

EFEITO ANTIMICROBIANO DE PLANTAS MEDICINAIS CONTRA

Streptococcus mutans

Iago Gomes Albuquerque¹, **Sulamita Lemos Lima**², **Régila Maria Farias Pinto**³, **Jonata Leal dos Santos**⁴, **Manuela Almeida Montenegro Furtado**⁵, **Maria Tayara Marques Freitas**⁶

¹ Centro Universitário INTA- UNINTA, (iagoalbuquerqueg@gmail.com)

² Centro Universitário INTA- UNINTA, (sulamitalemoslima@gmail.com)

³ Centro Universitário INTA- UNINTA, (regilamfp@gmail.com)

⁴ Faculdade Pitágoras Imperatriz, (jonataleal.2@gmail.com)

⁵ Centro Universitário INTA- UNINTA, (manuela2105@hotmail.com)

⁶ Centro Universitário INTA- UNINTA, (tayaramarques@hotmail.com)

Resumo

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo avaliar, através de uma busca à literatura, o potencial antimicrobiano das plantas medicinais sobre *Streptococcus mutans*. **Método:** Um levantamento bibliográfico na base de dados *PubMed* foi realizado, utilizando os descritores “*Phytotherapy*”, “*medicinal plants*” e “*Streptococcus mutans*”, associados ou não, no período de 2011 a 2021. **Resultados:** A busca resultou em 99 artigos. Na triagem inicial, foram excluídos 79 artigos que não apresentavam relação com a temática. Foram selecionados 20 artigos, no entanto, apenas 12 obedeciam aos critérios de elegibilidade, que eram artigos que avaliassem o efeito antimicrobiano de apenas uma planta medicinal sobre somente *S. mutans*. Dentre os resultados, várias espécies de plantas com potenciais antimicrobianos contra *S. mutans* foram encontradas, são elas: *Annona Senegalensis*, *Melia azedarach*, *Copaifera langsdorffii*, *Copaifera officinalis*, *Zingiber zerumbet*, *Terminalia Chebula*, *Trachyspermum ammi*, *Ocimum sanctum*, *Teucrium Polium*, *Vitis vinifera L.* e *Cinnamomum zeylanicum Blume*. **Conclusão:** Em resumo, todos os estudos, mostraram efeito antimicrobiano contra *S. mutans*, no entanto, destacam-se os estudos com o óleo de copaíba, o extrato bruto de *M. azedarach* e *T. Polium* que mostraram resultados superiores e aproximados aos efeitos da Clorexidina, respectivamente.

Palavras-chave: Fitoterapia; Plantas medicinais; *Streptococcus mutans*.

Área Temática: Inovações e Tecnologias na Fitoterapia.

Modalidade: Trabalho Completo.

1 INTRODUÇÃO

A doença cárie é considerada uma das patologias mais prevalentes em todo o mundo (PETERSEN *et al.*, 2005). O desenvolvimento das lesões cáries está relacionado a aderência de microrganismos na superfície dentária, associado à ingestão frequente de carboidratos fermentáveis (KHAN *et al.*, 2012). Assim, pode-se dizer que os principais mecanismos para

prevenção da cárie são a remoção do biofilme, por meios mecânicos, como a escovação e uso do fio dental, e o controle dietético, primordialmente, bem como, por meios químicos, para paciente com alto risco de cárie (JAKUBOVICS *et al.*, 2021).

Os biofilmes são comunidades complexas de microrganismos involucras por matriz autoproduzida de substâncias poliméricas extracelulares (EPS) aderidos uns aos outros em uma superfície. A matriz de EPS fornece aos microrganismos um ambiente de maior tolerância aos agentes antimicrobianos, em comparação à sua forma planctônica (JIAO *et al.*, 2019).

Os *Streptococcus mutans* desempenham um papel importante na formação do biofilme dental cariogênico. Isso ocorre, pois, essa bactéria consegue sobreviver em baixos níveis de pH, produzindo ácido através do metabolismo de carboidratos advindos da dieta (BURNE *et al.*, 1998). Além disso, na presença de sacarose, essas bactérias produzem glicosiltransferases (Gtf-B, -C, e -D), que desempenham papéis importantes na formação de um biofilme mais cariogênico, pela formação dos polímeros extracelulares que favorecem a adesão bacteriana, alteram a estrutura do biofilme e, conseqüentemente, sua porosidade e permeabilidade, facilitando a difusão de nutrientes (OOSHIMA *et al.*, 2001).

Atualmente, a clorexidina (CHX) é considerada padrão ouro dos antissépticos orais, no entanto, seu uso demasiado pode acarretar alguns efeitos colaterais indesejáveis, como alteração na coloração das superfícies do esmalte e língua, assim como alterações no paladar, queimaduras no tecido mole, dor e gosto residual desagradável na boca. (CIEPLIK *et al.*, 2019). Diante disso, tem surgido o interesse em desenvolver substâncias que sejam capazes de substituir o uso dela.

Outro fato a ser considerado, é o surgimento de microrganismos resistentes aos antibióticos, que representam um desafio para o tratamento de infecções, necessitando de novas abordagens terapêuticas ao combate bacteriano (SERVICE, 1995). Em decorrência disso, o efeito de produtos derivados de plantas está sendo amplamente estudado, com o objetivo de desvendar ações biológicas efetivas, desde atividades antimicrobianas à antitumorais (KHAN *et al.*, 2012). Esses produtos podem ser extraídos da casca do caule e frutos, raízes, folhas e sementes (CRAGG e NEWMAN, 2001), sendo econômicos, eficazes e possuem alta tolerância ou mínimo de efeitos adversos, a depender da concentração em que são utilizados (NAYAK *et al.*, 2014), se tornando uma alternativa aos antibióticos, podendo ser uma prática promissora no tratamento das lesões cariosas, em pacientes de alto risco (SINGH *et al.*, 2007).

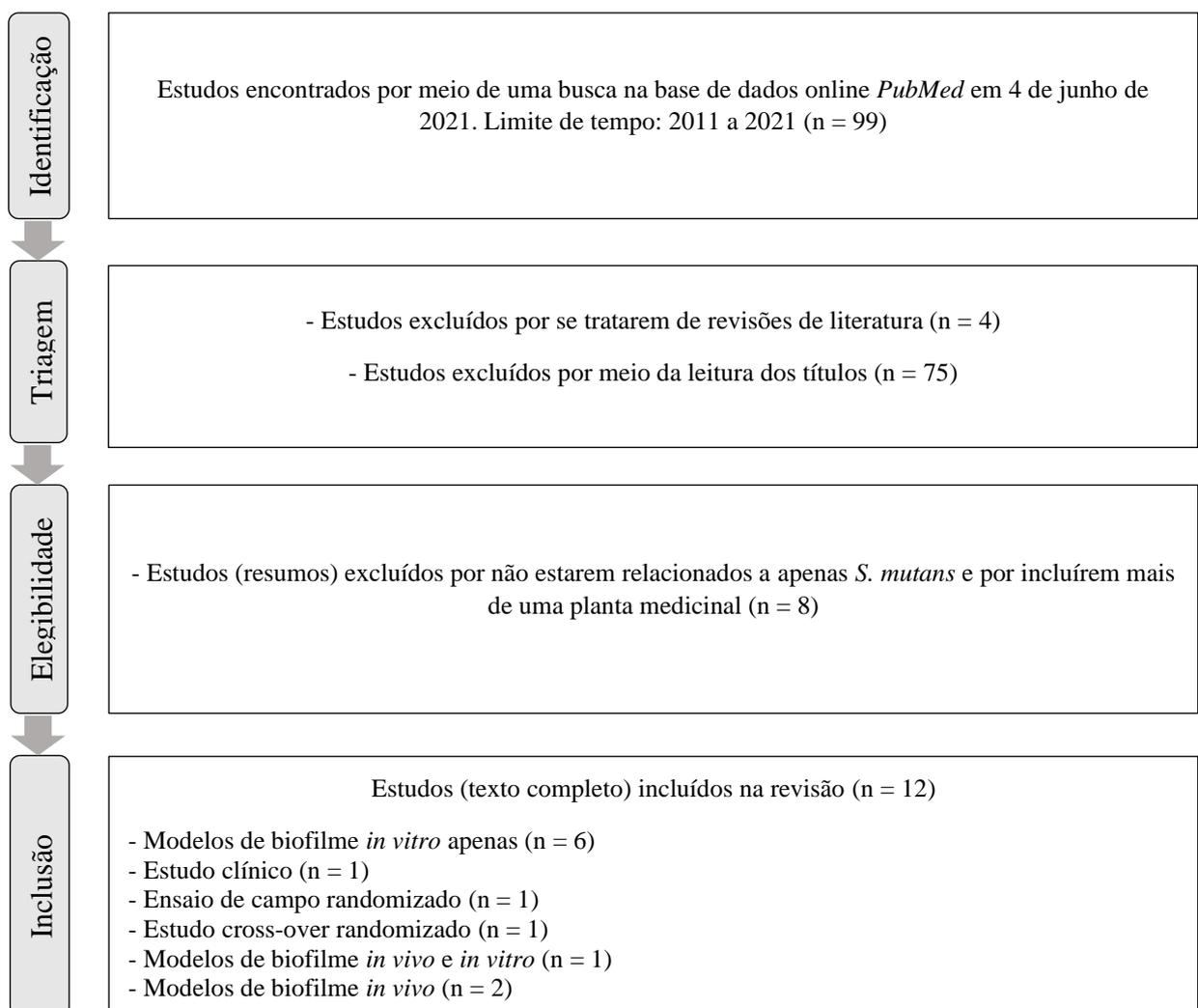
Diante disso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca do potencial antimicrobiano das plantas medicinais contra *Streptococcus mutans*.

2 MÉTODO

Para o estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados *PubMed*, utilizando os descritores “*phytotherapy*”, “*medicinal plants*” e “*Streptococcus mutans*”, associados ou não, no período de 10 anos. Os dados foram coletados até dia 4 de junho de 2021, e um total de 99 artigos foi encontrado.

A seleção dos artigos se deu inicialmente por uma análise rigorosa de títulos e resumos dos artigos recuperados na busca. Inicialmente, foram excluídos os artigos que não abordavam a temática proposta, como estudos acerca de bactérias envolvidas nas doenças periodontais e outras manifestações orais, bem como, artigos de revisão, sendo excluídos 79 artigos. Em seguida, avaliou-se os textos completos (20 artigos) e foram incluídos artigos que apresentaram o conteúdo relacionado ao efeito antimicrobiano de apenas uma planta medicinal sobre somente *S. mutans*, restando, ao final, 12 artigos. O fluxograma de busca está descrito na figura 1.

Figura 1- Fluxograma de seleção de artigos.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os estudos encontrados, a cepa ATCC 25175 de *S. mutans* foi a mais estudada (LALL *et al.*, 2017; DELLA BONA e NEDEL, 2014; PIERI *et al.*, 2012; SWADAS, VYAS e SHAH, 2016), no entanto, ATCC 35668, MTCC 497, ATCC 700610, também foram avaliadas (MOREIRA DA SILVA *et al.*, 2018; NAYAK *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2012). Esses estudos *in vitro* avaliaram efeito antimicrobiano, através do teste de microdiluição em caldo e, apenas Moreira da Silva e colaboradores (2018) e Nayak e colaboradores (2014) avaliaram efeito antimicrobiano e antibiofilme. Outras abordagens foram, estudos *in vivo*, ensaio de campo randomizado, estudo clínico e cross-over clínico randomizado (GANDHI *et al.*, 2020; NAYAK *et al.*, 2012; LOLAYEKAR e KADKHODAYAN, 2019; KHORAMIAN TUSI *et al.*, 2020).

O estudo de Lall e colaboradores (2017) avaliou o efeito antimicrobiano da *Annona Senegalensis* contra *S. mutans*. Para estudo, foram isolados do extrato de metanol de partes áreas da *A. Senegalensis*, por meio de fracionamento guiado por bioensaio, quatro metabólitos, catequina, anonaine, assimilobina e norantenina. Os quatro compostos estudados apresentaram atividade antibacteriana moderada quando comparadas à CHX. Dentre esses, a anonaina foi o alcalóide que mostrou melhores resultados, seguido pela norantenina. Catequina e assimilobina apresentaram baixa inibição contra *S. mutans*.

Em contrapartida, o estudo *in vitro* de Della Bona e Nedel (2014) que avaliou o efeito do extrato bruto (CEx) de *Melia azedarach* sobre *S. mutans* demonstrou resultados semelhantes aos da CHX 0,12%. A fração de éter de petróleo e do CEx apresentaram efeito bactericida, no entanto, a fração de éter mostrou resultados inferiores, provavelmente, devido à menor concentração de compostos bioativos nesta fração.

Um estudo de Pieri e colaboradores (2012), avaliou o efeito bactericida do óleo de copaíba (*Copaifera officinalis*) contra *S. mutans*, demonstrando melhores resultados, quando comparados aos da CHX 0,12%. Em relação a Concentração Bactericida Mínima, todas as placas apresentaram crescimento bacteriano após 24 h, ou seja, os compostos não apresentaram efeito bactericida, apenas bacteriostático. Esses achados sugerem que o óleo de copaíba tem efeito positivos na inibição do crescimento de *S. mutans*, apresentando concentrações tão eficazes quanto as da CHX.

O potencial efeito da copaíba (*Copaifera langsdorffii*) também foi avaliado no estudo *in vivo* de Valadas e colaboradores (2019) no qual, foram utilizadas soluções aleatórias com concentrações diferentes (1%, 5%, 10% e 20%) do óleo-resina de copaíba. Para o estudo, foram realizadas duas coletas. A primeira foi realizada após os pacientes serem submetidos a

mastigação de plástico filme e, a segunda, imediatamente após aplicação do óleo-resina de copaíba nos molares decíduos. Dentre as concentrações avaliadas, a de 1% foi mais eficaz na redução da carga bacteriana de *S. mutans* em diluição de 1:10. Os benefícios da concentração de 1% foram confirmados quando comparado os resultados das coletas de saliva em diluição 1:100, confirmando as propriedades antibacterianas da copaíba em baixas concentrações.

Swadas, Vyas e Shah (2016) avaliaram a atividade antibacteriana do extrato de semente de uva (*Vitis vinifera L.*) em diferentes concentrações, e comparou com gluconato de CHX contra *S. mutans*. Dentre as concentrações avaliadas de extrato de semente de uva (500, 250 e 125 mg/ mL), apenas as concentrações mais altas (250 e 500 mg/ mL), tiveram efeito antibacteriano significativo. Quando comparada ao gluconato de CHX a 2%, o extrato mostrou-se menos eficaz.

Moreira da Silva e colaboradores (2018) avaliaram a atividade antimicrobiana da zerumbona (*Zingiber zerumbet*) contra *S. mutans*. Os cristais de zerumbone 98% de pureza, são os mais predominantes e foram utilizados nos testes. Os resultados demonstraram redução de 94,78% das colônias bacterianas e efeito bactericida em intervalo de 48-72 h em sua fase logarítmica. Quando a citotoxicidade foi avaliada, os resultados sugeriram que não há efeito citotóxico em células normais de mamíferos em concentrações de até 100 µg/ mL, sugerindo uma nova possibilidade de estratégias profiláticas e terapêuticas sobre *S. mutans*.

Nayak e colaboradores (2014) avaliaram o efeito antibacteriano dos extratos de *Terminalia Chebula* sobre *S. mutans* (MTCC 497). No presente estudo, dois solventes foram comparados, água e etanol 70%. O Extrato aquoso resultou em um MIC superior ao do extrato etanólico, sendo igual para os enxaguatórios. Em concentrações baixas há efeito bactericida, enquanto as outras concentrações podem ser bacteriostáticas. A concentração de 2,5% de extrato de etanol demonstrou ser efetivo na inibição da agregação de *S. mutans*, e um total de 1,25% foi capaz de inibir a glicólise, essa ação pode ser devido a inibição da glucosiltransferase pelo tanino. Um ensaio de campo randomizado realizado pelo autor avaliou as propriedades da mesma planta, no qual observou-se uma redução (64,14%) mais significativa após 60 minutos do enxágue, em comparação aos outros parâmetros avaliados (NAYAK, *et al.* 2012).

Khan e colaboradores (2012) avaliaram a influência da fração de solvente bruto da *Trachyspermum ammi*, e compostos ativos sobre *S. mutans* (ATCC 700610). Os resultados mostraram MIC superior do extrato bruto ao de éter de petróleo. Verificou-se que fração éter de petróleo (PE) exibiu forte efeito sobre a aderência em 20 µg/ mL (sub-MIC), reduzindo 84,25%. Em contrapartida, a fração de extrato bruto (CR) nesta concentração reduziu em 11,57%. A redução efetiva pelo CR foi observada em 40 µg/ mL. Na presença de timol em seu

sub-MIC a redução de aderência foi observada em 14,59%. A formação de biofilme por *S. mutans* foi inibida por ambos os compostos em 80 µg/ mL e 10 µg/ mL em comparação com o controle. A diminuição do pH foi significativamente inibida na presença das frações CR (160 µg/ ml) e PE (20 µg/ ml), apresentando no início pH 7,0 e 7,2, enquanto após 12 h de incubação pH 6,5 e 6,8, respectivamente.

Estudos clínicos também avaliaram a efetividade de plantas medicinais contra *S. mutans*. Lolayekar e Kadkhodayan (2019) avaliaram a viabilidade de *S. mutans* na mastigação de folhas de Tulsi (*Ocimum sanctum*) em crianças, mediante três coletas. As coletas foram extraídas no decorrer de cinco etapas: profilaxia oral, coleta de saliva basal (Amostra 1), mastigação de folhas de Tulsi, coleta de saliva imediatamente após mastigação (Amostra 2) e após trinta minutos (Amostra 3), respectivamente. Nesse estudo, foi observado uma diferença significativa na contagem de colônias, e a amostra 3 obteve melhores resultados comparados as amostras 2 e 1 que tiveram maior contagem.

Em um cross-over clínico randomizado de Khoramian Tusi e colaboradores (2020), =foi investigado o efeito de um enxaguatório contendo 2g de *Teucrium Polium* na contagem de *S. mutans* presentes na saliva. Em resumo, foram observados dois efeitos positivos, uma redução no número de colônias de *S. mutans* durante o uso do enxaguatório bucal e um efeito antimicrobiano de pelo menos três semanas após o uso do enxaguatório, representando uma alta substantividade dessa erva.

Um estudo *in vivo* de Gandhi e colaboradores (2020) comparou o potencial antimicrobiano em *S. mutans* do óleo de casca de canela (*Cinnamomum zeylanicum Blume*) incorporados a um mucoadesivo em pacientes com cáries ativas. Os resultados mostraram que tanto o adesivo de canela quanto a base de probióticos apresentaram efeito positivo. Quando avaliado o efeito antibiofilme, o adesivo de canela obteve resultados superiores em comparação ao grupo de probióticos e controle. Ambos os adesivos dos estudos possuem capacidade de redução dos *S. mutans* da saliva.

4 CONCLUSÃO

Dos estudos abordados, apenas o óleo de copaíba mostrou resultados superiores ao da CHX. O estudo utilizando o extrato bruto de *M. azedarach* mostrou resultados semelhantes, e *Teucrium Polium* torna-se um potencial agente antimicrobiano devido a sua alta substantividade, sugerindo compostos eficazes e alternativos na prevenção da formação de lesões cariosas. No entanto, faz-se necessário mais estudos comparativos com a CHX.

Os demais compostos utilizados, embora apresentem resposta significativamente inferiores, parecem ser uma alternativa viável, podendo ser instituídos aos meios químicos auxiliares, atuando como coadjuvantes a prevenção da cárie.

REFERÊNCIAS

BURNE, R. A. Oral streptococci... Products of their environment. **Journal of Dental Research**, v. 77, n. 3, p. 445–452, 1998.

CIEPLIK, F. *et al.* Antimicrobial efficacy of alternative compounds for use in oral care toward biofilms from caries-associated bacteria *in vitro*. **MicrobiologyOpen**, v. 8, n. 4, p. 1–10, 2019.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. Natural product drug discovery in the next millennium. **Pharmaceutical Biology**, v. 39, n. SUPPL., p. 8–17, 2001.

DELLA BONA, A.; NEDEL, F. Evaluation of *Melia azedarach* extracts against *Streptococcus mutans*. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 2, p. 259–263, 2015.

GANDHI, H. A. *et al.* Comparison of antimicrobial efficacy of cinnamon bark oil incorporated and probiotic blend incorporated mucoadhesive patch against salivary *Streptococcus mutans* in caries active 7–10-year-old children: An *in vivo* study. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 13, n. 5, p. 543–550, 2020.

JIAO, Y. *et al.* Advancing antimicrobial strategies for managing oral biofilm infections. **International Journal of Oral Science**, v. 11, n. 3, p. 1–11, 2019.

KHAN, R. *et al.* *In vitro* and *in vivo* inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm by *Trachyspermum ammi* seeds: An approach of alternative medicine. **Phytomedicine**, v. 19, n. 8–9, p. 747–755, 2012.

KHORAMIAN TUSI, S. *et al.* The effect of antimicrobial activity of *Teucrium Polium* on Oral *Streptococcus Mutans*: A randomized cross-over clinical trial study. **BMC Oral Health**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2020.

LALL, N. *et al.* Alkaloids from aerial parts of *Annona senegalensis* against *Streptococcus mutans*. **Natural Product Research**, v. 31, n. 16, p. 1944–1947, 2017.

LOLAYEKAR, N. V.; KADKHODAYAN, S. S. Estimation of salivary pH and viability of *Streptococcus mutans* on chewing of Tulsi leaves in children. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 37, n. 1, p. 87–91, 2019.

MOREIRA DA SILVA, T. *et al.* Zerumbone from *Zingiber zerumbet* (L.) smith: A potential prophylactic and therapeutic agent against the cariogenic bacterium *Streptococcus mutans*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2018.

NAYAK, S. S. *et al.* An *in vitro* study to determine the effect of *Terminalia chebula* extract and its formulation on *Streptococcus mutans*. **The journal of contemporary dental practice**, v. 15, n. 3, p. 278–282, 2014.

NAYAK, S. S. *et al.* Effectiveness of mouthrinse formulated from ethanol extract of *Terminalia chebula* fruit on salivary *Streptococcus mutans* among 12 to 15 year old school children of Belgaum city: A randomized field trial. **Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry**, v. 30, n. 3, p. 231–236, 2012.

OOSHIMA, T. *et al.* Contributions of three glucosyltransferases to sucrose-dependent adherence of *Streptococcus mutans*. **Journal of Dental Research**, v. 80, n. 7, p. 1672–1677, 2001.

PETERSEN, P. E. *et al.* The global burden of oral diseases and risks to oral health. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, n. 9, p. 661–669, 2005.

PIERI, F. A. *et al.* Bacteriostatic effect of copaiba oil (*Copaifera officinalis*) against *Streptococcus mutans*. **Brazilian Dental Journal**, v. 23, n. 1, p. 36–38, 2012.

SINGH, J. *et al.* Ethnomedicine: Use in dental caries. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, v. 6, n. 21, p. 1308–1312, 2007.

SERVICE, R. F. Antibiotics that resist resistance. **Science** **270**, 724–727, 1995.

SWADAS, M.; VYAS, S. M.; SHAH, N. Evaluation and Comparison of the Antibacterial Activity against *Streptococcus mutans* of Grape Seed Extract at Different Concentrations with Chlorhexidine Gluconate: An *in vitro* Study. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 9, n. 3, p. 181–185, 2016.

VALADAS, L. A. R. *et al.* Dose-response evaluation of a copaiba-containing varnish against *streptococcus mutans* in vivo. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 3, p. 363–367, 2019.

JAKUBOVICS, N. S. *et al.* The dental plaque biofilm matrix. **Periodontology** **2000**. p. 32–56, 2021.