

Trabalho de Conclusão de Curso

**Efeito do extrato de *Polygala paniculata* na
prevenção da doença periodontal induzida
em ratos**

Julia Gabriela Dietrichkeit Pereira



**Univ
Ci**

**de Santa Catarina
Graduação em Odontologia**

Julia Gabriela Dietrichkeit Pereira

**EFEITO DO EXTRATO DE *POLYGALA PANICULATA* NA
PREVENÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL INDUZIDA EM
RATOS**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito para a conclusão do Curso de
Graduação em Odontologia.
Orientador: Prof. Dr. Rubens
Rodrigues Filho

Florianópolis

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca
Universitária da UFSC.

Pereira, Julia Gabriela Dietrichkeit
Efeito do extrato de polygala paniculata na
prevenção da doença periodontal induzida em ratos
/
Julia Gabriela Dietrichkeit Pereira;
orientador, Rubens Rodrigues Filho-
Florianópolis, SC, 2014.
53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências da Saúde. Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. Periodontite. 3. Plantas
medicinais.
4. Prevenção. I. Rodrigues Filho, Rubens. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação
em Odontologia. III. Título.

Julia Gabriela Dietrichkeit Pereira

**EFEITO DO EXTRATO DE *POLYGALA PANICULATA* NA
PREVENÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL INDUZIDA EM
RATOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Cirurgiã-Dentista, e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia.

Florianópolis, 24 de junho de 2014.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho,
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Adair Roberto Soares
dos Santos,
Universidade Federal de Santa
Catarina

Doutoranda Isis Carvalho
Encarnação,
Universidade Federal de Santa
Catarina

Dedico este trabalho aos meus familiares, que além de conselheiros, foram meus melhores amigos nesses anos todos, por acreditarem nos meus sonhos e me ajudarem a fazer com que os mesmos sempre se tornem realidade.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer às pessoas que de alguma forma me ajudaram na produção deste trabalho, desde o seu planejamento até a sua apresentação final:

- Ao Prof. Dr. Rubens Rodrigues Filho, meu orientador, por sua paciência, dedicação, disponibilidade, e por ter tornado realidade esse meu desejo de pesquisar algo novo para a Odontologia.
- À doutoranda de implantodontia da UFSC Isis Carvalho Encarnação que ajudou na realização da parte laboratorial da minha pesquisa.
- Aos meus colegas de curso, Gustavo Barreto de Oliveira, Raí Heidenreich, Ana Beatriz Khoury, Camila Rodrigues que participaram da parte clínica do trabalho.
- Ao professor Adair que disponibilizou seu laboratório para a realização dos procedimentos.
- Ao mestrando em radiologia da FOP-UNICAMP Gustavo Machado Santaella por me ajudar nas medições radiográficas e me estimular ao longo do projeto para que pudesse completá-lo.
- Aos meus familiares que, como sempre, foram completamente compreensivos com relação a minha dedicação ao trabalho e por me proporcionarem os meios para a construção do mesmo.
- À Deus por ter me dado força, possibilidade e a chance de estar completando mais essa etapa da minha vida.

Filho meu, ouve a instrução de teu pai, e não deixes o ensinamento de tua mãe, porque serão como diadema gracioso em tua cabeça, e colares ao teu pescoço.

(Provérbios 1:8-9)

RESUMO

A boca humana é habitada por bactérias nem sempre patológicas, porém ao haver desequilíbrio as mesmas podem causar doenças, entre elas a doença periodontal. A periodontite pode ser prevenida de diversas formas, como: escovação regular, uso de enxaguantes bucais, antibióticos e medicamentos derivados de plantas. O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito do extrato de *Polygala paniculata* na prevenção da doença periodontal induzida em ratos. Trinta e cinco ratos machos Wistar tiveram a doença periodontal induzida no segundo molar superior direito e receberam tratamento por 15 dias, duas vezes ao dia, começando já no dia anterior à cirurgia com o extrato da planta *Polygala paniculata*. Os animais foram divididos em 4 grupos de acordo com a concentração do extrato: 10 mg/kg, 1 mg/kg, 0,1 mg/kg ou salina. As amostras coletadas foram radiografadas de ambos os lados e as medições das perdas ósseas foram avaliadas pelo programa Image J. Os resultados obtidos foram analisados por Análise de Variância de duas vias (ANOVA two-way), com nível de significância de 5%. Houve uma redução significativa da perda óssea na face mesial quando o extrato de *Polygala paniculata* foi administrado na concentração de 0,1mg/Kg e na face distal com a concentração de 10mg/Kg. Pode-se concluir que o extrato da *P. paniculata* diminuiu a perda óssea nos dentes com doença periodontal induzida, sugerindo que o extrato desta planta pode atuar prevenindo a perda óssea provavelmente pelo seu efeito anti-inflamatório em inflamações na cavidade oral.

Palavras-chave: *Polygala paniculata*; Fitoterápicos; Periodontite.

ABSTRACT

The human mouth is inhabited by various bacteria that are not always pathological. When there is imbalance, these bacteria can cause various diseases, including periodontal disease. Its main feature is the insertion loss of epithelial fibers to the tooth, resulting in the periodontal pockets and bone loss. Periodontitis can be prevented in several ways, such as regular brushing, using mouthwash, antibiotics and medicines derived from plants. The objective of this study was to evaluate the effects of *Polygala paniculata*'s extract on the prevention of induced periodontal disease in rats. Third five male Wistar rats have induced periodontal disease in right second molar and received treatment for 15 days, twice daily, starting the day before surgery with *Polygala paniculata* plant extract. They were divided into 4 groups according extract concentration: 10 mg / kg, 1 mg / kg, 0.1 mg / kg, and saline. The samples from both sides were radiographed and measurement of bone loss were evaluated by the program Image J. The results were tabulated and submitted to analysis of variance test of two-way (two-way ANOVA), with significance level of 5 %. There was a significant reduction in bone loss at the mesial when *Polygala paniculata* extract was administered at a concentration of 0.1mg/kg and the distal face with the concentration of 10mg/kg. It can be concluded that the extract of *P. paniculata* decreased bone loss in teeth with induced periodontal disease, suggesting that the extract of this plant may have anti-inflammatory activity on undeveloped inflammation in the oral cavity.

Keywords: *Polygala paniculata*; Periodontitis; Boneboss.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Seringa utilizada no método da gavagem.....	28
Figura 2: Método de execução da gavagem.....	28
Figura 3: Etapas da indução da doença periodontal em ratos Wistar.....	29
Figura 4: Fluxograma do estudo.....	31
Figura 5: Efeitos induzidos pelo pré-tratamento (15 dias) com diferentes concentrações de <i>P. paniculata</i>	39

LISTA DE ABREVIACÕES

IL-1 – Interleucina 1
IL-6– Interleucina 6
TNF- α - Fator de necrose tumoral
PGE-2 - Prostaglandina E-2
COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CEUA - Comitê de tica no Uso de Animais
ADA–Associao Dentária Americana
AINEs – Antiinflamatórios não esteroidais
IL-1 β – Interleucina 1 β
NMDA - N-metil D-Aspartato

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 OBJETIVOS	26
1.1.1 Objetivo geral.....	26
1.1.2 Objetivos específicos	26
2 MATERIAL E MÉTODOS	27
2.1 ANIMAIS	27
2.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS	27
2.3 DROGAS UTILIZADAS	27
2.4 INDUÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL	28
2.5 COLETA DAS AMOSTRAS	29
2.6 PROCESSAMENTO RADIOGRÁFICO	30
2.7 ANÁLISE RADIOGRÁFICA E TABULAÇÃO DOS DADOS	30
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	33
4 RESULTADOS.....	39
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

1 INTRODUÇÃO

Os tecidos periodontais representam um sistema único no corpo humano, onde tecido epitelial, conjuntivo e mineralizado se unem para formar uma junção, a junção dentogengival (SICHER, 1959; GARGIULO et al., 1961; AUKHIL, 2000). Esta junção é uma estrutura complexa e a sua integridade é crítica para a preservação do osso subjacente ao ligamento periodontal (AUKHIL, 2000). A função da ligação epitelial ao dente é a proteção biológica da junção dentogengival, porém essa ligação não é forte, sendo a firmeza da fixação da gengiva ao dente derivada da inserção do tecido conjuntivo fibroso ligado ao cimento, osso alveolar e gengiva (SICHER, 1959; GARGIULO et al., 1961).

A cavidade oral, ou seja, tecidos moles - gengiva, bochechas e língua - e dentes são colonizados por bactérias do nascimento à morte. As relações entre a microbiota periodontal e o ser humano são em geral benignas e os danos às estruturas de suporte do dente não são frequentes. Com isso, percebe-se que os indivíduos podem ser colonizados por bactérias de forma contínua, tanto acima como abaixo da margem gengival e ainda não mostrar evidência de destruição periodontal, ou seja, observa-se que um patógeno é necessário, mas não suficiente, para que a doença ocorra (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 1997; LINS et al, 2007; ZANATTA, RÖSING, 2008).

As doenças mais comuns encontradas em boca são infecciosas e, assim, são causadas pela presença de microrganismos dos mais diferentes grupos e que vão compor o biofilme, podendo atuar sozinhos ou em combinação. Dentre os patógenos do periodonto, destacam-se os anaeróbios Gram (-), como *Actinobacillus actinomycetem comitans*, *Bacteroides forsythus*, *Campylobacter erectus*, *Eubacterium nodatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella nigrescens*, *Streptococcus intermedius*, *Treponema sp*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, particularmente nos quadros mais precoces e agressivos (HAFFAJEE, SOCRANSKY, 1994; OFFENBACHER, 1997; LINS et al, 2007; ZANATTA, RÖSING, 2008; GAETTI-JARDIM JÚNIOR et al., 2009).

A doença gengival é geralmente causada pela placa bacteriana, um biofilme espesso de bactérias que constantemente é formada na superfície do dente. Se a placa não for removida, em resposta à invasão bacteriana, o nosso organismo reage ativando a resposta inflamatória. Por este motivo a placa bacteriana é o fator etiológico primordial para o

desencadeamento do processo inflamatório. O tecido gengival irritado pode se separar do dente, originando espaços, chamados bolsas. Se não tratado, o processo inflamatório pode continuar, causando assim a destruição óssea e de outros tecidos de suporte do dente (JADA, 2001; GEBRAN, GEBERT, 2002).

A doença periodontal (DP) é uma condição patológica multifatorial complexa, onde a resposta imunológica e a microbiota acumulada na zona dentogengival contribuem, sendo a perda óssea por reabsorção uma característica patognomônica da periodontite (DAHLEN, 1993; HAFFAJEE, SOCRANSKY, 1994; LINDHE, 1999; LINS et al., 2007; KOTSILKOV et al., 2010; ALBUQUERQUE et al., 2011).

Segundo Lins et al. (2007) e Offenbacher (1997) as bactérias podem desencadear a destruição nos tecidos de suporte dentário de duas formas: de forma direta, pela ação de seus componentes geralmente lipopolissacarídeos, bem como por algumas enzimas e toxinas secretadas, ou ainda de forma indireta, por estimulação das células do hospedeiro, as quais irão secretar mediadores inflamatórios que guiam e regulam a atividade destrutiva. Os principais mediadores inflamatórios envolvidos na reabsorção óssea são as citocinas do tipo interleucina, em especial a IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF- α) e a prostaglandina E-2 (PGE-2) (OFFENBACHER, 1997). Estas citocinas são capazes de induzir a osteólise por meio da estimulação da reabsorção óssea por osteoclastos presentes no osso alveolar (WANG et al., 1997).

Para melhor avaliar e estudar a doença periodontal, conseguiu-se criar uma forma de induzir essa doença em animais, como por exemplo, em ratos, pois os mesmos apresentam características radiográficas e histológicas semelhantes com as de humanos para esse tipo de doença. Para isso faz-se o uso de fios, sejam eles de seda, nylon, arame de aço ou algodão, entre os dentes do animal, para haver um maior acúmulo de bactérias no local e assim desenvolver uma inflamação, permanecendo esta inflamação há um pico da perda óssea periodontal em sete dias, passando assim de gengivite para periodontite (ALENCAR et al., 2002; GALVÃO et al., 2003; GALVÃO et al., 2003; MARIA et al., 2005; FERNANDES et al., 2007; SILVA et al., 2008).

Segundo Gebran e Gebert (2002) a chave principal para a prevenção das doenças gengivoperiodontais e dentárias é o controle da placabacteriana, podendo ser mecânico, químico ou a associação de ambos. A terapia periodontal possui dois objetivos: o primeiro é controlar e/ou eliminar a etiologia microbiana e os fatores de riscos

contribuintes para susceptibilidade da periodontite, adquirindo assim um controle da inflamação gengival, e por isso impedindo a progressão e a recorrência da doença; e o segundo é a preservação da dentição em estado de saúde, e substituição dos tecidos que foram destruídos pela infecção (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 1997; KOTSILKOV et al., 2010; ALBUQUERQUE et al., 2011). Tendo dito isso, percebe-se que uma das formas mais efetivas de prevenção da periodontite é a escovação dental, assim como o tratamento da gengivite, já que esta é a doença precursora para a periodontite.

Na fase antibacteriana utilizam-se vários procedimentos físicos ou dispositivos como alisamento radicular, procedimentos cirúrgicos, escova de dentes manuais e elétricas, dispositivos de limpeza interdental e uso do fio dental (ZANATTA, RÖSSING, 2008).

O controle químico da placa bacteriana é indicado como adjunto ou substituto do controle mecânico, em casos de ausência de coordenação motora, presença de alterações sistêmicas que modificam o curso da doença periodontal, em pacientes com fatores retentivos de placa, doenças periodontais agudas, doenças periodontais recidivantes e em casos de alto risco à cárie (MENDES et al., 1995). São alguns exemplos de agentes químicos para o controle da placa bacteriana: clorexidina, dentifrícios, fluoretos, triclosan, sais minerais e antibióticos (GEBRAN, GEBERT, 2002).

Outro método que está sendo muito utilizado atualmente para o tratamento e prevenção de doenças inflamatórias é o uso de fitoterápicos, uma vez que são produtos mais baratos e com poucos efeitos colaterais (PAIXÃO et al., 2002).

Em Santa Catarina-Brasil, há uma ampla disponibilidade de *Polygala*, um gênero de planta utilizado na medicina popular, do qual fazem parte várias espécies, entre elas *Polygala sabulosa* e *Polygala paniculata*, que possuem diversos efeitos, entre eles o efeito anti-inflamatório (NEWALL et al, 1996; LAPA et al, 2009).

Tendo como base a *Polygala paniculata*, este estudo teve como objetivo avaliar se o extrato dessa planta é efetivo ou não na prevenção de uma das doenças orais mais prevalentes, a periodontite.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar se o extrato de *Polygala paniculata* é efetivo na prevenção da doença periodontal induzida em ratos;

1.1.2 Objetivos específicos

- Induzir a doença periodontal em ratos;
- Quantificar a perda óssea na doença periodontal induzida em ratos;
- Avaliar se o extrato de *Polygala paniculata* previne a doença periodontal induzida e qual a dose mais efetiva.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Os procedimentos realizados neste experimento foram conduzidos de acordo com os princípios éticos adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O projeto teve aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Santa Catarina (protocolo PP00475), e está vinculado a um projeto maior desenvolvido no Departamento de Ciências Fisiológicas desta Universidade.

2.1 ANIMAIS

Foram utilizados 35 ratos Wistar (*Novergicus albinus*), machos, adultos e com peso médio de 350g, provenientes do biotério central da Universidade Federal de Santa Catarina. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), ciclo claro/escuro de 12h (luz após as 7:00 horas), e com livre acesso à água e comida.

2.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os ratos foram divididos randomicamente em 5 grupos, sendo 1 grupo com 3 animais (Grupo Naive) e 4 grupos com 8 animais de acordo com a concentração do extrato a ser preparado: Grupo 1 – extrato de 10 mg/kg; Grupo 2 – extrato de 1 mg/kg; Grupo 3 – extrato de 0,1 mg/kg; Grupo 4 – salina. O grupo utilizado como controle foi o Grupo 4, por ter a doença periodontal induzida sem ser tratado. O grupo 5, Naive, foi composto pelos 3 ratos que restaram. Cada grupo foi analisado por um período de 15 dias.

2.3 DROGAS UTILIZADAS

Cada grupo começou a receber o extrato de *Polygala paniculata*, ou de salina, um dia antes da cirurgia de indução da doença periodontal. A partir desse dia, os ratos receberam por 15 dias duas doses do extrato por dia, uma às 8:00 horas e outra às 17:00 horas.

O extrato foi diluído com solução salina de acordo com as doses que foram utilizadas, 0,1, 1,0, 10 mg/kg e administrado por via oral (método da gavagem) em doses equivalentes a 10% do peso do animal. Para a execução do método foram utilizadas uma seringa plástica de insulina de 1 mL e a ponta de uma seringa Lüer.

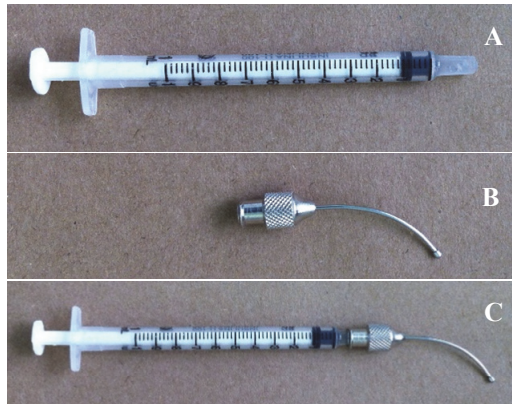


Fig.1. Seringa utilizada no método da gavagem. (A) Seringa plástica de insulina. (B) Ponta de seringa Luer. (C) Conjunto de seringa com ponta para a gavagem.

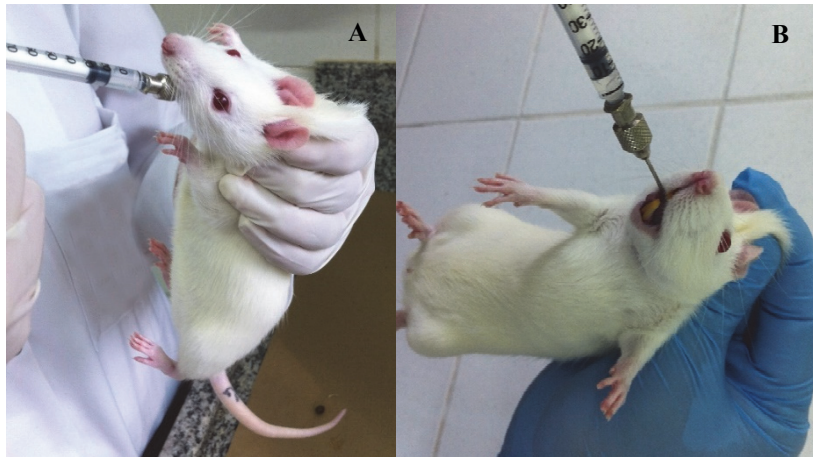


Fig.2. (A) e (B) Método de execução da gavagem.

2.4 INDUÇÃO DA DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal foi induzida a partir da inserção de uma ligadura de fio de algodão 10 no segundo molar direito da maxila de cada animal. Para realizar tal procedimento, os animais foram anestesiados com uma injeção intraperitoneal de cloridrato de ketamina (de 90 mg/kg de peso corporal) e cloridrato de xilazina (20 mg/kg por peso corporal). Após a anestesia, os ratos foram colocados na mesa de

trabalho, e tiveram as paredes mesial e distal do segundo molar superior direito luxadas pela introdução de uma sonda exploradora nessas regiões e realizados movimentos repetitivos, antero-posteriores. A luxação é realizada para haver espaço para a introdução da ligadura. Após verificar uma leve mobilidade dental, foi introduzido o fio de algodão, primeiramente na distal e após na mesial com o auxílio de pinça Kelly curva, ou pinça hemostática e então foram dados dois nós na face vestibular, para que o fio pudesse resistir por 15 dias aos movimentos mastigatórios do animal. Essa amarra ficou posicionada supragengivalmente, causando um maior acúmulo de bactérias e com invasão do espaço biológico. Desta forma, pôde-se induzir a doença periodontal.

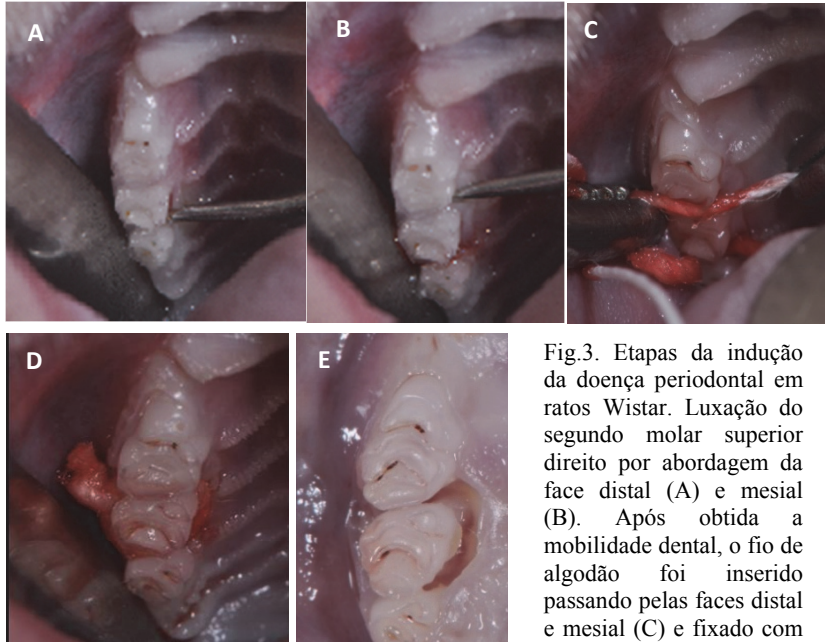


Fig.3. Etapas da indução da doença periodontal em ratos Wistar. Luxação do segundo molar superior direito por abordagem da face distal (A) e mesial (B). Após obtida a mobilidade dental, o fio de algodão foi inserido passando pelas faces distal e mesial (C) e fixado com dois nós posicionados supragengivalmente na

2.5 COLETA DAS AMOSTRAS

Após o período de 15 dias, foi realizada a coleta das amostras para a análise radiográfica. Os animais foram sacrificados pelo

deslocamento cervical para a coleta da maxila, mantendo-se intactos os tecidos duros e moles.

Foram removidas todas as regiões que não seriam necessárias para a realização dos resultados e que pudessem causar sobreposição na radiografia dificultando a sua análise.

Após a coleta, as amostras ficaram em paraformaldeído 10% por 48 horas e em seguida em álcool 70% até a realização das imagens radiográficas.

2.6 PROCESSAMENTO RADIOGRÁFICO

Para cada amostra foram realizadas duas radiografias, uma do lado direito (lado operado) e outra do lado esquerdo. Para não haver sobreposições e distorções, foi criado um modelo de cera rosa número 7 na forma trapezoidal, para manter a mesma angulação em todas as radiografias. As imagens radiográficas foram feitas pela técnica da bissetriz mantendo-se o cabeçote do aparelho de raios x a uma distância de 30mm e tempo de exposição de 0,3 seg. Para o processamento das radiografias, foram utilizados revelador e fixador concentrados, e tempo de revelação e fixação de 40 e 60 segundos respectivamente. Após a revelação, ficaram em água por 10 minutos e a secagem foi feita em secadora apropriada. Após o encartelamento das radiografias, foram realizadas as fotografias com câmera digital e na sequência análise computacional.

2.7 ANÁLISE RADIOGRÁFICA E TABULAÇÃO DOS DADOS

As radiografias foram fotografadas para a sua análise no computador. As medições da perda óssea foram realizadas com o auxílio de um programa de computador, o software Image J (National Institute of Mental Health, Maryland, USA). A mensuração da perda óssea decada radiografia (faces mesial e distal do molar) foi repetida 2 vezes pelo mesmo examinador, em dias diferentes, para reduzir a variação dos dados. Os resultados foram tabulados e submetidos ao teste de Análise de Variância de duas vias (ANOVA two-way), com nível de significância de 5%.

A figura 4 descreve o fluxograma do estudo.

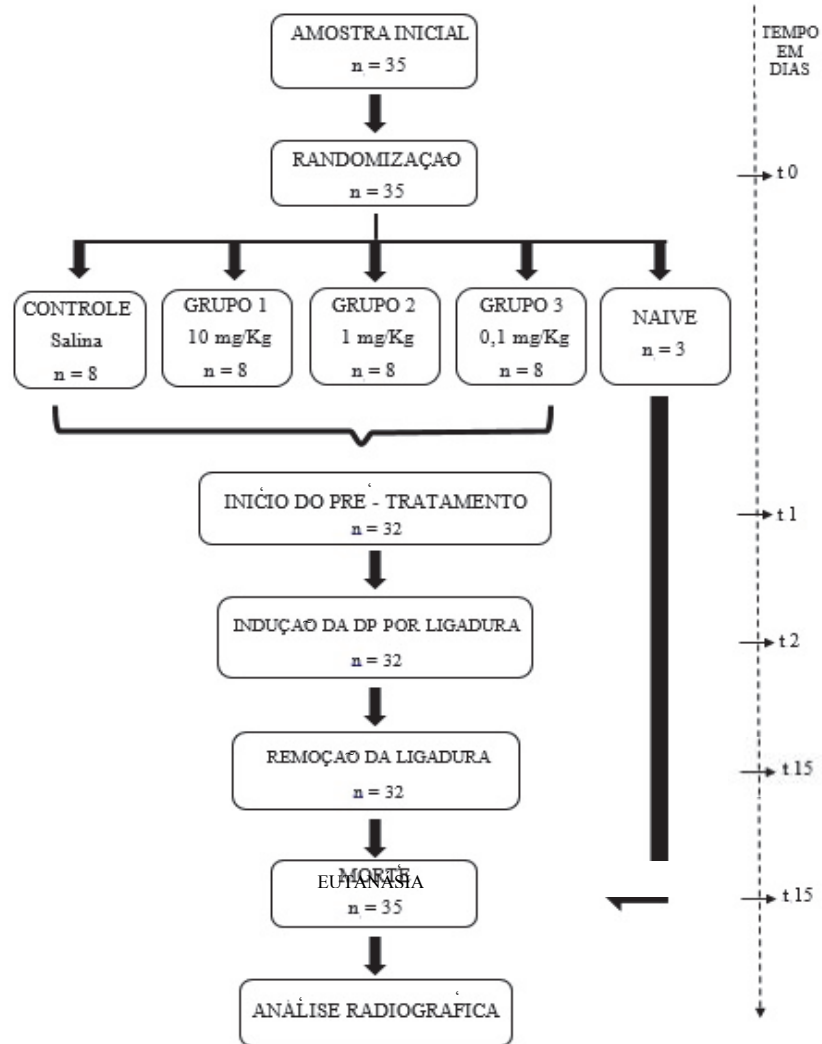


Fig. 4. Fluxograma do estudo

3 REVISÃO DE LITERATURA

A chave principal para a prevenção das doenças gengivoperiodontais e dentárias é o controle de placa bacteriana, podendo ser mecânico, químico ou a associação de ambos (JADA, 2001; GEBRAN, GEBERT, 2002). Segundo Zanatta e Rösing (2008), como o biofilme é altamente organizado e estruturado, torna-se imprescindível o uso da terapia manual, através do alisamento radicular.

O controle mecânico da placa é uma técnica simples constituída por vários dispositivos de limpeza dos dentes (GEBRAN, GEBERT, 2002). O tratamento e controle da periodontite de forma não cirúrgica é comumente realizado pela remoção de cálculo e biofilme dental. Geralmente, apenas essa abordagem é suficiente, porém pacientes que sofrem de periodontite crônica ou de periodontites recidivantes precisam de fármacos para auxiliar nessa cura, como antibióticos e anti-inflamatórios (SALLUM et al., 1996; JUIZ, 2010; DICKE, 2011).

Para Gebran e Gebert (2002) a escovação tem por finalidade promover a prevenção de doenças periodontais; manutenção da saúde através da terapêutica periodontal; manutenção do estado de saúde gengival para pacientes que foram tratados periodontalmente. Concluíram em seu trabalho que somente através de um rigoroso controle de placa bacteriana por meio da escovação dentária e utilização do fio dental é que conseguiremos uma boa prevenção das doenças gengivoperiodontais e da cárie. Segundo a ADA (2001) exceto em casos raros, pode-se prevenir doenças gengivais escovando os dentes duas vezes ao dia e limpando entre eles com fio dental ou com uma escova interdental uma vez ao dia.

Evitar o uso do tabaco e ter medidas saudáveis, como se alimentar com uma dieta balanceada, são importantes para a prevenção de doença periodontal (JADA, 2001). Alguns casos podem necessitar de tratamento químico adjuvante. O tratamento das doenças periodontais por meio de auxiliares químicos proporcionou um melhor controle da infecção com antibióticos e antimicrobianos usados localmente ou sistematicamente, bem como o controle da destruição de tecidos (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 1997; AUKHIL, 2000; KOTSILKOV et al., 2010; ALBUQUERQUE et al., 2011). Segundo Kotsilkov et al. (2010) há uma redução significativa do sangramento gengival com o uso de terapia mecânica associada a tratamento com antibiótico sistêmicos e/ou locais, mas ressaltam que bons resultados também são obtidos apenas com terapia mecânica convencional.

Estes procedimentos são frequentemente auxiliados pelo uso de agentes antimicrobianos, em particular detergentes ou produtos anti-sépticos em dentífricos, bochechos e soluções de irrigação. Uma terapia antibacteriana mais específica, muitas vezes envolve o uso de antibióticos administrados localmente ou sistemicamente como já mencionado (SOCRANSKY, HAFFAJEE, 1997).

As substâncias químicas são apresentadas na forma de soluções, géis, vernizes ou incorporadas a dentífricos, gomas de marcar e a dispositivos de liberação lenta. A escolha da forma mais adequada deve ser feita de acordo com a necessidade, se ação na placa bacteriana supragengival onde bochechos, irrigação supragengival e vernizes atuam, ou na placa subgengival, quando apenas as aplicações subgengivais e a colocação de dispositivos no interior do sulco gengival podem ter eficácia (MENDES et al., 1995). Neste contexto, Gaetti-Jardim Júnior et al. (2009) e Paixão et al. (2002) afirmaram que resultados envolvendo extratos hidroalcoólicos mostram-se eficientes na inibição da atividade de alguns microrganismos presentes no biofilme bucal, como o *S. mutans*.

Antibióticos como tetraciclina, doxiciclina, penicilina, amoxicilina, metronidazol têm sido amplamente utilizados para o tratamento desse tipo de enfermidade (SALLUM et al., 1996; JUIZ, 2010). Na revisão de literatura Assaf et al. (1998), concluíram que a tetraciclina traz benefícios para o tratamento de periodontites por possuir atividade antimicrobiana, propriedades anti-inflamatórias, por se manter em alta concentração no fluido gengival, por inibir enzimas bacterianas entre outros motivos. Porém, estudos recentes mostram que várias cepas, como as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythensis* já apresentam resistência contra esse medicamento, perdendo assim sua efetividade (RODRIGUES et al., 2004).

A doxiciclina, outro antibiótico do grupo das tetraciclinas, não é efetiva na morte bacteriana, porém é um ótimo modulador, pois inibe a produção de matriz metaloproteinase. A quantidade de benefícios conseguidos com essa droga aumenta à medida que aumenta a profundidade da bolsa periodontal, ou seja, sua gravidade (GIANNOBILE, 2008; PRESHAW, 2008; DICKE, 2011). Esse fármaco também tem se mostrado promissor na resposta curativa de cirurgias de retalho para a remoção de cálculo subgengival e radicular, diminuindo a bolsa periodontal, a reabsorção óssea e o sangramento. Estes resultados são causados pela redução de mediadores pró-inflamatórios como as interleucinas (REDDY, 2003; GAPSKI, 2004; DICKE, 2011).

Os anti-inflamatórios do tipo não esteroidais (AINEs) são também efetivos nesse tipo de doença pela redução da inflamação antagonizando os mediadores pró-inflamatórios. Muitos estudos têm recomendado os AINEs por causarem um bom suporte ósseo (MASAMATTI, 2010; VAN DYKE, 2011). Naproxeno, ibuprofeno e flurbiprofeno são alguns dos AINEs utilizados, auxiliando na cura e remodelação óssea, bem como na sustentação da altura da crista óssea. O flurbiprofeno, por sua vez, pode ser utilizado de forma sistêmica ou tópica, desta forma reduz sua toxicidade quando utilizado em longos períodos (DICKE, 2011). Porém o uso prolongado de AINEs podem causar efeitos adversos importantes como os problemas gástricos (MASAMATTI, 2010; VAN DYKE, 2011).

Outra possibilidade de prevenção e tratamento são os fitoterápicos, que estão sofrendo uma grande expansão. Na odontologia os estudos com esse tipo de medicamento estão voltados para as lesões mais comuns em boca: as aftas e as periodontopatias, como gengivite, periodontite e pericoronarite (PAIXÃO et al., 2002).

Muitos trabalhos sugerem que o efeito sinérgico das ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antimicrobianas das plantas medicinais são muito úteis no tratamento da doença periodontal. Sendo assim as plantas podem resultar na diminuição da contagem de microrganismos responsáveis pela destruição dos tecidos de sustentação do elemento dental (IAUK et al., 2003; LEE e CHUNG, 2004; BAKRI et al., 2005; FERES et al., 2005).

Segundo Paixão et al. (2002) em vários estudos há a confirmação da eficácia de vegetais e frutas, que são facilmente encontradas pela população. A uva, pepino e o barbatimão são exemplos e, que por possuírem o tanino, agem como anti-inflamatórios. A utilização da uva e do pepino pode ser feita através de bochechos do suco concentrado ou mascando-os.

Feres et al. (2005) avaliaram o efeito da própolis em amostras de saliva de pacientes com doença periodontal. A própolis agiria de forma a causar bacteriolise parcial devido à ruptura da parede celular e desorganização da membrana plasmática bacteriana, bem como inibição de síntese proteica. Os pesquisadores sugerem que esta substância poderia ser usada terapeuticamente no controle do crescimento da microbiota oral. No estudo de Gebara et al. (2002) a própolis também mostrou atividade antimicrobiana em microrganismos envolvidos no desenvolvimento da periodontite, principalmente em cepas de *A. actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *P. melaninogenica*, *P. gingivalis*, *Capnocytophaga gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*.

Outras plantas utilizadas, dessa vez na forma de gel dental para aplicação local, são a *Lippiasidoides* e a *Myracrodruon urundeuva*. Segundo Botelho et al. (2007), que estudaram essas plantas no tratamento da doença periodontal, elas possuem efeitos anti-inflamatórios e anti-infecciosos, e por isso ajudam na redução da perda óssea alveolar, reduzem a infiltração de células inflamatórias e na preservação parcial de cemento e processo alveolar. Houve também uma redução dos níveis das citocinas (TNF- α , IL-1 β) no tecido gengival e diminuição do crescimento de microrganismos no periodonto. Esses resultados foram observados com o uso das duas plantas, porém com maior intensidade no grupo onde elas foram utilizadas em associação.

Napimoga et al. (2009) testaram a efetividade da *Cannabis ativa* na diminuição da reabsorção óssea em doença periodontal induzida em ratos. Eles demonstraram que no grupo onde a planta foi administrada houve uma diminuição da perda de volume ósseo na região de furca dos dentes que sofreram a indução periodontal, além disso, também observaram uma diminuição significativa na acumulação de neutrófilos no tecido gengival, por possuir uma menor expressão de TNF- α e IL-1 β . Benatti et al. (2012) encontraram resultados muito parecidos quando realizaram sua pesquisa com o extrato de *Mikania laevigata*, pois puderam observar uma diminuição na migração de neutrófilos e, conseqüentemente, da inflamação no tecido gengival, e uma menor perda óssea na furca, principalmente pela redução da liberação de fatores reguladores dos osteoclastos.

A andiroba é uma planta amplamente encontrada na Amazônia, cujo óleo é atribuído a diversas propriedades terapêuticas, entre elas atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas. No estudo realizado, foi identificada uma diferença significativa no número de células inflamatórias encontradas no grupo salina e no grupo tratado com o óleo de andiroba, sendo que neste último, o número foi bem menor. Porém na análise histológica, não houve diferença entre os grupos em relação à mensuração realizada entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea. Um dos possíveis motivos para isso foi o curto tempo de análise após a aplicação da substância. O autor sugeriu que, se administrada sistemicamente, a planta teve tão bom resultado, provavelmente na forma tópica ou dentro de dentifrícios, os efeitos seriam muito melhores (CARMONA et al., 2013).

As plantas da família *Polygalaceae* são comuns em regiões tropicais e são conhecidas por conterem uma grande variedade de compostos biologicamente ativos. Os membros desta família incluem o gênero *Polygala*, com cerca de 500 espécies. *Polygala paniculata* Linneu

é um pequeno arbusto que cresce na costa atlântica brasileira, conhecida pelos nomes populares de “barba-de-são-joão”, “vassourinha branca” e “mimosa”. Além disso, *P. paniculata* é utilizada na medicina popular para o tratamento de várias doenças inflamatórias, tais como asma, bronquite, artrite e outras patologias, incluindo as doenças renais (NEWALL et al., 1996).

Para descobrir se a *Polygala fallax* tinha ação anti-inflamatória, Kou et al. (2003) fizeram uma série de experimentos incluindo a indução de inflamação aguda em ratos por uso de histamina ou xileno. Os resultados mostraram que o extrato da planta inibe significativamente o aumento da permeabilidade capilar induzida pela histamina e diminui o inchaço induzido pelo xileno, sugerindo dessa forma que a *Polygala fallax* inibe o processo de inflamação.

Já El Sayah et al. (1999) descobriram que a *P. cyparissias* causou uma inibição da contração induzida pela acetilcolina, histamina e bradicinina na traqueia das cobaias estudadas. Com esses resultados e os outros estudos sobre essa espécie de planta, os autores confirmaram que a *Polygala cyparissias* antagoniza de forma não competitiva, e de maneira reversível às contrações induzidas por mediadores químicos da inflamação, podendo explicar dessa forma, o uso medicinal da planta no tratamento da inflamação, asma, e das alergias.

Lapa et al. (2009) em seu trabalho estudaram os efeitos antinociceptivos do extrato de *Polygala panicata*, em modelos de comportamento de dor química (ácido acético, formalina) e térmica (de retirada da cauda e teste da placa quente), ou pelo comportamento da mordida após a administração intratecal tanto de agonistas de receptores ionotrópicos como de metabotrópicos: glutamato, IL-1 β e TNF- α em ratos. Como resultado, pôde-se verificar que o efeito antinociceptivo do extrato hidroalcoólico envolve uma interação com receptores glutamatérgicos (através dos receptores de NMDA) ou do sistema de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α), mas não com a via do óxido nítrico da L-arginina ou receptores opióides sensíveis a naloxona.

A planta estudada nesse trabalho, a *Polygala paniculata*, não possui até hoje estudo realizado com a finalidade de mostrar se a mesma é ou não efetiva na prevenção de doença periodontal. Porém há muitos estudos finalizados e em andamento que analisaram as suas características anti-inflamatórias, sugerindo desta forma, que a mesma teria um efeito positivo no que diz respeito ao tratamento da gengivite e por conseguinte a prevenção da periodontite.

4 RESULTADOS

Os dados obtidos e representados na fig. 5 demonstram que a doença periodontal foi induzida e determinou uma perda óssea significativa no grupo controle. O tratamento com *P. paniculata* inibiu a perda óssea de maneira significativa na face mesial (A) quando foi administrada na dose de 0,1 mg/Kg e na face distal na dose de 10 mg/Kg. Na face distal (B) observou-se uma redução da perda óssea nas doses de 0,1 mg/Kg e 1,0 mg/Kg com tendência a significância estatística, embora não tenha sido observado o mesmo para a face mesial.

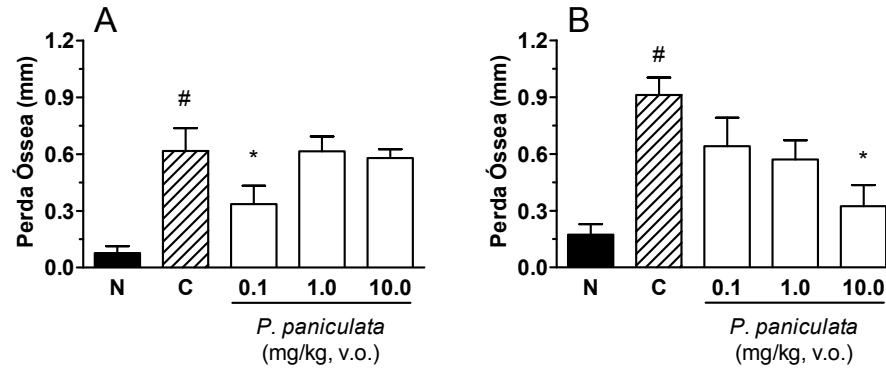


Fig.5. Efeitos do pré tratamento (15 dias) com diferentes doses de *P. paniculata*, administrada duas vezes ao dia (8:00 e 17:00 horas) por via oral pelo método da gavagem, na perda óssea causada pela doença periodontal induzida em ratos. (A) representa a face mesial e (B) a face distal do segundo molar superior direito. Os dados são expressos como média \pm e.p.m. (A e B). # $P < 0,05$ em relação ao grupo naive(N); * $P < 0,05$ em relação ao grupo controle (C).

5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a utilização de ligaduras é efetiva para a indução da doença periodontal assim como demonstraram Fernandes et al. (2007) que encontraram diferenças estatisticamente significantes na perda óssea entre dentes com e sem a ligadura tanto na análise histológica como na morfológica. Estudos anteriores, como o de Rovin et al. (1966) comprovaram a presença de doença periodontal em animais que possuíam microbiota oral e um irritante local (ligadura). No estudo de Galvão et al. (2003) os grupos com ligadura mostraram algumas características histológicas de periodontite, como a ruptura e a presença de migração apical do epitélio juncional, células inflamatórias, fibras soltas do ligamento periodontal e reabsorção do osso alveolar.

A utilização de radiografias para avaliar a perda óssea alveolar é comumente realizada na odontologia pelo baixo custo e rapidez. Porém a avaliação não é tão precisa por ser apenas bidimensional, sendo possível avaliar apenas as faces mesial e distal, por isso em pacientes soma-se a avaliação clínica de ganho ou perda e inserção e o sangramento a sondagem (SOUZA et al., 2005). Em seu trabalho Holzhausen et al. (2004) utilizaram o exame radiográfico digital para avaliar a perda óssea alveolar em animais com diabetes, a mensuração foi realizada por meio de software 3 vezes e não houve diferença significativa entre as diferentes avaliações. O presente estudo não encontrou variação significativa entre os dados quando os mesmos foram reavaliados, porém a discrepância entre as faces mesial e a distal do mesmo dente pode ser um indicativo de falha no método de avaliação, por ser de certa forma sugestivo, podendo variar de avaliador para avaliador. Além disso, é importante considerar a diferença de nível entre as cristas ósseas alveolares mesial e distal, pois a crista óssea distal é mais alta em relação ao ponto de contato, o que pode também influenciar na avaliação da perda óssea. Porém sabe-se que a perda óssea na doença periodontal não é uniforme, podendo haver bolsas de diferentes tamanhos nas diferentes faces do dente. Souza et al. (2005) não encontraram variações estatisticamente significativas nas diferentes avaliações feitas pelo mesmo avaliador, porém encontraram diferença significativa na perda óssea nas diferentes faces do dente. Segundo os autores isso deve-se as características anatômicas das faces.

Outro fato que poderia explicar a ausência de significância estatística entre o grupo controle e a maioria dos grupos experimentais, mas ter havido uma perceptível diminuição da perda óssea, é a

quantidade de tempo do tratamento, nesse estudo, foi utilizado 15 dias de medicação 2 vezes ao dia. No estudo de Holzhausen et al. (2002) os animais foram sacrificados em 3, 18 e 30 dias, e durante o tratamento receberam celecoxib continuamente. Os ratos de 3 e 18 dias tiveram uma desaceleração da perda óssea, em contra partida, os animais de 30 dias tiveram uma perda óssea maior que dos outros grupos, porém ainda menor que o grupo controle. Nassar et al. (2003) também observaram relação entre a quantidade de tempo de tratamento e a efetividade da droga, ao realizarem um estudo que avaliava o uso do meloxicam na perda óssea alveolar por doença periodontal induzida durante 5, 15, e 30 dias e os resultados demonstraram que houve, em média, menor perda óssea alveolar nos grupos que usaram meloxicam no tempo de 15 dias quando comparados aqueles tratados por 5 ou 30 dias.

A resposta imunoinflamatória na doença periodontal é um dos fatores desencadeantes da destruição dos tecidos periodontais (JUIZ, ALVES, BARROS, 2010), por isso a diminuição da perda óssea oriunda do pré – tratamento com o extrato da *P. paniculata*, provavelmente se deve ao fato de a mesma, assim como o gênero *Polygala*, possuir efeitos anti-inflamatórios como os resultados encontrados por Kou et al. (2003), NEWALL et al. (1996) e EL SAYAH et al. (1999) que fizeram uma série de experimentos incluindo a indução de inflamação aguda em ratos e puderam mostrar que o extrato da planta inibe significativamente o aumento da permeabilidade capilar e diminui o inchaço, sugerindo a inibição do processo da inflamação.

Harokopakis et al. (2006) sugeriram que o extrato aquoso extraído de flores de *Sambucus nigra* poderia ser usado como adjuvante na terapia periodontal, pois o extrato inibiu a ativação de um fator de transcrição de células T auxiliares, assim citocinas pró-inflamatórias como TNF α , IL-1 β e IL-6 não foram liberadas no sítio da inflamação, dessa forma, osteoclastos não foram ativados e o osso alveolar não foi reabsorvido. *Centella asiatica* e *Punica granatum* são plantas medicinais que promovem regeneração tecidual e modulação da resposta imune. Estudos preliminares revelaram efeitos favoráveis quando o extrato das duas ervas foram introduzidos no sulco gengival de pacientes com doença periodontal, após raspagem e alisamento radicular. Os resultados indicaram uma redução na produção da citocina pró-inflamatória IL-1 β e baixa produção de IL-6 (SASTRAVAHA et al., 2005).

Outros medicamentos anti-inflamatórios já tiveram seu efeito comprovado no tratamento da doença periodontal pela avaliação da diminuição da perda óssea alveolar. Pinheiro (2009) testou o tratamento

de doença periodontal com atorvastatina comprovando que a droga induziu uma significativa proteção óssea alveolar de um modo dose-dependente e apresentou uma ausência de infiltração celular inflamatória e uma preservação do ligamento periodontal, processo alveolar e cemento. Branco-de-Almeida et al. (2012) sugerem que a fluoretina suprimiu as respostas pró-inflamatórias, bem como a atividade da enzima proteolítica, induzida pela ligadura, ou seja, protege contra a reabsorção do osso periodontal e destruição das fibras de colágeno.

Nassar et al. (2003) concluíram que os grupos tratados com meloxicam apresentaram em média menor perda óssea alveolar quando comparado com o grupo controle, sugerindo que a ação anti-inflamatória realizada pelo mesmo age no estágio crônico da doença. Fernandes et al. (2009) concluíram que a irrigação subgingival com cloridrato de tetraciclina deveria ser utilizada como terapia adjuvante para a raspagem e alisamento radicular no tratamento da doença periodontal induzida, pois reduz a ação inflamatória da doença no tecido periodontal.

O problema do uso de medicamentos é os inúmeros efeitos adversos que os mesmos causam. Com a utilização indevida e indiscriminada dos antibióticos os agentes etiológicos da flora oral tornaram-se resistentes, fazendo com que não haja mais efeito, ou tenha que ser utilizada uma dose maior ou mais forte (CARMONA et al, 2013).

No que diz respeito à administração prolongada de AINEs, os efeitos nocivos podem incluir desconforto gastrointestinal e hemorragia, insuficiência renal e hepática, distúrbios do sistema nervoso central, entre outros (DRISCKO, 1996).

Em contra partida os fitoterápicos são conhecidos por não causarem os efeitos adversos, ou se causarem, terem os mesmos mais brandos. O extrato de *P. paniculata* exerce um início rápido, relativamente duradouro e pronunciado de antinocicepção sistêmica, inibe lesões da mucosa gástrica, não alterar a acidez ou o volume da secreção de ácido gástrico, possui ação gastroprotetora, relaxamento vascular pela estimulação da ativação dos canais de óxido nítrico(LAPA et al., 2007; LAPA et al., 2009; LAPA et al., 2011).

A procura por medicamentos que possam prevenir a periodontite, uma doença que acomete o mundo inteiro, está cada vez maior, pois a periodontite não tratada pode aumentar o risco de diversas doenças, além da perda dental. A perda dental pode trazer inúmeros problemas sociais e psicológicos, afetando a autoestima das pessoas, já que hoje em dia a estética está em foco. A grande quantidade de efeitos colaterais que os medicamentos possuem fizeram com que as novas pesquisas

começassem a ser baseadas em produtos naturais, como os extratos de plantas medicinais. Quem sabe a partir dessas plantas será possível encontrar uma forma efetiva para se prevenir e tratar a doença periodontal.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos até o presente momento permitem concluir que o extrato da *P. paniculata* diminuiu a perda óssea nos dentes com doença periodontal induzida sugerindo um efeito anti-inflamatório efetivo também na região bucal.

Deve-se ressaltar que experimentos mais aprofundados estão sendo realizados, assim como outros métodos de avaliação da perda óssea devem ser utilizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE, BN et al. Terapia de manutenção periodontal e avaliação do nível de cooperação dos indivíduos. **Perionews**, São Paulo, v. 5, n. 6, p.605-610, dez. 2011.
- ALENCAR, VBM et al. Disodiumchlorodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. **Journal of Periodontology**, Indianapolis, v. 73, n. 3, p.251–256, mar. 2002.
- ASSAF, AV; BARBOZA JÚNIOR, CAB. Tetracycline in periodontics. **Revista brasileira de odontologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 4, p. 246-250, jul.-ago. 1998.
- AUKHIL, I. Biology of wound healing. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v. 22, n. 1, p.44-50, fev. 2000.
- BAKRI, IM; DOUGLAS, CWI. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. **Archives of Oral Biology**, Oxford, v. 50, n. 7, p. 645-651, jul. 2005.
- BENATTI, BB et al. Effects of a Mikania laevigata extract on bone resorption and RANKL expression during experimental periodontitis in rats. **Journal of applied oral Science**, Bauru, v. 20, n. 3, p. 340-346, mai.-jun. 2012.
- BOTELHO, MA et al. Lippiasidoides and Myracrodruon urundeuva gel prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 113, n. 3, p. 471–478, set. 2007.
- BRANCO-DE-ALMEIDA, FC et al. Fluoxetine Inhibits Inflammatory Response and Bone Loss in a Rat Model of Ligature-Induced Periodontitis. **Journal of periodontology**, Indianapolis, v. 83, n. 5, p. 664-71, mai 2012.
- CARMONA, GB et al. Effect of andiroba oil on periodontitis in Wistar rats. **Acta cirúrgica brasileira**, São Paulo, v. 28, n. 6, p. 430-434, jun. 2013.

DAHLEN, G. Role of suspected periodontopathogens in microbiological monitoring in periodontitis. **Advances in Dental Research**, Washington, v. 7, n. 2, p.163-174, ago. 1993.

DICKE, N. Periodontitis: Treating the patient, not just bacteria. **RDH**, Waco, v. 31, n. 7, p.78-84, jul. 2011.

DRISKO, C.H. Non-surgical pocket therapy: Pharmaco- therapeutics. **Annals of periodontology**, Chicago, v.1, p. 491-566,1996.

EL SAYAH, M et al. In vitro effect of the extract and the 1,7-dihydroxy-2,3-dimethoxy xanthone from *Polygala cyparissias* on the contractions induced by inflammatory mediators and ovalbumin in normal and actively sensitised trachea from guinea pig. **Inflammation research**,Basel, v. 48, n. 4, p. 218-223, abr. 1999.

FERES, M et al. In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. **Journal of the International Academy of Periodontology**, Bristol, v. 7, n. 3, p. 90-96, jul. 2005.

FERNANDES, MI et al. Comparison of histometric and morphometric analyses of bone height in ligature - induced periodontitis in rats. **Brazilian oral research**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 216-221, jul.-set. 2007.

GAETTI-JARDIM JÚNIOR, E. Inhibitory activity of extracts of the Brazilian Cerrado on anaerobic microorganisms and associated with nosocomial infections.**Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, JoãoPessoa, v. 13, n. 2, p. 43-52, mai.-ago.2009.

GALVÃO MPA et al. Methodological considerations on descriptive studies of induced periodontal diseases in rats. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 56-62, jan-mar. 2003.

GALVÃO, MPA; ROSING, CK; FERREIRA, MBC. Effects of ligature - induced periodontitis in pregnant wistar rats. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 17, n. 1, p. 51-55, jan.-mar. 2003.

GAPSKI, R et al. Effect of systemic matrix metalloproteinase inhibition on periodontal wound repair; A proof of concept trial. **Journal of Periodontology**, Indianápolis, v. 74, n. p. 441-452, mar. 2004.

GARGIULO, AW; WENTZ, FM; ORBAN, B. Dimensions and Relations of the Dentogingival Junction in Humans. **Journal of Periodontology**, Indianápolis, v. 32, n. 3, p. 261-267, 1961.

GEBARA, ECE; LIMA, LA; MAYER, MPA 2002. Própolis antimicrobial activity against periodontopathicbactéria. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, v. 33, n. 4, p, 365-369, out.-dez. 2002.

GEBRAN, MP e GEBERT, APO. Controlequímico e mecânico de placabacteriana. **Ciência e Cultura**, Curitiba, n.26, p.45-58, jan 2002.

GIANNOBILE WV. Host-response therapeutics for periodontal diseases. **Journal of Periodontology**, Indianápolis, v. 79, n. 8, p.1592-1600, ago. 2008.

HAFFAJEE, AD; SOCRANSKY, SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v. 5, n. 1, p. 78-111, jun. 1994.

HAROKOPAKIS E, et al. Inhibitionofproinflammatoryactivitiesof major periodontal pathogensby aqueous extractsfromelderflower (Sambucusnigra). **Journalofperiodontology**, Indianapolis, v. 77, n. 2, p. 271-279, fev. 2006.

HOLZHAUSEN M et al. Effectofselective cyclooxygenase-2 inhibition onthedevelopmentofligature-inducedperiodontitis in rats.**Journalofperiodontology**, Indianapolis, v. 73, n. 9, p. 1030-6, set 2002.

HOLZHAUSEN M et al. The influence of short-term diabetes mellitus and insulin therapy on alveolar bone loss in rats. **Journalof Periodontal Research**, Copenhagen v. 39, n. 3, p. 188-93, jun2004.

IAUK, L et al. Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. **Phytotherapy Research, Londres**, v. 17, n. 6, p. 599-604, jun. 2003.

JUIZ, PJL; ALVES, RJC; BARROS, TF. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. **Revista**

Brasileira de Farmacognosia, São Paulo, v. 20, n. 1, p.134-139, jan. 2010.

KOTSILKOV, K et al. Effectiveness of target antimicrobial therapy of severe chronic periodontitis part I: Reduction of gingival inflammation and active periodontal disease site. **Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)**, Pleven, v. 16, n. 4, p. 18-20, 2010.

KOU, J et al. Blood-activating and anti-inflammatory actions of *Polygala fallax*. **Zhongyaocai**, Kuang-Chou Shih, v. 26, n.4, p. 268-271, abr. 2003

LAPA, FR et al. Gastroprotective activity of the hydroalcoholic extract obtained from *Polygala paniculata* L. in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Londres, n. 59, p. 1413–1419, 2007.

LAPA, FR et al. Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and the flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in mice. **Basic and clinical pharmacology and toxicology**, Copenhagen, v. 104, n. 4, p. 306-315, abr. 2009.

LAPA, FR et al. Vasorelaxant and hypotensive effects of the extract and the isolated flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Londres, n. 63, p. 875-881, 2011.

LEE, JH; CHUNG, MS. In vitro anti-adhesive activity of an acidic polysaccharide from *Panax ginseng* on *Porphyromonas gingivalis* binding to erythrocytes. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 70, n. 6, p. 566-568, jun. 2004.

LINDHE, J.; KARRING, T..A anatomia do Periodonto. In: LINDHE, J.; KARRING, T.; LANG, N. P. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. cap. 1, p. 1-41.

LINS, RDAU et al. Atividade ósteo-reabsortiva na doença periodontal: O papel das citocinas e prostaglandinas. **Revista de Cirurgia Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, Camaragibe, v.7, n.2, p. 29 - 36, abr.-jun. 2007.

MARIA, G et al. Metronidazol em eltratamiento de periodontitis experimentales: Estudio histomorfométrico. **Acta Odontológica Venezolana**, Caracas, v. 43, n. 3, p.236-240, 2005.

MASAMATTI, SS; VIRDI, MS; KUMAR, A. **Host modulation therapy**: a novel approach in the treatment of periodontal diseases. The Internet Journal of Dental Science. Disponível em: <<http://archive.ispub.com/journal/the-internet-journal-of-dental-science/volume-9-number-1/host-modulation-therapy-a-novel-approach-in-the-treatment-of-periodontal-diseases.html#sthash.aQ4pcmYV.dpbs>>. Acesso em: 10 jun. 2013.

NAPIMOGA, MH et al. Cannabidiol decreases bone resorption by inhibiting RANK/RANKL expression and pro-inflammatory cytokines during experimental periodontitis in rats. **International immunopharmacology**, Amsterdam, v. 9, n. 2, p. 216-222, fev. 2009.

NASSAR, C et al. The effect of anti-inflammatory drug in the development of induced periodontal disease. Radiographic evaluation in rats. **Revista de Odontologia da UNESP**, Marília, v. 32, n. 2, p. 125-130, jul - dez 2003.

NEWALL, CA; ANDERSON, LA; PHILLIPSON, JD. **Herbal medicines**: A guide for health-care professionals. Londres: The Pharmaceutical Press, 1996. 296 p.

NISHIHARA, T; KOSEKI, T. Microbial etiology of periodontitis. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v. 36, n. 1, p. 14-26, out. 2004.

OFFENBACHER, S et al. The design and implementation of trials of host modulation agents. **Journal of Periodontology - Annals of periodontology**, Indianápolis, v. 2, n. 1, p. 199-212, mar. 1997.

PAIXÃO, CCB et al. Medicinal plants use in oral diseases. **Odontologia clínica-científica**, Recife, v. 1, n. 1, p. 23-27, jan.-abr. 2002.

PINHEIRO, PG. **Efeito anti-inflamatório da atorvastatina na periodontite induzida por ligadura em ratos**. 2009. 77 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Departamento de Departamento de Clínica Odontológica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

PRESHAW, PM et al. Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. **Journal of Periodontology**, Indianápolis, v. 79, n. 8, p. 440-452, ago. 2008.

REDDY, MS, GEURS, NC, GUNSOLLEY, JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. **Annals of Periodontology**, Chicago, v. 8, n. 1, p. 12-37, dez. 2003.

RODRIGUES, RM et al. Antibiotic resistance profile of the subgingivalmicrobiota following systemic or local tetracycline therapy. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 31, n. 6, p. 420-427, jun. 2004.

ROVIN, S; COSTICH, ER; GORDON, HA. The influence of bacteria and irritation in the initiation of periodontal disease in germfree and conventional rats. **Journal of Periodontal Research**, v.1, n. 3, p. 193-203, jun. 1966.

SALLUM, AW et al. The antibiotic using in the periodontal disease treatment. . **Revista brasileira de odontologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 1, p. 11-14, jan.-fev. 1996.

SASTRAVAHA G. Adjunctive periodontal treatmentwithCentellaasiaticaand Punicagranatumextracts in supportive periodontal therapy. **JournaloftheInternational Academy ofPeriodontology**, Bristol, v. 7, p. 70-79, 2005.

SICHER, H. Changing concepts of the supporting dental structures. **Oral surgery, oral medicine and oral pathology**, St Louis, v. 12, n. 1, p. 31-35, 1959

SILVA, AEB da; LOPES, JR; STORRER, CM. Estudo histológico de indução da periodontite com ligaduras em um modelo animal – projeto-piloto. **RUBS**, Curitiba, v.1, n.3, p.70-75, set.-dez. 2008.

SOCRANSKY, SS et al. Microbial complexes in subgingival plaque. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 25, n. 2, p. 134-144, fev. 1998.

SOCRANSKY, SS; HAFFAJEE, AD. Periodontal microbial ecology. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v. 38, n. 1, p. 135-187, jun. 2005

SOCRANSKY, SS; HAFFAJEE, AD. The Nature of Periodontal Diseases. **Annals of Periodontology**, Chicago, v.2, n. 1, p. 3-10, mar. 1997.

SOUZA DM et al. Avaliação óssea alveolar de *Rattusnorvegicus* por meio dos métodos radiográfico e morfométrico. **Ciência odontológica brasileira**, São José dos Campos, v. 8, n. 4, p. 77-84, out-dez 2005.

VAN DYKE, TE. Proresolving lipid mediators: potential for prevention and treatment of periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, Copenhagen, v. 38, n. 11, p. 119-125, mar. 2011.

ZANATTA, FB; RÕSING, CK. Placa bacteriana entendida como biofilme no processo saúde-doença periodontal. **Perionews**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 193-197, jul. 2008.