N.; MARTINS, T.; SANTINONI, C.; POLA, N.; ERVOLINO, E.; BIELEMANN, A.; LEITE, F. Treatment of experimental periodontitis with chlorhexidine as adjuvant to scaling and root planing. **Archives of Oral Biology**, v.110, 2020.

RABIN, N.; ZHENG, Y.; OPOKU-TEMENG, C.; DU, T.; BONSU, E.; SINTIM, H. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. **Future Medicinal Chemistry**, v.7, n.4, p. 493-512, 2015.

RIBEIRO, A.; CALEJA, C.; BARROS, L.; SANTOS-BUELGA, C.; BARREIRO, M.; FERREIRA, I. Caracterização do perfil fenólico do extrato aquoso e hidroetanólico de *Rosmarinus officinalis* L.. **Revista de Ciências Agrárias**, v.40, p. 147-150, 2017.

RIBEIRO, G.; GUALVERTO, M.; SILVA, S.; SOUZA, C.; SOUZA, M.; SILVA, C. Resultados da aplicação tópica do extrato de própolis na redução da progressão da doença periodontal. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.17, n.4, p. 915-921, 2015.

RICHARDSON, I.; STURTEVANT, R.; HEUNG, M.; SOLOMON, M.; YOUNGER, J.; VANEPPS, J. Hemodialysis Catheter Heat Transfer for Biofilm Prevention and Treatment. **ASAIO Journal**, v.62, n.1, p. 92-99, 2016.

ROCHA, T.; WERKMAN, C.; SANTOS, H.; OLIVEIRA, W.; RODE, S. Os efeitos da *Punica granatum* L. em diferentes concentrações sobre duas linhagens celulares: estudo *in vitro*. **Revista de Odontologia UNESP**, 2020;49:e20200005.

SANTOS, V.; SANTOS, A.; MENOITA, E. Wound biofilm approach: case studies. **Journal of Aging and Innovation**, 2013. Acesso disponível em <<https://journalofagingandinnovation.org/pt/tag/bacterias-planctonicas/>>. Acesso realizado em: 25 de setembro.

SILVA, J.; COSTA, K.; COELHO, W.; PAIVA, K.; COSTA, G.; SALATINO, A.; FREITAS, C. BATISTA, J. Quantificação de fenóis, flavonoides totais e atividades farmacológicas de geoprópolis de *Plebeia* aff. *flavocincta* do Rio Grande do Norte. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.36, n.9, p. 874-880, 2016.

SIMON, J.; SCHWAN-ESTRADA, K.; JARDINETTI, V.; OLIVA, L.; SILVA, J.; SACARABI, I. Atividade fungitóxica de extratos vegetais e produtos comerciais contra *Diplocarpon Rosae*. **Summa Phytopathologica**, v.42, n.4, p. 351-356, 2016.

SOUZA, A.; VIEIRA, M.; PUTTI, F. Correlações entre compostos fenólicos e atividade antioxidante em casca e polpa de variedades de uva de mesa. **Brazilian Journal of Food Technology**, v.21, e2017103, 2018.

SOUZA, D.; ROGGERIO, U.; FURLAN, R.; AOYAMA, M. Óleo de melaleuca (*Melaleuca alternifolia* Maiden & Betche, Cheel) no controle de cercosporiose em beterraba. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.17, n.4, p. 1078-1082, 2015.

SOUZA, J.; HADDAD, J.; OLIVEIRA, A.; VIEIRA, C.; SANTOS, S. In vitro activity of antimicrobial-impregnated catheters against biofilms formed by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 127, p. 1018-1027, 2019.

STENZ, L.; FRANÇOIS, P.; FISCHER, A.; HUYGHE, A.; TANGOMO, M.; HERNANDEZ, D.; CASSAT, J.; LINDER, P.; SCHRENZEL, J. Impact of oleic acid (cis -9-octadecenoic acid) on bacterial viability and biofilm production in *Staphylococcus aureus*. **Federation of European Microbiological Societies**, v.287, p. 149-155, 2008.

STEWART, L.; MOHER, D.; SHEKELLE, P. Why prospective registration of systematic reviews makes sense. **Systematic Reviews**, v.7, n.1, 2012.

STURBELLE, R.; PINHO, D.; RESTANI, R.; OLIVEIRA, G.; GARCIAS, G.; MARTINO-ROTH, M. Avaliação da atividade mutagênica e antimutagênica da *Aloe vera* em teste de *Allium cepa* e teste de micronúcleo em linfócitos humanos binucleados. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.3, p. 409-415, 2010.

TENKE, P.; KÖVES, B.; NAGY, K.; HULTGREN, S.; MENDLING, W.; WULLT, B.; GRABE, M.; WAGENLEHNER, F.; CEK, M.; PICKARD, R.; BOTTO, H.; NABER, K.; JOHANSEN, T. Update on biofilm infections in the urinary tract. **World Journal Urology**, v.30, n.1, p. 51-57, 2012.

TOMAZZONI, M.; NEGRELLE, R.; CENTA, M. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto & Contexto Enfermagem**, v.15, n.1, p. 115-121, 2006.

WILKINS, M.; HALL-STOODLEY, L.; ALLAN, R.; FAUST, S. New approaches to the treatment of biofilm-related infections. **Journal of Infection**, v.69, p. 547-552, 2014.

WOLFEREN, M.; ORELL, A.; ALVERS, S-V. Archaeal biofilm formation. **Nature Reviews Microbiology**, v.16, p. 699- 713, 2018.

WU, X.; SANTOS, R.; FINK-FREMMELS, J. Analyzing the antibacterial effects of food ingredients: model experiments with allicin and garlic extracts on biofilm formation and viability of *Staphylococcus epidermidis*. **Food Science & Nutrition**, v.3, n.2, p. 158-168, 2014.

ZARAI, Z.; CHOBBA, I.; MANSOUR, R.; BÉKIR, A.; GHARSALLAH, N.; KADRI, A. Essential oil of the leaves of *Ricinus communis* L.: *in vitro* cytotoxicity and antimicrobial properties. **Lipidis in Health and Disease**, v.11, n.102, 2012.