

# EFEITOS TERAPÊUTICOS DO USO DE PRODUTOS DERIVADOS DA ROMÃ (*Punica granatum*) COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS PERIODONTAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Therapeutic effects of the use of pomegranate products (*Punica granatum*) as adjuvant in the treatment of periodontal diseases: a review of the literature

Luiza Estevam Carli<sup>1</sup>, Julya Ribeiro Campos<sup>2</sup>, Luís Otávio de Miranda Cota<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna do curso de Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>2</sup> Aluna do Mestrado em Periodontia, Universidade Federal de Minas Gerais.

<sup>3</sup> Professor Adjunto de Periodontia, Universidade Federal de Minas Gerais.

Recebimento: 10/04/18 - Correção: 08/05/18 - Aceite: 01/06/18

## RESUMO

A romã (*Punica granatum*) possui uma vasta história médica conhecida por sua ação antibacteriana, antioxidante e anti-inflamatória. A presente revisão teve como objetivo verificar os potenciais efeitos terapêuticos do uso de produtos derivados da *P. granatum* como coadjuvante no tratamento das doenças periodontais. Descritores em inglês e português dos termos: "romã", "doença periodontal", "gingivite", "periodontite" e "*punica granatum*", foram utilizados para consulta nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. Para avaliação dos efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos e clínicos da romã foram incluídos trabalhos clínicos e pré-clínicos, sem restrições de data. Os diferentes estudos selecionados avaliaram *P. granatum* em diferentes formulações, incluindo bochechos, géis, infusão, dentifrícios, e chips biodegradáveis. Os resultados demonstraram que os componentes fitoquímicos de *P. granatum*, como polifenóis flavonoides, punicalaginas, ácido puníco e antocinas apresentam propriedades relevantes pró-saúde periodontal, que incluem efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, hemostáticos e imunoregulatórios. Estudos *in vivo* utilizando diferentes formulações da romã em participantes acometidos por gingivite ou periodontite apresentaram reduções nos índices de placa, sangramento gengival e profundidade de sondagem em graus variados. Conclui-se que *P. granatum* pode ser uma promissora alternativa à terapia antimicrobiana padrão, para auxílio do controle mecânico de placa, com melhora dos sinais clínicos das doenças periodontais. Contudo, mais estudos clínicos ainda são necessários.

**UNITERMOS:** doença periodontal; gingivite; periodontite; *punica granatum*; romã. R Periodontia 2018; 28: 32-42.

## INTRODUÇÃO

A placa bacteriana é um dos principais fatores etiológicos de patologias bucais como as doenças periodontais e a cárie dentária (Newman, 2016). Considerando a importância da desorganização do biofilme bacteriano para o controle dessas doenças e as dificuldades de manter os indivíduos motivados para realizar uma adequada higienização bucal, métodos químicos podem ser associados aos métodos mecânicos para um controle mais efetivo do biofilme (Castro, 2011).

Dentre os agentes antimicrobianos, as soluções a

base de clorexidina têm sido utilizadas na odontologia há anos como padrão-ouro no controle químico do biofilme bacteriano (Zanatta & Rosing, 2007) e são comumente prescritas como auxiliares no tratamento de doenças periodontais (Hortense *et al.*, 2010). Entretanto, seus efeitos colaterais decorrentes de um uso prolongado podem ser tornar obstáculos para a sua utilização (Stoeken, 2007).

Atualmente, com a maior preocupação em relação à resistência bacteriana causada por antimicrobianos nos tratamentos convencionais, o uso de fitoquímicos naturais podem ser uma boa alternativa ao uso de agentes sintéticos (Abdollahzadeh *et al.*, 2012).

Nesse cenário, a *Punica granatum*, tem despertado grande interesse. Pertencente à família Punicaceae, *P. granatum* é uma espécie conhecida no Brasil como romã (Jurenka, 2008) e possui uma vasta história etno-médica, representando um reservatório fitoquímico de grande valor medicinal. É conhecida pela sua potente ação antibacteriana, antiviral, antioxidante, anti-inflamatória, de propriedades probióticas (Prasad&Kunnaiah, 2014).

Os efeitos clínicos da *P. granatum* observados em lesões mucosas, como estomatites aftosas, abscessos e faringites (Werkman *et al.*, 2008), somados à sua atividade antimicrobiana e anti-inflamatória, despertaram interesse sobre seus efeitos nos tecidos periodontais. Assim, nas últimas décadas, diversos trabalhos foram realizados para avaliar os mecanismos de ação e os efeitos da romã na gengivite e periodontite (Sastravaha *et al.*, 2003; Salgado, 2006; Ahuja *et al.*, 2011; Bhadhade, 2011; Monteiro & Lima, 2013). Os efeitos antimicrobianos da *P. granatum* (Pereira, 2006; Schreiner, 2009) e os efeitos anti-inflamatórios (Jurenka, 2008; Arun, 2012) foram investigados e mostraram resultados promissores. Porém, ainda não se tem um consenso sobre a aplicabilidade dos derivados da *P. granatum*. Portanto, mais estudos sobre os potenciais efeitos da romã no controle e tratamento das doenças periodontais tornam-se importantes.

Diante disso, o presente estudo teve o objetivo de, através de uma revisão de literatura, verificar os potenciais efeitos terapêuticos do uso de produtos derivados da *P. granatum* como coadjuvante no tratamento das doenças periodontais.

## METODOLOGIA

Descritores em inglês e português dos termos: “romã”, “doença periodontal”, “gengivite”, “periodontite” e “*punica granatum*”, foram utilizados para consulta nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. Para avaliação dos efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos e clínicos da romã foram incluídos trabalhos clínicos e pré-clínicos, sem restrições de data, por se tratar de um assunto relativamente novo sem muitas pesquisas relacionadas.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Punica granatum*: Fitoquímicos e Componentes Funcionais

Dentre os componentes presentes na romã, alguns deles exercem atividades benéficas para a saúde bucal, especialmente em relação ao desenvolvimento de gengivite. São eles: punicalaginas (uma família de tanino encontrado na romã), ácido elágico e, em especial, os polifenóis flavonoides

(Seeram *et al.*, 2005). Além desses, Arun & Singh (2012) citam ainda o ácido punílico como um componente importante.

Os polifenóis flavonoides possuem efeito antioxidante direto, que permite a eliminação de radicais livres (Seeram *et al.*, 2005). Segundo Chidambara *et al.* (2002), estes componentes também têm efeito antioxidante indireto porque induzem a produção de enzimas antioxidantes endógenas. Além disso, possuem ação anti-inflamatória (Aggarwal & Shishodia, 2004) e alguma capacidade de evitar a aderência bacteriana por sua atividade antiglicosiltransferase (Vasconcelos *et al.*, 2006). O ácido elágico apresenta propriedades antioxidantes e antiateroscleróticas (Seeram *et al.*, 2005). Badria&Zidan (2004) atribuíram ações antibacterianas *in vitro* a flavonoides presentes na romã. O ácido punílico, derivado das sementes, demonstrou ser um ótimo composto com efeito anti-inflamatório capaz de suprimir a produção de prostaglandinas (Arun & Singh, 2012).

O extrato da fruta foi considerado de amplo espectro de ação antibacteriana, sendo que sua capacidade de inibição de espécies bacterianas tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas foi atribuída aos taninos (Nimri *et al.*, 1999). Dentre eles, a punicalagina é o composto responsável pela alta atividade antioxidante da romã (Cerdá *et al.*, 2003).

### Mecanismos de ação

As propriedades farmacológicas da *P. granatum* têm sido descritas na literatura, resultando na sua indicação para usos diversos, como imunomodulação, controle da arteriosclerose e de infecções bacteriana, fúngica, parasitária e doença periodontal (Longtin, 2003).

Estudos *in vivo* mostraram que *P. granatum* auxilia na cicatrização de lesões através da indução de migração fibroblástica, formação de colágeno e angiogênese (Nema *et al.*, 2013; Yan *et al.*, 2013). Mix *et al.* (2001) demonstraram o efeito inibitório da fruta na produção de citocinas pró-inflamatórias. Foi demonstrado que a romã é capaz de inibir a via de proteíno-quinases ativadas por mitógenos p38 (MAPK-p38) e o fator nuclear de transcrição B (NF- $\kappa$ B). De acordo com Hayden & Ghosh (2004), a ativação de MAPK-p38 e NF- $\kappa$ B está associada ao aumento da expressão gênica de mediadores críticos da inflamação, como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Proteína Quimiotática de Monócitos-1 (MCP1), indução de síntese de Óxido Nítrico (NO) e Ciclooxygenase 2 (COX-2).

Os polifenóis flavonoides, fitoquímicos presentes na romã, possuem efeitos antioxidantes, que permitem a eliminação de radicais livres. As antocianinas atuam como um dos mais importantes antioxidantes naturais (Seeram *et al.*, 2005), induzem a produção de enzimas antioxidantes

endógenas (Chidambara *et al.*, 2002) e possuem ação anti-inflamatória (Aggarwal&Shishodia, 2004). Os taninos, como as punicalaginas, possuem ação antimicrobiana (Kakiuchi *et al.*, 1986; Vasconcelos *et al.*, 2006). O ácido púnicico é capaz de suprimir a produção de prostaglandinas (Arun& Singh, 2012).

Nas doenças periodontais, as citocinas catabólicas e mediadores inflamatórios tais como prostaglandina E2 (PGE2), IL-1 $\beta$ , Interleucina-6 (IL-6), TNF- $\alpha$ , Fosfatase alcalina óssea (FAO), estimuladas pelo lipopolissacarídeo bacteriano, induzem a liberação de enzimas derivadas dos tecidos, as metaloproteinases de matriz (MMPs), que causam a destruição da matriz extracelular e do osso (Lins *et al.*, 2007). Sendo assim, o uso da romã, ao inibir as vias de produção de citocinas e mediadores inflamatórios, poderia auxiliar na diminuição dos efeitos adversos sobre o tecido periodontal.

### Efeitos Anti-inflamatórios

Os polifenóis flavonoides, com efeitos antioxidantes diretos (Seeram *et al.*, 2005) e indiretos (Chidambara *et al.*, 2002), contribuem para a diminuição do estresse oxidativo, que é prejudicial e um potencializador do desenvolvimento da gengivite (Battino *et al.*, 1999).

A romã tem um amplo efeito inibitório sobre a expressão de MMPs e a destruição de tecidos induzida pela IL-1 $\beta$  (Jurenka, 2008). Seu efeito anti-inflamatório também parece estar relacionado com a sua ação imunoregulatória em macrófagos e linfócitos T e B (Ross, 2001). Schubert *et al.*

(1999), em um estudo experimental utilizando ovelhas, demonstraram que o suco fermentado da fruta atua na inibição da produção de ciclooxigenases e lipoxigenases pela presença de flavonoides.

Monteiro & Lima (2013) avaliaram as atividades anti-inflamatória e antirreabsortiva óssea da *P. granatum* combinada ou não com irradiação de laser de baixa intensidade (ILBI) na periodontite induzida por ligadura em ratos. Os autores concluíram que a *P. granatum* combinada ou não com ILBI reduziu a infiltração leucocitária, o número de neutrófilos e a perda óssea alveolar, à custa da inibição da ativação de osteoclastos, sem causar alterações sistêmicas importantes.

Sastravaha *et al.* (2005) realizaram um estudo com 15 indivíduos que passaram por terapia periodontal padrão completa, mas que ainda apresentavam bolsas residuais de 5-8 mm nas quais foram implantados chips biodegradáveis impregnados com *Centella asiatica* e *P. granatum*. Os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem (PS), nível de inserção (NI), sangramento gengival (SG) e índice de placa (IP) foram medidos no primeiro momento e após três e seis meses. Também foram avaliados os marcadores inflamatórios IL-1 $\beta$  e IL-6. Foi encontrada melhora significativa em todos os parâmetros clínicos e diminuições significativas nos níveis de IL-1 $\beta$  e IL-6.

Os achados dos principais estudos sobre os efeitos anti-inflamatórios encontram-se resumidos no Quadro 1.

QUADRO 1 – PRINCIPAIS EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA *P. GRANATUM*.

### EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS

Estudo	Tipo do estudo e amostra	Formulação/ administração	Resultados
Schubert <i>et al.</i> (1999)	Animal (ovelhas)	Suco fermentado da fruta	Inibição da produção de ciclooxigenases e lipoxigenases pela presença de flavonoides
Sastravaha <i>et al.</i> (2005)	<i>in vivo</i> n = 15 indivíduos que tiveram Terapia periodontal padrão completa, mas que ainda apresentavam bolsas residuais de 5-8 mm	Combinação de <i>C. asiatica</i> e <i>P. granatum</i>	Redução de IL-1 $\beta$ e IL-6.
Monteiro & Lima (2013)	Animal (roedores) n=76 dividido em 6 grupos	Gavagem	PnG combinada ou não com ILBI reduziu a infiltração leucocitária e o número de neutrófilos além de reduzir a perda óssea alveolar, devido à inibição da ativação de osteoclastos.

### Efeitos antimicrobianos

Kakiuchi *et al.* (1986) e Pereira (2006) demonstraram a ação antimicrobiana específica da *P. granatum* sobre as bactérias do biofilme dental pela perturbação da síntese de poliglicanos. No extrato de flores da romãzeira, Li *et al.* (2005) observaram que a diminuição da proliferação de cepas de *Streptococcus* poderia ser resultado da inibição de fatores de virulência relacionados a adesão, e que essa propriedade ocorre também nas folhas. A romãzeira na natureza também utiliza desses mecanismos contra patógenos vegetais.

Além de sua ação antimicrobiana, a *P. granatum* teve sua ação antifúngica demonstrada por Vasconcelos (2003), que utilizou um gel com o extrato da fruta incorporado e verificou sua capacidade antifúngica na infecção por cândida associada à estomatite pelo uso de dentadura. Vasconcelos (2006) avaliou a concentração inibitória mínima de aderência (CIMA) de três linhagens de estreptococos, *S. mutans* isolado clinicamente e de cepas de *Candida albicans*, separadamente ou associadas, frente a um gel fitoterápico obtido da romã e ao agente antifúngico miconazol. Os autores concluíram que o gel da fruta apresentou maior eficácia sobre associações de três e quatro microrganismos do que o gel de miconazol. Portanto, foi sugerido que este agente fitoterápico pode ser uma opção no controle da aderência dos microrganismos testados na cavidade bucal.

Ao utilizar o extrato hidroalcoólico da romã *in vitro*, Pereira (1998) obteve a inibição de cepas de *S. mitis*, *S. mutans*, *S. sanguis*. Pereira (2005) realizou um estudo com crianças, empregando dentifício a base de extrato hidroalcoólico do pericarpo da romã. Foi observado que todas as linhagens estudadas (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. sanguis*, *S. sobrinus* e *Lactobacillus casei*) foram sensíveis ao extrato da fruta. Em seguida, Pereira (2006) comparou a ação da *P. granatum* e a da Clorexidina *in vitro* e foi demonstrado que o extrato da fruta teve resultados melhores que a clorexidina em relação às CIMAs, exceto para o *S. mutans*. Além disso, os resultados mostram a potencialidade da *P. granatum* na inibição do crescimento bacteriano e síntese de glucano representada pela aderência ao vidro.

Um enxaguante bucal com extrato hidroalcoólico de romã foi avaliado por Menezes (2006) em 60 jovens que utilizavam aparelhos ortodônticos, e comparado a clorexidina 0,12% e água destilada. Os resultados indicaram que o enxaguante com romã foi muito eficaz contra microrganismos do biofilme. Resultados semelhantes foram observados com a clorexidina, utilizada como padrão e controle positivo, e uma redução mínima foi observada com água destilada, utilizada como controle negativo.

Argenta *et al.* (2012) testaram um dentifício com extrato

de *P. granatum* à 3% e demonstraram eficiência após 8 dias de uso com diminuição significativa do índice de placa. Entretanto, não foi observada redução significativa do número de *S. mutans*.

Alguns estudos foram específicos para analisar a ação da romã sobre patógenos periodontais. Silva *et al.* (2008) utilizaram tinturas da *P. granatum in vitro* e verificaram eficácia na inibição de *P. melaninogenica* e *A. actinomycetemcomitans*, porém os halos de inibição foram menores comparados aos causados pela clorexidina usada como controle positivo. Bhadhade (2011) utilizou o extrato da fruta para avaliar a inibição das cepas dos periodontopatógenos *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia* utilizando diferentes concentrações *in vitro*. Os resultados demonstraram uma diferença significativa entre a lavagem com clorexidina e placebo e a lavagem com romã e placebo, não havendo diferença significativa entre a clorexidina e o romã em relação ao IP. O extrato de romã mostrou inibição das três cepas de periodontopatógenos em várias concentrações e não apresentou efeitos adversos.

Salgado *et al.* (2006) demonstraram uma melhora no índice de placa visível após 21 dias de uso de um gel à base do extrato hidroalcoólico a 10%. Entretanto, não houve eficiência na prevenção de formação de biofilme subgingival e gengivite. O estudo de Sahgalet. *al.* (2015), utilizando gel de romã obtido de um extrato alcoólico das sementes secas da fruta, mostrou redução de periodontopatógenos mais significativa quando comparado a um gel de babosa (*Aloe barbadense*) e de clorexidina 0,12%.

Os achados dos principais estudos sobre os efeitos antimicrobianos encontram-se resumidos no Quadro 2.

### Efeitos Clínicos

Sastravaha *et al.* (2003) investigaram o efeito de chips biodegradáveis impregnados com *Centella asiatica* e *P. granatum* em 20 pacientes com doença periodontal e profundidades de sondagem de 5-8 mm. Foi realizado raspagem e alisamento radicular e colocação de chips com o medicamento e chips placebo. Os parâmetros clínicos PS, NI, SG e IP foram medidos no primeiro momento e após três e seis meses. Todos os sítios tratados demonstraram uma tendência para diminuição da placa e melhorias significativas foram registradas na PS e NI nos sítios teste em três meses em comparação com o placebo. Além disso, os sítios teste apresentaram melhor porcentagem de sangramento à sondagem pós terapia.

Pereira (2005) em seu estudo em humanos utilizou a *P. granatum* através de um dentifício a base de extrato hidroalcoólico do pericarpo da fruta e obteve como resultado

QUADRO 2 - PRINCIPAIS EFEITOS ANTIMICROBIANOS DA *P. GRANATUM*.

EFEITOS ANTIMICROBIANOS			
Estudo	Tipo de estudo/ amostra	Formulação/ Administração	Resultados
Pereira <i>et al.</i> (1998)	<i>in vitro</i>	Extrato hidroalcoólico da romã	Inibição de cepas de microrganismos: <i>S. mitis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. sanguis</i>
Vasconcelos <i>et al.</i> (2003)	<i>in vivo</i> n= 30 indivíduos com estomatite pelo uso de dentadura	Gel com extrato de PnG incorporado	Capacidade antifúngica na infecção por <i>Candida</i> associada à estomatite pelo uso de dentadura.
Li Y. <i>et al.</i> (2005)	<i>in vivo / in vitro</i>	Extrato de flores da romãzeira	Redução da proliferação de cepas de <i>Streptococcus</i> poderia ser resultado da inibição de fatores de virulência relacionados a adesão
Pereira (2005)	<i>in vivo</i> n= 30 crianças	Dentifrício a base de extrato hidroalcoólico do pericarpo da romã.	Todas as linhagens estudadas: <i>S. mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. sobrinus</i> e <i>Lactobacillus casei</i> foram sensíveis ao extrato hidroalcoólico de PnG.
Pereira (2006)	<i>in vitro</i>	Extrato da casca do fruto da romã	Ação antimicrobiana específica de <i>P. granatum</i> sobre as bactérias do biofilme dental pela perturbação da síntese de poliglicanos
Pereira (2006)	<i>in vitro</i>	Extrato da PnG comparado a clorexidina	O extrato da <i>P. granatum</i> mostrou resultados melhores que a clorexidina para CIMAs, exceto para o <i>S. mutans</i> . Os resultados mostram a potencialidade da <i>P. granatum</i> na inibição do crescimento bacteriano e síntese de glucano representada pela aderência ao vidro
Menezes (2006)	<i>in vivo</i> n = 60 saudáveis utilizando aparelho ortodôntico fixo	Enxaguante bucal com extrato hidroalcoólico de romã	O enxaguante com <i>P. granatum</i> foi muito eficaz contra microrganismos da placa dentária. Resultados semelhantes foram observados com clorexidina, utilizado como padrão e controle positivo. No grupo água destilada, utilizada como controle negativo, houve pouca inibição.
Vasconcelos <i>et al.</i> (2006)	<i>in vitro</i>	Gel com extrato de PnG incorporado	Efeito inibitório da aderência de <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Streptococcus sanguis</i> , <i>Streptococcus mitis</i> e <i>Candida albicans</i> ao vidro



QUADRO 2 - PRINCIPAIS EFEITOS ANTIMICROBIANOS DA *P. GRANATUM*. - (CONT.)

EFEITOS ANTIMICROBIANOS			
Silva <i>et al.</i> (2008)	<i>in vitro</i>	Tinturas de PnG	Eficiência das tinturas de sálvia e romã sobre as espécies periodontopatogênicas, <i>Prevotellamelaninogenica</i> e <i>Actinobacillusactinomycetemcomitans</i> , porém com halos de inibição menor que os observados para clorexidina.
Di Silvestro (2009)	<i>in vivo</i> n = 32 adultos jovens de ambos os sexos	PomElla® enxaguante bucal com extrato aquoso da romã.	Foram encontradas alterações salivares relevantes para a saúde bucal como: a) proteína total reduzida, que pode correlacionar com leituras de bactérias formadoras de placa b) aumento das atividades da enzima antioxidante ceruloplasmina, que poderia dar melhor proteção contra stress oxidativobucal; c) redução das atividades de aspartato aminotransferase.
Scheiner <i>et al.</i> (2009)	<i>in vitro</i> (ligaduras ortodônticas)	Chá da infusão de folhas da romã	Ação antimicrobiana frente aos microrganismos da saliva e redução destes a aderência a ligaduras ortodônticas superior ao controle negativo, porém inferior comparada à clorexidina.
Bhadhade (2011)	<i>in vitro</i>	Extrato de romã	Inibição das cepas de periodontopatógenos: <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> e <i>P. intermedia</i> em todas as concentrações.
Argenta <i>et al.</i> (2012)	<i>in vitro/in vivo</i> n = 30 indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 25 anos	Dentifrício com o extrato de PnG 3%	O dentifrício mostrou eficiência após 8 dias de uso e diminuiu significativamente o índice de biofilme, porém, não apresentou redução do número de <i>S. mutans</i> .
El-Sherbini & Shoukry (2012)	<i>in vitro</i>	Extratos etanólicos obtidos a partir cascas secas da fruta em diferentes concentrações	Efeitos significativos sobre a motilidade e morte dos microrganismos em comparação ao Metronidazol
Sahgal <i>et al.</i> (2015)	<i>in vivo</i> n = 40 indivíduos com periodontite crônica	Géis de romã (obtido de um extrato alcoólico das sementes secas da fruta) e de babosa ( <i>Aloe barbadense</i> )	A avaliação microbiológica mostrou redução de periodontopatógenos nos grupos em utilização da romã, babosa e clorexidina 0,12%, porém, mais significativa no grupo em uso do gel de romã.

uma redução do número de *S. mutans* (53,84%) e redução significativa do ISG. Ahuja *et al.* (2011), em seu estudo *in vivo*, utilizaram um enxaguante bucal à base de *P. granatum* e outro à base de clorexidina 0,2% e obtiveram redução significativa do SG em ambos. Entretanto, a ação antigengivite e a redução do SG foram mais significativas com o uso da *P. granatum*, provavelmente devido ao efeito hemostático da

romã.

Diferentemente dos resultados citados acima, Salgado (2006) utilizou um gel à base do extrato hidroalcoólico da casca da fruta a 10% e não encontrou diferenças significativas no SG.

Somu *et al.* (2012) estudaram um gel obtido a partir do suco da fruta misturado a carboximetilcelulose como

coadjuvante da remoção mecânica do biofilme e obtiveram como resultado um excelente efeito antigengivite, com reduções significativas dos IP. Sahgal *et al.* (2015) utilizaram géis de romã, obtidos de um extrato alcoólico das sementes

secas da fruta e de babosa (*Aloe barbadense*) e também observaram redução significativa dos IG e IP.

Os achados dos principais estudos sobre os efeitos clínicos encontram-se resumidos no Quadro 3.

QUADRO 3- EFEITOS CLÍNICOS PERIODONTAIS DA *P. GRANATUM*.

EFEITOS CLÍNICOS NO PERIODONTO			
Estudo	Tipo do estudo e amostra	Formulação/administração	Resultados
Sastravaha <i>et al.</i> (2003)	<i>in vivo</i> n = 20 indivíduos com doença periodontal e profundidades de sondagem de 5-8 mm	Combinação de extratos herbais de <i>Centella asiática</i> e <i>P. granatum</i> sob a forma de chips biodegradáveis para aplicação subgingival	Melhorias significativas de PS e NCI nos locais de teste, comparados ao placebo.
Sastravaha <i>et al.</i> (2005)	<i>in vivo</i> n = 15 indivíduos que tiveram Terapia periodontal padrão completa, mas que ainda apresentavam bolsas de 5-8 mm	Combinação de <i>C. asiatica</i> e <i>P. granatum</i>	Melhoras significativas dos sinais clínicos da periodontite com diminuição na profundidade de sondagem
Pereira (2005)	<i>in vivo</i> n = 13 crianças com idade entre 10 e 12 anos	Dentifício a base de extrato hidroalcoólico do pericarpo da romã	Redução significativa do ISG
Salgado <i>et al.</i> (2006)	<i>in vivo</i> n = 25 estudantes de Odontologia	Gel à base do extrato hidroalcoólico da casca da fruta na concentração de 10%	Melhora no IPV após 21 dias de uso, porém, não foi eficiente na prevenção de formação de placa bacteriana subgingival e gengivite.
Ahuja <i>et al.</i> (2011)	<i>in vivo</i> n = 20 indivíduos com gengivite crônica generalizada	Bochechos de um enxaguante bucal a base de <i>P. granatum</i> e Clorexidina 0,2%	Ambos os grupos obtiveram redução significativa dos IGs, mas que a ação antigengivite e a redução dos ISGs foram mais relevantes em <i>P. granatum</i> .
Somu <i>et al.</i> (2012)	<i>in vivo</i> n = 40 indivíduos com gengivite crônica generalizada	Gel obtido a partir do suco da fruta misturado a carboximetilcelulose	Excelente efeito antigengivite com reduções significativas dos IP
Sahgal <i>et al.</i> (2015)	<i>in vivo</i> n = 40 indivíduos com periodontite crônica	Géis de romã (obtido de um extrato alcoólico das sementes secas da fruta) e de babosa ( <i>Aloe barbadense</i> )	IG e IP reduziram significativamente.

IG = índice gengival, IP = índice de placa, ISG = índice de sangramento gengival, IPV = índice de placa visível, NCI = nível clínico de inserção, PS = profundidade de sondagem.

### Toxicidade e efeitos adversos

Romã e seus constituintes foram consumidos durante séculos sem efeitos adversos (Jurenka, 2008). Constituintes da romã nas concentrações utilizadas na medicina popular não indicaram efeitos tóxicos em animais (Prakash & Prakash, 2011) e nem efeitos adversos na função renal ou hepática após a administração de até 1420 mg/dia de comprimidos de extrato da fruta (Viladomiu *et al.*, 2013). Também não foi encontrada nenhuma alteração nos exames clínicos e hematológicos em camundongos utilizando o extrato etanólico do pericarpo da *P. granatum* (Patel *et al.*, 2008). No entanto, a romã inibiu as enzimas P450 em roedores, resultando em alterações farmacocinéticas das drogas Tolbutamida, Carbamazepina e Pentobarbital, não sendo recomendada a administração conjunta com estas drogas (Hidaka *et al.*, 2005; Nagata *et al.*, 2007).

### DISCUSSÃO

A utilização de diferentes partes da planta para as formulações de extratos utilizados nos géis, bochechos e dentifrícios pode alterar os resultados dos estudos dada a diferença de composição e concentração dos seus componentes (Lorenzi & Matos, 2008). De acordo com as análises fitoquímicas feitas por Lima (2006), alcaloides e taninos são encontrados tanto nas folhas quanto na casca, porém apresentam menores concentrações nas folhas. Já os flavonoides, apresentam-se apenas na casca. Segundo Vasconcelos (2006), os flavonoides são conferidos principalmente ao pericarpo e estão relacionados com a capacidade de evitar a aderência bacteriana por sua atividade antiglicosiltransferase.

O estudo realizado por Schreiner (2009) foi o único trabalho selecionado que utilizou a infusão das folhas de *P. granatum* para o controle de aderência de bactérias *in vitro*, obtendo efeitos positivos na inibição da aderência de microrganismos da saliva à ligaduras ortodônticas, porém, significativamente menores que os efeitos observados para clorexidina.

A atividade pró-saúde periodontal da romã incluiu a inibição da síntese de glucano, interferência na aderência de microrganismos aos tecidos (Kakiuchi, 1986; Pereira 2005; Li *et al.*, 2005; Vasconcelos, 2006), inibição de enzimas chaves na produção de diversos mediadores inflamatórios (Aggarwal & Shishodia, 2004; Jurenka, 2008; Arun, 2012), ação bactericida (Pereira, 2005), ação imunoregulatória (Ross, 2001; Longtin, 2003), hemostática (Ahuja *et al.*, 2011) e antioxidante (Cerdá *et al.*, 2003; Rahimi, 2012).

Em testes *in vivo* houve reduções no IP (Salgado, 2006;

Argenta *et al.*, 2012), SG (Sastravaha *et al.*, 2003; Ahuja *et al.*, 2011), PS (Sastravaha *et al.*, 2003), perda óssea (Monteiro & Lima, 2013) e melhora na síntese de colágeno e proteínas (Nema *et al.*, 2013; Yan *et al.*, 2013). Alguns resultados foram ainda mais otimistas revelando efeitos pré-clínicos (Vasconcelos *et al.*, 2003; Menezes, 2006; Argenta *et al.*, 2012; El-Sherbini & Shoukri, 2012) e clínicos (Pereira, 2005; Ahuja *et al.*, 2011; Sahgal, 2015) comparáveis aos antimicrobianos de controle positivo: clorexidina, metronidazol e miconazol. Entretanto, para alguns autores, os resultados encontrados no uso da terapia antimicrobiana padrão foram consideravelmente superiores aos encontrados no uso da *P. granatum* (Silva *et al.*, 2008; Schreiner, 2009; Ahuja *et al.*, 2011; Rosas-Piñon, 2012).

A alocação aleatória dos participantes nos grupos dos ensaios clínicos e a utilização de mascaramento são importantes métodos de confiabilidade de estudos envolvendo humanos. Dentre os estudos clínicos revisados, apenas dois atenderam concomitantemente esses requisitos: Somu *et al.* (2012) e Salgado (2006). No entanto, seus resultados foram divergentes. Enquanto Somu *et al.* (2012) demonstraram a eficiência do gel usado juntamente à limpeza mecânica no controle da placa e gengivite, Salgado (2006) não conseguiu relacionar a melhora de sinais clínicos da gengivite à utilização da planta.

Somente Sahgal *et al.* (2015), Sastravaha *et al.* (2005) e Bhadhade (2011) demonstraram o efeito da romã sobre parâmetros clínicos em indivíduos com periodontite. Sastravaha *et al.* (2005) revelaram que o uso de chips biodegradáveis de *P. granatum* e *C. asiatica* associado à terapia de suporte padrão foi capaz de melhorar significativamente os NIC, IG, ISG quando comparada ao grupo controle em indivíduos com bolsas periodontais de 5-8mm, sem utilização de antimicrobianos. Entretanto, não houve uma modalidade de tratamento utilizando a terapia antimicrobiana padrão para controle positivo nem a randomização dos voluntários do estudo. A terapia conjunta das duas espécies também não deixa evidente o quanto os efeitos clínicos obtidos estão relacionados à *P. granatum*.

O efeito antimicrobiano da *P. granatum* sobre bactérias do biofilme foi relatada por vários autores, mas somente Bhadhade (2011) e Sahgal (2015) avaliaram os efeitos da romã sobre periodontopatógenos: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia*. Ambos os autores demonstraram a sensibilidade das três espécies bacterianas às terapias distintas de romã. Sahgal (2015) especulou que a interação do gel com a saliva pode ser necessária para sua ação antimicrobiana.

A romã se mostra uma promissora alternativa à terapia antimicrobiana padrão para auxílio do controle mecânico de placa, com melhora dos sinais clínicos. Contudo, mais



estudos clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos randomizados são úteis para relacionar a *P. granatum* à melhora de parâmetros clínicos periodontais. São sugeridos estudos clínicos de Fase II com maiores amostras.

## CONCLUSÃO

A presente revisão demonstrou que os componentes fitoquímicos da *P. granatum* apresentam propriedades relevantes pró-saúde periodontal. Foram encontrados efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, hemostáticos e imunoregulatórios. O uso de produtos derivados da *P. granatum* mostrou reduções da reabsorção óssea em estudos pré-clínicos com animais e apresentou *in vivo* reduções variadas nos IP, SG e PS em participantes acometidos por gengivites e periodontites. No entanto, mais estudos sobre o assunto ainda são necessários.

## ABSTRACT

The pomegranate (*Punica granatum*) has a vast medical history known by its antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory action. The present review aimed at verifying the potential therapeutic effects of products derived from *P. granatum* as adjuvant in the treatment of periodontal

diseases. English and Portuguese descriptors of the terms "pomegranate", "periodontal disease", "gingivitis", "periodontitis" and "*Punica granatum*" were used for search in Pubmed, Lilacs and Scielo databases. To assess the anti-inflammatory, antimicrobial and clinical effects of pomegranate, clinical and preclinical were included, with no date restrictions. The different studies evaluated *P. granatum* in different formulations, including mouthwash, gels, infusion, dentifrices, and biodegradable chips. Results showed that the phytochemical components of *P. granatum*, such as polyphenolic flavonoids, punicalagins, punicalic acid and anthocyanins, demonstrated relevant periodontal pro-health properties, including anti-inflammatory, antioxidant, hemostatic and immunoregulatory effects. *In vivo* studies, using different pomegranate formulations in individuals affected by gingivitis or periodontitis, showed reductions in plaque index, gingival bleeding and probing depth in different levels. It was concluded that *P. granatum* could be a promising alternative to the standard antimicrobial therapy in order to aid the mechanical control of plaque, with improvement of clinical signs of periodontal diseases. However, more clinical studies are still necessary.

**UNITERMS:** gingivitis; periodontal disease; periodontitis; pomegranate; *Punica granatum*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Abdollahzadeh SH, Mashouf RY, Mortazavi H, Moghaddam MH, Roozbahani N, Vahedi M. Antibacterial and Antifungal activities of *Punica granatum* Peel extracts against Oral Pathogens. J Dent Tehran 2011; 8(1): 1-6.
- 2- Aggarwal BB & Shishodia S. Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning. Ann NY Acad. Sci. Houston, 2004; 1030: 434-441.
- 3- Ahuja S, Dodwad V, Kukreja BJ, Menra P, Kukreja P. A comparative evaluation of efficacy of *Punica granatum* and chlorhexidine on plaque and gingivitis. Journal of Investigations in Dentistry 2011; 3: 29-32.
- 4- Argenta JA, Pasqual M, Pereira CV, Dias DR, Barbosa RA, Pereira LJ. Efeito do extrato de romã (*Punica granatum*) sobre bactérias cariogênicas: estudo *in vitro* e *in vivo*. Arq Odontol. 2012; 48: 218-226.
- 5- Arun N, Singh DP. *Punica granatum*: A review on pharmacological and therapeutic properties. JPSR, Uttar Pradesh 2012; 3: 1240-1245.
- 6- Badria FA, Zidan OA. Natural products for dental caries prevention. J. Med. Food 2004; 7: 381-384.
- 7- Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species. Crit Rev Oral Biol Med 1999; 10: 458-476.
- 8- Bhadhade SJ, Acharya AB, Rodrigues SV, Thakur SL. The antiplaque efficacy of pomegranate mouthrinse. Quintessence Int 2011; 42: 29-36.
- 9- Castro SL. *In vivo* study efficacy of antiseptics on microaerobic microorganisms of the oral cavity. Rev Dent 2011; 1: 1-9.
- 10- Cerdá B, Llorach R, Cerón JJ, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Evaluation of the bioavailability and metabolism in the rat of punicalagin, an antioxidant polyphenol from pomegranate juice. Eur J Nutr 2003; 42: 18-28.
- 11- Chidambara MKN, Jayaprakasha GK, Singh RP. Studies on antioxidant activity of pomegranate (*Punica granatum*) peel extract using *in vivo* models. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2002; 20: 4791-4795.
- 12- Di Silvestro RA, Di Silvestro DJ, Di Silvestro DJ. Pomegranate Extract Mouth Rinsing Effects on Saliva Measures Relevant to Gingivitis Risk. Phytother Res 2009; 23: 1123-1127.
- 13- El-Sherbini GT, Shoukry NM. *In vitro* effect of pomegranate peel extract

- on Trichomonastenax. Life Sci J 2012; 9: 791-797.
- 14- Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. Genes Dev 2004; 18: 2195-2224.
- 15- Hidaka M, Okumura M, Fujita K, Ogikubo T, Yamasaki K, Iwakiri T *et al.* Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. Drug Metab Dispos 2005; 33: 644-648.
- 16- Hortense SR. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na odontologia. Rev. de Odont. Univ. SP, 2010; 22: 178-184.
- 17- Jurenka JS. Therapeutic applications of Pomegranate (*Punica granatum* L.) A review. Altern Med Rev 2008; 13: 128-144.
- 18- Kakiuchi N, Hattori M, Nishizawa M, Yamagishi T, Okuda T, Namba T. Studies on dental caries prevention by traditional medicines. VIII. Inhibitory effect of various tannins on glucan synthesis by glucosyltransferase from *Streptococcus mutans*. Chem Pharm Bull 1986; 34: 720-725.
- 19- Li Y, Wen S, Kota BP, Peng G, Li GQ, Yamahara J *et al.* *Punica granatum* flower extract, a potent alpha-glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. J. Ethnopharmacol 2005; 99: 239-244.
- 20- Lima L. Fitoterápicos e usos de plantas medicinais. Jornal da UNESP, ano XVI, n. 166, 2006.
- 21- Lins RDA, Pequeno MT, Melo JPLC, Ferreira RCQ, Silveira EJD, Dantas EM. Atividade ósteo-reabsortiva na doença periodontal: o papel das citocinas e prostaglandinas. Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac 2007; 7:29-36.
- 22- Longtin R. The pomegranate: nature's power fruit? J. Natl Cancer Inst 2003; 95: 346-348
- 23- Lorenzi H, Matos FJA. Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas, 2 ed., p.350-351. São Paulo, 2008
- 24- Menezes SM, Cordeiro LN, Viana GS. *Punica granatum* (pomegranate) extract is active against dental plaque. J Herb Pharmacother 2006; 6: 79-92.
- 25- Mix KS, Mengshol JA, Benbow U, Vicenti MP, Sporn MB, Brinckerhoff CE. A synthetic triterpenoid selectively inhibits the induction of matrix metalloproteinases 1 and 13 by inflammatory cytokines. Arthritis & Rheum 2001; 44: 1096-1104.
- 26- Monteiro LKB, Lima V. Efeitos anti-inflamatórios e antirreabsorvivo ósseos da *Punica granatum* L. combinada ou não com laser de baixa intensidade na perda óssea induzida por ligadura em ratos. 2013. 60 f. Dissertação para a obtenção de título de Mestrado em Odontologia - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2013.
- 27- Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, Kawano Y, Yamasaki K, Okumura M *et al.* Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. Drug Metab Dispos 2007; 35: 302-305.
- 28- Nema N, Arjariya S, Bairagi SM, Jha M, Kharya M. *In vivo* topical wound healing activity of *Punica granatum* peel extracts on rats. AJPCT 2013; 1: 195-200.
- 29- Newman MG, Takei H, Perry R, Carranza FA. Carranza Periodontia Clínica. 12ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016. ISBN 9788535281699.
- 30- Nimri LF, Meqdam MM, Alkofahi A. Antibacterial activity of Jordanian medicinal plants. J Pharmaceutical Biology 1999; 37: 196-201.
- 31- Patel C, Dadhaniya P, Hingorani L, Soni MG. Safety assessment of pomegranate fruit extract: acute and subchronic toxicity studies. Food and Chem Toxicol 2008; 46: 2728-2735.
- 32- Pereira JV. Atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da *Punica granatum* Linn. sobre microrganismos formadores de placa bacteriana. 1998. 92p. Dissertação de Mestrado, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba. 1998.
- 33- Pereira JV, Pereira MSV, Higino JS, Sampaio FC, Alves PM, Araújo CRF. Estudos com o extrato da *Punica granatum* Linn. (romã): efeito antimicrobiano *in vitro* e avaliação clínica de um dentífrico sobre microrganismos do biofilme dental. Rev Odonto Cienc 2005; 20: 263-269.
- 34- Prakash CVS, Prakash I. Bioactive Chemical Constituents from Pomegranate (*Punica granatum*) Juice, Seed and Peel- A Review. Int J Res Chem Environ 2011; 1: 1-18.
- 35- Prasad D, Kunnaiah R. *Punica granatum*: A review on its potential role in treating periodontal disease. J Indian Soc Periodontol 2014; 18: 428-432.
- 36- Pereira JV, Pereira MSV, Sampaio FC, Sampaio MCC, Alves PM, Araújo CRF *et al.* *In vitro* antibacterial and antiadherence effect of *Punica granatum* Linn extract upon dental biofilm microorganisms. Rev Bras Farmacol 2006; 16: 88-93.
- 37- Rodrigues RM, Gonçalves C, Souto R, Feres-Filho EJ, Uzeda M, Colombo AP. Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. J Clin Periodontol 2004; 31: 420-427.
- 38- Rosas-Piñón Y, Mejía AM, Díaz-Ruiz G, Aguilar MI, Sánchez-Nieto S, Rivero-Cruz JF. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplano region of Mexico for the treatment of oral cavity infections. J Ethnopharmacol 2012; 141: 860-865.
- 39- Ross R, Selvasubramanian S, Jayasundar S. Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits - a preliminary study. J. Ethnopharmacol 2001; 78: 85-87.
- 40- Sahgal A, Chaturvedi SS, Bagde H, Agrawal P, Suruna R, Limaye M. Randomized Control Trial to Evaluate Efficacy of Anti-bacterial and Anti-inflammatory Effect of Aloe vera, Pomegranate and Chlorhexidine Gel against Periodontopathogens. J Int Oral Health 2015; 7: 33-36.
- 41- Salgado ADY, Maia JL, Pereira SLS, Lemos TLG, Mota OML. Antiplaque and antigingivitis effects of a gel containing *Punica granatum* Linn extract: a double-blind clinical study in humans. J Appl Oral Sci 2006; 14: 162-166.

- 42- Sastravaha G, Yotnuengnit P, Booncong P, Sangtherapitikul P. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts. A preliminary study. *J IntAcadPeriodontol* 2003; 5: 106-115.
- 43- Sastravaha G, Gassmann G, Shangtherapitikul P, Grimm WD. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts in supportive periodontal therapy. *J IntAcadPeriodontol*. 2005; 7: 70-9.
- 44- Schubert SY, Lanski EP, Neeman I. Antioxidant and eicosanoid anzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol* 1999; 66: 11-17.
- 45- Schreiner R, Retzlaff G, Siqueira MFR, Rezende EC, Simão LC, Kozłowski-Júnior VA. EB. Uso do chá de *Punica granatum*(romã) no controle de aderência de bactérias orais em ligaduras ortodônticas. *Robrac* 2009; 18: 56-61.
- 46- Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG *et al.* *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J NutrBiochem* 2005; 16: 360-367.
- 47- Silva NB, Carneiro TFO, Costa AC, Leite TB, Santiago BM, Valença AMG. Avaliação da Atividade Antibacteriana de Fitoterápicos sobre alguns Periodontopatógenos. *Rev ICO* 2008; 6.
- 48- Socransky SS, Haffage AD, Cugini MA, Smith C, Kent Júnior RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J ClinPeriodontol* 1998; 25: 134-144.
- 49- Somu CA, Ravindra S, Ajith S, Ahamed MG. Efficacy of a herbaextract gel in the treatment of gingivitis: A clinical study. *J AyurvedalntegrMed* 2012; 3: 85- 90.
- 50- Stoeken JE, Paraskevas S, Van Der Weijden GA. The long-term effect of a mouthrinse containing essential oils on dental plaque and gingivitis: a systematic review. *J Periodontol* 2007; 78: 1218-1228.
- 51- Taufner CF, Ferrão EB, Ribeiro LF. Uso de plantas medicinais como alternativa fitoterápica nas unidades de saúde pública de Santa Teresa e Marilândia, ES. *Natureza online* 2006; 4: 30-39.
- 52- Vasconcelos LC, Sampaio MC, Sampaio FC, Higino JS. Use of *Punica granatum* as an antifungal agent against candidosis associated with denture stomatitis. *Mycoses* 2003; 46: 5-6: 192-196.
- 53- Vasconcelos LC, Sampaio MC, Sampaio FC, Pereira MS, Higino JS, Peixoto MH. Minimum inhibitory concentration of adherence of *Punica granatum* Linn (pomegranate) gel against *S. mutans*, *S. mitis* and *C. albicans*. *BrazDent J* 2006; 17: 223-227.
- 54- Viladomomiu M, Hontecillas R, Lu P, Bassaganya-Riera J. Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evid Based Complement AlternatMed* 2013; 2013.
- 55- Werkman C, Granato DC, Kerbauy WD, Sampaio FC, Brandão AAH, Rode SM. Aplicações terapêuticas da *Punica granatum* L. (romã). *Rev Bras Pl Med* 2008; 10: 104-111.
- 56- Yan H, Peng KJ, Wang KL, Gu ZY, Lu YQ, Zhao J, *et al.* Effect of pomegranate peel polyphenol gel on cutaneous wound healing in alloxan- induced diabetic rats. *Chin Med J* 2013; 126:1700-1706.
- 57- Zanatta FB, Rosing CK. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A* 2007; 1: 35-43.

Endereço para correspondência:

Luís Otávio de Miranda Cota  
Departamento de Clínica, Patologia e Cirurgia Odontológicas  
Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais  
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha  
CEP: 31270-901 – Belo Horizonte – MG