

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE FITOTERÁPICOS SOBRE CANDIDOSE ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Herbal of antifungal activity on oral candidose: a literature review

Julliana Cariry Palhano Freire¹
Marina Tavares Costa Nóbrega²
José Klidenberg Oliveira Júnior³
Stéphanie Cariry Palhano Freire⁴
Eduardo Dias-Ribeiro⁵

¹Cirurgiã-dentista. Mestranda em Ciências Odontológicas. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Paraíba, Brasil.

²Cirurgiã-dentista. Mestranda em Ciências Odontológicas. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Paraíba, Brasil.

³Cirurgião-dentista. Mestrando em Ciências Odontológicas. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – Paraíba, Brasil.

⁴Enfermeira. Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande – Paraíba, Brasil.

⁵Doutor. Universidade Federal de Campina Grande, Patos – Paraíba, Brasil.

FREIRE, Julliana Cariry *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

RESUMO

A candidíase ou candidose oral é a infecção fúngica oportunista mais comum, sendo a *Candida albicans* a espécie mais causadora de infecção no ser humano, principalmente em pacientes imunologicamente comprometidos. O presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento da literatura sobre a atividade antifúngica dos produtos naturais a base de plantas contra espécies de *Candida*. Foi realizado um levantamento da literatura através das bases de dados PUBMED e SCIELO, no período de 2000 a 2016. Nove artigos científicos sobre o tema foram encontrados e fizeram parte do estudo. Seis plantas medicinais foram citadas, dentre as quais todas apresentaram atividade antifúngica frente à *Candida*. Observou-se que as plantas medicinais estudadas apresentaram significativa atividade antifúngica frente a espécies dessa levedura.

Palavras-chave: Fitoterápico. *Candida albicans*. Antifúngico. *Candida*.

Recebido em: 15/09/2016

Aceito em: 01/12/2016

ABSTRACT

The candidiasis is the most common opportunistic fungal infection is Candida albicans more species causing infections in humans, particularly for immune compromised patients. This study aimed to carry out a survey of the literature on the antifungal activity of natural products based on plants against Candida species. A survey of the clinical trials literature was performed through the PUBMED and SCIELO databases, from 2000 to 2016. Nine scientific papers on the subject were found and were part of the study. Six medicinal plants were mentioned, among which all showed antifungal activity against Candida. It was observed that the studied medicinal plants showed significant antifungal activity against species of this yeast.

Keywords: *Phytoterapy. Candida albicans. Antifungal. Candida*

INTRODUÇÃO

Candidíase ou candidose é uma micose causada por leveduras do gênero *Candida*, em que a lesão pode ser branda, aguda ou crônica, superficial ou profunda, e de espectro clínico bem variável. O principal agente das candidíases é a *C. albicans*, constituindo na maioria dos estudos 60% dos isolados de amostras clínicas, além de outras espécies como *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. guilliermondii*, que também contribuem para o desenvolvimento desta doença (MENEZES *et al.*, 2004).

C. albicans é, sem dúvida, a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diversos sítios anatômicos e como causa de candidíase em todas as partes do mundo. É a espécie de *Candida* com maior conhecimento patogênico, devido à diversidade de fatores de virulência descobertos. Habitualmente se considera que a origem de *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano (organismo comensal). *C. albicans* foi o primeiro fungo zoopatogênico que teve o seu genoma sequenciado (organismo diploide com oito pares de cromossomos), o que possibilita uma variedade de experimentos e, por conseguinte, um grande avanço na biologia deste fungo, principalmente na expressão dos genes (TIRASCHI *et al.*, 2007).

Espécies de *Candida* residem como comensais, fazendo parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis. Todavia, quando há uma ruptura no balanço normal da microbiota ou o sistema imu-

FREIRE, Julliana Cariry *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

FREIRE, Julliana Cariry *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

ne do hospedeiro encontra-se comprometido, as espécies do gênero *Candida* tendem a manifestações agressivas, tornando-se patogênicas (MONGE *et al.*, 2006).

As manifestações clínicas causadas pela *Candida* são variadas, podendo gerar uma infecção localizada de mucosas até uma doença disseminada potencialmente fatal. O principal fator que determina o tipo e extensão de infecção causada pela *Candida* é a resposta imunológica do paciente. A candidíase é a infecção oportunista mais comumente relatada em pacientes com AIDS (KAUFFMAN, 2005).

Numerosos fatores contribuem para as infecções fúngicas, dentre os quais podemos destacar: o rompimento das barreiras cutânea e mucosa, disfunção dos neutrófilos, defeito na imunidade mediada por células, desordem metabólica, exposição direta aos fungos, extremos de idade (recém-nascidos e idosos), desnutrição aguda, longo tratamento com antibióticos, quimioterapia, transplantes, resistência a antifúngicos, dentre outros (PFALLER e DIEKEMA, 2007).

Tem-se observado principalmente no ambiente hospitalar, o aumento de infecções por *Candida* spp resistentes a antifúngicos. Esta resistência tem elevado a taxa de insucesso na terapêutica contra essa infecção, assim como o crescimento da morbidade e da mortalidade (VANDEPUTTE *et al.*, 2005).

A *C. albicans* é naturalmente sensível a todas as drogas antifúngicas de uso sistêmico, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes expostos prolongadamente a estes medicamentos. Quanto à resistência a anfotericina B, os relatos são mínimos (TIRASCHI *et al.*, 2007).

O uso excessivo destes fármacos propicia o surgimento de leveduras resistentes, principalmente em pacientes imunossuprimidos, susceptíveis a infecções frequentes. Assim, há necessidade do desenvolvimento de novos fármacos de maior eficácia, dentre as possibilidades, surge a utilização de fitoterápicos como tratamento alternativo. Os mesmos se diferem por apresentar uma diversidade molecular superior aos sintéticos, proporcionando novas descobertas, com pesquisa nas atividades biológicas que podem favorecer na prevenção e tratamento de doenças (ANDRADE *et al.*, 2012).

Moléculas isoladas de produtos naturais com potencial antifúngico podem contribuir para a indústria farmacêutica no desenvolvimento de fármacos e para a produção de novas formulações, com menos efeitos colaterais, amplo espectro de ação e menor custo (Mesa-arango *et al.*, 2004). A atividade antimicrobiana de extratos vegetais é avaliada através da determinação de uma pequena quantidade da substância necessária para inibir o crescimento do micror-

ganismo-teste; esse valor é conhecido como Concentração Inibitória Mínima (CIM) (PINTO *et al.* 2003).

O território brasileiro possui cerca de 20% da biodiversidade mundial, incluindo plantas, que servem como matéria-prima para a produção de medicamentos fitoterápicos e outros. A grande diversidade cultural e étnica do Brasil é responsável pelo conhecimento transmitido ao longo de gerações sobre a gestão e uso de plantas medicinais (BRASIL, 2006).

Tendo em vista a alta frequência de infecções pelas espécies de *Candida*, assim como o aumento das pesquisas envolvendo o uso de fitoterápicos para combater essa levedura, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento da literatura sobre a atividade antifúngica dos produtos naturais a base de plantas contra cepas de *Candida*, no período de 2000 a 2016.

METODOLOGIA

Esse estudo consistiu de uma revisão de literatura baseada na pesquisa de artigos científicos obtidos das bases de dados PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e SCIELO (<http://www.scielo.org>), no período compreendido entre 2000 a 2016. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: (1) Português - fitoterápico, *Candida albicans*, antifúngico; *Candida*, como também as respectivas palavras no plural (2) Inglês – phytoterapy, *Candida albicans*, antifungal, *Candida*. Os critérios de inclusão aceitos foram: o ano do estudo, sendo considerados os anos de 2000 a 2016, foram inseridos também os artigos que se adequaram ao tema proposto, utilizando plantas medicinais para a análise de sua atividade antifúngica frente às espécies de *Candida*, que se trataram de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Os artigos científicos que não se enquadraram aos critérios de inclusão foram excluídos da pesquisa.

DISCUSSÃO

Pelo levantamento bibliográfico, foram encontrados e incluídos no estudo nove artigos científicos que abordaram o tema em questão, estavam dentro do período considerado e se tratavam de ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais. Seis plantas medicinais foram citadas, nas quais todas demonstraram atividade antifúngica frente à *Candida* (Quadro 1).

FREIRE, Julliana Cariry *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

FREIRE, Julliana Cariry et al. Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

Quadro 1 - Estudos sobre atividade antifúngica de fitoterápicos contra espécies de *Candida**.

Autor (ano)	Planta medicinal (espécie)	Nome Popular	Controle	Sensibilidade da <i>Candida</i> frente ao fitoterápico
Vazquez et al. (2002)	<i>Melaleuca atnerfolia</i>	Árvore-de-chá	Fluconazol	+
Vasconcelos et al. (2003)	<i>Punica granatum</i>	Romã	Miconazol	+
Sabitha et al. (2005)	<i>Allium sativum</i>	Alho	Clotrimazol	+
Catalán et al. (2008)	<i>Melaleuca atnerfolia</i>	Árvore-de-chá	Nistatina	+
Paiva et al. (2009)	<i>Uncaria tomentosa</i>	Unha de gato	Miconazol	+
Wright et al. (2009)	<i>Cymbopogon citratus</i>	Capim-limão	Violeta de Gen-ciana 0,5%	+
Bakhshi et al. (2012)	<i>Allium sativum</i>	Alho	Nistatina	+
Pinelli et al. (2013)	<i>Ricinus communis</i>	Mamona	Nistatina e Miconazol	+
Salles et al. (2015)	<i>Ricinus communis</i>	Mamona	Solução salina 0,85%	+

* O sinal positivo (+) significa que as espécies estudadas apresentaram sensibilidade ao fitoterápico, e o negativo (-) representa o fitoterápico que não apresentou atividade antifúngica.

Fonte: Dados agregados pelo autor .

As plantas mais estudadas foram: *Melaleuca atnerfolia* (árvore-de-chá), *Allium sativum* (alho) e *Ricinus communis* (mamona). A atividade antifúngica observada pela família *Punicaceae* no trabalho pesquisado de Vasconcelos *et al.*, (2003), pode estar relacionada à presença de glicosídeo flavanóide e taninos, componentes que apresentam propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias (Pereira *et al.*, 2006). Há um interesse crescente no uso de taninos como agentes antimicrobianos. A atividade de taninos contra bactérias e leveduras pode ser medida por sua ação sobre as membranas, já que estes podem atravessar a parede celular, composto por vários polissacáridos e proteínas, e se ligarem à sua superfície (VASCONCELOS *et al.*, 2006).

Estudos com produtos naturais geram dificuldades no que concerne à comparação dos resultados, tal situação deve-se às diferentes apresentações dos produtos utilizados (tintura, extrato etanólico, óleo essencial, dentre outros), bem como aos variados critérios metodológicos empregados (Freires *et al.*, 2010). Os estudos demonstraram formas de apresentação diferentes do fitoterápico, entre elas,

soluções orais, gel e chá por decocção. Dentre os tipos de estudo, a maioria dos artigos se trataram de ensaios clínicos randomizados.

A maior ou menor atividade biológica dos óleos essenciais tem se mostrado dependente da composição de seus constituintes químicos como citral, pineno, cineol, cariofileno, elemeno, furanodieno, imoneno, eugenol, eucaliptol, carvacrol e outros. Estes constituintes são responsáveis pelas propriedades antissépticas, antibacterianas, antifúngicas e antiparasíticas (SOUZA *et al.*, 2005). O modo de extração dos princípios ativos pode influenciar significativamente na atividade antimicrobiana. A biossíntese dos constituintes de uma planta é fortemente afetada pelo ambiente, colheita e pós-colheita, precipitação pluviométrica, temperatura, luminosidade e umidade (SARMAR e TRIPATHI, 2006).

A candidíase oral não é uma enfermidade mortal, mesmo que, ao provocar moléstias de diferentes níveis, compromete o paladar e a deglutição, levando a uma diminuição do apetite, principalmente nos casos de pacientes HIV-positivo, pacientes hospitalizados e idosos. A candidíase oral é a porta de entrada para complicações da candidíase do tipo orofaríngeas, esofágicas, laringianas e sistêmicas (URIZAR, 2006).

Candidíase é uma micose de importância em saúde pública, incluída também como doença sexualmente transmissível (DST). São diversas as espécies já reconhecidas como agentes causais, embora a mais bem estudada seja a *C. albicans*, já que o seu isolamento e sua identificação são mais confirmados. As diferentes espécies, com características sutis ou maiores que as diferenciam, apresentam manifestações clínicas e micromorfológicas similares, com flexibilidade para adaptar-se em diferentes sítios anatômicos que, dependendo de condições predisponentes do hospedeiro, podem causar ampla gama de danos ao paciente (BARBEDO e SGARBI, 2010).

O tratamento da candidíase oral é simples nos pacientes imunocomprometidos ou com imunodepressão leve, em que geralmente os antifúngicos tópicos apresentam resultados eficazes. No entanto, nos casos de imunodepressão o problema maior está na alta taxa de recorrências ou recidivas, requerendo a combinação de uma terapia intensiva tanto sistêmica como local. Em alguns casos se inclui propor a possibilidade de instaurar um tratamento profilático com derivados azólicos, como nos pacientes com HIV. Apesar dos excelentes resultados com antifúngicos azólicos orais, encontramos formas clínicas de candidíases orais crônicas rebeldes ao tratamento. A retirada dos fatores predisponentes, combinada com derivados azólicos ou poliênicos (nistatina), é o principal tratamento (URIZAR, 2006).

FREIRE, Julliana Cariry *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

FREIRE, Julliana Cariry *et al.* Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

C. albicans é a principal levedura isolada, principalmente em infecções nosocomiais, e o principal agente de fungemia no mundo. A sensibilidade desse agente a antifúngicos tem sido observada igualmente no mundo e no restante do Brasil (Badiie e Alborzi, 2011). A utilização de plantas medicinais pode constituir uma alternativa terapêutica bastante útil devido a sua eficácia, baixo custo operacional, aliada a relativa facilidade para a aquisição destas pela população e compatibilidade com a cultura regional (FREIRES *et al.*, 2010).

Considerando a resistência das leveduras pertencentes ao gênero *Candida* frente aos antifúngicos atualmente utilizados, pode-se inferir que a busca de novos compostos antifúngicos de origem vegetal mostra-se de relevante significância. Há a necessidade de realização de estudos de cunho toxicológico e clínico como suporte de segurança para o uso destes produtos como fármacos (LIMA *et al.*, 2006).

CONCLUSÃO

No presente levantamento bibliográfico, concluiu-se que as plantas medicinais pesquisadas apresentaram resultado satisfatório na atividade antifúngica frente às espécies de *Candida*.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, M.A.; CARDOSO, M.G.; BATISTA, L.R.; MALLET, A.C.T.; MACHADO, S.M.F. Óleos essenciais de *Cymbopogon nardus*, *Cinnamomum zeylanicum* e *Zingiber officinale*: composição, atividades antioxidante e antibacteriana. **Revista Ciência Agrônômica**, Fortaleza, v. 43, n. 2, p. 399-408, Abr-Jun. 2012.
- BADIEE, P.; ALBORZI, A. Susceptibility of clinical *Candida* species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: a five year study. **Iran J Microbiol**, Iran, v.3, n.4, p.183-188, Dec. 2011.
- BAKHSHI, M.; TAHERI, J.B.; SHABESTARI, S.B.; TANIK, A.; PAHLEVAN, R. Comparison of therapeutic effect of aqueous extract of garlic and nystatin mouthwash in denture stomatitis. **Gerodontology**, Washington, v.29, n.2, p.680-4, Jun. 2012.
- BARBEDO, L.S.; SGARBI, D.B.G. Candidíase. **J bras Doenças Sex Transm**, Niterói/RJ, v. 22, n.1, p.22-38, Jan-Abr. 2010.
- CATALÁN, A.; PACHECO, J.G.; MARTÍNEZ, A.; MONDACA, M.A. In vitro and in vivo activity of *Melaleuca alternifolia* mixed with tissue conditioner on *Candida albicans*. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Chicago, v.105, n.3, p.327-32, Mar. 2008.
- FREIRES, I.A.; ALVES, L.A.; JOVITO, V.C.; ALMEIDA, L.F.D.; CASTRO, R.D.; PADILHA, W.W.N. Atividades antibacteriana e antiaderente in vitro de tinturas de *Schinus terebinthifolius* (Aroeira) e *Solidago microglossa* (Arnica) frente a bactérias formadoras do biofilme Dentário. **Odontol. Clín.-Cient. Recife**, Recife, v. 9, n.2, p.139-43, Apr-Jun. 2010.
- KAUFFMAN, C.A. Candidíase. In: _____. **Tratado de Medicina Interna**, 22 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2005, p.2713-17.
- LIMA, I.O.; OLIVEIRA, R.A.G.; LIMA, E.O.; FARIAS, N.M.P.; SOUZA, E.L. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v.16, n.2, p.197-201, Apr-Jun. 2006.
- MENEZES, E.A.; CAVALCANTE, M.S.; FARLAS, R.B.; TEIXEIRA, A.B.; PINHEIRO, F.G.; BEZERRA, B.P.; TORRES, J.C.N.; CUNHA, F.A. Frequência e atividade enzimática de *Candida albicans* isoladas da mucosa bucal de crianças de uma creche da prefeitura de fortaleza. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v.41, n.1, p.9-13, Feb. 2005.
- FREIRE, Julliana Cariry et al. Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

FREIRE, Julliana Cariry et al. Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.

MESA-ARANGO, A.C.; BUENO S.J.G.; BETANCUR-GALVIS, L.A. Productos naturales con actividad antimicótica. *Revista Española de Quimioterapia*, Madrid, v. 17, n. 4, p. 325-331, Dec. 2004.

MONGE, R.A.; ROMÁN, E.; NOMBELA, C.; PLA, J. The MAP kinases signal transduction network in *Candida albicans*. *Microbiology*, Londres, v.152, n.4, p.905-912, Apr. 2006.

PAIVA L.C.A.; RIBEIRO, R.A.; PEREIRA, J.V.; OLIVEIRA N.M.C. Avaliação clínica e laboratorial do gel da *Uncaria tomentosa* (Unha de Gato) sobre candidose oral. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v.19, n.2, p. 423-428, Apr-June. 2009.

PEREIRA, J.V.; PEREIRA, MSV.; HIGINO, J.S.; SAMPAIO, F.C.; ALVES, P.M.; ARAÚJO, C.R.F. Estudos com Extrato da *Punica granatum* Linn. (Romã): Efeito antimicrobiano in vitro e avaliação clínica de um dentifrício sobre do microorganismos biofilme dental. *Revista Odonto Ciência - Fac. Odonto/PUCRS*, Porto Alegre, v. 20, n.49, p. 262-269, Jul-Sep. 2005.

PINELLI, L.A.; MONTANDON, A.A.; CORBI, S.C.; MORAES, T.A.; FAIS, L.M. Ricinus communis treatment of denture stomatitis in institutionalised elderly. *J Oral Rehabil*, Estados Unidos, v. 40, n.5, p.375-80, May. 2013.

PFALLER, M.A, DIEKEMA, D.A. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistente public health problem. *Clin Microbiol Rev*, Washington, v.20, n.1, p.133-163, Jan. 2007.

PINTO, T.JA.; KANEKO, TM.; OHARA MT. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 2 ed, São Paulo: Atheneu, 2003, p.325.

SABITHA, P.; ADHIKARI, P.M.; SHENOY, S.M.; KAMATH, A.; JOHN, R.; PRABHU, M.V.; MOHAMMED, S.; BALIGA, S.; PADMAJA, U. Efficacy of garlic paste in oral candidiasis. *Trop Doct*, Washington, v.35, n.2, p.99-100, Apr. 2005.

SALLES, M.M.; BADARÓ, M.M.; ARRUDA, C.N.; LEITE, V.M.; SILVA, C.H.; WATANABE, E.; OLIVEIRA, V. C.; PARANHOS, H. F. Antimicrobial activity of complete denture cleanser solutions based on sodium hypochlorite and *Ricinus communis* - a randomized clinical study. *J Appl Oral Sci*, Bauru, v.23, n.6, p.637-42, Nov- . 2015

SARMAR, N.; TRIPATHI, A. Effects of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck epicarp essential oil on growth and morphogenesis of *Aspergillus niger* (L.) Van Tieghem. *Microbiology Research*, Bélgica, v.163, n.6, p.337-344, Jul. 2006.

SOUZA, E.L.; LIMA, E.O.; FREIRE, K.R.L.; SOUSA, C.P. Inhibitory action of some essential oils and phytochemicals on the growth of moulds isolated from foods. **Braz Arch Biol Technol**, Curitiba, v.48, n.2. p.245-250, Mar. 2005.

TIRASCHI, I.N.; CARNOVALE, S.; BENETUCCI, A.; FERNÁNDEZ, N.; KURLAT, I.; FOCCOLI, M.; LASALA, M.B. Brote de candidemia por *Candida albicans* em neonatología. **Rev Iberoam Micol**, Espanha, v.24, n.4, p.263-267. Apr. 2007.

URIZAR, J.M.A. Candidiasis orales. **Rev Iberoam Micol**, Espanha, v.19, n.1, p.17-21. Jun. 2002.

VANDEPUTTE, P.; LARCHER, G.; BERGÈS, T.; RENIER, G.; CHABASSE, D.; BOUCHARA, J.P. Mechanisms of azole resistance in a clinical isolate of *Candida tropicalis*. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, v.49, n.11, p.4608-15. Nov. 2005.

VASCONCELOS, L.C.; SAMPAIO, M.C.C.; SAMPAIO, F.C.; HIGINO JS. Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. **Mycoses**, Estados Unidos, v.46, n.5-6, p.192-6. Jun. 2003.

VASCONCELOS, L.C.S.; SAMPAIO, F.C.; SAMPAIO, M.C.C.; PEREIRA, M.S.V.; HIGINO, J.S.; PEIXOTO, M.H.P. Minimum Inhibitory Concentration of Adherence of *Punica granatum* Linn (pomegranate) Gel Against *S. mutans*, *S. mitis* and *C. albicans*. **Braz Dent J**, São Paulo, v.17, n.3, p.223-7. 2006.

VAZQUEZ, J.A.; ZAWAWI, A.A. Efficacy of alcohol-based and alcohol-free melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. **HIV Clin Trials**, Estados Unidos, v.3, n.5, p.379-85. Sep-Oct. 2002.

WRIGHT, S.C.; MAREE, J.E.; SIBANYONI, M. Treatment of oral thrush in HIV/AIDS patients with lemon juice and lemon grass (*Cymbopogon citratus*) and gentian violet. **Phytomedicine**, Alemanha, v.16, n.2-3, p.118-24. Mar. 2009.

FREIRE, Julliana Cariry et al. Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.