
ENXAGUATÓRIO BUCAL: PRINCIPAIS ATIVOS E DESENVOLVIMENTO DE FÓRMULA CONTENDO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *SALVIA OFFICINALIS* L.

*MOUTHWASHER: ACTIVE PRINCIPLES AND DEVELOPMENT OF A FORMULA WITH HIDROALCOHOLIC EXTRACT OF *Salvia officinalis* L.*

ZANIN, S. M. W.¹; MIGUEL, M. D.¹; BARREIRA, S. M. W.¹; NAKASHIMA, T.¹; CURY, C. D.²; COSTA, C. K.³;

¹ Professora do Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná. E-mail: sandraz@ufpr.br

² Farmacêutica Industrial, Especialista em Ciências Farmacêuticas / Produtos Naturais - UFPR

³ Farmacêutica Industrial, Mestre em Ciências Farmacêuticas - UFPR

RESUMO

O levantamento de quatorze enxaguatórios de venda livre ao consumidor mostrou que as substâncias ativas fluoreto de sódio, cloreto de cetilpiridínio, triclosan, PVM/MA, digluconato de clorexidina, timol, mentol, eucaliptol e extratos vegetais foram as mais utilizadas, geralmente associadas nas formulações. Baseado neste levantamento foi desenvolvido um enxaguatório bucal com os ativos triclosan, fluoreto de sódio e extrato hidroalcoólico de sálvia, conforme características desejadas para esses produtos, como ausência de turbidez e palatabilidade agradável. O uso de sálvia deveu-se às suas propriedades antimicrobianas citadas na literatura.

Palavras-chave: enxaguatório bucal; triclosan; fluoreto de sódio; extrato de sálvia.

ABSTRACT

The analysis of fourteen free sold mouthwashers has shown that active principles sodium fluoride, cetylpyridinium chloride, triclosan, PVM/MA, chlorhexidine digluconate, thymol, menthol, eucalyptol and plant extracts were more used, mostly associated in the formulations. Based in these analyses a mouthwasher was developed with the active principles triclosan, sodium fluoride and hydroalcoholic extract of *Salvia officinalis* L. (sage), according to the product's goal characteristics, like clarity of solution and pleasant taste. The using of sage is due to its antimicrobial properties, reported in the literature.

Key words: mouthwasher; triclosan; sodium fluoride; sage extract.

1. INTRODUÇÃO

Foi conduzido um levantamento em quatorze tipos de enxaguatórios bucais de venda livre ao consumidor, expostos em gôndolas de farmácias e supermercados, no que diz respeito às suas composições. Estes produtos são vendidos como produtos anti-sépticos para higiene oral, geralmente apresentando associações de substâncias ativas em sua formulação como cloreto de cetilpiridínio e fluoreto de sódio; triclosan, copolímero PVM/MA e fluoreto de sódio; triclosan, copolímero PVM/MA, cloreto de cetilpiridínio e fluoreto de sódio; digluconato de clorexidina e fluoreto de sódio.

Dentre os que possuem produtos fitoterápicos aparecem as associações de *Echinacea angustifolia*, *Hamamelis virginiana*, própolis, digluconato de clorexidina e cloreto de cetilpiridínio; peróxido de hidrogênio, salicilato de metila e mentol; *Malva silvestris*, *Kromeria triandra*, mentol, própolis, *Hamamelis virginiana*, *Echinacea angustifolia* e fluoreto de sódio; xilitol, *Malva silvestris*, mentol, triclosan, fluoreto de sódio, copolímero PVM/MA e o produto contendo eucaliptol, timol, mentol e salicilato de metila.

Além das substâncias ativas, estes produtos contêm flavorizantes, edulcorantes, corantes, conservantes, tensoativos, espessantes, sequestrantes entre outros, como o álcool etílico presente em alguns deles.

Embora a fitoterapia seja muito usada nos cuidados da saúde, no tocante à saúde bucal, ainda é um pouco negligenciada. Entretanto, os produtos de higiene oral com ativos de origem vegetal estão sendo cada vez mais estudados com protocolos mais modernos que comprovem a eficácia da utilização de determinadas plantas no tratamento das doenças bucais com benefícios à população. As indicações usuais até então mencionadas foram o tratamento de inflamações, odontalgias e processos cicatriciais, destacando-se a decocção, a maceração e a infusão como formas de utilização (LIMA JÚNIOR, 2005; DRUMOND et al. 2004; COUTINHO et al. 2004).

O uso dos enxaguatórios bucais remonta a meados de 1800 e foi se consolidando com o tempo devido às dificuldades com os métodos de higiene oral mecânica, pois são de uso fácil, refrescante, possuem acesso às bactérias mesmo em áreas de maior dificuldade e palatabilidade (ASADOORIAN, 2006; LIMA JÚNIOR et al., 2005; JARDIM e JARDIM, 1998).

Geralmente a eficácia dos anti-sépticos orais é atribuída à sua atividade bactericida, preferencialmente em produtos de efeito intra-oral prolongado, definido como substantividade ou habilidade de um agente ativo de colar na superfície do tecido a ser tratado e de ser liberado com o tempo, provendo atividade antibacteriana sustentada (ASADOORIAN, 2006).

Os diversos enxaguatórios auxiliam no combate às bactérias causadoras das afecções bucais mais comuns como a cárie dentária, placa, tártaro, gengivite e periodontite e ainda do mau hálito. Os agentes etiológicos principais da placa dentária são os *Streptococcus sp.* (cocos Gram-positivos) e *Actinomyces sp.* (bacilos Gram-negativos). A característica da placa é de contínua agressão, que vai adquirindo novas espécies de microorganismos como o *S. miti*, *S. sagúis*, *S. sobrinus*, *S. mutans* e *Lactobacillus casei* em cada etapa de seu desenvolvimento. A placa dentária inicia com a instalação de bactérias orais, podendo ser de natureza patogênica ou não, que aderem à película dental, derivada de produtos bacterianos e saliva que se formam sobre os dentes. A placa é considerada fator chave de contribuição para a inflamação gengival que, se não tratada, pode progredir para a periodontite (ASADOORIAN, 2006; LIMA JÚNIOR, 2005; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2003; SOUZA e GIL, 1998; GEBARA et al., 1996).

Um estudo *in vitro* sobre a atividade antimicrobiana das tinturas de malva, sálvia, camomila, tomilho, cacau e própolis sobre *S. mutans* e *S. sobrinus* concluiu que a malva, sálvia e camomila não apresentam ação inibitória da proliferação bacteriana (GEBARA et al., 1996). Conforme COUTINHO (2004), a sálvia também não apresentou atividade sobre diversas outras cepas bacterianas testadas, o mesmo ocorrendo com a associação de salicilato de metila, mentol, timol e eucaliptol em estudo *in vitro* sobre a microbiota salivar (MONFRIN e RIBEIRO, 2002). Por outro lado, em trabalho de Ciancio (2004) foi citado que essa associação é o único produto clinicamente estudado nesta categoria de óleos essenciais. A mistura destes três derivados fenólicos com salicilato de metila possui seu mecanismo de ação relacionado à alteração da parede celular bacteriana. Esta combinação possui baixa substantividade e como efeito adverso surge uma sensação de queimação durante o uso. Está disponível a 21,9% - 26,9% em veículo alcoólico com pH de 4,5. Estudos de curto prazo com óleos essenciais, em geral tem mostrado redução média de placa e gengivite em torno de 35% e em longo prazo, redução média de placa de 25% e de gengivite de 30%. Segundo o CDHA (Associação dos Higienistas Dentais do Canadá) em estudos clínicos de longo prazo bem conduzidos, a combinação fixa de mentol, timol, eucaliptol com salicilato de metila tem mostrado redução de placa e de inflamação gengival (ASADOORIAN, 2006). Seu uso como enxaguatório bucal também foi recomendado com indicação pelo FDA (2003) como antiplaca e antigengivite.

O óleo essencial de sálvia tem sido usado em formulações farmacêuticas, possuindo um largo espectro de ação antifúngica com atividade contra dermatófitos, *Candida sp.* e fungos filamentosos (PINTO et al. 2007). Em trabalho de KALEMBA e KUNICKA (2003) o óleo essencial de sálvia é um dos que possuem maior propriedade antimicrobiana entre os demais testados.

Extratos de 6 plantas, dentre os quais o extrato hidroalcoólico de *Salvia officinalis* L., foram testados por WECKESSER et al. (2006) mostrando ação antibacteriana sobre uma gama de bactérias e leveduras.

Objetivou-se neste trabalho fazer um levantamento dos principais enxaguatórios de venda livre ao consumidor, observando-se suas substâncias ativas e associações e desenvolver um enxaguatório bucal com características de transparência e palatabilidade, agregando-se o extrato hidroalcoólico de sálvia aos ativos definidos na formulação.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Produtos químicos e equipamentos

Vidraria de uso comum em laboratório. Balança eletrônica GEHACA. Moinho laboratorial de facas. Deionizador e destilador de vidro. Os produtos utilizados nas formulações foram de pureza grau farmacêutico. Poloxamer 407 (Embrafarma), Fluoreto de sódio (Delaware), Triclosan (Brasquim), Aromatizante (Novo Aroma), Benzoato de Sódio (Labsynth), Sacarina (Henrifarma), Propilenoglicol (Galena), EDTA dissódico (Via Farma), Laurilsulfato de Sódio (PharmaSpecial), Polietilenoglicol 400 (Henrifarma). O material vegetal utilizado foi adquirido no comércio como sálvia desidratada em fragmentos para uso alimentar.

2.2 Metodologia

2.2.1 Preparo e obtenção do extrato hidroalcoólico de sálvia

A sálvia foi moída em granulometria de pó grosso de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV (1988) e colocada para macerar durante 20 horas em mistura de álcool etílico/água 6:4. Cada 10 ml de extrato hidroalcoólico correspondem a 1g de produto extraído (DURLING et al., 2007).

2.2.2 Desenvolvimento das formulações

As formulações desenvolvidas no presente trabalho encontram-se na Tabela 1.

TABELA 1 – FORMULAÇÕES DE ENXAGUATÓRIOS BUCAIS DESENVOLVIDAS

COMPONENTES (em percentagem)	F 1	F 2
Fluoreto de Sódio	0,05	0,05
Triclosan	0,03	0,03
COMPONENTES (em percentagem)	F 1	F 2
Benzoato de Sódio	0,1	0,1
Sacarina	0,75	0,75
Propilenoglicol	15,0	15,0
EDTA dissódico	0,05	0,05
Extrato de Sálvia	15,0	15,0
Poloxâmero 407	0,5	-
Hidróxido de Sódio 20%	q.s.p pH 6,3	q.s.p pH 6,3

Lauril sulfato de sódio	-	0,2
Polietilenoglicol 400	-	0,2
Aroma menta	q.s.p.	q.s.p.
Água q.s.p (ml)	100,0	100,0

Formulação 1 (F1)

Foram misturados fluoreto de sódio, benzoato de sódio, sacarina, EDTA dissódico e o poloxâmico 407 e adicionado água suficiente para solubilização destes componentes da mistura. O triclosan foi dissolvido no extrato hidroalcoólico de sálvia. Na seqüência, adicionado o aroma no propilenoglicol. Finalmente, foi adicionada a fase solubilizada na água com o propilenoglicol (acrescido do aroma), adicionado o triclosan dissolvido no extrato hidroalcoólico de sálvia e água q.s.p. 100 ml. Ajustado o pH com hidróxido de sódio a 20% até 6,3.

Formulação 2 (F2)

Procedido da mesma forma como na formulação 1, dissolvendo-se previamente na água os dois tensoativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os produtos avaliados, 6 apresentaram como substância ativa o cloreto de cetilpiridínio a 0,05%; 3 o PVM/MA 0,20% (copolímero polimetilvinil éter / anidrido maleico ou Gantrez); 3 o digluconato de clorexidina; 11 o fluoreto de sódio 0,05% ou 225 ppm de flúor; 3 o triclosan 0,03% [5-cloro-2-(2,4-diclorofenóxi) fenol]; 2 o salicilato de metila a 0,066%; 4 o mentol a 0,042%; 1 o timol a 0,063%; 1 o eucaliptol a 0,091%, 1 o xilitol ; 2 o extrato de *Malva silvestris*, 1 o extrato de *Kromeria triandra*; 2 o extrato de própolis; 2 o extrato de *Echinacea angustifolia*; 2 o extrato de *Hamamelis virginiana* e 1 o peróxido de hidrogênio a 1,5%, associados em formulações com uma ou mais substâncias ativas. Quatro deles apresentam tempo de ação de 12 horas e em apenas 6 produtos são claramente citados nas embalagens que foram clinicamente testados. Os produtos que contêm o digluconato de clorexidina a 0,12% são recomendados para uso pós-cirúrgico e para pessoas impossibilitadas de escovar os dentes.

O triclosan é uma substância antibacteriana e antiinflamatória não-catiônica, solúvel em etanol e insolúvel na água, e efetiva contra placa bacteriana. Sua concentração usual é de 0,03% nos anti-sépticos bucais. Diversos estudos indicaram que apenas o triclosan em uma formulação dental, apesar de seu amplo espectro antibacteriano, possui somente um efeito moderado sobre a formação de placa. Embora possa ser retida na placa por várias horas, a liberação salivar contínua vai desligando-o dos seus sítios de ligação. Por outro lado, quando o triclosan é incorporado em um copolímero bioadesivo como o PVM/MA (Gantrez) a 0,20%, aumenta seu tempo de retenção superficial, fornecendo à cavidade oral uma reserva de triclosan. O triclosan reduz a placa bacteriana em torno de 22% e a gengivite em 25%. Normalmente as formulações com triclosan contêm álcool, em média a 10% e pH 6,8 (CIANCIO, 2007; CIANCIO, 2004; GLASER, 2004; LIBIN, 2002; TRIRATANA et al., 2002).

Como a formulação contém também extrato hidroalcoólico de sálvia, foi necessária a adição de agente solubilizante e estabilizante em concentração entre 0,4 a 0,5 %. Com a propriedade de manter a transparência do produto, característica desejável aos enxaguatórios bucais, foi utilizado o surfactante não iônico poloxâmico 407 a 0,5%. As soluções aquosas dos poloxâmeros, em geral são estáveis na presença de ácidos, álcalis e íons metálicos, contudo as soluções aquosas favorecem inquinação fúngica. Os poloxâmeros são utilizados em diversas formulações orais, parenterais e tópicas e são geralmente tidos como materiais não tóxicos e não irritantes. Os poloxâmeros não são metabolizados no organismo. O valor de EHL do poloxâmico 407 varia de 18 a 23 e o pH de uma solução aquosa a 2,5% p/v é de 6 a 7,4 (ROWE, SHESKEY e WELLER, 2003). O extrato hidroalcoólico de sálvia desidratada contém

óleos essenciais com substâncias tais como cineol, cânfora e tujona, compostos fenólicos e flavonóides (DURLING et al., 2007; ALEKSOVSKI e SOVOVÁ, 2007). A sálvia, por possuir ação anti-séptica (VIEIRA et al., 2005), foi utilizada neste produto, como ativo adjuvante ao triclosan.

O fluoreto de sódio foi utilizado devido à ação protetora do flúor, que além de remineralizar o esmalte dental, interfere no metabolismo e crescimento de bactérias produtoras de ácido na placa bacteriana e por inibir a formação de polissacarídeos que promovem a adesão de bactérias à superfície do esmalte. A fonte de flúor se dá pelo uso de fluoretos nos enxaguatórios e dentífricos, sendo um dos fatores muito importantes de ação tópica na prevenção de cáries (PAIVA, 2005; ANDREOLLI et al., 2004).

O benzoato de sódio foi utilizado como conservante antimicrobiano. Suas concentrações de uso em produtos orais variam de 0,02 a 0,5%. Tem propriedades tanto bacteriostáticas como antifúngicas. O pH de 5 não deve ser ultrapassado para sua atividade máxima (ROWE, SHESKEY e WELLER, 2003). Contudo, o pH final da formulação foi de 6,3. Assim, apesar deste conservante não estar em seu pH ótimo de ação foi o mais adequado para a formulação por causa da presença do tensoativo não iônico e do próprio triclosan, ativo na formulação e com propriedades antibacterianas.

A ação conservante é aumentada pela adição de propilenoglicol a 15% que nesta concentração possui, além de ação antimicrobiana, propriedades umectantes, estabilizantes, além de co-solvente miscível na água. Funciona também como um carreador para emulsificantes e como veículo para flavorizantes preferencialmente ao etanol, pois impede a volatilização e fornece um aroma mais estável (ROWE, SHESKEY e WELLER, 2003).

O sal sódico do ácido edético foi usado como quelante e seqüestrante de íons alcalinos (ROWE, SHESKEY e WELLER, 2003).

Uma pequena quantidade de sacarina sódica de 0,75% foi adicionada. Este adoçante é altamente solúvel na água e fornece um gosto agradável ao enxaguatório bucal (LIBIN, 2002).

O hidróxido de sódio foi utilizado como agente alcalinizante e tamponante (ROWE, SHESKEY e WELLER, 2003).

A segunda formulação, contendo laurilsulfato de sódio e polietilenoglicol 400, apresentou-se turva, tornando-se inadequada para as expectativas em relação a estes produtos.

4. REFERÊNCIAS

- ALEKSOVSKI, S. A.; SOVOVÁ, H. Supercritical CO₂ extraction of *Salvia officinalis* L. **The Journal of Supercritical Fluids**. v.40. 2007. p. 239-245.
- ANDREOLLI, R.T.; LARA, E. H. G. Avaliação “*in vitro*” da eficácia de enxaguatórios bucais remineralizantes. **Infarma**, v.16. n.7-8. 2004. p.58-63.
- ASADOORIAN, J. CDHA position paper on commercially available over-the-counter oral rinsing products. **Canadian Journal of dental hygiene (CJDH)**. v.40, n.4. jul/aug. 2006. p. 01-13.
- CIANCIO, S. G. Mouthrinses can be an effective adjunct to mechanical cleaning in the fight against plaque. **Dimensions of Dental Hygiene**. v.2(11). November 2004. p. 24, 26, 28-29.
- CIANCIO, S. G. Improving Our Patients’ Oral Health: the role of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice. **Compendium of Continuing Education in Dentistry: Enhancing oral health**. 2007.
- COUTINHO, H. D. M.; BEZERRA, D. A. C.; LÔBO, K.; BARBOSA, I. J. F. Atividade antimicrobiana de produtos naturais. Julho de 2003/Junho de 2004. p. 78-85.
- DURLING, N. E.; CATCHPOLE, O. J.; GREY, J. B.; WEBBY, R. F.; MITCHELL, K. A.; YEAP FOO, L.; PERRY, N. B. Extration of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol-water mixtures. **Food Chemistry**. V.101. 2007. p.1417-1424.

DRUMOND, M. R.S.; CASTRO, R. D.; ALMEIDA, R. V. D.; PEREIRA, M. S. V.; PADILHA, W. W. N. Estudo comparativo *in vitro* da atividade antibacteriana de produtos fitoterápicos sobre bactérias cariogênicas. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**. v.4, n.1, 2004. p.33-38

Farmacopéia Brasileira IV. 4 ed., parte I, p.v.2.11, São Paulo, 1988.

Food and Drug Administration. Part III. Department of health and human services. 21 CFR. Part 356. Oral health care drug products of over the counter human use; antigingivitis / antiplaque drug products; Establishing of a monograph; Proposed rules. **Federal Register**. v.68. n.103. 2003

GEBARA, E. C. E; ZARDETTO, C. G. D. C; MAYER M. P. A. Estudo *in vitro* da ação antimicrobiana de substâncias naturais sobre *S.mutans* e *S. sobrinus*. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**. v. 10. n.4. p.251-256. out./dez. 1996.

GLASER, A. The Ubiquitous Triclosan: a common antibacterial agent exposed. **Pesticides and You**. v.24. n.3. 2004. p.12-17.

JARDIM, P. S.; JARDIM, E. G. J. Influência da remoção mecânica da placa bacteriana associada ao uso diário de solução fluoretada. **RGO**. Porto Alegre. v.46. n.2. p.79-84. abr./jun. 1998.

KALEMBA, D.; KUNICKA, A. Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. **Current Medicinal Chemistry**. v.10. n.10. p.813-829(17). 2003.

LIMA JÚNIOR. J. F. ; Vieira, L. B. LEITE, M. J. V. F.; LIMA, K. C. O uso de fitoterápicos e a saúde bucal – Phytotherapeutic Agent's Use and Oral Health. **Saúde em Revista**. Piracicaba, V. 7 n.16, p. 11-17, 2005.

LIBIN, B. M. **Antiplaque mouth rinse**. US Patent Application 6440395. August 27, 2002.

MONFRIN, R. C. P.; RIBEIRO, M. C. Avaliação *in vitro* de antisépticos bucais sobre a microbiota da saliva. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**. São Paulo. v.54, p.400-407. set./out. 2000.

PAIVA, V. L.C. Resposta técnica. **Sistema Brasileiro de Respostas Técnicas**. Ministério de Ciência e Tecnologia. CETEC. 2005.

PINTO, E; SALGUEIRO, L.R.; CAVALEIRO, C.; PALMEIRA, A.; GONÇALVES, M.J. *In vitro* susceptibility of some species of yeasts and filamentous fungi to essential oils of *Salvia officinalis*. **Industrial Crops and Products** V. 26, p. 135 – 141, 2007.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P.J.; WELLER, P.J. **Handbook of pharmaceutical excipients**. Great Britain: Pharmaceutical Press. 4ed. 2003. 776 p.

SOUZA, F. B.; GIL, J.N. Doença cárie: nem infecciosa, nem transmissível. **RGO**. Porto Alegre. v.49. n.3. p.139-144. jul./ago. 1998.

TRIRATANA, T.; RUSTOGI, K.; VOLPE, A.R.; DeVIZIO, W.; PETRONE, M.; GINIGER, M. Clinical effect of a new liquid dentifrice containing triclosan/copolymer on existing plaque and gingivitis. **Journal American Dental Association**. v. 133. n.2. p.219-225. 2002.

VIEIRA, L.B.; FEITOSA, M. S. C.; ARAÚJO, J.; CHAGAS, K.; COSTA, K. Acción antimicrobiana *in vitro* de dentifrícios conteniendo fitoterápicos. **Avances en Odontostomatologia**. v. 21-4. 2005. p. 195-201.

WECKESSER, S.; ENGEL, K.; SIMON-HAARHAUS, B.; WITTMER, A.; PELZ, K.; SCHEMPP, C.M. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. **Phytomedicine** (2007), doi:10.1016/j.phymed.2006.12.013.