

### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS *DE MORINDA CITRIFOLIA* E *UNCARIA TORMENTOSA* SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA

### EVALUATION OF THE ANTIFUNGAL ACTIVITY OF MORINDA CITRIFOLIA EXTRACTS AND UNCARIA TORMENTA ON CANDIDA STRAINS

Leticia Cristine da Silva<sup>1</sup>, Maria Carolina Vaz Goulart<sup>2</sup>, Luciana Rosa Alves Rufino<sup>3</sup>

**Submetido em: 01/09/2021** e29732 **Aprovado em: 11/10/2021** https://doi.org/10.47820/recima21.v2i9.732

#### **RESUMO**

Sabe-se que a fitoterapia sempre foi utilizada tanto para a prevenção quanto para tratamento das mais diversas enfermidades humanas. No entanto, muitos desses substratos são ainda aplicados sem embasamento científico correto. Ao aplicar o conceito da fitoterapia em odontologia, são ainda mais vagos os estudos. Neste trabalho, foram avaliados a atividade antifúngica de dois substratos feitos através das plantas *Morinda Citrifolia* e *Uncaria Tormentosa*, sobre cepas de Candida, sendo elas *Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida dubliniensis, Candida tropicalis* e *Candida glabrata*. O estudo in vitro foi conduzido mostrando a eficácia desses dois substratos sobre duas das espécies de Candida estudadas. Tais extratos medicinais se mostram ainda mais vantajosos haja vista que são utilizados de forma tópica, diminuindo sua toxidade e, diferentemente dos outros fármacos usados para controle positivo neste estudo (Clorexidina 0,12% e Nistatina) não geram efeitos colaterais tóxicos ou indesejáveis.

**PALAVRAS-CHAVE**: Atividade antifúngica. Extratos medicinais. Morinda Citrifolia e Uncaria Tormentosa

#### **ABSTRACT**

It is known that herbal medicine has always been used both for the prevention and treatment of the most diverse human diseases. However, many of these substrates are still applied without correct scientific basis. When applying the concept of herbal medicine in dentistry, studies are even more vague. In this work, the antifungal activity of two substrates made from the plants Morinda Citrifolia and Uncaria Tormentosa on Candida strains were evaluated, namely Candida albicans, Candida parapsilosis, Candida dubliniensis, Candida tropicalis and Candida glabrata. The in vitro study was conducted showing the effectiveness of these two substrates on two of the studied Candida species. Such medicinal extracts are even more advantageous given that they are used topically, decreasing their toxicity and, unlike other drugs used for positive control in this study (Chlorhexidine 0.12% and Nystatin) do not generate toxic or undesirable side effects.

KEYWORDS: Antifungal activit. Medicinal extracts. Morinda Citrifolia and Uncaria Tormentosa

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Acadêmica da graduação do Curso de Odontologia da Universidade José do Rosário Vellano (MG) - LINIFENAS

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Universidade José do Rosário Vellano (MG) - UNIFENAS

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Universidade José do Rosário Vellano (MG) - UNIFENAS



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS *DE MORINDA CITRIFOLIA* E *UNCARIA TORMENTOSA* SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

### **INTRODUÇÃO**

A fitoterapia sempre foi utilizada para tratamentos e prevenção de doenças, sendo que o significado literal da palavra advinda do grego *phyton* (vegetal) e *therapeia* (tratamento) significa "terapia pelas plantas". Neste contexto, várias substâncias de origem natural são utilizadas em diversas áreas pelas ciências da saúde, inclusive na odontologia.

"Ao longo da história, as plantas têm sido utilizadas para tratamento de diversas enfermidades humanas. Essa prática contribuiu para melhoria da qualidade de vida e aumento das chances de sobrevivência do homem, assim como para a perpetuação do hábito de utilização das plantas como agente terapêutico" (ALELUIA et al. 2015, p. 127).

No entanto, muitas plantas e vegetais são usadas como fitoterápicos sem embasamento científico que comprove a sua eficácia e possíveis efeitos adversos, sendo justificado o uso pela tradição, conhecimentos populares, baixo custo e fácil disponibilidade. Daí urge a necessidade de maiores estudos sobre diversos estratos naturais utilizados, principalmente na odontologia, visto que ainda são poucos os trabalhos desenvolvidos sobre este tema.

Este estudo aborda as propriedades de dois fitoterápicos quando utilizados na odontologia, mais especificamente, sobre os fungos causadores da Candidose oral: *Candida Albicans, Candida Glabrata, Candida Parapsilosis, Candida Tropicalis e Candida Dubliniensis*. Serão pesquisados sobre o gel feito a partir da planta *Uncaria tormentosa*, popularmente conhecida como "unha de gato" e um extrato feito a partir de componentes da árvore *Morinda citrifolia*, conhecido popularmente como "*Noni*".

As cepas do gênero Candida são encontradas na cavidade bucal em condições normais, fazem parte da microbiota indígena e não desencadeiam manifestações quando o ecossistema dessa cavidade se encontra em harmonia. No entanto, alguns fatores relacionados ao hospedeiro podem levar ao desequilíbrio da microbiota e consequente desenvolvimento desse fungo, assim o indivíduo desenvolve a candidose oral. As cepas do gênero Candida já apresentam mecanismos de resistência contra os antifúngicos encontrados no mercado e por este motivo o tratamento dessa patologia é difícil e consequentemente a recidiva é alta.

A candose pode se manifestar de três formas distintas: candidíase eritematosa, candidíase pseudomembranosa e quelite angular. Dentre os fatores predisponentes a elas, podem-se destacar dois principais: o uso de próteses intraorais que apesar da função reparadora podem levar a irritações na mucosa que desequilibram a microbiota, e, a imunossupressão causada por diferentes agentes como a deficiência nutricional, alguns medicamentos utilizados de forma crônica, tratamentos oncológicos e doenças como o HIV. Ademais, doenças metabólicas como diabetes, algumas síndromes e deficiência das glândulas salivares também podem ser fatores para a candidose.



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS DE MORINDA CITRIFOLIA E UNCARIA TORMENTOSA SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

Os principais antifúngicos utilizados na terapêutica de candidose são os triazólicos como fluconazol, derivados poliênicos como anfotericina B e o grupo das equinocandinas como a caspofungina. No entanto, além do mecanismo de resistência que as cepas de Candida já mostraram sobre eles, são grandes seus efeitos colaterais e adversos no organismo humano quando usados de forma sistêmica para tratar tal patologia. Neste contexto, fitoterápicos usados de maneira tópica seriam uma melhor alternativa terapêutica.

No que tange as plantas fitoterápicas escolhidas como o alvo deste estudo, elas podem ser consideradas vantajosas para o tratamento das enfermidades citadas, haja vista que serão utilizadas em aplicação tópica e com isso apenas uma parcela insignificante atingirá a corrente sanguínea, não sendo capazes de gerar efeitos adversos consideráveis. Ademais, são plantas de fácil acesso por parte da população e suas propriedades medicinais são inúmeras.

A *Uncaria tormentosa* é uma planta de origem indígena, originada da Amazônia, ela foi pesquisada pela primeira vez na década de 70. Podem-se destacar sobre ela as propriedades farmacológicas: anti-inflamatória, antiviral, antimutagênica, antifúngica, citoprotetora, hipotensiva, imune estimulante e antioxidante. Sendo assim, é usada para o tratamento de doenças como asma, cirrose, febres, gastrites, úlceras, diabetes, reumatismo, artrites, disenteria, inflamação urinária, fibromialgia, hipertensão e até mesmo para tratamento do câncer e HIV. Existem pesquisas apontando sua eficácia para a Odontologia, usada, por exemplo, para tratar a mucosite oral, Candida e herpes.

No que diz respeito a *Morinda Citrifolia*, é uma árvore cujos componentes são muito utilizados como fitoterápico principalmente na região do Nordeste brasileiro. É comumente usado no tratamento de diabetes, câncer, hipertensão, artrite, dores, queimaduras, inflamações, tumores, infecções por parasitas, vírus, fungos e bactérias. Apesar de tantos benefícios, ainda são escassos os estudos acerca da mesma.

### **OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste trabalho é verificar a eficácia antifúngica de extratos vegetais obtidos a partir da Morinda citrifolia e da Uncaria Tormentosa nas cepas de Candida Albicans, Candida Glabrata, Candida Parapsilolis, Candida Tropicalis e Candida Dubliniensis in vitro.

#### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

Preparo dos extratos e/ou óleos essenciais de *Morinda citrifolia* e Uncaria Tormentosa. • Analisar a ação dos extratos e/ou óleos em testes microbiológicos de *Candida spp.* 

#### **JUSTIFICATIVA**

É sabido que medicamentos alopáticos, além de sua dificuldade de produção e desenvolvimento, são capazes de gerar efeitos adversos consideráveis à saúde humana. Neste contexto, os fitoterápicos



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS *DE MORINDA CITRIFOLIA* E *UNCARIA TORMENTOSA* SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

surgem como uma excelente alternativa, principalmente pelo baixo custo, acessibilidade e facilidade de extração. Neste estudo, serão verificados os efeitos da *Uncaria Tormentosa* e *Morinda Citrifólia* quando utilizados no tratamento e prevenção sobre a candidose. Esse estudo pode ser considerado de suma importância visto que ainda são pouco conhecidos medicamentos de origem natural para tratar tal manifestação bucal, os escolhidos para tal estudo possuem diversas propriedades farmacológicas se mostrando potenciais para o tratamento, considerando que ainda há muita necessidade de embasamento científico para fomentação de seu uso com segurança. Haja vista que grande parte da população ainda é afetada pela candidose e que as cepas de Candida, causadoras dessa patologia, têm demonstrado mecanismos de resistência quanto aos antifúngicos já existentes, gerando altos índices de recidiva, além da toxicidade gerada pelos antifúngicos já usados, urge a necessidade de novas alternativas terapêuticas para o controle de tal.

### **MATERIAIS E MÉTODOS**

As amostras de *Morinda Citrifólia* e *Uncaria Tomentosa* foram coletadas nas cidades de Divinópolis (situada na região centro-oeste, com 20° 8` 21" de latitude sul e 44° 53` 17" de longitude oeste) e Alfenas (situada na região do Sul de Minas, com Latitude: 21° 25' 46" Sul e Longitude 45° 56' 50" Oeste), respectivamente.

Utilizamos no presente trabalho linhagens de Candida padronizadas de Candida albicans (ATCC 908) Candida parapsilosis (ATCC 90018), Candida dubliniensis (ATCC 57987), Candida tropicalis (ATCC 750) e Candida glabrata (ATCC 14 2001) obtidas diretamente no laboratório de Microbiologia da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-Alfenas/MG).

A extração das plantas foi realizada pela técnica de maceramento, usando 200 gramas das folhas secas e trituradas em 800 mL de álcool etílico 70%, colocadas em frascos âmbar com agitação ocasional e sem renovação do líquido extrator por 21 dias, seguindo metodologia proposta pela Farmacopeia Brasileira.

Os extratos hidroalcoólicos das plantas *Morinda citrifólia* e *Uncaria Tomentosa* foram rotoevaporados para a separação do álcool. Para avaliação do teste de sensibilidade, o extrato foi usado na concentração bruta de 100% e na concentração 50%, em cada poço identificado com as respectivas concentrações, o volume a ser testado foi de 150 µL de cada extrato.

Após o repique das leveduras, por três dias, os inóculos foram padronizados de acordo com o número 0,5 da escala de *Mc Farland*, semeado com auxílio de *swab* estéril, em placas de Petri contendo meio ágar *Saborout*. Em seguida foram marcados os poços de 5,0 mm de diâmetro em cada placa, e com o auxílio de uma ponteira de polipropileno estéril, foram flexionadas na extremidade do ágar, fazendo que, ao puxar a ponteira os poços foram confeccionados, esta técnica foi realizada utilizando o método padrão recomendado pelo *National Committee for Clinical Laboratory* (NCCLS). Para o controle negativo usou-se no teste apenas água destilada estéril e o controle positivo *Clorexidina* 0,12% e *Nistatina* na mesma concentração comercialmente vendida.



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS DE MORINDA CITRIFOLIA E UNCARIA TORMENTOSA SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

As placas foram levadas à estufa de 28°C, após a absolvição do extrato pelo ágar, mantidas ali por um dia. Observou-se a inibição através da formação do halo existente em cada poço com suas respectivas concentrações, fazendo a medição com auxílio de paquímetro.



Figura 1 – Halos formados pós teste da eficácia dos extratos testados.

### **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para o teste do efeito antifúngico da *Uncaria Tormentosa* e *Morinda Citrifólia* foram selecionadas cinco linhagens padronizadas de Candida, sendo *Candida albicans* (ATCC 908) *Candida parapsilosis* (ATCC 90018), *Candida dubliniensis* (ATCC 57987), *Candida tropicalis* (ATCC 750) e *Candida glabrata* (ATCC 14 2001).

Ao adotar a técnica de Difusão em Agar, se difundiu com *Swab* através de placas de Petri contendo *Saborout* cada espécie de Candida, se fez poços de 5,0 mm de diâmetro em cada placa, e com o auxílio de uma ponteira de polipropileno estéril, foram flexionadas 150 µL dos seguintes substratos:

- 1- Água destilada estéril;
- 2- Clorexidina:
- 3- Morinda Citrifolia;
- 4- Nistatina 0,12%;
- 5- Uncaria Tormentosa.

As placas foram levadas à estufa de 28°C após a absolvição do extrato pelo ágar, mantidas ali por um dia. Observou-se a inibição através da formação do halo existente em cada poço com suas respectivas concentrações, fazendo a medição com auxílio de paquímetro. Segue na tabela abaixo os resultados obtidos:



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS *DE MORINDA CITRIFOLIA* E *UNCARIA TORMENTOSA* SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

	Água	Clorexidina	Morinda	Nistatina	Uncaria
	Destilada	0,12%	Citrifolia		Tormentosa
C.Albicans	0	10mm	14mm	19mm	10mm
C.Dubliniensis	0	15mm	0	23mm	0
C.Glabrata	0	17mm	11mm	21mm	10mm
C.Parapsilosis	0	18mm	0	19mm	0
C.Tropicalis	0	15mm	0	22mm	0

**Tabela 1** – Diâmetro dos halos obtidos pós teste dos substratos

Os resultados obtidos mostraram que o melhor substrato para o combate das cepas de Candida é ainda a *Nistatina*, sendo superior até a *Clorexidida* 0,12%.

A *Nistatina*, dependendo da sua concentração, apresenta propriedades tanto fungicidas quanto fungistáticas, sendo muito empregado no controle da *Candida Albicans*, no entanto, segundo mostrou o trabalho *in vitro*, ela apresenta uma maior eficácia sobre a *Candida Dubliniensis* e na verdade menor atividade sobre a *Candida Albicans* que todas as demais.

Conforme explica Rosana Van der Plas em sua tese, utilizar soluções tópicas de *Nistatina* na mucosa oral, como na forma de bochecho, é praticamente ineficaz, pois o contato com a mucosa ocorrerá por pouco tempo (PLAS, 2016). Portanto, para se ter um efeito maior e desejado na candidíase oral, a *Nistatina* deve ser utilizada de forma sistêmica, atingindo assim todas as partes do corpo e consequentemente aumentando mais a sua toxidade, podendo combater as cepas residentes de Candida que vivem em simbiose em todo o organismo.

Por outro lado, existem no mercado pastilhas feitas a base de *Nistatina*, essas sim possuem um efeito tópico, porém, segundo JIN et al. (2000), essas possuem sacarose em sua composição e por este motivo aumentam o risco da doença cárie.

Ademais, segundo Farias et al. (2003), diversos estudos comprovam realmente a eficácia da *Nistatina in vitro*, no entanto, ao se receitar para os pacientes, a eficácia não é tão boa, isso devido a não aceitação do medicamento por parte do paciente, haja vista que ele provoca efeitos colaterais como náuseas e vômitos.

Portanto, talvez o uso dessa substância, mesmo sendo a que melhor combate a candidíase, não seja a mais vantajosa.

No que tange a *Clorexidina* 0,12%, o estudo comprovou que esta possui uma maior eficácia sobre as cepas de Candida do gênero *Parapsilosis*. Segundo Farias et al. (2003), a *Clorexidina* é um antisséptico de amplo espectro, pois age sobre bactérias, fungos e vírus, em odontologia ela possui ainda um grande efeito antiplaca, pois é absorvida pelos dentes e posteriormente liberada na cavidade bucal sobre níveis terapêuticos.



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS DE MORINDA CITRIFOLIA E UNCARIA TORMENTOSA SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

"Mas o uso prolongado da clorexidina deve ser evitado devido aos seus efeitos adversos, como manchamento nos dentes, restaurações e próteses, alteração do paladar" (ZANATTA; ROSING, 2007).

Segundo Souza Junior et al. (2011), "A *Clorexidina* constitui-se um importante inibidor da candidíase bucal, mas deve ser utilizada apenas como complemento terapêutico, uma vez que estudos demonstram que essa consegue reduzir em até 30% as cepas de *Candida albicans*, sendo necessário sempre se utilizar um antifúngico local ou sistêmico já que sozinha não consegue destruir por completo esta levedura".

A pesquisa mostrou que a *Morinda Citrifolia* foi eficaz contra os dois tipos de Candida prevalentes nas manifestações de candidíase oral, a *Candida Albicans* e a *Candida Glabrata*. Os resultados obtidos foram compatíveis com os estudos de JAINKITTIVONG et al (2009): "O extrato da fruta *Morinda Citrifolia* tem um efeito antifúngico sobre *Candida albicans* e o efeito inibitório varia com a concentração e o tempo de contato."

A Uncaria Tormentosa, assim como Morinda Citrifolia se mostrou eficaz principalmente sobre as cepas do tipo Candida Albicans e Candida Glabrata. Mas existem ainda estudos como o de Antunnes et al. (2011) que mostram que a planta possui ainda atividade eficaz contra a Candida Troppicalis. A Uncaria Tormentosa é ainda vantajosa para o tratamento das manifestações da candidíase haja vista que em um estudo in vivo conduzido por Paiva et al. (2009), mostrou que não gera efeitos adversos no organismo, como é o caso de outros fármacos como a Nistatina e Miconazol.

### **CONCLUSÃO**

Através deste estudo *in vitro*, foi possível concluir que existem vantagens acerca do uso dos extratos da *Morinda Citrifolia* e *Uncaria Tormentosa* sobre as cepas do tipo Candida quando se comparada a *Clorexidina* e a *Nistatina*. Isso, pois a *Nistatina* não é eficaz de forma tópica e gera efeitos colaterais indesejáveis como náuseas e vômitos quando usada de forma sistêmica, além de nesse caso agir também inibindo as cepas de Candida que estão em simbiose no organismo. Ademais, no que tange a *Clorexidina* 0,12%, sozinha ela não é capaz de combater a candidíase, sendo necessário outro fármaco sistêmico, seu uso prolongado pode ainda causar prejuízos como manchas nos dentes e alteração do paladar do paciente. É ainda nítida a necessidade de maiores estudos acerca da eficiência da *Morinda Citrifolia* e *Uncaria Tormentosa*, mas o presente estudo mostrou o quão eficaz eles são contra as cepas do tipo Candida, tendo uma boa atividade antifúngica, principalmente por ambos terem uma ação contra a *Candida Albicans* e *Candida Glabrata*, duas das espécies que estão em grande prevalência na candidíase. É importante ressaltar ainda, que existe a necessidade de realização dos estudos com tais extratos *in vivo* para avaliar melhor os efeitos dessas substâncias.



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DOS EXTRATOS DE MORINDA CITRIFOLIA E

UNCARIA TORMENTOSA SOBRE AS CEPAS DE CANDIDA

Leticia Cristine da Silva, Maria Carolina Vaz Goulart, Luciana Rosa Alves Rufino

#### **REFERÊNCIAS**

ALELUIA, Camila Melo et al. Fitoterápicos na Odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 126-134, maio/ago. 2015. Disponível em: <a href="https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/263/160">https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/263/160</a>

FARIAS, Nayanna. et al. Avaliação in vitro da ação antifúngica do digluconato de clorhexindina e nistatina no controle do crescimento de Candida Albicans. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 4, n. 2,p. 83-88, jul./dez. 2003.Disponível em: <a href="https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/535/448">https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/535/448</a>

FRANCO, A. P. G. O. et al. Desinfecção de cavidades com clorexidina. **UEPG: Ci. Biol. Saúde**, v. 13, n. 1/2, p. 53-58, 2007. Disponível em: <a href="http://ri.uepg.br/riuepg/bitstream/handle/123456789/118/ARTIGO\_Desinfec%c3%a7%c3%a3oCavidadesClorexidina.pdf?sequence=1">http://ri.uepg.br/riuepg/bitstream/handle/123456789/118/ARTIGO\_Desinfec%c3%a7%c3%a3oCavidadesClorexidina.pdf?sequence=1</a>

JAINKITTIVONG, Aree et al. Antifungal activity of Morinda citrifolia fruit extract against Candida albicans. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 108, n. 3, p. 394-398, sep. 2009. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716507/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716507/</a>

JIN, Lijian et al. Oral mucosal fungal infections. **Periodontology 2000**, United Kingdom, v. 49, p. 39-59, feb./dez. 2009. Disponível em: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152525/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152525/</a>

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY (NCCL). Standards Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Approved Standard—Eighth. NCCLS document M2- A8, Pennsylvania, USA: Edition Wayne, 2003.

PAIVA, Leonardo Costa de Almeida; RIBEIRO, Rodrigo Alves; PEREIRA, Jozinete Vieira. Avaliação clínica e laboratorial do gel da Uncaria tomentosa (Unha de Gato) sobre candidose oral. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 19, n. 2, p. 423-428, abr./jun. 2009. Disponível em: <a href="https://www.scielo.br/j/rbfar/a/k5LvgK5VNrn5FJFkykgws7N/?lang=pt">https://www.scielo.br/j/rbfar/a/k5LvgK5VNrn5FJFkykgws7N/?lang=pt</a>

SOUZA JÚNIOR, Umberto Pereira et al. Atividade Antifúngica In Vitro do Extrato da Uncaria Tomentosa L. (Unha De Gato) sobre Cepas do Gênero Candida. **Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada**, João Pessoa, v. 11, n. 4, p. 477-480, out./dez. 2011. Disponível em: <a href="https://www.researchgate.net/publication/274692563">https://www.researchgate.net/publication/274692563</a> Atividade Antifungica In Vitro do Extrato da Uncaria Tomentosa L Unha De Gato sobre Cepas do Genero Candida

VAN DER PLAS, Rosana. **Candidíase oral:** Manifestações clínicas e Tratamento. Tese (Mestrado em Medicina Dentária) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2016. Disponível em: <a href="https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5783/1/PPG">https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5783/1/PPG</a> 26039.pdf

ZANATTA, F. B.; ROSING, C. K. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. **Scientific-A**, v. 1, n. 2, p. 35-43, 2007. Disponível em: <a href="https://www.researchgate.net/publication/290798560\_Clorexidina\_Mecanismo\_de\_acao\_e\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengival\_evidencias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contexto\_do\_biofilme\_supragengias\_atuais\_de\_sua\_eficacia\_no\_contex