

**Controle de qualidade de uma formulação de enxaguatório bucal à base de
*Libidibia Ferrea L.*****Quality control of a formulation mouthwash based on *Libidibia Ferrea L.***

DOI:10.34117/bjdv6n7-383

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 15/07/2020

Larissa Alves de Lima e Souza

Mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Amazonas

Instituição: Universidade do Norte - UNINORTE

Endereço: Avenida Constantino Nery, 3451 torre 9 ap. 303 - Chapada, Manaus, AM - Brasil

E-mail: larissa@cursosunica.com.br

Keily da Silva Melo

Mestre em Ciências Odontológicas

Instituição: Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Av. Efigênio Sales 2240, Condomínio Mundi, Torre Santorini ap. 124 - Aleixo, Manaus
- AM, Brasil

E-mail: dra.keilymelo28@gmail.com

Letícia da Silva Soares Gomes

Mestranda em Ciências Odontológicas

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Av. Ministro Waldemar Pedrosa, 1539 - Praça 14 de Fevereiro, Manaus - AM, Brasil

E-mail: leticiasoaressz@gmail.com

Tatiane Pereira de Souza

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Campus da UFAM, setor Sul - prédio da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Manaus
- AM, Brasil

E-mail: tpsouza@ufam.edu.br

Maria Fulgência Costa Lima Bandeira

Doutora em Dentística pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Av. Ministro Waldemar Pedrosa, 1539 - Praça 14 de Fevereiro, Manaus - AM, Brasil

E-mail: fulgencia@ufam.edu.br

Carina TodaDoutora em Reabilitação Oral pela Universidade Estadual Paulista/ Faculdade de Odontologia de
Araraquara

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Av. Ministro Waldemar Pedrosa, 1539 - Praça 14 de Fevereiro, Manaus - AM, Brasil

E-mail: carinatoda@yahoo.com.br

Nikeila Chacon de Oliveira Conde

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Amazonas
Endereço: Av. Ministro Waldemar Pedrosa, 1539 - Praça 14 de Fevereiro, Manaus - AM, Brasil
E-mail: nikeilaconde@ufam.edu.br

RESUMO

A difusão da Fitoterapia se faz presente na prática odontológica, com o intuito de prevenir e tratar doenças bucais, tais como cárie e doença periodontal. Dentre as plantas utilizadas, está a *Libidibia ferrea* a qual possui inúmeras propriedades terapêuticas comprovadas. Este estudo avaliou *in vitro* a estabilidade farmacológica de um enxaguatório bucal fitoterápico à base do extrato de *L. ferrea* nos períodos de 0, 30, 60, 90, 120 e 180 dias, em três condições de armazenamento: temperatura ambiente, ar condicionado e geladeira. Os parâmetros testados foram estabilidade, pH, sedimentação, densidade e a presença de contaminantes através da determinação do número total de microrganismos e pesquisa de *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Os resultados foram analisados por estatística descritiva, testes de Tukey e ANOVA. As amostras da geladeira em até 90 dias apresentaram melhor estabilidade, porém, a partir dos 90 dias houve alterações de pH e caracteres organolépticos. O teste de sedimentação foi positivo na amostra analisada de 90, 120 e 180 dias da temperatura ambiente, no ar condicionado de 120 e 180 dias e na amostra de 180 dias da geladeira. No teste de pH, os intervalos de tempo 30-90 dias (<0,001) e 60-90 dias (<0,001) apresentaram diferença estatisticamente significantes, enquanto que os resultados da densidade não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Em todos os períodos e ambientes, pôde-se constatar uma ausência de contaminantes, nas amostras testadas. Conclui-se que o enxaguatório apresentou melhores condições de estabilidade e qualidade sem contaminação em até 90 dias.

Palavras-chave: Fitoterapia, Controle de Qualidade, Jucá.

ABSTRACT

The spread of Phytotherapy is present in dental practice, in order to prevent and treat oral diseases, such as caries and periodontal disease. Among the plants used, *Libidibia ferrea* has numerous proven therapeutic properties. This study evaluated *in vitro* the pharmacological stability of a phytotherapeutic mouthwash based on *L. ferrea* extract in periods of 0, 30, 60, 90, 120 and 180 days, in three storage conditions: room temperature, air conditioning and refrigerator. The tested parameters were stability, pH, sedimentation, density and the presence of contaminants by determining the total number of microorganisms and researching *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. The results were analyzed using descriptive statistics, Tukey's tests and ANOVA. Refrigerator samples within 90 days showed better stability, however, after 90 days there were changes in pH and organoleptic characters. The sedimentation test was positive in the sample analyzed at 90, 120 and 180 days at room temperature, in the air conditioning at 120 and 180 days and in the 180-day sample in the refrigerator. In the pH test, the time intervals 30-90 days (<0.001) and 60-90 days (<0.001) showed a statistically significant difference, while the density results did not show statistically significant differences. In all periods and environments, there was an absence of contaminants in the samples tested. It was concluded that the mouthwash showed better conditions of stability and quality without contamination within 90 days.

Keywords: Phytotherapy, Quality control, Juca.

1 INTRODUÇÃO

O reconhecimento da fitoterapia impulsionou os estudos de extratos de plantas medicinais para o uso terapêutico na odontologia, com ação antibacteriana, anestésica, anti-inflamatória, uso para o controle do biofilme dental, e que possibilitem prevenção e tratamento de diversas afecções bucais (Oliveira et al., 2013; Carvalho et al., 2018). Assim, a *Libidibia ferrea* L. popularmente conhecido como Jucá ou pau-ferro, encontrada em toda a região Norte e Nordeste do Brasil, é amplamente utilizada na medicina popular por apresentar diversas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antimicrobiana, antifúngica já comprovadas cientificamente (Falcão et al., 2019; Conde et al., 2015; Cavalheiro et al., 2009; Pereira et al., 2012).

O perfil fitoquímico do extrato hidroalcolólico de *Libidibia ferrea* L. Apresentou, nos estudos de identificação por Cromatografia, componentes isolados pertencentes ao grupo dos flavonoides, saponinas, esteroides, cumarinas e taninos. Sendo os taninos os principais componentes químicos relacionados as propriedades terapêuticas do Jucá (Pedrosa et al., 2016).

Estudos demonstraram que a *Libidibia ferrea* L. possui atividade antimicrobiana frente a microrganismos presentes na cavidade bucal, e que seu potencial uso como enxaguatório bucal pode favorecer o controle do biofilme dental (Marreiro et al., 2014) uma vez que o controle químico do biofilme é uma das formas de prevenção das principais enfermidades da cavidade bucal, a cárie e doença periodontal (Prasad et al., 2015).

De acordo com as legislações vigentes, para considerar um fitoterápico seguro e eficaz, faz-se necessário a análise de diversos aspectos, tais como a origem da matéria prima vegetal, formulação em teste, e os parâmetros físico-químicos, afim de garantir a qualidade da matéria prima e do produto final (Arruda et al., 2014). Venâncio et al. (2015) realizaram estudos com o enxaguatório de *L. ferrea*, in vitro, e verificaram sua estabilidade farmacológica em até 60 dias, apresentando condições de conservação, assim como ausência de contaminantes.

Neste sentido, o objetivo deste estudo foi avaliar in vitro, a estabilidade farmacológica de um enxaguatório bucal fitoterápico à base do extrato de *L. ferrea*, em relação as suas características físico-químicas e contaminação total por patógenos específicos por um período superior aos 60 dias.

2 MATERIAIS E METÓDOS

O presente estudo é uma continuação do estudo de Venâncio et al. (2015), em que foram avaliadas as propriedades físico-químicas do extrato e do enxaguatório a base de *Libidibia ferrea* (228.022-INPA) em três tempos: 0, 30 e 60 dias.

A formulação do enxaguatório preparado obedeceu às etapas referentes a metodologia do artigo supracitado, em relação a obtenção da matéria prima, Concentração inibitória mínima (CIM), preparação do extrato e formulação, exceto pelo uso de flavorizante de chocolate na formulação proposta.

O extrato da vagem de *L. ferrea* preparado trata-se de extrato hidroalcolico e foi preparado em 500 mL de água destilada e 500 mL de álcool 96%, e 7,5 g da vagem de *L. ferrea*, em decocção por um período de 15 minutos em isolamento térmico e sob refluxo e levado ao aparelho *Spray Dryer* (MSD 1.0, Labmaq, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil) a fim de obter o extrato seco por secagem com spray (*Spray dry*) na concentração de 7,5% (m/v), sendo reduzido a pó e mantendo a estabilidade.

2.1 CARACTERIZAÇÃO DA FORMULAÇÃO

Neste estudo, foram realizados testes para caracterização da formulação do enxaguatório dentre eles: teste do pH, teste de sedimentação, teste de densidade, organolépticos, além de controle microbiológico. Foram realizados nos períodos experimentais (0, 30 e 60, 90, 120 e 180 dias) em três condições diferentes, temperatura ambiente ($30 \pm 2^\circ \text{C}$), ar refrigerado ($18 \pm 2^\circ \text{C}$) e geladeira ($5 \pm 2^\circ \text{C}$) (Farmacopéia Brasileira, 2010).

O pH foi aferido através de peagâmetro (TEC 2, TECNAL, Piracicaba, SP, Brasil), onde foi medida a diferença de potencial entre dois eletrodos de pH previamente calibrados com padrões adequados (pH 7,0 e 4,0), imersões na substância teste.

A sedimentação, foi aferida utilizando-se a centrífuga (5804R, EPPENDORF, Hamburg, Alemanha) em 3000 rpm durante 5 minutos, na temperatura ambiente, para observação a olho nu, de uma possível separação das fases da solução. A aferição da densidade deu-se através das densidades definidas em picnômetro seco já calibrado, picnômetro com água e picnômetro com o enxaguatório.

A avaliação dos caracteres organolépticos foi baseada na alteração de cor, odor, brilho e consistência. A cor e o brilho foram analisados à luz do dia. A consistência foi avaliada através do toque, observando presença ou ausência de grânulos. O odor da emulsão determinou-se primeiramente, a intensidade do odor: nenhum; fraco; distinto ou forte e, a seguir, a sensação causada pelo odor: aromático; frutoso; mofado; rançoso ou amadeirado.

Os testes foram feitos em triplicada e o resultado foi obtido mediante a média das leituras.

2.2 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA PARA A PESQUISA DE CONTAMINANTES

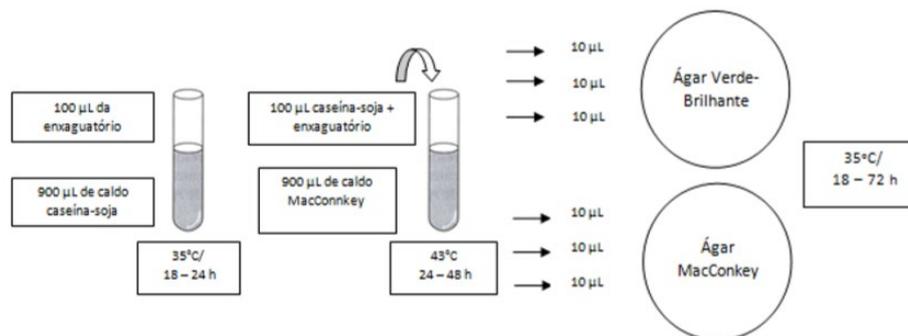
O controle microbiológico do extrato e do enxaguatório de jucá consistiu na determinação do número total de microrganismos e pesquisa de *Salmonella sp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, conforme preconizados na Farmacopéia Brasileira (2010), para análise microbiológica de produtos não-estéreis.

Foram preparadas na proporção 1:10, onde se utilizou 100 µL do enxaguatório e 900 µL de água peptonada (Acumedia®, Estados Unidos), em seguida foram diluídas e homogeneizadas nas proporções 1:100 1:1000 e 1:10000. Após a homogeneização, foram pipetados 10 µL de cada amostra e semeadas, em triplicata, em placas de Petri contendo meios de cultura ágar Caseína-soja (Acumedia®, Estados Unidos) para bactérias e ágar Sabouraud-dextrose (Difco®, França) para leveduras, separadamente. As placas foram incubadas a 35°C por 24 e 48 horas para determinação de bactérias e a 25°C durante 5 a 7 dias para determinação de fungos filamentosos. Após este período, caso houvesse colônias suspeitas, seria determinado o número de unidades formadoras de colônia (UFC/mL).

2.3 PESQUISA DE *SALMONELLA SP.* E *ESCHERICHIA COLI*

Para a pesquisa de *Salmonella sp.* e *Escherichia coli* foi realizado o protocolo experimental descrito na Figura 1.

Figura 1 - Esquema para a pesquisa de *Salmonella sp.* e *Escherichia coli*, respectivamente.



FONTE: VENÂNCIO et al., 2015.

Caso houvessem colônias suspeitas, as mesmas seriam semeadas em tubo contendo ágar tríplice açúcar-ferro (TSI) e incubadas a 35°C por 24h. Após este período, caso houvessem colônias suspeitas, seria determinado o número de UFC/mL.

2.4 PESQUISA DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* E *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Foram transferidos, assepticamente, 100 µL do enxaguatório de *L. ferrea* para 900 µL de caldo soja caseína (Acumedia®, Estados Unidos) Em seguida, foi homogeneizado e incubado a 35°C durante 18-24 horas. Após esse período, uma alíquota de 10 µL da subcultura foi semeada, em triplicata, em ágar Cetrimida (Acumedia®, Estados Unidos) incubada a 35°C durante 18-72 horas para pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* e 10 µL da subcultura foi semeada em Ágar sal manitol para pesquisa de *Staphylococcus aureus*. Após este período, caso houvesse colônias suspeitas, seria determinado o número de UFC/mL.

Os resultados obtidos através da avaliação de contaminantes, estabilidade e sedimentação foram tabulados e descritos pela estatística descritiva. Na avaliação do pH e densidade, os dados foram apresentados por meio de tabelas e gráficos, onde se calculou a média e o desvio-padrão (DP) para os dados quantitativos que apresentaram distribuição normal por meio do teste de Análise de Variância (ANOVA) adotando o nível de significância fixado de 5% (ANOVA) (ARANGO, 2001; VIEIRA, 2004).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca por meios alternativos, que sejam viáveis economicamente e apresentem efetividade, impulsionaram pesquisas de métodos complementares, como a Fitoterapia. A saúde bucal, assim como várias outras áreas da saúde, é constantemente beneficiada com os sucessivos estudos que avaliam as atividades medicinais de plantas frente a microrganismos causadores de doenças como a cárie e a doença periodontal.

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA nº 26/2014, um fitoterápico é definido como o produto obtido de matéria-prima vegetal, exceto substâncias isoladas, e que possui finalidade profilática, curativa ou paliativa, podendo ser considerado fitoterápico simples quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal ou planta medicinal. (BRASIL, 2014).

Pesquisas científicas tem sido incentivadas pela Organização Mundial da Saúde, para estudar esse tipo de alternativa terapêutica por seu fácil acesso e baixo custo, no entanto, a incorporação da fitoterapia em procedimentos clínicos de rotina na odontologia ainda compreende um desafio a ser vencido (REIS et al., 2014). Além disso, segundo a ANVISA (Brasil, 2013), todo medicamento deve ser submetido a testes de estabilidade de formulação, a partir de normas estabelecidas que regulamentam os requisitos mínimos de qualidade para medicamentos fitoterápicos, drogas vegetais, produtos tradicionais fitoterápicos, insumos e produtos para a saúde, padronizando os

testes de controle de qualidade das plantas medicinais e seus derivados, a verificação de características físico-químicas, biológicas e microbiológica de um produto na validade estipulada, com o objetivo de garantir a manipulação, produção e uso adequados de produtos no padrão de qualidade exigido.

Objetivando avaliar, *in vitro*, a estabilidade farmacológica de um enxaguatório a base de *Libidibia ferrea* nos períodos amostrais de 0, 30 e 60 dias, Venâncio et al. (2015) propuseram um estudo e concluíram que o enxaguatório apresentou condições de estabilidade, assim como ausência de contaminantes. Desta forma, o presente estudo teve a finalidade de avaliar a estabilidade farmacológica do mesma formulação supracitada, porém em três condições de armazenamento (Temperatura ambiente, ar condicionado e geladeira) e em seis intervalos de tempo (0, 30, 60, 90, 120 e 180 dias).

A partir da análise das características organolépticas do presente estudo, pode-se inferir que os resultados referentes mantiveram-se estáveis até o período de 90 dias, no entanto, modificações foram observadas a partir de 120 dias, assumindo um odor rançoso forte e ausência de brilho. Venâncio et al. (2015) e Marreiro et al. (2014) realizaram estudo com o mesmo enxaguatório e a avaliação das características organolépticas indicou que não ocorreram modificações de cor, odor, brilho ou consistência do enxaguatório de *L. ferrea* nos tempos testados (0, 30 e 60 dias), com coloração do enxaguatório marrom escuro, odor agradável e o aspecto homogêneo, o que corrobora com o presente estudo, visto que as modificações nas características organolépticas passaram a ocorrer a partir de 120 dias de armazenamento, caracterizando o envelhecimento propriamente dito da solução.

Segundo Isaac et al. (2008), a homogeneidade e coloração de um produto fitocosmético é de grande importância comercialmente, uma vez que pode influenciar a compra, por parte do consumidor, que não se sente atraído pela aparência do produto.

Na análise de sedimentação, foi observada separação de fase a partir do tempo 90 dias na amostra armazenada na temperatura ambiente; no tempo de 120 dias ocorreu separação nas amostras do ar condicionado e temperatura ambiente; e no tempo 180 dias ocorreu sedimentação de todas as três amostras. Venâncio et al. (2015) e Marreiro et al. (2014) não observaram sedimentação nos três períodos testados (0, 30 e 60 dias), corroborando com os resultados obtidos, visto que a modificação ocorreu a partir do intervalo de 90 dias.

Isaac et al. (2008) afirmam que a estabilidade não é assegurada pela ausência da separação de fases, portanto, a presença de sedimentação da solução à base de *L. ferrea* com o decorrer do

tempo, remete à necessidade de homogeneização do enxaguatório bucal previamente ao uso, através de agitação.

O valor inicial do pH do enxaguatório de L. ferrea foi de aproximadamente 6,7. Ao analisar os valores obtidos no teste do pH, pode-se observar uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) ao comparar todos os períodos experimentais com o tempo zero. Ao comparar períodos amostrais subsequentes, pode-se observar diferença estatisticamente significativa apenas na comparação dos tempos 60-90 ($p < 0,001$).

Quando analisados os tempos experimentais em relação ao local de armazenamento, observou-se que nos tempos 30, 60 e 180 dias, não houve diferença estatisticamente significativa entre temperatura ambiente e ar condicionado, porém, as mesmas diferiram da amostra armazenada na geladeira. Enquanto que as amostras de 90 e 120 dias diferiram estatisticamente entre si em todos os ambientes de armazenamento. Ao comparar períodos amostrais subsequentes em relação aos ambientes, não se pôde constatar diferença entre os três ambientes quando comparados os tempos 30-60 dias e 90-120 dias. Na comparação dos tempos 60-90 dias, houve diferença entre os três ambientes enquanto que a comparação dos tempos 120-180 dias houve uma equivalência entre os valores do ar condicionado e da geladeira diferindo da temperatura ambiente.

Nos estudos de Venâncio et al. (2015) e Marreiro et al. (2014) pôde-se observar uma diferença estatisticamente significativa apenas quando comparado a leitura inicial e a de 60 dias, mostrando estabilidade nas demais comparações, o que não corrobora com o presente estudo, visto que diferenças estatisticamente significativas foram encontradas nas seguintes comparações realizadas: 30-0; 60-0; 90-0; 120-0; 180-0; 60-90. Venâncio et al. (2015) e Marreiro et al. (2014) não realizaram comparações em relação a ambientes de armazenamento.

Quanto aos resultados obtidos em relação à densidade, pode-se constatar que não houve diferença estatisticamente significativa quando comparado os tempos amostrais e os ambientes de armazenamento, o que não apoia os estudos de Marreiro (2014), visto que foi observada variação dos valores de densidade, decrescendo nos períodos experimentais, havendo diferença estatística nos períodos de 0 a 60 dias e permanecendo sem diferença estatística de densidade nos períodos referentes a 0 e 30 dias e 30 a 60 dias, sugerindo que estas variações podem ter ocorrido devido à perda de água ou mesmo pela volatilidade do enxaguatório, como descrito por Isaac et al. (2008). Venâncio et al. (2015), verificaram que a variação da densidade mostrou-se aceitável nos períodos experimentais (0, 30 e 60 dias), havendo diferença estatística ao longo do tempo, quando realizado o teste de Tukey, porém sem interferir na característica final da formulação.

O teste de avaliação de contaminantes foi negativo para todos os microrganismos pesquisados em todos os intervalos. Tais resultados corroboram com Venâncio et al. (2015) e Marreiro et al. (2014), visto que não houve indicação da presença de microrganismos em nenhum dos estudos. Portanto, em ambos os estudos, respeitou-se o padronizado pela ANVISA.

Isaac et al. (2008) confirma a importância do estudo da estabilidade ao afirmar que este contribui para orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento; fornecer subsídios para aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e fornecer informações para sua confirmação; auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos.

Além disso, nota-se a função importante da atuação do profissional farmacêutico no âmbito magistral, através de suas técnicas e conhecimentos para o desenvolvimento de produtos com qualidade, eficácia e segurança comprovadas.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados, concluiu-se que o enxaguatório de Libidia ferrea apresentou condições favoráveis de estabilidade quando avaliadas as variáveis do pH, densidade, sedimentação e características organolépticas até o período experimental de 90 dias, a partir desse tempo, ocorreram modificações, principalmente no pH e nas características organolépticas. Em relação às condições de armazenamento, a geladeira apresentou a melhor estabilidade físico-química quando comparada aos outros ambientes testados. Em todos os períodos e ambientes, pôde-se constatar uma ausência de contaminantes, tanto do extrato como do enxaguatório bucal.

REFERÊNCIAS

- ARANGO, H. G. Bioestatística Teórica e Computacional. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.
- ARRUDA A.O, GALVÃO M.A.M, RANDAU K.P, SOARES L.A.L. Avaliação de parâmetro de qualidade físico-químicos do fruto e casca de *Libidibia ferrea* Martius (jucá).2014.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, 13 de Maio de 2014, 34 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v. 2. Brasília: ANVISA, 2010, 546 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 13, de 14 de março de 2013. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos. Diário Oficial da União. Brasília, 14 março 2013, 6p.
- CARVALHO, A. C. B. et al. The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *J. Ethnopharmacol.*, v. 212, p. 29-35, Feb. 2018.
- CAVALHEIRO, M. G. et al. Atividades biológicas e enzimáticas do extrato aquoso de sementes de *Caesalpinia ferrea* Mart., Leguminosae. *Rev Bras Farmacogn* 2009. 19 (2B): 586-91.
- CONDE, N. C. O. et al. In vitro antimicrobial activity of plants of the Amazon on oral biofilm micro-organisms. *Rev Odonto Cienc*, v. 30, n. 41, p. 79-183, 2015.
- FALCÃO, T. R. et al. Crude extract from *Libidibia ferrea* (Mart. ex. Tul.) L.P. Queiroz leaves decreased intra articular inflammation induced by zymosan in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 19, n. 47, p. 1-10, 2019.
- ISAAC, V.L.B et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl*, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.
- MARREIRO, R. O. et al. Evaluation of the stability and antimicrobial activity of an ethanolic extract of *Libidibia ferrea*. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, v. 6, p. 9–13, 2014.
- OLIVEIRA, G.P. et al. Antimicrobial activity in vitro of extracts of the stem bark and fruit of *Libidibia ferrea* L. against microorganisms of the oral cavity. *Revista Fitos*, v. 8, n. 2, p. 73-160, 2013.
- PEDROSA, T. B. et al. Anti-wrinkle and anti-whitening effects of jucá (*Libidibia ferrea* Mart.) extracts. *Archives of Dermatological Research*. v. 308, p. 643-654, 2016.

PEREIRA, L.P. et al. Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: Potential antiinflammatory usage. *J Ethnopharm* 2012. 139: 642-48.

PRASAD, K.; JOHN, S.; DEEPIKA, V.; DWIJENDRA, KS.; REDDY, BR.; CHINCHOLI, S. Anti-plaque efficacy of herbal and 0.2% chlorhexidinegluconato mouthwash: a comparative study. *J. International Oral Health*, v.7, n.8, p.98-102, 2015.

REIS, L. B. M. et al. Conhecimentos, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a fitoterapia em odontologia. *Rev. odontol. UNESP, Araraquara*, v. 43, n. 5, p. 319-325, 2014.

SOUZA, K.M.T. et al. Controle de qualidade de fotoprotetores produzidos em farmacias magistrais da cidade de Maringá/PR. *Braz. J. of Develop.*, v. 6, n. 5, p. 25766-25779, 2020.

VENÂNCIO, G. N. et al. Herbal mouthwash based on *Libidibia ferrea*: microbiological control, sensory characteristics, sedimentation, pH and density. *Rev Odontol UNESP*, v. 22, n. 2, p. 118-124, 2015.

VIEIRA S. *Bioestatística, Tópicos Avançados*. 2a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.