

A aplicabilidade terapêutica do tirosol e hidroxitirosol para a Odontologia
The therapeutic applicability of tyrosol and hydroxytyrosol for Dentistry
La aplicabilidad terapéutica del tirosol y el hidroxitirosol para la Odontología

Recebido: 07/07/2020 | Revisado: 16/07/2020 | Aceito: 16/07/2020 | Publicado: 31/07/2020

Adriano Costa Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5896-4513>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: adrianocramos1@gmail.com

Jhony Herick Cavalcanti Nunes Negreiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3407-1021>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: jhonyherick@gmail.com

Amanda Ketelly Melo de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3832-6810>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: amandamelo1480@gmail.com

Mirella de Albuquerque Cordeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8370-7364>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: mirellaacodontologia@outlook.com

Gustavo Pina Godoy

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-0683>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: gruiga@hotmail.com

Resumo

O tirosol (2- (4-hidroxifenil) etanol) e o hidroxitirosol (2- (3,4-di-hidroxifenil) etanol) são um dos maiores representantes dos compostos fenólicos encontrados nas azeitonas, no azeite de oliva e no vinho. Possuem alto poder antioxidante, anti-inflamatório, antiviral e antitumoral e são alvo de vários estudos na área médica. O objetivo deste trabalho foi de avaliar os resultados do tirosol e hidroxitirosol na literatura publicada no intuito de direcionar as informações sobre a aplicabilidade de tais compostos fenólicos à área odontológica. Foi

realizada uma revisão integrativa da literatura publicada nos últimos 20 anos, com a finalidade de acessar evidências mais recentes a respeito do assunto, sem restrição quanto ao idioma. Foi concluído que, embora existam poucos estudos acerca da aplicabilidade terapêutica do tirosol e do hidroxitirosol na odontologia, e muitos destes *in vitro*, os achados mostraram o potencial que estes produtos possuem para a sua aplicação na odontologia. Tais compostos podem ser utilizados em diversas áreas clínicas, principalmente por possuir atividades anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral.

Palavras-chave: Álcool fenilético; Agentes de proteção; Antioxidantes; Produtos naturais; Odontologia.

Abstract

Tyrosol (2- (4-hydroxyphenyl) ethanol) and hydroxytyrosol (2- (3,4-dihydroxyphenyl) ethanol) are one of the major representatives of the phenolic compounds found in olives, olive oil and wine. They have high antioxidant, anti-inflammatory, antiviral and anti-tumor properties and are the target of several studies in the medical field. The aim of this work was to evaluate the results of tyrosol and hydroxytyrosol in the published literature with the intention of directing the information about the application of these phenolic compounds in the dental field. An integrative review of the literature published in the last 20 years was carried out, with the purpose of accessing the most recent evidence on the subject, without restriction on the language. It was concluded that, although there are few studies on the therapeutic application of tyrosol and hydroxytyrosol in dentistry, and many of them *in vitro*, the results shown the potential of these products for their application in dentistry. These compounds can be used in several clinical areas, mainly for anti-inflammatory, antioxidant and anti-tumor activities.

Keywords: Phenylethyl alcohol; Protective agents; Antioxidants; Natural products; Dentistry.

Resumen

El tirosol (2- (4-hidroxifenil) etanol) y el hidroxitirosol (2- (3,4-dihidroxifenil) etanol) son uno de los principales representantes de los compuestos fenólicos que se encuentran en las aceitunas, el aceite de oliva y el vino. Tienen altas propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antivirales y antitumorales y son el objetivo de varios estudios en el campo de la medicina. El objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados de tirosol e hidroxitirosol en la literatura publicada con el fin de dirigir la información sobre la aplicabilidad de tales compuestos fenólicos en el área odontológica. Se realizó una revisión integradora de la

literatura publicada en los últimos 20 años, con el fin de acceder a la evidencia más reciente sobre el tema, sin restricción de idioma. Se concluyó que, aunque existen pocos estudios sobre la aplicabilidad terapéutica del tirosol e hidroxitirosol en odontología, y muchos de estos in vitro, los resultados mostraron el potencial que estos productos tienen para su aplicación en odontología. Dichos compuestos se pueden usar en varias áreas clínicas, principalmente porque tienen actividades antiinflamatorias, antioxidantes y antitumorales.

Palabras clave: Alcohol feniletílico; Agentes protectores; Antioxidantes; Productos naturales; Odontología.

1. Introdução

Desde os primórdios da humanidade, as plantas medicinais, assim como os seus compostos isolados são utilizados na medicina para fins de terapias curativas e profiláticas (Ramalho, et. al, 2020). Muitas destas propriedades curativas estão relacionadas aos compostos fenólicos.

O tirosol (2- (4-hidroxifenil) etanol) e o hidroxitirosol (2- (3,4-di-hidroxifenil) etanol) são um dos maiores representantes dos compostos fenólicos encontrados nas azeitonas e no azeite de oliva (Ammar, et al., 2015). Na forma de ésteres do ácido enólico, também são encontrados no vinho e no suco de uva. Isoladamente, o tirosol é um sólido incolor à temperatura ambiente, que se funde a 91-92° C, com ebulição a 158 °C. Possui maior solubilidade em solventes orgânicos e ligeiramente solúvel em água (Simões, 2016).

Do ponto de vista estrutural, o tirosol partilha uma funcionalidade fenólica na posição *para* do anel aromático com uma cadeia de hidroxietil. Já o hidroxitirosol possui um radical hidroxila (-OH) adicional ao lado de outro (-OH) no benzeno. Estas características estruturais conferem aos compostos um alto poder antioxidante, bem como potente composto quimiopreventivo em condições de estresse oxidativo (Sun, et al., 2018).

Muitos estudos na área médica demonstraram que o tirosol e hidroxitirosol possuem efeitos antiteratogênico e cardioprotetor, antitumorais, neuroprotetores, antidiabéticos, regulador de lipídios e antiobesidade, antimicrobianos e antivirais, osteoprotetores, em doenças autoimunes como a artrite reumatoide, na osteoartrite entre muitas outras (Marković, et al., 2019). Ademais, o tirosol possui a característica de regular a densidade populacional de microrganismos através da sinalização química denominada “*Quorum sensing*” (Arias, et al., 2016).

Quanto ao processo inflamatório foi verificado que o tirosol inibe o lipopolissacarídeo induzido por citocinas. Esta inibição favorece à liberação de leucotrienos B4 a partir de monócitos, diminuindo os respectivos processos inflamatórios (Bu, et al., 2007). Muitos estudos têm levantado a possibilidade de que a ação cardioprotetora do azeite de oliva está ligada a constituição dos ácidos graxos e compostos fenólicos, em especial o tirosol (D'Archivio, et al., 2007). Além disso, o hidroxitirosol apresentou alta capacidade protetiva contra agressões ao DNA celular causados por substâncias dependentes de peroxinitrito *in vitro*, e efeito inibitório sobre a formação de F2-isoprostanos durante a oxidação do colesterol (Mazzotti, et al., 2012).

Assim, os compostos fenólicos, o maior grupo de antioxidantes naturais, têm atraído muita atenção devido a suas atividades biológicas conhecidas e abrangentes, bem como seus efeitos na saúde (Salucci, et al., 2015). Entretanto, pouco se tem na literatura a respeito de suas aplicações diretas na odontologia (Arias, et al., 2016). A partir do exposto, esta revisão integrativa objetivou avaliar os resultados do tirosol e hidroxitirosol na literatura publicada no intuito de direcionar as informações sobre a aplicabilidade de tais compostos fenólicos à área odontológica.

2. Metodologia

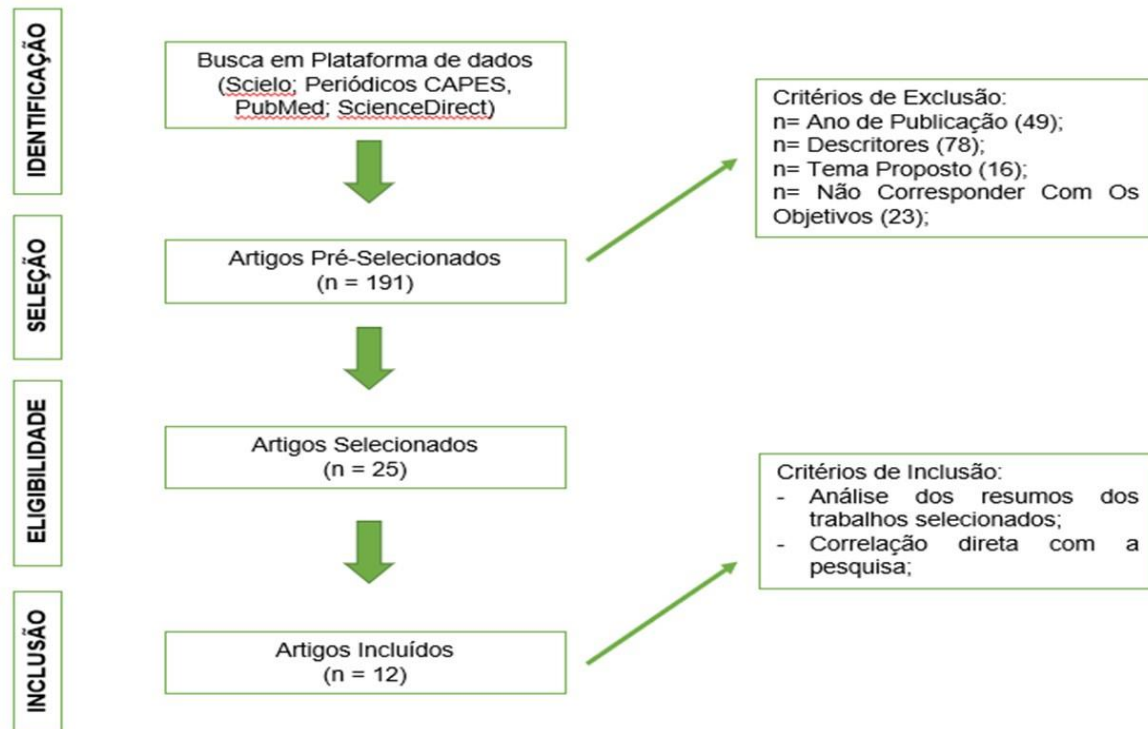
Foi realizada uma revisão integrativa da literatura em março de 2020 com trabalhos publicados dos últimos 20 anos, a partir das bases de dados eletrônicas Scopus, LILACS, SciELO, Periódicos CAPES, MEDLINE via PubMed e Science Direct. Esta busca teve por finalidade acessar evidências mais recentes a respeito do assunto, sem restrição quanto ao idioma.

Foram utilizadas as palavras-chave/descriptores em português: álcool fenilético, agentes de proteção, antioxidantes, produtos naturais, odontologia (DeCs, BVS); e em inglês: *phenylethyl alcohol, protective agents, antioxidants, natural products, dentistry* (MeSH). Foram realizadas combinações utilizando os operadores booleanos AND, AND NOT e OR com finalidade de resgatar um maior número de trabalhos possíveis.

A seleção dos artigos pelos títulos foi realizada por dois autores (MAC; AKML), tendo sido excluídos os trabalhos que não havia correlação à pergunta central deste estudo. Inicialmente, 191 artigos foram identificados aos descritores centrais da pesquisa 1 e 2. A partir da correlação direta com os descritores 3 e 4, foram eleitos 25 artigos. Após análise dos resumos, como descrito na Figura 1, foram excluídos 13 artigos por não haver correlação

direta com a pesquisa, restando 12 para leitura integral do texto, os quais foram incluídos no estudo.

Figura 1. Fluxograma da Metodologia Aplicada na Pesquisa.



Fonte: Os autores (2020).

3. Resultados

Os estudos foram organizados e apresentados na Tabela 1 de acordo com o nome dos autores, ano de publicação, área odontológica correlacionada e os seus principais resultados.

Tabela 1 - Aplicabilidade do Tirosol e Hidroxitirosol na Odontologia.

Autor	Ano de Publicação	Área da odontologia	Resultados dos estudos
Arias <i>et al.</i>	2016	Periodontia e Cariologia	O tirosol se mostrou eficaz contra patógenos importantes do biofilme oral.
Vale <i>et al.</i>	2017		
Souza <i>et al.</i>	2019		
Rodrigues & Cernáková	2020		
Escudero <i>et al.</i>	2016	Implantodontia	Compostos fenólicos majoritários do azeite influenciaram positivamente a remodelação óssea.
Salucci <i>et al.</i>	2015	Harmonização orofacial	O uso do hidroxitirosol protege queratinócitos e fibroblastos, agindo dessa forma na prevenção ao envelhecimento.
Avola <i>et al.</i>	2018		
Cano Carrillo <i>et al.</i>	2014	Estomatologia	Compostos fenólicos presentes no azeite de oliva virgem, por apresentarem atividade antioxidante e quimiopreventiva, protegem a mucosa oral. A utilização do azeite de oliva enriquecido com licopeno diminui o desconforto associado a síndrome da ardência bucal. Além disso, o crescimento de hifas isoladas de <i>C. albicans</i> de próteses dentárias foi reduzido pela adição de tirosol.
Sebaa <i>et al.</i>	2019		
Bavabeedu <i>et al.</i>	2018	Endodontia	A utilização do azeite de oliva como medicação intracanal contra o <i>E. faecalis</i> não foi satisfatória, enquanto a aplicação direta de tirosol contra <i>C. acnes</i> foi eficaz.
Tsikopoulos <i>et al.</i>	2019		
Lee <i>et al.</i>	2016	Oncologia	O tirosol induz a supressão de crescimento celular e apoptose em células de câncer oral humano, comprovando assim, sua ação antitumoral.

Fonte: Os autores (2020).

Estes trabalhos destacaram que muitos produtos naturais, e, em especial, o tirosol e hidroxitirosol podem ser empregados como agentes antioxidantes, anti-inflamatórios, antitumorais e antimicrobianos nas especialidades odontológicas apresentadas.

4. Discussão

Para facilitar a compreensão do assunto, a discussão foi elaborada de acordo com a correlação dos compostos tirosol e hidroxitirosol com às áreas odontológicas apresentadas.

Periodontia e Cariologia

Para que um produto possa ser considerado aplicável na periodontia, ele precisa atuar em dois mecanismos básicos: possuir uma ação antimicrobiana sobre os periodontopatógenos e/ou conseguir modular a resposta inflamatória e degenerativa do indivíduo, diminuindo seus efeitos (Carranza, et al., 2016).

Em ensaios *in vitro*, o tirosol mostrou-se eficaz inibindo cepas de *Cândida albicans*, *Cândida glabrata* e *Streptococcus mutans* (Arias, et al., 2016). Sabe-se que o *Streptococcus mutans* é um microrganismo facilitador para adesão de outros patógenos periodontais os quais permeiam o processo patológico da doença (Carranza, et al., 2016). Diante disto, ativos que possuem ação antimicrobiana para esta cepa podem ser utilizados como terapia protetora e adjuvante na periodontia.

No estudo de Vale e colaboradores (2017), foi visto que, juntamente com a clorexidina, o tirosol apresentou maior poder de inibição das hifas e pseudo-hifas frente às cepas de *Cândida albicans*, provavelmente por ação sinérgica das duas substâncias, efeito denominado de potencialização farmacológica (Brunton, et al., 2012). Também foi visto que o tirosol junto ao farnesol, outro composto fenólico, poderiam modificar o *Quorum sensing*. Este último seria um sistema de sinalização molecular dos microrganismos do biofilme (Arias, et al., 2016). Esta sinalização alterada pelos metabólitos secundários do tirosol modificaram a estrutura do biofilme, desorganizando-o (Rodrigues & Černáková, 2020), o que pode proteger, além do periodonto, a superfície dentária de lesões cariosas.

Ademais, o poder antioxidante do tirosol, atrelado a nanopartículas de glicerofosfato de cálcio (CaGP), favoreceu na indução osteogênica e na inibição do biofilme, com consequente reparação do osso de suporte e prevenção da cárie dental respectivamente (Souza, et al., 2019).

Implantodontia

A administração de bisfosfonatos pelo paciente é um dos maiores desafios aos implantodontistas. Os bisfosfonatos (BF), a exemplo do pamidronato e alendronato, são drogas análogas ao pirofosfato, nas quais um átomo de carbono substitui o oxigênio entre os dois fosfatos, variando suas cadeias laterais. Eles agem causando apoptose de osteoclastos, inibindo assim a reabsorção óssea (Escudero, et al., 2016), e tal inibição pode dificultar o processo osteogênico e de remodelação óssea após cirurgia de implantes dentários.

A partir do pressuposto, Escudero e colaboradores (2016) realizaram um estudo laboratorial com ratos Wistar objetivando estudar o efeito do tratamento com alendronato, pamidronato e azeite de oliva na regeneração tecidual óssea, após realização de ferida cirúrgica na tíbia dos animais. Foi concluído que o tratamento utilizando azeite de oliva mostrou eficácia na remodelação óssea, observando-se um pico em 60 dias, e que o azeite de oliva se mostrou uma opção terapêutica para o tratamento das patologias ósseas.

Harmonização Orofacial

O envelhecimento da pele é influenciado por fatores intrínsecos causados pelo processo normal de senescência, que afeta a todos os organismos vivos. Esses fatores estão relacionados a vários outros, a exemplo de declínio de fatores de crescimento e ao acúmulo de radicais livres (Avola, et al., 2018). A relação causal observada entre o estresse oxidativo e vários processos degenerativos despertou o interesse pela operação de vários antioxidantes para aplicação na pele (Silva, et al., 2017).

Antioxidantes são compostos que inibem ou bloqueiam o processo de formação de radicais livres e eles devem exibir um potencial redox menor que o do composto que desejam proteger, ou seja, devem ser oxidados primeiro que o agente protegido (Silva, et al., 2017). Ao exibir efeitos antiproliferativos, compostos fenólicos contribuem para proteger o organismo contra tais danos oxidativos (Salucci, et al., 2015).

Efeitos antioxidantes e antiapoptóticos do hidroxitirosol foram demonstrados por inúmeros grupos de pesquisa e foram objeto de vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Já o tirosol parece ter uma menor capacidade antioxidante que o hidroxitirosol, mas de ação mais estável. Entretanto, este composto exerce um efeito protetor contra lesão oxidativa em modelos celulares e melhora os sistemas de defesa antioxidante intracelular, chamando atenção à atividade antigenotóxica (Salucci, et al., 2015).

Dois estudos *in vitro* avaliaram o efeito antioxidante do hidroxitorosol (Avola, et al., 2018) e do tirosol (Salucci, et al., 2015) quando da exposição de queratinócitos à luz led-azul e radiação ultravioleta, respectivamente. Ambos obtiveram efeitos positivos e mostraram que o tirosol e o hidroxitirosol impediram a captação de radicais livres nos queratinócitos e, por isto, inibiram consideravelmente o processo de apoptose celular.

A preservação dos queratinócitos e dos fibroblastos favorecem no rejuvenescimento epitelial e preservação de tônus e elasticidade da pele, atributos estes essenciais nos dermoativos da área da harmonização orofacial (Tedesco, et al., 2019).

Estomatologia e Oncologia

A estomatologia é uma especialidade odontológica essencial, na qual as medidas preventivas e o diagnóstico de diversas doenças vão desde a cárie até o câncer de boca. O câncer de cavidade oral representa 5% das neoplasias do corpo humano e destas o carcinoma epidermóide (KB) é responsável por cerca de 95%, com predileção ao sexo masculino em 85% dos casos confirmados (Carvalho, et al., 2001).

Com o intuito de examinar a atividade citotóxica e o mecanismo de morte celular exibido pelo tirosol em células de carcinoma epidermóide, Lee e colaboradores (2016) realizaram um estudo *in vitro* e observaram que o tirosol induziu a inibição do crescimento celular de maneira dependente da concentração e do tempo. Ademais, o tirosol induziu condensação nuclear e fragmentação de células KB e promoveu a clivagem proteolítica das procaspase -3, -7, -8 e -9, aumentando as quantidades de caspase clivada -3, -7, -8 e -9, como também aumentou os níveis de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) clivada nas células KB. Dessa forma, o tirosol induziu a supressão mitótica de células tumorais e em doses mais altas atuou como fator apoptótico em células do carcinoma epidermóide. Assim, o composto apresentou-se como um candidato potencial à descoberta de drogas anticâncer.

Muito discutida na estomatologia, a Síndrome da Ardência Bucal (SAB) manifesta-se como uma sensação subjetiva de queimação e dor crônica na mucosa oral, principalmente da língua, lábios ou cavidade oral inteira. Entretanto, não apresenta lesões objetivas ou resultados de exames laboratoriais capazes de explicar o desconforto (Cano-Carrillo, et al., 2014).

Na hipótese de que a aplicação de antioxidantes tópicos poderia proteger a mucosa oral e diminuir o desconforto oral associado à SAB, Cano-Carrillo e colaboradores (2014) realizaram um ensaio clínico randomizado duplo cego visando avaliar o desempenho clínico

do óleo de azeite virgem (entre os compostos o tirosol e hidroxitirosol) enriquecido com licopeno, este também usado como agente antioxidante no tratamento da síndrome, comparando-o ao placebo. Durante as avaliações, nenhum paciente apresentou efeitos adversos resultantes do tratamento e os autores concluíram que azeite de oliva virgem enriquecido com licopeno é uma maneira muito segura e eficaz para o tratamento de pacientes com a SAB. Além disto, os autores sugeriram que o protocolo de administração usado no estudo poderia ser uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da síndrome.

Quanto à candidíase, que pode acometer a mucosa oral, língua e outras estruturas, Sebaa e colaboradores (2019) desenvolveram um estudo *in vitro* com o objetivo de comparar os efeitos das moléculas de *Quorum sensing* do farnesol e tirosol, individualmente, no desenvolvimento do biofilme de *Candida albicans*, a fim de elucidar seu papel como novos adjuvantes na higiene bucal. No fungo, o farnesol confere, além de outras características, maior resistência ao estresse oxidativo, o que possivelmente desempenha um papel de persistência do microrganismo quando em ambiente intracelular. Em conclusão, o estudo demonstrou o efeito antibiofilme específico, independente da ação fungicida ou fungistática do farnesol e do tirosol, testado em *C. albicans* isoladas de próteses dentárias. Entretanto, os autores esclarecem que antes de se sugerir o uso dessas moléculas para fins preventivos em higiene bucal, são necessários mais estudos para esclarecer as vias metabólicas e os mecanismos celulares envolvidos em seu efeito antibiofilme, bem como as repercussões no microbioma oral.

Endodontia

Espécies pertencentes ao gênero *Enterococcus* podem ser encontradas em diversos animais, plantas, insetos, água e solo. Podem estar presentes no trato gastrointestinal de humanos e também são capazes de colonizar o trato geniturinário e a cavidade oral. Das espécies *Enterococcus*, *Enterococcus faecalis* é a espécie mais comumente isolada ou detectada de infecções orais, incluindo a periodontite, infecção de canais radiculares e abscessos perirradiculares (Rocas, et al., 2004).

O estudo *in vitro* realizado por Bavabeedu e colaboradores (2018) visou determinar o papel do óleo comum de azeite virgem contra o patógeno *E. faecalis* do canal radicular e comparar sua eficácia com a clorexidina. Como resultados, foi observado que o grupo com uso da clorexidina mostrou uma zona de inibição consistente em todas as placas de ágar, com diâmetro médio de $24,2 \pm 2,39$ mm. Já o grupo teste com os compostos fenólicos do azeite

não mostrou halo de inibição em todas as placas testadas, o que incita falta de atividade antibacteriana direta por esse grupo.

Os autores concluíram que o azeite de oliva e seus produtos isolados (Tirosol e hidroxitirosol) foram considerados ineficazes contra *E. faecalis*, complementando que isto pode ser atribuído à indisponibilidade ou lixiviação dos compostos químicos na forma atual do azeite distribuído. Assim, mais estudos são necessários para se avaliar tanto a eficácia dos compostos contra *E. faecalis* quanto a outros patógenos na área endodôntica (Bavabeedu, et al., 2018).

Cutibacterium acnes (historicamente conhecido como Propionibacterium) é uma bastonete gram-positivo de baixa virulência e crescimento lento (Tsikopoulos, et al., 2019), encontrado, além da pele, em infecção endodôntica primária e persistente (Lopes & Siqueira 2015), sendo uma das bactérias mais frequentes em canais radiculares tratados de dentes com periodontite apical (Rôças & Siqueira, 2011).

Tsikopoulos e colaboradores (2019) realizaram um estudo *in vitro* visando avaliar se revestimento de implantes ortopédicos com hidrogel carregados com tirosol e tisosol associado à rifampicina seriam eficazes na redução da formação de biofilme de *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*. Alguns questionamentos impulsionaram a pesquisa, entre eles se o tirosol seria eficaz na inibição do crescimento flutuante de *C. acnes*, se existiria sinergia entre o tirosol e a rifampicina, se a suplementação do hidrogel com tirosol nas concentrações inibitórias e subinibitórias mínimas seriam eficazes na redução do crescimento da bactéria e se administração de tirosol solúvel seria uma medida eficaz contra a formação de biofilme de *C. acnes*.

Ao fim do estudo, foi constatada a inibição eficaz do crescimento flutuante de *C. acnes* e, embora o revestimento do implante com hidrogel (puro ou suplementado com agentes antimicrobianos) não tenha diminuído o desenvolvimento do biofilme, o tirosol solúvel excedeu o limiar significativo de 80% de inibição do biofilme. Desta forma, os autores salientaram que os resultados da investigação pré-clínica realizada não apoiaram o uso da associação dos compostos ao hidrogel como método de revestimento contra biofilmes de *C. acnes*, entretanto, a administração local direta de tirosol solúvel em altas concentrações deve ser testada em estudos futuros com animais (Tsikopoulos, et al., 2019).

Assim, a pesquisa, mesmo tendo sido realizado para avaliação da eficácia do tirosol em implantes ortopédicos, mostrou a eficácia do composto na inibição do biofilme por *C. acnes*, o que pode incitar estudos voltados à endodontia para avaliação do tirosol contra tais patógenos nos canais radiculares.

5. Considerações Finais

Embora existam poucos estudos acerca da aplicabilidade terapêutica do tirosol e do hidroxitirosol na odontologia, e muitos destes *in vitro*, os achados mostraram o potencial que estes produtos possuem para a sua aplicação na odontologia. Tais compostos podem ser utilizados em diversas áreas clínicas, principalmente por possuir atividades anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral.

Existe a necessidade de mais estudos para direcionar as terapias farmacológicas com estes compostos e a perspectiva futura é que estes estudos, de fato, aconteçam. No entanto fica esclarecido neste trabalho pioneiro de revisão que tanto o tirosol quanto o hidroxitirosol podem ser utilizados como uma alternativa promissora em terapias medicamentosas ou como ativos coadjuvantes na área odontológica.

Referências

- Ammar, S., Oturan, M., Labiadh, L., Guersalli, A., Abdelhédi, R., Oturan, N., & Brillas, E. (2015). Degradation of tyrosol by a novel electro-Fenton process using pyrite as heterogeneous source of iron catalyst. *Water research*, *74C*, 77-87. doi: 10.1016/j.watres.2015.02.006
- Arias, L. S., Delbem, A. C., Fernandes, R. A., Barbosa, D. B., & Monteiro, D. R. (2016). Activity of tyrosol against single and mixed-species oral biofilms. *J Appl Microbiol*, *120*(5), 1240-1249. doi:10.1111/jam.13070
- Avola, R., Graziano, A., Pannuzzo, G., Bonina, F., & Cardile, V. (2019). Hydroxytyrosol from olive fruits prevents blue-light-induced damage in human keratinocytes and fibroblasts. *Journal of cellular physiology*, *234*(6), 9065–9076. <https://doi.org/10.1002/jcp.27584>
- Bavabeedu, S. S., Mathew, V. B., Fahad, A. N., Al Hutaylah, M. S. H., Al Ahmari, S. A. O., & Al Yami, M. S. A. (2018). Evaluation of the Antibacterial Effect of Virgin Olive oil on *Enterococcus Faecalis*: An In Vitro Study. *Int J Prev Clin Dent Res*, *5*(2), 1-4.

Bu, Y., Rho, S., Kim, J., Kim, M., Lee, D., Kim, S., & Kim, H. (2007). Neuroprotective effect of tyrosol on transient focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience letters*, 414, 218-21. 10.1016/j.neulet.2006.08.094

Cano-Carrillo, P., Pons-Fuster, A., & López-Jornet, P. (2014). Efficacy of lycopene-enriched virgin olive oil for treating burning mouth syndrome: a double-blind randomised. *Journal of oral rehabilitation*, 41(4), 296–305. doi: 10.1111/joor.12147

Carranza Jr., F. A., Newman, M. G., & Takei, H. H. (2016). *Periodontia clínica*. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Carvalho, M. B., Lenzi, J., Lehn, C. N., Fava, A. S., Amar, A., Kanda, J. L., ... & Raport, A. (2001). Características clínico-epidemiológicas do carcinoma epidermóide de cavidade oral no sexo feminino. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 47(3), 208-214. doi: 10.1590/S0104-42302001000300032

D'Archivio, M., Files, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita*, 43(4), 348-361.

Escudero, C., Virga, C., Aguzzi, A., Hubert, S., & De Leonardi, G. (2016). Estudio Radiográfico de la Asociación de Antioxidantes y Bifosfonatos en Remodelación Ósea Peri-Implantar. *Int. J. Odontostomat.*, 10(3), 531-537.

Brunton, L. L., et al. (2012). *Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro, Brasil: McGraw-Hill.

Lee, H., Im, S. W., Jung, C. H., Jang, Y. J., Ha, T. Y., & Ahn, J. (2016). Tyrosol, an olive oil polyphenol, inhibits ER stress-induced apoptosis in pancreatic β -cell through JNK signaling. *Biochemical and biophysical research communications*, 469(3), 748–752. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.036

Lopes, H. P., & Siqueira Jr., J. F. (2015). *Endodontia Biologia e Técnica*. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Marković, K. A., Torić, J., Barbarić, M., & Brala, J. C. (2019). Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*, 24(10), 2001. doi: 10.3390/molecules24102001

Mazzotti, F., Benabdelkamel, H., Di Donna, L., Maiuolo, L., Napoli, A., & Sindona, G. (2012). Assay of tyrosol and hydroxytyrosol in olive oil by tandem mass spectrometry and isotope dilution method. *Food chemistry*, 135(3), 1006–1010. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.05.005

Ramalho, M. A. S., Santos, B., Ramalho, D. F., Cunha, S. M. D., Anjos, R. M, Oliveira, H. M. B. F., & Oliveira Filho, A. A. (2020). Antiadherent activity of essential oils of Eucalyptus globulus and Eucalyptus citriodora against Klebsiella pneumoniae strains. *Res., Soc. Dev.*, 9(7), 1-15. doi: 10.33448/rsd-v9i7.4245

Rôças, I. N., & Siqueira, J. F., Jr (2011). Comparison of the in vivo antimicrobial effectiveness of sodium hypochlorite and chlorhexidine used as root canal irrigants: a molecular microbiology study. *Journal of endodontics*, 37(2), 143–150. doi: 10.1016/j.joen.2010.11.006

Rocas, I., Siqueira Jr, J., & Santos, K. (2004). Association of Enterococcus faecalis With Different Forms of Periradicular Diseases. *Journal of Endodontics*, 30(5), 315–320. doi:10.1097/00004770-200405000-00004

Rodrigues, C. F., & Černáková, L. (2020). Farnesol and Tyrosol: Secondary Metabolites with a Crucial *quorum-sensing* Role in *Candida* Biofilm Development. *Genes*, 11(4), 444. doi: 10.3390/genes11040444

Sebaa, S., Boucherit-Otmani, Z., & Courtois, P. (2019). Effects of tyrosol and farnesol on *Candida albicans* biofilm. *Molecular medicine reports*, 19(4), 3201–3209. doi: 10.3892/mmr.2019.9981

Silva, S. A. M., Michniak-Kohn, B., & Leonardi, G. R. (2017). An overview about oxidation in clinical practice of skin aging. *An. Bras. Dermatol*, 92(3), 367-374. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175481

Simões, A. C. M. (2016). *Da planta ao medicamento*. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan.

Souza, J. A. S., Barbosa, D. B., Amaral, J. G., Monteiro, D., Gorup, L., Neto, F., & Delbem, A. (2019). Antimicrobial Activity of Compounds Containing Silver Nanoparticles and Calcium Glycerophosphate in Combination with Tyrosol. *Indian Journal of Microbiology*, 59. doi: 10.1007/s12088-019-00797-y

Salucci, S., Burattini, S., Battistelli, M., Buontempo, F., Canonico, B., Martelli, A. M., & Falcieri, E. (2015). Tyrosol prevents apoptosis in irradiated keratinocytes. *Journal of dermatological science*, 80(1), 61–68. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.002

Sun, Y., Zhou, D., & Shahidi, F. (2017). Antioxidant properties of tyrosol and hydroxytyrosol saturated fatty acid esters. *Food Chemistry*, 245. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.11.051

Tedesco, A. (2019). *Harmonização Facial: A nova face da Odontologia*. São Paulo, Brasil: Napoleão-Quintessence.

Tsikopoulos, K., Bidossi, A., Drago, L., Petrenyov, D. R., Givissis, P., Mavridis, D., & Papaioannidou, P. (2019). Is Implant Coating With Tyrosol- and Antibiotic-loaded Hydrogel Effective in Reducing Cutibacterium (Propionibacterium) acnes Biofilm Formation? A Preliminary In Vitro Study. *Clinical orthopaedics and related research*, 477(7), 1736–1746. doi: 10.1097/CORR.0000000000000663

Vale, L., Delbem, A., Arias, L., Fernandes Scappaticci, R., Vieira, A., Barros Barbosa, D., & Monteiro, D. (2017). Differential effects of the combination of tyrosol with chlorhexidine gluconate on oral biofilms. *Oral diseases*, 23. doi: 10.1111/odi.12648

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Adriano Costa Ramos – 20%

Jhony Herick Cavalcanti Nunes Negreiros – 20%

Amanda Ketelly Melo de Lima – 20%

Mirella de Albuquerque Cordeiro – 20%

Gustavo Pina Godoy – 20%