

Dheny Nunes Urban

Acadêmica de odontologia/FADBA

Raquel Cristina Silva de Jesus

Acadêmica de enfermagem/FADBA

**Anatercia de Rélia Emídio Jamice
Arrone**

Acadêmica de enfermagem/FADBA

Dina Marques Mendonça

Acadêmica de odontologia/FADBA

Juan René Barrientos

Cir.dentista, Mestre em materiais dentários – FOP/UNICAMP, coordenador e professor de odontologia/FADBA

Sâmia Ramos Souza Souza

Cir.dentista, Mestre em odontologia – São Leopoldo Mandic

Marcia Otto Barrientos

marcia.barrientos@adventista.edu.br

Farmacêutica, Mestre em ciências – CENA/USP, professora em enfermagem e odontologia – Escola de saúde; Faculdade Adventista da Bahia/FADBA, Cachoeira, Bahia, Brasil. BR 101 KM 197, Cachoeira/BA



Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu – CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF

CRANBERRY 0,6% NO CONTROLE DE PLACA BACTERIANA COMPARADO À CLOREXIDINA 0,12%

*CRANBERRY 0.6% IN BACTERIAL PLAQUE CONTROL
COMPARED TO CHLORHEXIDINE 0.12%*

RESUMO

Introdução: O biofilme dental é um dos principais fatores para desenvolvimento de doenças periodontais e cáries dentárias, sendo as doenças bucais prevalentes mundialmente. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia da ação antimicrobiana do cranberry 0,6% com o digluconato de clorexidina 0,12%, ambos na forma de enxaguante bucal. **Métodos:** Trata-se de um estudo caso controle, pareado, com uma amostra de 51 participantes adultos, distribuídos aleatoriamente em 3 (três) grupos de 17 pessoas, sendo o grupo controle negativo tratado com placebo, o grupo controle positivo tratado com clorexidina 0,12%, e grupo caso tratado com cranberry 0,6%. O biofilme dental de cada participante foi semeado em placas ágar sangue, antes e após a intervenção com as soluções, sendo incubadas a 37°C. Após 24 horas, foi realizada a quantificação das unidades formadoras de colônias para análise. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em cada grupo, antes e após cada tratamento: placebo ($p=0,317$), cranberry 0,6% ($p=0,219$) e clorexidina 0,12% ($p=0,773$), nem entre os três tratamentos ($p=0,9838$). O sexo dos participantes não influenciou a quantidade observada de bactérias antes ($p=0,358$) e após ($p=0,924$) o tratamento. **Conclusão:** Nesta amostra, constatou-se que o bochecho único de enxaguante à base de cranberry 0,6% e de clorexidina 0,12%, por um minuto, não se mostrou superior ao grupo placebo. Sugere-se um estudo com amostras maiores e em diferentes condições de análise.

PALAVRAS-CHAVE:

Cranberry. Clorexidina. Placa Dentária. Antissépticos Bucais.

ABSTRACT

Introduction: Dental biofilm is one of the main factors for the development of periodontal diseases and dental caries, being oral diseases prevalent worldwide. Objective: The objective of this study was to compare the efficacy of the antimicrobial action of cranberry 0.6% with chlorhexidine digluconate 0.12%, both in the form of mouthwash. Methods: This is a case-control study, paired, with a sample of 51 adult participants, randomly distributed into 3 (three) groups of 17 people, the negative control group being treated with placebo, positive control group treated with chlorhexidine 0.12%, and case group, treated with cranberry 0.6%. The dental biofilm of each participant was seeded on blood agar plates, before and after intervention with the solutions, being incubated at 37 °C. After 24 hours, the colony-forming units were quantified for analysis. Results: No statistically significant differences were found in each group, before and after each treatment: placebo ($p=0.317$), cranberry 0.6% ($p=0.219$) and chlorhexidine 0.12% ($p=0.773$), nor among the three treatments ($p=0.9838$). The gender of the participants did not influence the amount of bacteria observed before ($p=0.358$) and after ($p=0.924$) the treatment. Conclusion: In this sample, it was found that the single mouthwash of cranberry 0.6% and chlorhexidine 0.12% for one minute was found not to be superior to the placebo group. A study with larger samples and under different analysis conditions is suggested.

Key words: Cranberry. Chlorhexidine. Dental Plaque. Mouthwashes.

INTRODUÇÃO

O biofilme dental é uma colonização estruturada, caracterizada pelo acúmulo de microrganismos incorporados à matriz de substâncias poliméricas extracelulares (EPS)⁽¹⁾. O conglomerado e o metabolismo das bactérias ao longo das faces dos dentes são reconhecidos como os principais agentes responsáveis pela cárie dentária e as doenças periodontais, sendo essas as patologias bucais mais prevalentes mundialmente⁽²⁾.

A exposição excessiva a carboidratos fermentáveis da dieta, associada a fatores próprios do hospedeiro, favorecem a produção de metabólitos ácidos de EPS e a adesão de depósitos bacterianos acidúricos e acidogênicos, causando a desmineralização dentária. Os *Streptococcus mutans* são acidúricos e acidogênicos, podendo estar presentes em quantidades consideráveis no biofilme cariogênico⁽³⁾. Nas doenças periodontais, o acúmulo polimicrobiano induz uma resposta destrutiva e desregulada, através de um mecanismo geral conhecido como disbiose ou sinergia polimicrobiana⁽⁴⁾. A desorganização do biofilme microbiano e seu controle regular são apontados como os meios mais eficazes de prevenir e tratar a cárie e os problemas periodontais⁽⁵⁾.

As técnicas de higiene bucal podem ser limitadas em casos de deficiência motora e pós-cirúrgicos. Nesse contexto, os antissépticos bucais, na forma de enxaguatórios, são excelentes recursos terapêuticos, atuando como coadjuvantes aos procedimentos mecânicos. Essas soluções podem conter agentes químicos com ações cicatrizantes e anti-inflamatórias⁽⁶⁾. Dentre as soluções antissépticas, a clorexidina é considerada padrão ouro comparada a outros agentes químicos⁽⁷⁾. Moreira et al.⁽⁸⁾ demonstraram que a ação do digluconato de clorexidina 0,12%, sobre a microbiota sacarolítica da saliva, impediu o acréscimo de placa e o desenvolvimento de estreptococos do grupo mutans, leveduras, entre outros microrganismos. Apesar de suas propriedades antissépticas, a clorexidina apresenta como efeitos adversos, a modificação da coloração nas unidades dentárias,

ausência de paladar, rupturas no tecido mole bucal, dor, redução da produção de saliva, lesões descamativas, ulcerações na mucosa e sabor residual desagradável na boca⁽⁹⁾.

Na busca por fármacos com mínima toxicidade, maior atividade biológica e biocompatibilidade, têm sido realizados estudos utilizando plantas medicinais como própolis⁽²⁾, alho⁽³⁻⁴⁾, melaleuca⁽³⁾, magnólia⁽¹⁰⁾ e cranberry^(4,11). Os fitoterápicos têm mostrado resultados eficazes na inibição do crescimento ou desenvolvimento de comunidades bacterianas, sendo sugeridos como alternativas para a prevenção e terapêuticos coadjuvantes ao tratamento de cárie dentária e doenças periodontais⁽¹⁾.

O cranberry é um fruto vermelho, nativo dos Estados Unidos e Canadá, que possui atributos medicinais de interesse na área da Odontologia. Os princípios ativos do cranberry estão relacionados à inibição da adesão das fibrinas dos microrganismos⁽¹²⁻¹³⁾. Na composição bioativa do cranberry há flavonoides com ação antioxidante e proantocianidinas capazes de dificultar a adesão bacteriana por desestruturação do biofilme⁽¹³⁾.

O mecanismo de ação do cranberry consiste em se ligar ou mascarar as proteínas hidrofóbicas na superfície celular dos estreptococos da cavidade bucal. O material não dialisável de alto peso molecular, componente ativo do suco de cranberry, sensibiliza a fosforilação e expressão de várias proteínas intracelulares, como a proteína 1 (um) ativadora, que está envolvida na produção de metaloproteinases da matriz, apresentando uma ação antibiofilme⁽¹⁴⁾.

O cranberry é um fitoterápico com propriedades promissoras na prevenção e controle de patologias orais. Por não possuir efeitos adversos relatados na literatura, justifica o estudo para o uso na prevenção e controle de doenças bucais^(4,15). O objetivo do presente estudo foi comparar a eficácia da ação antimicrobiana do cranberry na concentração de 0,6% com o digluconato de clorexidina 0,12%, ambos na forma de enxaguante bucal, em dose única.

MATERIAIS E MÉTODOS

COMITÊ DE ÉTICA

A pesquisa obteve aprovação pelo Comitê de Ética da Faculdade Adventista da Bahia, sob o número 16917119.0.0000.0042. Para participação na pesquisa, todos os indivíduos foram orientados, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente a qualquer ação.

TIPO DE ESTUDO E AMOSTRA

Estudo descritivo com abordagem quantitativa de variável categórica, realizada como ensaio clínico duplo cego com alunos do internato da Faculdade Adventista da Bahia (FADBA). Suprimindo o viés dos divergentes padrões alimentares, foi avaliada a ação antimicrobiana do cranberry 0,6% in vitro, frente à clorexidina 0,12% na inibição do biofilme dental, em dose única.

Trata-se de um estudo de 3 (três) grupos pareados, composto pelo grupo controle negativo, tratado com placebo, ou seja, sem a presença de um princípio ativo em sua composição. Grupo controle positivo, tratado com clorexidina 0,12%, e grupo caso, tratado com a solução de cranberry 0,6%.

ENXAGUATÓRIOS UTILIZADOS

Enxaguatório bucal com clorexidina a 0,12%⁽⁷⁾, enxaguatório bucal com cranberry a 0,6%⁽¹⁴⁾, enxaguatório bucal placebo⁽³⁾ com aroma menta/hortelã 0,15%, xilitol 0,06%, benzoato de sódio 0,3%, sendo os veículos e sabores idênticos entre os enxaguatórios.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos adultos (18 – 42 anos de idade), ambos os sexos, apresentando boa saúde sistêmica (ASA I), que concordaram em participar do estudo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Ser de escolha do indivíduo a não participação na pesquisa, pacientes que fogem da categoria ASA I, pacientes edêntulos, que apresentam lesões em cavidade oral, sob uso de antibióticos, sob uso de bombinhas de asma e pacientes com histórico de reações alérgicas aos materiais usados na pesquisa.

MATERIAIS UTILIZADOS

Os materiais utilizados foram: swab's, enxaguatórios bucais. Todos os enxaguatórios foram manipulados pela mesma farmácia (Farmö-Santo Antônio de Jesus). Placas de petri com meio de cultura ágar sangue (Newprov-PR).

INTERVENÇÃO, COLETA DE PLACA E ARMAZENAMENTO

Após anamnese e verificação dos critérios de inclusão e exclusão, o participante passou por duas coletas. Na primeira coleta, cada indivíduo enxaguou previamente a boca com água para eliminar quaisquer detritos existentes, e com o auxílio de um swab, o pesquisador coletou no terço cervical da face vestibular dos dentes posteriores superiores, sendo esta coleta denominada de coleta (A). Em seguida, cada participante bochechou por 60 segundos uma das soluções e, imediatamente após, o participante passou pela segunda coleta (B). As coletas A e B foram realizadas seguindo os mesmos critérios, todas realizadas por um único pesquisador, sendo uma do lado direito e outra do lado esquerdo da arcada dentária, respectivamente.

Imediatamente após a coleta, foi realizada a semeadura em estria simples (zig-zag) sobre a superfície de placas de petri com meio ágar sangue. Toda semeadura foi realizada por um único pesquisador treinado. As placas foram incubadas a 37 °C e a contagem significativa das unidades formadoras de colônias (UFC) ocorreu 24 horas após a semeadura. O método de contagem das colônias foi adaptado segundo o modelo preconizado por Andrade, Angerami e Padovani⁽¹⁶⁾. A leitura das placas referentes às coletas A (antes) e B (após) do mesmo participante, foram realizadas pelo mesmo pesquisador para evitar viés de contagem. Como crescimento significativo, compreendeu-se que eram de 25 a 250 UFC/placa. Para não penalizar demasiadamente, os resultados foram categorizados em 4 (quatro) classes: 1: <24 UFC; 2: 25 – 137 UFC; 3: 138 – 250 UFC e 4: >251 UFC.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A amostra foi calculada no programa WinPepi versão 11.18 com os seguintes valores estatísticos: α a 5%, β em 20% e potência em 80%. A mostra calculada seria de 25 indivíduos por grupo, obtida por meio de uma seleção probabilística aleatória estratificada. No entanto, por conta do período

da pandemia da COVID-19, houve perda do material adquirido para a pesquisa e foi necessário o reajuste intencional dos participantes na pesquisa, ficando a amostra não probabilística intencional composta por 55 pessoas. Após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão, a amostra final resultou em 51 participantes adultos (18 – 42 anos de idade), distribuída aleatoriamente em 3 (três) grupos de 17 pessoas. O critério de aleatoriedade dos grupos foi a ordem de chegada, sendo distribuídos sequencialmente uma pessoa para cada grupo.

Foi realizado o teste de normalidade Shapiro-Wilk⁽¹⁷⁾ para qualquer tamanho de amostra e devido ao valor de $p > 0,05$, a hipótese nula não foi rejeitada, demonstrando que os dados da variável se originam de uma distribuição normal. Devido ao pequeno tamanho da amostra por grupo, foram utilizados testes não paramétricos para dados pareados.

Para analisar os dados categóricos ordinais em 2 (dois) grupos dependentes (pareados) foi utilizado o teste de Wilcoxon, no intuito de verificar por meio de teste de hipótese o efeito de cada tratamento antes e após o uso da solução. Para a verificação da diferença entre os três tratamentos, utilizou-se o teste de Kruskal Wallis. Com o teste de Mann Whitney se verificou a influência do sexo dos participantes sobre a quantidade de bactérias na boca antes e após todos os tratamentos juntos. Os dados foram tabulados e as análises realizadas nos programas SPSS® versão 20 (2011) e Bioestat® 5.0⁽¹⁷⁾.

RESULTADOS

Na análise de cada tratamento independente antes e após o uso das respectivas soluções, obteve-se os seguintes resultados: Placebo ($p=0,317$), Cranberry 0,6% ($p= 0,219$) e Clorexidina 0,12% ($p=0,773$). Como nenhum valor de p foi menor do que o nível de significância 0,05, não se rejeita a hipótese nula (H_0) de que os tratamentos, antes e depois, não apresentam diferenças. Na verificação da diferença entre os tratamentos, obteve-se o valor de $p=0,984$, alcançando dois graus de liberdade. Por este resultado, não se rejeitou a hipótese nula de que não houve diferença entre os três tratamentos.

Além disso, verificou-se a influência do sexo dos participantes sobre a quantidade de bactérias na boca antes e após os tratamentos, para isto os valores encontrados foram: antes do tratamento ($p=0,358$) e após o tratamento ($p=0,924$). Compreende-se, portanto, que o sexo dos participantes não influenciou a quantidade de bactérias na boca nem antes e nem após os tratamentos.

DISCUSSÃO

Os antissépticos bucais são muito utilizados, tanto como agentes terapêuticos quanto como profiláticos, tendo ação significativa no controle químico do biofilme bacteriano bucal^(3,6). O princípio ativo que se destaca em meio aos antissépticos empregados na odontologia com objetivo de inibir o desenvolvimento do biofilme dental é a clorexidina, sendo assim, optou-se por utilizar a clorexidina a 0,12% neste estudo, sob a forma de enxaguante bucal^(3,7,18). O estudo de Khairnar et

al.⁽¹⁹⁾, que comparou o fitoterápico cranberry na concentração de 0,6% e clorexidina 0,12%, sendo utilizados em forma de enxaguatórios duas vezes ao dia, durante um período de 14 dias, obteve um resultado positivo mostrando uma redução média em UFC/ml de 68% e 69% respectivamente, com valor de ($p < 0,001$). Isso demonstra que o cranberry é eficaz quando comparado à clorexidina. Sendo assim, o presente estudo verificou a utilização em dose única da concentração de 0,6% de cranberry por demonstrar propriedades antiadesão bacteriana, com efeitos adversos mínimos, pois vem se mostrando promissor para a saúde bucal⁽¹⁹⁾.

No estudo de Botelho, Silva, Ferreira e Capel⁽²⁰⁾, a clorexidina 0,12% foi comparada ao própolis 70%, 50% e 12% na ação antimicrobiana sob a cepa *S. mutans*. Na contagem apresentou resultados positivos para inibição de *S. mutans* apenas após 48 horas e 72 horas. Os resultados obtidos com 24 horas foram inconclusivos. Nogueira, Correia, Fontana, Bedran e Spolidorio⁽³⁾ compararam a clorexidina 0,12% com água destilada estéril, Listerine e Melaleuca Alternifolia nas concentrações de 0,5% e 2%, sendo utilizados na forma de bochechos, de uso único por 60 segundos. Concluíram que a clorexidina reduziu a contagem dos microrganismos totais presentes na saliva, sendo que, no primeiro minuto após o bochecho, a redução foi em torno de 75% e após 15 min foi de 50%. Em tal caso, o uso único foi medido pela contagem de bactérias presentes na saliva. No presente estudo foi verificado apenas o biofilme dentário presente nas faces vestibulares dos dentes posteriores, antes e após o uso dos enxaguantes.

Bansal, Marwaha e Gupta⁽²¹⁾ observaram em seu estudo que o enxaguatório à base de cranberry, na concentração de 3mg/ml, possui capacidade de diminuir a quantidade de bactérias presentes na cavidade oral através do contato dos polifenóis de cranberry com os tecidos orais, dentes e gengiva. No entanto, essa premissa é vinculada ao tempo de exposição suficiente para ocorrer sua ação, já que o princípio ativo mostra ação cumulativa. O trabalho contou com uma amostra de 40 crianças, sendo ($n=20$) para o grupo experimental que usou enxaguante à base de cranberry de alto peso molecular na concentração de 0,3% e ($n=20$) tratados com placebo, durante 30 dias, usado uma vez ao dia, pela manhã. Ao comparar as amostras de saliva e placas antes e após 30 dias de cada indivíduo, o valor de significância estatística para os testes intragrupos e intergrupos foram ($p \leq 0,05$).

O presente estudo não verificou o fato de a ação do cranberry e da clorexidina serem proporcionalmente eficientes em função do tempo. Os resultados apresentados foram substancialmente impactados pelo uso e leitura únicos e demonstraram que não houve diferença antes e após a intervenção do uso da solução com cranberry, de modo que o resultado não esteve em harmonia com estudos anteriores in-vivo, como o de Khairnar et al.⁽¹⁹⁾ e Bansal, Marwaha e Gupta⁽²¹⁾. Sethi e Govila⁽¹⁴⁾ comparam in-vitro a ação de diferentes concentrações do cranberry, sendo de 1:2, 1:4, 1:40, 1:100 e 1:600 respectivamente, em forma de gel. A concentração mais eficaz na inibição do crescimento das colônias de estreptococos foi a de 1:600. Os autores concluíram que há uma redução do biofilme, já que os estreptococos são de quantidade expressiva no biofilme e sugeriram a utilização do cranberry como meio preventivo na formação do biofilme. Em vista disso, este estudo comprova que, por mais que se tenha um princípio eficaz, como a clorexina, é necessário um tempo de exposição suficiente e que estejam em ideais condições de uso. Sendo assim, a proposta do uso do cranberry é viável e promissora.

No que se refere à quantidade de bactérias orais relacionadas ao sexo dos indivíduos, não houve

diferença neste estudo, concordando com Minty et al.⁽²²⁾, que analisaram o estado de saúde bucal de homens e mulheres. Concluíram, portanto, que não há diferença estatística entre ambos os sexos sobre índice de placa e sugere que os homens possuem microbiota apenas distinta em momentos de jejum e após alimentação, podendo estar relacionado à resposta glicêmica depois da alimentação.

Existem algumas limitações no presente estudo. Primeiramente, a coleta das amostras ocorreu na etapa mais crítica do isolamento devido à pandemia pelo COVID-19, fato que ocasionou perdas de placas ágar sangue resultando em um reajuste intencional no tamanho da amostra que, inicialmente, eram de 75 pessoas. Entretanto, este estudo trouxe dois diferenciais: o uso do enxaguante ter sido em dose única e a avaliação do biofilme dentário presente nas faces vestibulares dos dentes posteriores. Ainda que os resultados não tenham rejeitado a hipótese nula, é relevante informá-los à comunidade científica.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados neste estudo constataram que os bochechos únicos de enxaguante à base de cranberry 0,6% e de clorexidina 0,12%, por um minuto, não se mostraram superior ao grupo placebo. Sugere-se um estudo com amostras maiores e em diferentes condições de análise.

AGRADECIMENTOS

À direção de bem-estar estudantil da FADBA, pela confiança mesmo em tempos pandêmicos. Ao técnico de laboratório, Fábio Luís Meneses de Souza, pelo apoio laboratorial. À professora Júlia dos Santos Vianna Néri, pela revisão dos textos. Ao coordenador do curso de odontologia, Juan René Barrientos Nava, pelo suporte fornecido. Aos alunos que, em tempos de adversidade, confiaram em participar da pesquisa. À professora Sâmia Ramos Souza e Souza, por ter idealizado e sonhado com esse projeto do cranberry. À professora Márcia Otto Barrientos pela orientação, incentivo e contribuição para a concretização da pesquisa. À FADBA pelo apoio e fomento à pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Kuang X, Chen V, Xu X. Novel approaches to the control of oral microbial biofilms. *Biomed Res Int.* 2018;31:6498932. doi: 10.1155/2018/6498932
2. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(12):745-59. doi: 10.1038 /s41579-018-0089-x.
3. Nogueira MNM, Correia MF, Fontana A, Bedran TML, Spolidorio DMP. Avaliação comparativa “in vivo” da eficácia do óleo de melaleuca, Clorexidina e Listerine sobre *Streptococcus mutans* e microrganismos totais na saliva. *Pesqui bras odontopediatria clín integr.* 2013;13(4):343–9. doi: 10.4034/PBOCI.2013. 134.07.
4. Silva MJCN, Paixão FCO, Pereira AFV. Influência do uso de cranberry na saúde sistêmica e bucal. *Rev Pesq Saúde.* 2015;16(1):50-5. Disponível em: <http://www.periodicos eletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/4077>. Acesso em: 20 ago. 2020.

5. Menezes MLFV, Macedo YVG, Ferraz NMP, Matos K F, Pereira RO, Fontes NM, et al. A importância do controle do biofilme dentário: uma revisão da literatura. *Acerv Saúde*. 2020;(55):e3698. doi: 10.25248/reas.e3698.2020
6. Araújo DB, Gonçalves EMB, Martins GB, Lima MJP, Araújo MTB. Saúde bucal: a importância dos enxaguatórios com antissépticos. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2015;14(1):88. doi: 10.9771/cmbio.v14i1.13561
7. Hortense SR, Carvalho ESC, Carvalho FS, Silva RPRS, Bastos JRM, Bastos RS. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na Odontologia. *RO UNICID*. 2017;22(2):178. doi: 10.26843/ro_unicid.v22i2.414.
8. Moreira ACA, Santos TAM, Carneiro MC, Porto MR. Atividade de um enxaguatório bucal com clorexidina a 0,12% sobre a microbiota sacarolítica da saliva. *R Ci méd biol*. 2008;7(3):266–72. Disponível em: <https://docplayer.com.br/9737149-Atividade-de-um-enxaguatorio-bucal-com-clorexidina-a-0-12-sobre-a-microbiota-sacarolitica-da-saliva.html>. Acesso em: 18 mai. 2020.
9. Pegoraro J, Silvestri L, Cara G, Stefenon L, Mozzini CB. Efeitos adversos do gluconato de clorexidina à 0, 12%. *J Oral Invest*. 2015;3(1):33–37. doi: 10.18256/2238-510X/j.oralinvestigations.v3n1p33-37.
10. Sakaue Y, Domon H, Oda M, Takenaka S, Kubo M, Fukuyama Y, Okiji T, Terao Y. Anti-biofilm and bactericidal effects of magnólia bark-derived magnolol and honokiol on *Streptococcus mutans*. *Microbiol Immunol*. 2016;60:10–16. doi: 10.1111/1348-0421.12343
11. Koo H, Nino de Guzman P, Schobel BD, Vacca Smith AV, Bowen WH. Influence of cranberry juice on glucan-mediated processes involved in *Streptococcus mutans* biofilm development. *Caries Res*. 2006;40(1):20-7. doi: 10.1159/000088901.
12. Ferri S, Cláudio ACS, Stertz A, Arisi, L, Augsten LV, Cunha SM, Mottin HM, Sfair LL. Avaliação do consumo de Cranberry frente à prevenção e ao tratamento de infecção do trato urinário (ITU). *Nat on*. 2017;16(1):19-26. Disponível em: <http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/NOL20170701--.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2020.
13. Galvão GR, Bomfin SN. Cranberry: profilaxia nutricional para infecção do trato urinário: Revisão integrativa. *Rev Pesq Saúde*. 2018;19(2):83-7. Disponível em: <http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/9044/6890>. Acesso em: 19 mai. 2020.
14. Sethie R, Govila V. Inhibitory effect of cranberry juice on the colonization of *Streptococci* species: An in vitro study. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(1):46. doi: 10.4103 / 0972-124X.82271
15. Girardot M, Guerineau A, Boudesocque L, Costa D, Bazinet L, Enguehard-Gueiffier C, et al. Promising results of cranberry in the prevention of oral *Candida* biofilms. *Pathog dis*. 2014;70(3):432–9. doi: 10.1111/2049-632X.12168.
16. Andrade DD, Angerami EL, Padovani CR. Condição microbiológica dos leitos hospitalares antes e depois de sua limpeza. *Rev Saúde Públ*. 2000;34:163-69. doi: 10.1590/S0034-89102000000200010
17. Miot HA. Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais. Assessing normality of data in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):88-91. doi:

10.1590/1677-5449.041117.

18. Bruno KF, Alencar A HG, Estrela C, Sousa HA, Pereira AL. Clorexidina: Mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A*. 2007;1(2):35-43. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Fabricio-Zanatta/publication>. Acesso em: 20 abr. 2020.
19. Khairnar M, Karibasappa G, Dodamani A, Vishwakarma P, Naik R, Deshmukh M. Comparative assessment of Cranberry and Chlorhexidine mouthwash on streptococcal colonization among dental students: A randomized parallel clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2015;6(1):35. doi: 10.4103 / 0976-237X.149289.
20. Botelho MPJ, Silva A, Ferreira FDCA, Capel LMM. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de extrato alcoólico de própolis comparado à solução de clorexidina 0,12%. *J Health Scie*. 2017;19(2):95. doi.org/10.17921/2447-8938.2017v19n2p95-97.
21. Bansal K, Marwaha M, Gupta A. Effect of high-molecular-weight component of ZCranberry on plaque and salivary *Streptococcus mutans* counts in children: An in vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2015;33(2):128. doi: 10.4103 / 0970-4388.155125
22. Minty M, Loubières P, Canceill T, Azalbert V, Burcelin R, Tercé F, et al. Gender-associated differences in oral microbiota and salivary biochemical parameters in response to feeding. *J Physiol Biochem* [Internet]. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007 /s13105-020-00757-x>. Acesso em: 9 ago. 2020.