*Punica granatum* L. (romã) e atividade antimicrobiana contra o biofilme dental: Uma revisão bibliográfica

Elizeu Pereira Dos Santos¹; Fernanda Sodré Rodrigues¹; Islene Cristina Rabelo De Sousa Santos¹; Keylla Cristhianne de Sá Silva¹; Wellyson da Cunha Araújo Firmo3; Gizelli Santos Lourenço Coutinho4; Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro3,5\*.

1 Graduados do curso de Farmácia da Faculdade Pitágoras, Av. Daniel De La Touche, 23 - Olho D'água, São Luis - MA.

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade CEUMA, Rua Josué Montello, 1 - Renascença II, São Luís – MA.

3 Docente do curso de Farmácia da Faculdade Pitágoras, Av. Daniel De La Touche, 23 - Olho D'água, São Luis - MA.

4 Coordenadora do curso de Farmácia da Faculdade Pitágoras, Av. Daniel De La Touche, 23 - Olho D'água, São Luis - MA.

5 Discente do Programa de Pós-graduação da Rede BIONORTE, Rua Josué Montello, 1 - Renascença II, São Luís – MA.

**\* Autor Correspondente:**

Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro

aruanajm@hotmail.com

RESUMO

A fitoterapia apresenta inúmeras possibilidades de tratamento, e tem se mostrado muito eficiente e um importante aliado para a medicina, onde sua utilização na área da saúde é crescente, como é o caso da área odontológica, onde podemos citar em específico a *Punica granatun* L. (romã). Assim, a finalidade desse trabalho é mostrar através de pesquisas bibliográficas a relevância do uso da espécie *P. granatum* na área odontológica enfatizando seu potencial de eficácia como agente antimicrobiano sobre os microrganismos do biofilme dental. Para isso, foi discutido sobre a importância da fitoterapia e da *P. granatum* na saúde bucal, além da sua aceitabilidade frente à realidade brasileira, fazendo algumas considerações sobre o biofilme dental e também sobre a ação antimicrobiana da espécie.Além disso, comparou-se a clorexidina com a romã, uma caracterização fitoquímica da romã a partir de artigos científicos e por último, avaliado a eficácia e ação da *P. granatum* na saúde bucal em comparação com o gluconato de clorexidina. Com a pesquisa foi possível concluir que a ação farmacológica da espécie na odontologia é possível pela presença de seus importantes fitoconstituintes que agem combatendo o biofilme bacteriano.

**Unitermos:** Fitoterapia; Biofilme; Saúde Bucal; Romã; Antimicrobiano.

# 1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais para tratamento terapêutico tem sua origem desde os tempos remotos (BRASIL, 2006). Em reflexo a isso a OMS diz que, 85% da população utilizam plantas medicinais com a finalidade terapêutica (OLIVEIRA et al., 2006). No Brasil este tema tem seguido as recomendações da OMS visto que, a ANVISA aprovou e publicou através da RDC 84/16 o MEMENTO FITOTERÁPICO DA FARMACOPEIA BRASILEIRA com a orientação da prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos a partir de evidências científicas, objetivando ajudar o profissional da saúde, pois tal documento trata-se de um compêndio que traz todas as informações necessárias para o profissional realizar a prescrição de fitoterápicos com segurança (BRASIL, 2016).

Nesse cenário, fatores econômicos e sociais vêm colaborando com o desenvolvimento de práticas de saúde que envolve o uso de plantas medicinais empregadas na medicina popular, devido às expectativas de cura e prevenção de doenças (WERKMAN et al., 2008). Sendo assim, é importante que essas práticas sejam pautadas em conhecimentos científicos e não somente no saber popular dessas plantas medicinais. Paralelo a isso se faz necessário que os profissionais de saúde, inclusive os dentistas, aprofundem seu conhecimento em Fitoterapia para que haja aceitabilidade e inserção apropriada desses produtos na assistência à saúde (REIS et al., 2014), pois estudos revelam que o pouco conhecimento sobre o assunto reflete na pouca utilização da prescrição de fitoterápicos por parte destes profissionais (LIMA JUNIOR, 2006).

As pesquisas com plantas medicinais dão origem a medicamentos com menores custos e em menor tempo, tornando-os mais acessíveis a população e com menor preço (OLIVEIRA et al., 2006).

Neste contexto entendemos como fitoterápico o produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser 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 (BRASIL, 2014).

A Fitoterapia tem se mostrado muito importante na promoção da saúde, tanto paliativo como curativo, visto que a Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde como um estado de completo bem-estar físico mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade fazendo-nos concluir que para atingir este completo bem-estar é bem mais complexo do que se imagina (OMS; WHO, 1946).

Algo que pode colaborar para este completo bem-estar é a saúde bucal que depende de um controle sobre os microrganismos presentes na mucosa oral, os quais caso não controlados podem causar agravos sérios na saúde do indivíduo como cárie dentária e doença periodontal (SIGNORETO et al., 2010).

Tais agravos originam-se a partir do biofilme dental que trata-se de uma comunidade bacteriana formada principalmente por: *Streptococcus mutans, Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus sobrinus* e *Lactobacillus casei*, que aderem aos dentes, restaurações, aparelhos ortodônticos, implantes e próteses dentárias (DUARTE; LOTUFO; RODRIGUES, 2010).

Na busca por soluções para uma saúde bucal, aliado ao uso de fitoterápicos, realizou-se pesquisas bibliográficas as quais comprovam a eficácia do uso da *Punica granatum* L. (romã) no combate a muitos microrganismos, e seu poder de atuação sobre bactérias e sua eficiência em comparação a outros produtos para higiene bucal, como a clorexidina, pois os compostos fenólicos (antocianinas, quercetina, ácidos fenólicos e taninos) presentes no fruto da romã conseguiram eliminar as bactérias que compõem o biofilme, e sua eficiência é notável através dos testes realizados (NODA et al., 2002; PEREIRA et al., 2005).

A *P. granatum*, popularmente conhecida como romãzeira pertencente à família *Punicaceae*, trata-se de um arbusto ramoso, com flores solitárias e frutos do tipo baga, globóides, em média 12 cm, com diversas sementes envoltas por arilo róseo, com um líquido doce. Originária, provavelmente da Ásia, sendo cultivada em quase todo o mundo, inclusive no Brasil (LORENZI; MATOS, 2008).

Langley (2000) relatou que a romãzeira é citada em várias tradições, encontrada no antigo testamento, na mitologia, na arte egípcia e no Talmude da Babilônia, sendo considerada sagrada em algumas regiões do mundo. No Japão e na China é usada como estimulante da fertilidade, para o budismo significa essência de influências favoráveis, já para cristianismo significa ressureição, vida eterna e também fertilidade.

Existem inúmeras possibilidades de uso de plantas medicinais por parte dos profissionais da área da saúde, porém observamos que o uso de plantas medicinais na área odontológica tem sido pouco explorado. Um bom exemplo disso é o caso da *Punica granatun* L. (Romã), a qual apresenta potente ação antimicrobiana e importantes resultados no tratamento de doenças bucais. Diante de tal circunstância apresenta-se o seguinte problema: qual a relevância do uso da romã na área odontológica?

O motivo dessa pesquisa é identificar a importância da *P. granatum* (romã) na saúde bucal e mostrar seu alto poder sobre colônias de bactérias com ação antibacteriana e anti-inflamatória, que poderá ser utilizado nos tratamentos odontológicos, com menores custos e com a ajuda das prescrições, melhorar o ponto de vista do uso de fitoterápicos que ainda é muito tímida e assim contribuir de forma imediata e à longo prazo na saúde integral do indivíduo.

Analisando o assunto e reconhecendo a seriedade do problema pensou-se no seguinte tema: a importância da *P. granatum* (romã) na saúde bucal. Sendo assim, objetivamos neste trabalho mostrar o potencial de eficácia de seu uso como agente antimicrobiano sobre os microorganismos do biofilme dental, também pretendemos caracterizar fitoquimicamente o fruto da romãzeira baseados em artigos científicos e identificar a importância de seu uso na saúde bucal. Apresentar estudos e pesquisas avaliando sua eficácia de ação na saúde bucal em comparação a clorexidina que hoje é considerada padrão ouro para essa finalidade.

Este trabalho realizou-se através de pesquisas bibliográficas que, segundo Maconi e Lakatos (1992) tem a finalidade de fazer com que o pesquisador entre em contato direto com todo material escrito sobre o assunto e se fundamentará e dará suporte à pesquisa através de livros, revistas, artigos, monografias, sites e publicações em periódicos. Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância do ano de 2004 a 2014.

Existem inúmeras possibilidades para uso de plantas medicinais por parte dos profissionais da área da saúde, porém, observa-se que o uso de plantas medicinais na área odontológica está sendo explorado, em exemplo disso, a *P. granatum* apresenta potente ação antimicrobiana e importante resultados no tratamento de doenças bucais.

Diante desse contexto, o presente artigo teve como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre a relação do uso de *P. granatum* como agente antimicrobiano contra micro-organismos formadores de biofilme dental. Para isso, fez-se uma pesquisa bibliográfica nas principais bases de dados virtuais (Scielo, Google Acadêmico, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde) entre os anos 2000 a 2016 utilizando os descritores: Biofilme, Saúde Bucal, Romã, *Punica granatum* L., Antimicrobiano.

**2.** **A IMPORTÂNCIA E ACEITABILIDADE DA FITOTERAPIA**

As plantas são de grande utilidade para o homem e a sobrevivência do planeta, sobre este assunto Miguel (1999) fala que as plantas têm sido desde a antiguidade um recurso ao alcance do ser humano. As chamadas plantas medicinais representam virtudes que foram transmitidas de geração a geração. Essas plantas têm significado um marco na história do desenvolvimento de nações. Até mesmo nas sociedades mais industrializadas, o uso de vegetais pela população vem cada vez mais se intensificando.

Em relação aos fitoterápicos os brasileiros têm grande privilégio, pois o Brasil possui uma vasta diversidade de vegetação por conta de sua localização e condições climáticas, pois segundo Martins (2000), este país possui a maior diversidade vegetal do mundo. A exploração deste recurso é imprescindível, por isso atualmente a Fitoterapia faz parte do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo possível a sua inclusão médica e odontológica (SILVA et al., 2002).

Segundo a OMS 85% da população mundial utilizam plantas medicinais com a finalidade terapêutica (OLIVEIRA et al., 2006). No Brasil este tema tem seguido as recomendações deste órgão visto que, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA aprovou e publicou através RDC 84/16 o Memento Fitoterápico Da Farmacopeia Brasileira com a orientação da prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos a partir de evidências científicas, objetivando ajudar o profissional da saúde, pois tal documento trata-se de um compêndio que traz todas as informações necessárias para o profissional realizar a prescrição de fitoterápicos com segurança (BRASIL, 2016).

Gasparri (2005) diz que os medicamentos fitoterápicos são reconhecidos oficialmente pela Organização Mundial de Saúde como importantes fontes de recurso terapêutico desde 1978.

Nesse cenário, fatores econômicos e sociais vêm colaborando com o desenvolvimento de práticas de saúde que envolve o uso de plantas medicinais empregadas na medicina popular, devido às expectativas de cura e prevenção de doenças (WERKMAN et al., 2008). Sendo assim, é importante que essas práticas sejam pautadas em conhecimentos científicos e não somente no saber popular dessas plantas medicinais, paralelo a isso se faz necessário que os profissionais de saúde, inclusive os dentistas, aprofundem seu conhecimento em Fitoterapia para que haja aceitabilidade e inserção apropriada desses produtos na assistência à saúde (REIS et al., 2014), pois estudos revelam que o pouco conhecimento sobre o assunto reflete na pouca utilização da prescrição de fitoterápicos por parte desses profissionais (LIMA JUNIOR, 2006).

Mas ainda hoje a fitoterapia enfrenta muitas barreiras por parte dos profissionais de saúde, como afirmou Oliveira et al. (1999), tanto esses profissionais desconhecem as reais indicações e cuidados no uso de plantas medicinais, quanto a população usuária do serviço de saúde, sobre este assunto Ness (1999) diz o seguinte.

Do ponto de vista dos usuários dos serviços de saúde, as plantas medicinais são vistas na maioria das vezes apenas como uma alternativa aos elevados custos dos medicamentos convencionais e não como uma opção terapêutica devido às propriedades curativas das plantas (NESS, 1999. p.34).

Paralelo a estes dados, estudos fitoterápicos só têm avançado e acredita-se que pouco a pouco a fitoterapia conquistará seu espaço, como tem feito a muito tempo pois, as pesquisas com plantas medicinais dão origem a medicamentos com menores custos e em menor tempo, tornando-os mais acessíveis a população com menor preço (OLIVEIRA et al., 2006). Neste contexto entendemos como fitoterápico o conceito regido pelo ministério da saúde.

Produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser 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 (BRASIL, 2014. n/d).

Portanto a Fitoterapia tem se mostrado muito importante na promoção da saúde, tanto paliativo como curativo, visto que a Organização Mundial de Saúde (OMS) define saúde como um estado de completo bem-estar físico mental e social, e não apenas a ausência de doença ou enfermidade fazendo-nos concluir que para atingir este completo bem-estar é bem mais complexo do que se imagina (OMS; WHO, 1946).

3. ASPECTOS GERAIS SOBRE BIOFILME DENTAL

Algo que pode colaborar para o completo bem-estar é a saúde bucal que depende de um controle sobre os microrganismos presentes na mucosa oral, os quais caso não controlados podem causar agravos sérios na saúde do indivíduo como cárie dentária e doença periodontal (SIGNORETO et al., 2010).

Tais agravos originam-se a partir do biofilme dental, que segundo Marsh (1992) trata-se de uma comunidade de microrganismos bacterianos bem organizados aderidas à superfície dos dentes, embebido por uma matriz de polímeros de origem salivar e bacteriana. Modesto et al. (2001) define o biofilme dental como sendo um agrupado de microrganismos, de origem orgânica compostos por substâncias salivares, restos de alimentos do hospedeiro e por diversas bactérias.

A comunidade formadora do biofilme dental é constituída principalmente por: *Streptococcus mutans, Streptococcus mitis, Streptococcus sanguis, Streptococcus sobrinus, Lactobacillus casei,* que se unem aos dentes, restaurações, aparelhos ortodônticos, implantes e próteses dentárias (DUARTE; LOTUFO; RODRIGUES, 2010).

A cárie dentária segundo Agarwal e Nagesh (2011) é uma doença de origem infecciosa bem comum em humanos, e é um dos principais agravos do biofilme dental. Paes Leme et al. (2006) e Marsh (2010) afirmam que esta doença está associada a ingestão de carboidratos fermentáveis, como exemplo; a sacarose. Tais carboidratos servem como substrato para a síntese de polissacarídeos extracelulares e intracelulares, modificando o pH do ambiente facilitando a seleção de espécies bacterianas acidogênicas e acidúricas. Menezes et al. (2006) e Furiga et al. (2008) complementam que a síntese de polissacarídeos intracelulares e extracelulares resultantes do metabolismo da sacarose, é importante para a nutrição da comunidade microbiana proporcionando a adesão dos microrganismos sobre a superfície dental. O seu metabolismo libera ácidos, iniciando o processo de desmineralização.

A cárie dentária pode gerar a gengivite, uma inflamação que ocorre pela proliferação não específica de microrganismos normalmente encontrados no sulco gengival que formam um biofilme patogênico sobre a margem gengival, sendo muito comum em crianças e adolescentes jovens. A gengivite é definida como uma resposta inflamatória do tecido gengival em consequência do acúmulo de biofilme sobre a gengiva marginal, que é resultante de uma higiene deficiente (WANG, 2002; MARSH; MARTINS, 2005; MORAN, 2008).

A periodontite é uma inflamação crônica do tecido gengival, resultando na destruição dos tecidos de suporte do dente e, geralmente associada a alguns microorganismo Gram-negativos e alguns pigmentados (MARSH, 1992; JAYAPRAKASH; VEERESHA; HIREMATH, 2007; BHADBHADE et al., 2011).

A remoção manual do biofilme, usando escovas, é um dos recursos mais importantes para prevenir a cárie e doença periodontal (CORTELLI; THÉNOUX, 2007). Pereira et al. (2005) mostra que estudos verificaram a ação antimicrobiana *in vitro da P. granatum*. Sobre espécies de bactérias aeróbicas presentes no biofilme supragengival, onde os resultados alcançados mostram que todas as linhagens foram sensíveis ao extrato hidroalcoólico da romã*.*

4. AÇÃO ANTIMICROBIANA DA *Punica granatum* L. CONTRA O BIOFILME DENTAL

A *P. granatum* apresenta dentre seus fitoconstituintes: flavonoides (apigenina e narigenina), antocianinas, taninos (ácidos gálico e elágico), alcaloides, ácido ascórbico, ácidos graxos conjugados (ácidos púnico) e o ácido ursólico (LANSKV; NEWMANN, 2007). A ação de seus constituintes sobre os microrganismos é explicada da seguinte maneira por Haslam (1996).

A romã (*P. granatum*) é basicamente composta quimicamente por taninos (substâncias polifenólicas) e alcalóides que são substâncias dotadas de ação antimicrobiana. Os compostos fenólicos agem inespecificamente sobre os microrganismos, rompendo a parede celular bacteriana, inibindo os sistemas enzimáticos e diminuindo os lipossacarídeos e as proteínas do biofilme dental (HASLAM, 1996. pag. 26).

Pereira et al. (2006) completa que a *P. granatum*, tem apresentado ação bactericida e bacteriostática sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas constituintes do biofilme dental.

A romã é usada pela população em tratamentos de um grande número de doenças infecciosas e inflamatória, nas quais podemos citar: lesões e abscessos de pele e mucosas, amidalites, faringites, estomatites, gengivite, glossite, afecções febris, diarréias de origem bacteriana e parasitária, cólicas, hemorroidas, infecções de vias urinárias e genitais, viroses em geral, infecções por fungos, conjuntivites e doenças respiratórias, como bronquites (WERKMAN et al, 2008).

Os estudos recentes com Romã têm mostrado atividade citotóxica de extratos de diferentes partes de *P. granatum* em uma série de subtipos de células tumorais (JEUNE, 2005). Segundo Toi (2003) alguns dos trabalhos demonstraram que o suco de seu fruto além de retardar a oxidação e a síntese de prostaglandinas, pode inibir a proliferação de células tumorais, reduzir a invasão tumoral, promover a apoptose e ainda inibir a formação de vasos no modelo *in vitro* da membrana corioalantóide. Kim (2002) também fala da importância da atividade quimiopreventiva da *P. granatum* contra a incidência e a multiplicação tumoral.

Mas, este trabalho não visa o aprofundamento desta questão, o foco é a ação antimicrobiana da romã sobre os biofilmes dentais o qual é muito bem mostrado no trabalho de Pereira et al. (2005) onde é realizado teste *in vivo* com um dentifrício à base de *P. granatum*, onde observa redução de *S.mutans* em 53,84% e também redução do Índice de Sangramento Gengival, o qual o dentifrício apresenta potente atividade tanto *in vitro* quanto *in vivo* sobre as linhagens do biofilme dental e tais resultados mostram que o extrato de romã pode ser utilizado com indicações terapêuticas na odontologia.

Em busca por soluções para uma saúde bucal, aliado ao uso de fitoterápicos, realizou-se pesquisas bibliográficas as quais comprovam a eficácia do uso da *P. granatum* (romã) no combate a muitos microrganismos, e seu poder de atuação sobre bactérias e sua eficiência em comparação a outro produto para higiene bucal, como a clorexidina, pois os compostos fenólicos (antocianinas, quercetina, ácidos fenólicos e taninos) (NODA et al., 2002) presentes no fruto da romã conseguiram eliminar as bactérias que compõem o biofilme, e sua eficiência é notável através dos testes realizados (PEREIRA et al., 2005).

Pereira et al. (2005) verificou que os *S. mitis, S. mutans, S. sanguis* possuem fragilidade ao extrato de *P. granatum* referente ao desenvolvimento com halos de inibição máximo de 20 mm de diâmetro. O extrato de romã Também foi apropriado na inibição da aderência das linhagens ensaiadas, onde não houve aderência ao vidro na presença de sacarose. O maior efeito inibitório de aderência foi observado em *L. casei*; seguido pelo *S. mitis*; o *S. mutans*, *S. sobrinus* e o *S. sanguis*.

**5. CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA DA *Punica granatum* L.**

A *P. granatum* popularmente conhecida como romãzeira da família *Punicaceae* é um arbusto de em média 3m de altura, ramoso e de folhas simples. Suas flores são solitárias dispostas nas extremidades dos ramos, constituídas de corola vermelho-alaranjada, um cálice esverdeado, duro e coriáceo. Seus frutos são comestíveis do tipo baga, com numerosas sementes envolvidas por arilo róseo com sabor adocicado. Nativa da região que abrange desde o Irã até o Himalaia, a noroeste da Índia, cultivada por toda região Mediterrânea da Ásia, América, África e Europa, sendo cultivada em quase todo o mundo, incluindo o Brasil (SOUSA et al., 1991; LORENZI; SOUSA, 2001; FERREIRA, 2004 ;LORENZI; MATOS, 2008).

O fruto apresenta, em sua composição, compostos fenólicos: flavonoides tais como as antocianinas (delfinidina, cianidina e pelargonidina), a quercetina; ácidos fenólicos (caféico, catequínico, clorogênico, orto e paracumárico, elágico, gálico e quínico) e taninos (punicalagina) (NODA et al., 2002). Mirdehghan e Rahemi (2007) relatam que na casca do fruto estão presentes nutrientes minerais como potássio, sódio, boro, nitrogênio, cálcio, fósforo, magnésio, ferro, zinco e manganês.

As concentrações dos componentes fitoquímicos dependem da forma como foi realizada a extração, pois de acordo com os tipos de processamentos utilizados para tal, são obtidos diferentes componentes ativos em diferentes concentrações (SEERAN et al., 2004), complementando, Prashant et al. (2001) comprovam que o processamento com petróleo-éter (60%-80%) enfatiza a remoção de esteróis; com clorofórmio ou metanol, taninos e alcaloides; e com água, taninos.

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários derivados das vias do ácido chiquímico e da fenilpropanoídica. Substâncias que possuem anel aromático com um ou mais grupos de hidroxilas. Dentre os principais compostos fenólicos estão os flavonoides como mostra a Figura 1, os taninos e os ácidos fenólicos (GONÇALVES, 2008).

Flavonoides, como mostrado na figura 1 são compostos do tipo tricíclicos, pois possuem dois anéis aromáticos (A e B) mais um anel (C) contendo o grupo pirona. Eles têm origem biossintética mista, ou seja, podem se compor a partir de metabólitos derivadas de duas ou mais rotas biossintéticas. São classificados em flavonas, flavanonas, flavonóis, dihidroflavonóis, isoflavonas e antocioninas. A figura 2 mostra a estrutura básica das antocianinas.

As antocianinas possuem mecanismo de ação semelhante ao da vitamina C, vitamina E e betacaroteno, onde as antocioninas e as quercetinas, que possue estrutura básica semelhante às antocianinas como podemos ver na figura 3, proporcionam ação antioxidante que decorre do fato de atuarem como doadores de hidrogênio e em quelar metais, reduzindo riscos de patologias que decorrem do estresse oxidativo (GONÇALVES, 2008; WERKMAN et al., 2008). Os antioxidantes atuam em diferentes níveis de proteção dos organismos, impedindo formação de radicais livres, pela inibição das reações em cadeias (GARCIA-ALONSO et al., 2004).

Quanto aos taninos, se caracterizam como compostos de alto peso molecular devido sua estrutura química, como mostra a figura 4, possuem a ação de precipitar proteínas, inclusive proteínas salivares da cavidade oral, tais propriedades são fundamentais para explicar o papel dos taninos na proteção vegetal contra patógenos. Esses compostos se dividem estruturalmente em dois grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados também conhecidos como proantocianidinas (EFRAIM et al., 2006).

Dentre os principais taninos presentes na *P. granatum* está a punicalagina, um tanino elágico derivado do fruto da romãzeira, que é provavelmente um dos principais constituintes antimicrobianos dessa fruta, além disso, tem efeito anti-inflamatório, antiproliferativo e antioxidante (LANKY; NEWMAN, 2007).

A figura 5 mostra a estrutura química de alguns ácidos fenólicos, que são divididos em três grupos. O primeiro é composto pelos ácidos benzóicos, que possuem sete átomos de carbono (C6-C1) sendo estes os ácidos fenólicos mais simples encontrados na natureza; O segundo é formado pelos ácidos cinâmicos, que possuem nove átomos de carbono (C6-C3).

Os ácidos fenólicos, além de se apresentarem sob sua forma natural, podem também ligar entre si ou com outros compostos. Soares et al. (2008) e Jardini et al. (2010), afirmam que os principais ácidos fenólicos encontrados na *P. granatum* foram o salicílico, o protocatequinico e o gálico.

Lima et al. (2012) afirma que em partes do vegetal *P. granatum* foram encontrados diversos metabólitos como alcaloides e taninos em grandes quantidades, isso se justifica em uma análise fitoquímica dos vegetais, coletadas folhas e casca dos frutos em duas cidades pernambucanas. A análise foi realizada no laboratório de farmacognosia da FAINTIVISA, após a secagem, e submissão à moagem, foram avaliados por testes qualitativos de identificação a partir de extratos etanólicos das amostras obtidos por decocção. Foram utilizados extrato acidificado (HCL 0,1M) e reagentes Burchardat e Mayer para identificação de alcaloides e para identificação de taninos foram utilizados Cloreto Férrico a 2% e HCL 10% com uma solução aquosa de gelatina, já para identificar os flavonoides, foram adicionados fragmentos de Mg metálico e HCl concentrado, reação de Shinoda. Como resultado dos testes, foram identificados alcaloides, evidenciados pela precipitação na presença de metais, taninos, identificados pela mudança de coloração e presença de precipitados e flavonoides que após reação de oxirredução pela presença de Mg, apresentam uma alteração de coloração.

Pinto e Costa (2016), afirmam que, em testes realizados a partir dos extratos das cascas e sementes da *P. granatum* e coletados no município de Marabá-PA e utilizado a metodologia proposta por Barbosa (2011) e Teixeira (2012), foi usado água destilada para identificação da classe dos taninos, onde obteve resultado positivo em amostras da casca do fruto, já para identificação de flavonoides utilizaram nos testes metanol como solvente, onde obtiveram resultado positivo nas cascas e negativo nas sementes.

Tais compostos fitoquímicos são responsáveis pelas várias ações farmacológicas atribuídas à romã, nas quais se destacam principalmente atividade anti-inflamatória e antibacteriana.

**6. EFICIÊNCIA DA *Punica granatum* L. EM COMPARAÇÃO À CLOREXIDINA**

A clorexidina é o principal agente químico com maior eficácia e considerado padrão-ouro para auxiliar no controle dos microrganismos do biofilme dental, ele age alterando a composição bacteriana do biofilme supragengival produzindo uma redução significante sobre o número de bactérias bucais por períodos prolongados (OUHAYOUM, 2003; NELSON FILHO; SILVA, 2005). Este agente químico possui liberação lenta na mucosa oral, ocasionando ação inibidora sobre as enzimas glicosídicas e proteolíticas (BEIGHTON; DECKER; HOMER, 1991). Porém pode causar vários efeitos colaterais como gosto metálico na boca, provocar náuseas e vômitos, dores abdominais, hipersalivação e até mesmo genotoxicidade (GUGGENHEIM; MEIER, 2011).

A *P. granatum* possui ação antimicrobiana específica sobre bactérias presentes no biofilme, produzindo uma interferência na síntese de poliglicanos, agindo no mecanismo de aderência das bactérias sobre as superfícies dos dentes (KAKIUCHI et al., 1986; CÁCERES, 1987; NAQVI et al., 1991; ANESINI, PEREZ, 1993). A composição presente na parte comestível do fruto é composta por fenólicos e taninos (NODA et al., 2002). Os compostos fenólicos da romã atenuam fatores heterogênicos, modulações de respostas inflamatórias, de enzimas de defesa antioxidante endógenas. Os flavonoides têm atividade inibitória das enzimas oxidantes ciclooxigenase e lipooxigenase (AVIRAN et al., 2000; DORNFELD, 2001; ROSS et al., 2001; AJAIKUMAR et al., 2005; SCHUBERT et al., 1999; TAUFNER et al., 2006; CATÃO et al., 2006).

Segundo Haslam (1996) os compostos fenólicos impedem os sistemas enzimáticos agindo no rompimento da parede celular dos microorganismos diminuindo assim a quantidade de lipossacarídeos e das proteínas que compõem os biofilmes. Estudos apontam que a retirada destes constituintes, principalmente os taninos, suprimem a ação antimicrobiana do extrato (DJIPA et al., 2000).

O uso do extrato de romã está indicado em CIMA (Concentração Inibitória Mínima de Aderência) na mucosa oral com a intenção de impedir a efetivação do biofilme. Pesquisas indicam uma forte efetividade da ação antimicrobiana do extrato da romã.

De acordo com estudo feito por Pereira et al. (2005) em alunos durante um mês de uso do creme a base de romã foi observado uma diminuição de microorganismos como *S. mutans*, reduzindo o número de Unidades Formadoras de Colônias por mL( UFC/mL) em dez vezes, onde em dois alunos chegou a reduzir para zero, mostrando assim o resultado positivo do creme dental no referente à redução de microorganismos da matriz do biofilme dental; onde além da redução de UFC/ mL houve uma redução significativa do Índice de Sangramento Gengival (ISG), houve também redução de processos inflamatórios gengivais.

Quando comparados os resultados de eficácia do extrato hidroalcoólico de romã sobre inibição e aderência onde apresenta maior eficácia quando comparado aos resultados obtidos com a clorexidina na inibição de aderência sobre *L. casei, S. mitis* e *S. sobrinus,* porém os resultados apontam potencialidade em ambas substancias com ação antimicrobiana e eficácia sobre o biofilme dental (PEREIRA et al., 2005).

O rompimento do peptidoglicano das bactérias e a sua ação antimicrobiana permitem a este agente um controle do biofilme já instalado e consequentemente prevenir a cárie dentária e a gengivite (PEREIRA et al., 2005).

O que se pode concluir é que a romã tem eficácia sobre os microrganismos presentes no biofilme dental e ação anti-inflamatória comprovada cientificamente, porém ainda precisa quebrar o grande bloqueio que todos os fitoterápicos sofrem, pois, apesar das inúmeras possibilidades de uso de plantas medicinais por parte dos profissionais da área da saúde, o uso de plantas medicinais na odontologia tem sido pouco explorado, seja para tratar doenças bucais ou para tratar doenças sistêmicas com manifestações bucais.

Apesar da prática do uso de soluções para higiene bucal ser muito antiga, apenas no século passado enxaguatórios bucais foram utilizados para controle do biofilme dental e gengivite (MORAN, 2008).

Eley (1999) afirma que, a efetividade dos enxaguantes bucais disponíveis no mercado varia muito, pois depende muito de suas composições e adjuvantes adicionados na solução, porém para critério de avaliação é necessário que tenham ação antimicrobiana sobre os microorganismos do biofilme, tenham efeito anti-inflamatório, sejam agradáveis ao paladar e promovam hálito fresco.

A partir das características dos enxaguantes, eles podem se dividir em três grupos como: substâncias com largo espectro antimicrobiano, antiplaca e que previne a gengivite (gluconato de clorexidina, clorato de sódio acidificado, salifluor e delmopinol); os que inibem o desenvolvimento de biofilme (cloreto de cetilpiridineo, triclosan e os óleos essenciais, como o listerine); e os que apresentam baixo efeito inibitório do biofilme (hexetidina, agentes oxigenantes, iodo polvidine) (ELEY, 1999; MORAN, 2008).

A clorexidina é considerada padrão ouro no auxílio do controle de microorganismos do biofilme dental estando disponível na Europa a mais de quatro décadas, sendo muito utilizada na clínica odontológica, apresentando amplo espectro de atividade sobre bactérias Gram negativas, Gram positivas e leveduras (ELEY, 1999; ESTOKEN et al., 2007).

Pertencente ao grupo das bisiguanidas é encontrada nas formas de sais de gluconato, acetato e hidrocloreto, de forte natureza dicatiônica. É uma molécula sintética que possui dois anéis 4 cloro-fenil e dois grupos etano pentânicos, ligados por uma cadeia central de hexametileno (ELEY,1999; ADDY; MORAN, 2008).

Porém os enxaguantes disponíveis no mercado atualmente trazem algumas limitações como, restrições quanto uso, tempo de ação limitado, entre outros, justificando a necessidade de se pesquisar por novos agentes que possam ser utilizados para auxiliar no combate à cárie dental, gengivite e doença periodontal (LOTUFO et al., 2009).

Apesar da clorexidina possuir potente ação sobre o controle do biofilme, o uso prolongado desse agente microbiano tem se relacionado a recolonização e resistência microbiana. Pigmentação dos dentes, interferência gustativa, e mais raramente descamação dolorosa e ulceração da mucosa gengival, são os efeitos colaterais mais associados à clorexidina (NELSON FILHO; SILVA, 2005; AUTIO-GOLD, 2008).

Ernst et al. (2005) após avaliarem os efeitos colaterais e a efetividade clínica de um enxaguante a base de clorexidina a 0,1% em comparação a outro a base de hexitidina a 0,1%, durante quatro semanas, concluíram que houve redução nos índices de placa e sangramento nos dois grupos, porém, constataram que no grupo que utilizaram o bochecho de clorexidina o índice de manchamento dos dentes foi superior.

Nóbrega (2012) realizou um experimento comparativo entre enxaguatórios de gluconato de clorexidina 0,12% e de *Punica granatum* L 6,25%, com o objetivo de avaliar clinicamente a efetividade do enxaguatório à base de romã sobre o controle do biofilme dental, inflamação e sangramento gengival em escolares entre nove a doze anos, e obteve um resultado positivo, pois foi concluído que o enxaguatório de romã possui eficácia anti-inflamatória e também potencial ação sobre o biofilme dental acumulado. Portanto, poderá ser utilizado com segurança e eficácia como produto para higiene bucal e ambos foram eficazes na redução da contagem de *streptococcus* orais.

Os resultados deste estudo estão expressos nos gráficos abaixo:

Figura 6 - Gráfico da avaliação do Índice de Placa nos grupos examinados



**Fonte:** NÓBREGA (2012, p. 53)

O gráfico à cima (figura 6) mostra a avaliação do IP (Índice de Placa), que foram avaliados nos dias 0, 7 e 14 nos dois grupos de pessoas (grupo A clorexidina; grupo B Romã). Mostrando que o enxaguante a base de romã a 6,25% reduziu as médias de IP do grupo analisado.

Figura 7 - Gráfico da avaliação do Índice de Sangramento nos grupos examinados



**Fonte:** NÓBREGA (2012, p.54)

O gráfico observado na figura 7 avalia os resultados comparativos da média do Índice de Sangramento nos grupos analisados, mostrando a efetividade da romã na redução ISS (Índice de Sangramento à Sondagem), com resultado final semelhante ao da clorexidina.

Na tabela 1 é avaliada a contagem de unidades formadoras de colônias por ml de *streptococcus* orais, onde é apresentada uma média padrão por grupo.

Tabela 1 - Distribuição da contagem de *Streptococcus* por coleta segundo o grupo. Campina Grande - PB, 2012.



Fonte: NÓBREGA (2012, p. 55)

Observa-se que na coleta 1 a média foi mais elevada na amostra de clorexidina do que na de romã, já na coleta 2 a média foi mais elevada na amostra de romã, onde não houve nenhuma diferença significativa entre os grupos em nenhuma das coletas. Nos dois grupos houve redução significativa na média de contagem de *streptococcus.* Portanto em relação à redução a média foi mais elevada na amostra de clorexidina, onde houve diferença significava entre os grupos e o valor percentual entre as médias das duas coletas (1 e 2) foi mais elevado no grupo da amostra de clorexidina do que na de romã.

Em estudos realizados por Pereira et al. (2005) o extrato da romã produz atividade antibacteriana sobre as cinco espécies bacterianas que compõem o biofilme dental, onde foi avaliado atividade antimicrobiana *in vitro* da CIM (Concentração Inibitória Mínima), CIMA (Concentração Inibitória Mínima de Aderência) e a CBM (Concentração Bactericida Mínima), realizando um comparativo com o gluconato de clorexidina. Tal resultado revela potencial efeito inibitório da síntese de glucano, e consequentemente redução no controle do biofilme já formado. Apresentando como conclusão que o extrato de romã apresentou melhor resultado para CIMA, exceto para *S.mutans.*

Os resultados deste trabalho são melhores explicitados abaixo através das tabelas e comentários a seguir:

Tabela 2 – CIM, com halos de inibição em mm, em meio sólido do extrato hidroalcoólico de romã sobre *S. mitis, S. mutans, S. sanguis, S. sobrinus e L. casei*.



Fonte: PEREIRA et al. (2005, p. 264)

Tabela 3 – CIM, com halos de inibição em mm, em meio sólido do gluconato de clorexidina a 0,12% sobre *S. mitis, S. mutans, S. sanguis, S. sobrinus e L. casei*.



Fonte: PEREIRA et al. (2005, p. 264)

A análise *in vitro* para determinação da CIM, em meio sólido realizada por Pereira et al. (2005), com as duas amostras de extrato hidroalcóolico de romã e gluconato de clorexidina 0,12% as bactérias S. *mitis, S. mutans , S. sanguis, S. sabrinus e L. casei* explícita nas tabelas 2 e 3, mostra um resultado de halo de inibição em mm, onde é demonstrado que todas os microrganismos acima citadas foram sensíveis ao extrato hidroalcóolico de romã, assim como à clorexidina 0,12%.

Na Tabela 4 e 5 iremos visualizar a Concentração Bacteriana Mínima do extrato e Concentração Inibitória Mínima de Aderencia sobre as bactérias *S.mitis, S. mutans, S. sanguis, S.sobrinus* e *L.casei* respectivamente.

Tabela 4 - CBM do extrato hidroalcóolico de romã sobre *S. mitis, S. mutans, S. sanguis, S. sobrinus e L. casei*.



Fonte: PEREIRA et al. (2005, p. 265)

Tabela 5 - CIMA do extrato da romã sobre *S. mitis, S. mutans, S. sanguis, S. sobrinus e L. casei.*



Fonte: PEREIRA et al. (2005, p. 265)

Na tabela 4 verificamos que o extrato de romã demonstrou uma atividade antibacteriana entre as concentrações crescentes e dobradas de 1:4 a 1:128 e também foi eficaz na inibição da aderência das espécies ensaiadas, onde houve ausência de aderência ao vidro na presença de sacarose. Quando comparados à clorexidina os resultados com o extrato de *P. granatum* sobre a inibição da aderência demonstram maior efetividade como mostrado na tabela 5.

# 7. CONCLUSÃO

Este trabalho mostrou através de pesquisa bibliográfica a importância da romã na saúde bucal, apontando-a como alternativa no controle dos biofilmes, visto que, os enxaguantes bucais disponíveis no mercado apresentam limitações, como por exemplo, a clorexidina que apesar de ser considerada referência na saúde bucal, apresenta efeitos indesejáveis em longo prazo. Já a romã, devido a seu fitocomplexo, apresenta boa adaptação ao organismo diminuindo os efeitos colaterais e reações adversas.

Sendo assim, a romã apresenta em sua composição importantes fitoconstituintes como: flavonoides, ácidos fenólicos e taninos, tais compostos fitoquímicos são responsáveis pelas várias ações farmacológicas atribuídas à romã, nas quais se destacam principalmente a atividade anti-inflamatória e antibacteriana. Diversos testes realizados comprovaram a efetiva ação antimicrobiana e antiaderente sobre os principais microrganismos pertencentes ao biofilme dental, em alguns deles a romã se mostrou melhor até que a clorexidina.

Desta forma, a *Punica granatun* L. (romã) pode ser apontada como importante aliado na saúde bucal e contribuir para a evolução da Fitoterapia, além de se mostrar como uma promessa de um possível produto lucrativo com produção em larga escala na indústria farmacêutica, não só na área odontológica como também em outras áreas, sendo produzida em diversas formas farmacêuticas como: enxaguante bucal, colutório, creme ou gel dental, spray oral, capsulas, etc.

A romã e a Fitoterapia só têm a contribuir para a humanidade, pois as vantagens de seu uso superam as desvantagens, ela proporciona eficácia, baixo custo, redução de efeitos colaterais, etc. podendo concluir que a Fitoterapia vem proporcionando mudanças significativas em quem a utiliza proporcionando-lhes níveis satisfatórios de saúde e assim influenciando para o bem-estar físico, mental e social.

# REFERÊNCIAS

AGARWAL, P.; NAGESH, L. **Comparative evaluation of efficacy of 0,2% chlorhexidine, listerine and tulsi extract mouth rinses on salivary *streptococcus mutans* count of high school children** – rct. contemporary clinical trials, 2011, p 1-7.

AL-AHMAD, A. et al. **bacterial colonization of enamel in situ investigated using fluorescence in situ hybridization**. Journal of Medical Microbiology, Spencers Wood, v.58, p.1359-1366, 2009.

ANGELO, P.M; JORGE, N. **Compostos fenólicos em alimentos** - uma breve revisão. Rev. Inst. Adolfo Lutz Impr. vol.66 no.1 São Paulo, 2007.

AUTIO-GOLD, J. **The role of chlorhexidine in caries prevention**. Operative Dentistry, v.33, n.6, 2008, p.710-716.

BARBOSA, D.N. **Avaliação da atividade antimicrobiana “*in vitro*” da *Punica granatum* Linn. Frente à Enterococcus faecalis isolados clinicamente**. Campina Grande, Brasil. Dissertacion. Universidade Estadual da Paraíba, 2011, p 83.

BARBOSA, M.A. **Avaliação da atividade antimicrobiana “*in vitro*” da *Punica granatum* Linn. Frente à *Enterococcus faecalis* isolados clinicamente**. João Pessoa, Brasil. Dissertacion. Universidade Federal da Paraíba, 2010, p 73.

BHADBHADE, S.J. et al. **The antiplaque efficacy of pomegranate mouthrinse. Quintessence International, Hanover Park**, v.42, n.1, 2011, p.29-35.

BOWEN, W.H.; KOO, H. **Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: Role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms**. Caries Research, London, v.45, 2011, p.69-86.

BRAGA, R. **Plantas do nordeste** - Especialmente do Ceará. Rio Grande do Norte: Editora Universitária/UFRN, 1961.

BRASIL 2006. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 971,** de 3 de maio de 2006.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada no. 48 de 16 de março de 2004. **Aprova o** **regulamento técnico de medicamentos fitoterápico junto ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária**, 2004.

BRASIL. **Biblioteca virtual de direitos humanos** USP: Disponível em: <http://www.direitoshumanos.usp.br/index.php/OMS-Organiza%C3%A7%C3%A3o-Mundial-da-Sa%C3%BAde/constituicao-da-organizacao-mundial-da-saude-omswho.html> Acesso em: 13/10/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução-RDC nº 26**,** de13 de maio de 2014. **Dispõe sobre o Registro de Medicamentos Fitoterápicos e o Registro e a Notificação de Produtos Tradicionais Fitoterápicos**. Disponível em: (<https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=227191>) Acesso em: 13/10/2016.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas medicinais da Central de Medicamentos**/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 148p. (Série B. textos Básicos de Saúde).

BRASIL. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA- RDC Nº 84, DE 17 DE JUNHO DE 2016. **Aprova o** **Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e dá outras providências**, Brasília, 2016. Disponível em:[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento+Fitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/2909630/Memento%2BFitoterapico/a80ec477-bb36-4ae0-b1d2-e2461217e06b) Acesso em: 14/03/2017

CASAROTO, A.R.; LARA, V.S. **Phytomedicines for candida-associated denture stomatitis.Fitoterapia**, v.81, 2010, p323-328.

CATÃO, R.M.R. et al. **Atividade antimicrobiana “*in vitro*” do extrato etanólico de *Punica granatum* Linn (romã) sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus***. Rev bras de anál Clín 38:111-114, 2006.

CIANCIO, S. **Improving oral health:** current considerations. Journal of Clinical Periodontology, Oxford, v.30, Suppl.5, 2003, p.4–6.

CORDEIRO, C.H.G. et al. **Análise farmacognóstica e atividade antibacteriana de extratos vegetais empregados em formulação para a higiene bucal**. Revista bras ciênc farm 42:395 – 404, 2006.

CORTELLI, J.R.; THÉNOUX, R.E.S. **The effect of mouthrinses against oral microorganisms**. Brazilian Oral Research, São Paulo, v.21, Spec Iss 1, 2007, p.23-28.

COWAN, M.M. **Plant Products as Antimicrobial Agents. Clinical Microbiology** Reviews,Washington, v.12, n.4, 1999, p.564–582.

DUARTE, C.A.; LOTUFO, R.F.M.; RODRIGUES, A.S. **Biofilme dentário importância clínica.** In: GUEDES-PINTO, A.C. Odontopediatria, 8ª edição, São Paulo: Santos, 2010, 1007p.

EFRAIM, P. et al. **Teores de compostos fenólicos de sementes de cacaueiro de diferentes genótipos.** Brazilian Journal of Food Technology, Campinas, v. 9, n. 4, 2006, p. 229-236.

ELEY, B.M. **Antibacterial agents in the control of supragingival plaque** — a review. British Dental Journal, London v.186, n. 6, 1999, p.286-296.

ENDO, E.H. et al. **Potent antifungical activity of extracts and pure compound isolated from pomegranate peels and synergism with fluconazole against Candida albicans**. Research in Microbiology, v.161, 2010, p.534-540.

ERNST, C.P. et al. **Clinical study effectiveness and side effects of hexetidine and chlorhexidine mouth rinses versus a negative control**. Quintessence International, Hanover Park, v.36, 2005, p.641-652.

FERREIRA, A.B.H. **Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa.** 3.ed. Curitiba: Positivo, 2004. 2120p.

FILOGÔNIO, C.F.B. et al. **Effect of vegetable oil (Brazil nut oil) and mineral oil (liquid petrolatum) on dental biofilm control**. Brazilian Oral Research, São Paulo, v.25, n.6, 2011, p.556- 561.

FREIRES, I.A. et al. **Atividades antibacteriana e antiaderente *in vitro* de tinturas de *Schinus terebinthinfolius (*Aroeira) e *Solidago microglossa* (Arnica) frente a bactérias formadoras do biofilme dentário**. Revista odont Clín-Cient 9:139-143, 2010.

FURIGA, A. et al. **Effect of antiplaque compounds and mouthrinses on the activity of glucosyltransferases from *Streptococcus sobrinus* and insoluble glucan production**. **Oral Microbiology and Immunology**, Singapore, v.23, 2008, p.391-400.

GARCIA, R. et al. **FUENTES Y BENEFICIOS DE LOS ANTIOXIDANTES FENÓLICOS**, 2012 em: http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/CienciaCierta/CC31/5.html.

GARCIA-ALONSO, M. et al. **Evaluation of the antioxidant properties of fruits. Food Chemistry, Barking**, v. 84, 2004, p. 1318.

GASPARRI, S. **Estudo das atividades antioxidantes e mutagênicas / antimutagênicas induzidas pelo extrato vegetal da *Costus spicatus***. Canoas, 79 p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular, Universidade Luterana do Brasil, 2005.

GONÇALVES, A.E.S.S. **Avaliação da capacidade antioxidante de frutas e polpas de frutas nativas e determinação dos teores de flavonoides e vitamina C**. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008, p 88.

GROPPO, F.C. **Use of Phytotherapy in Dentistry**. Phytotherapy Research, Malden, v.22, 2008, p.993–998.

HAFFAJEE, A.D.; YASKELL, T.; SOCRANSKY, S.S. **Antimicrobial effectiveness of an herbal mouthrinse compared with an essential oil and a chlorhexidine mouthrinse**. Journal of American Dental Association, Chicago, v.139, 2008, p.606-612.

JARDINI. F. A. et al. artigo **COMPOSTOS FENÓLICOS DA POLPA E SEMENTES DE ROMÃ (*PUNICA GRANATUM*, L.)**: ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E PROTETORA EM CÉLULAS MDCK\* v.21,n.4, 2010, p.509-517.

JAYAPRAKASH, K.; VEERESHA, K.L.; HIREMATH, S.S. A **comparative study of two mouthrinses on plaque and gingivitis in school children in the age group of 13-16 years** in Bangalore city. Journal of the India Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, Sri Ganganar, v,25, n.3, 2007, p.126-129.

LANG, N.P.; MOMBELLI, A.; ATTSTRÖM, R. Biofilmes e Cálculos Orais. In: LANSKY, E.P.; NEWMAN, R.A. ***Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer.** Journal of Ethnopharmacology, Lausanne, n. 109, 2007, p. 177–206.

LANGLEY, P. **a pomegranate** British of Medicine Journal, v.321, n.4, 2000, p.1153-4.

LEE, C.J. **Anti-inflammatory effects of *Punica granatum* Linn e *in vitro* and *in vivo***. Food Chemistry, v.118, 2010, p.315–322.

LIMA JUNIOR, J.F. **Dimenstein M. Fitoterapia na Saúde Pública em Natal/RN: Visão do odontólogo**. Saúde Rev. ; 8(19): 37-44, 2006.

LIMA JUNIOR, J.F. **Perspectivas dos cirurgiões dentistas sobre a inserção da fitoterapia na atenção básica de saúde**. Natal, Brasil. 108 f. MSc. Dissertacion. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2005.

LIMA, L. M. B. et al. **Caracterização Fitoquímica do vegetal *Punica granatum* linn (romã) coletadas em duas cidades pernambucanas**. 2º Congresso de Iniciação Científica da FAINTIVISA, 2012.

LINDHE, J.; LANG, N.P.; KARRING, T. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Ora**l, 5 edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

LINS, R. et al. **Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (Schinus terebinthifolius) e Camomila (Matricaria recutita L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite.** Rev. bras plantas med 15:112-120, 2013.

LORENZI, H; MATOS, F.J.A. **Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas**, 2 ed., São Paulo, 2008, p.350-351.

LORENZI, H; SOUZA, H.M. **Plantas ornamentais no Brasil – arbustivas, herbáceas e trepadeiras**. 3.ed. Nova Odessa: Plantarum, 2001. p 1088.

LOTUFO, R.F.M. et al. **Controle químico do biofilme dentário supragengival**: Revisão da literatura. Revista Periodontia, v.19, n.1, 2009, p.34-42.

LOURES, M.C. et al. **Contribuições da fitoterapia para a qualidade de vida: percepções de seus usuários**. Rev enferm 18:278-283, 2010.

MACHADO, T.B. et al. *In vitro*. **activity of Brazilian medicinal plants, naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *Staphilococcus aureus***. International Journal of Antimicrobial Agents, v.21, n.3, 2003, p.279-84.

MARINHO, B.S; ARAÚJO, A.C.S. **O uso dos enxaguatórios bucais sobre a gengivite e o biofilme dental**. Int j dent 6:124-131, 2007

MARSH, P.D. **Controlling the oral biofilm with antimicrobials**. Journal of Dentistry, Exeter,v.38, 2010, p.11-15.

MARSH, P.D. **Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis**. Journal of Dental Research, v.71, n.7,1992, p.1431-1438.

MARSH, P; MARTIN, M.V. **Microbiologia oral**. São Paulo: 4ª edição, Santos, 2005, p 192.

MENEZES, S.M.S; CORDEIRO, L.N; VIANA, G.S.B. ***Punica granatum* (Pomegranate) extract is active against dental plaque**. Journal of Herbal Pharmacotherapy, Massachussets, v.6, n.2, 2006, p.79-92.

MICHELIN, D.C. et al. **Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais** Revista brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 15(4): 316-320, Out./Dez. 2005. Recebido em 06/12/04. Aceito em 23/11/05).

MIGUEL, M.D; Miguel, O.G. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo: Editora Robe, 1999.

MIRDEHGHAN, S.H; RAHEMI, M**. Seasonal changes of mineral nutrients and phenolics in pomegranate (*P. granatum*) fruit. Scientia Horticulturae**, v.111, 2007, p.120-127.

MODESTO, A; LIMA, K.C; UZEDA, M.A. **Atividade antimicrobiana de três dentifrícios utilizados na higiene oral de bebês**: estudo *in vitro*. Revista da APCD São Paulo 55(1):43-8, 2001.

MORAN, J.H. **Home-use oral hygiene products**: mouthrinses. Periodontology 2000, Malden, v.48, 2008, p.42–53.

NELSON-FILHO, P; SILVA, L.A.B. In: ASSED, S. **Adequação do meio bucal**. In: Odontopediatria: bases científicas para a prática clínica. São Paulo: Artes Médicas, 2005.

NOBREGA, D.R.M. **Avaliação clínica da efetividade de um enxaguatório à base da romã (*Punica granatum* Linn.) sobre o controle do biofilme dental e inflamação gengival em escolares**. Dissertação Mestrado em Odontologia – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2012.

NODA, Y, et al. **Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins**: delphinidin, cyaniding and pelargonidin. J. Agric. Food Chem., Washington, v.50, n.1, 2002, p. 166-171.

OH, E.R.T.J; WANG, H.L. **Periodontal diseases in the child and adolescent. Journal Clinical Periodontology**, Oxford, v.29, 2002, p.400-410.

OLIVEIRA, F.Q. et al. **Espécies vegetais indicadas na odontologia (Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy** 17(3): 466-476, Jul./Set. 2007. Recebido em 20/11/06. Aceito em 03/05/07) Miguel MD, Miguel OG 1999. Desenvolvimento de fitoterápicos. São Paulo: Editora Robe.

OLIVEIRA, F.Q. et al. **Espécies vegetais indicadas na odontologia. Revista Brasileira de Farmacognosia** v.17, n.3, 2007, p.466-476.

OLIVEIRA, L.P. et al. **Atividade citotóxica e antiangiogênica de *P. granatum*, *Punicaceae*** (Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 20(2): 201-207. Abr./Mai. 2010, Received 26 August 2008; Accepted 10 September 2009.

OLIVEIRA, M.J.R; SIMÕES, M.J.S; SASSI, C.R.R. **Fitoterapia no Sistema de Saúde Pública (SUS) no Estado de São Paulo**, Brasil. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.8, n.2, 2006, p.39-41.

OPPERMANN, R.V. et al. **Proposal for the teaching of the chemical control of supragingival biofilm. Brazilian Oral Research**, São Paulo v.24, n. Spec 1, 2010, p.33-36.

OUHAYOUN, J.P. **Penetrating the plaque biofilm**: impact of essential oil mouthwash. Journal of Clinical Periodontology, Oxford, v.30 (Suppl. 5): 10–12, 2003.

PAES LEME, A.F. et al. **The role of sucrose in cariogenic dental biofilm formation- new insight.** Journal Dentistry Research, Michigan, v.85, n.10, 2006, p.878-887.

PEREIRA, J.B. **Atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da *Punica granatum* Linn. Sobre microrganismos formadores de placa bacteriana**. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada 4: 265, 2004.

PEREIRA, J.V. **Atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da *Punica granatum* Linn. Sobre microrganismos formadores de placa bacteriana**. João Pessoa. Dissertação de Mestrado em Odontologia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 1998.

PEREIRA, J.V. et al. **Efeito antibacteriano e antiaderente *in vitro* do extrato da *Punica granatum* Linn. sobre microrganismos do biofilme dent**al. Rev Bras Farmacogn 16: 88-93, 2006.

PEREIRA, J.V. et al. **Estudos com o extrato da *Punica granatum* linn. (Romã):** efeito antimicrobiano *in vitro* e avaliação clínica de um dentifrício sobre microrganismos do biofilme dental, João Pessoa, 2005. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/fo/article/viewFile/1136/896> Acesso em: 13/10/2016.

PINTO, B.B; COSTA, D.R.M. **SCREENING FITOQUIMICO DO FRUTO DA ROMÃ ( *PUNICA GRANATUM* LINN.)** COLETADOS NO MUNICIPIO DE MARABA/ PA, 2016.

REIS, L.B.M. et al. **Conhecimento, atitudes e práticas de Cirurgiões-Dentistas de Anápolis-GO sobre a Fitoterapia em Odontologia**, Anápolis, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/273231051> Acesso em: 13/10/2016.

SANTOS, E.B. et al. **Estudo etnobotânico de plantas medicinais para problemas bucais no município de João Pessoa**, Brasil (Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy 19(1B): 321-324, Jan./Mar. 2009, Recebido 20 Setembro 2008; Aceito 16 Fevereiro 2009.

SANTOS, J. **Vegetal Taninos** (Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE Engenharia Agrícola e Ambiental – EAA1 Egídio Bezerra Neto – Bioquímica: Recife, Junho de 2010). em: http://ec2-107-21-65 169.compute1.amazonaws.com/content/ABAAAA2\_wAJ/tanino.

SANTOS, L.C; AMORIM, M.M.R. **Uso da Aroeira (*Schinus terebinthifolius* *raddi*) para Tratamento de infecções vaginais**. Femina v.30, n.6, 2002, p.339-342.

SCHREINER, F. et al. **Uso do chá de *Punica granatum* (romã) no controle da aderência de bactérias orais em ligaduras ortodônticas**. Robrac 18:56-61, 2009.

SCOTTI, L. et al. **Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético**, 2007 em: link:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S151693322007000200002.

SEERAM, N.P; LEE, R; HEBER, D. **Bioavailability of ellagic acid in bhuman plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*P. granatum*)** juice. Clin Chim Acta, 2004.

SIGNORETTO, C. et al. **Drinking habits are associated with changes in the dental plaque microbial community**. Journal of Clinical Microbiology, v.48, n.2, 2010, p.347-356.

SILVA, R.R. et al. **Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico. Medicina,** Ribeirão Preto, v.35, n.2, 2002, p127-133.

SOARES, D.G.S. et al. **Atividades antibacterianas de tinturas de plantas tropicais sobre microrganismos da cavidade bucal**. Rev Odontol Araçatuba 29:20-24, 2008.

SOUSA, M.P. et al. **Constituintes químicos ativos e propriedades biológicas de plantas medicinais** **brasileiras**. Fortaleza: UFC, 1991, p 416.

TREIN, M.P. et al. **Formação de biofilme em diferentes concentrações de oxigênio**. Revista Odonto Ciência, Porto Alegre, v. 21, n. 53, 2006, p.253-260.

VASCONCELOS, L.C.S. et al. **Use of *Punica granatum* as an antifungical agent against candidosis associated denture stomatitis. Mycoses**, v.46, 2003, p.192-196.

VIUDA-MARTOS, M. FERNÁNDEZ-LÓPEZ, J. PÉREZ-ÁLVAREZ, J.A. **Pomegranate and its many functional components as related to human health**: A Review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, v.9, 2010, p.635-654.

WERKMAN, C. et al. **Aplicações terapêutica da *Punica granatum*. L (Romã),** João Pessoa, 2008. Disponível em: <http://sbpmed.org.br/download/issn_08_2/revisao_v10n3.pdf> Acesso em: 13/10/2016.

WERKMAN, C. et al. **Aplicações terapêuticas da *P. granatum* (romã)**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais v.10, n.3, 2008, p.104-111.

WOLFF, M.S.; LARSON, L. **The cariogenic dental biofilm: good, bad or just something to control? Brazilian Oral Research**, São Paulo, v.23 (SpecIss 1), 2009, p.31-38.

YÉVENES, I. et al. **Comparison of mouthrinses containing chlorhexidine and other active agents with chlorhexidine mouthrinse-gel:** effects on de novo plaque formation. Revista Odonto Ciência, Porto Alegre, v.24, n.4, 2009, p345-348.