



Universidad Abierta Interamericana

**Universidad Abierta Interamericana
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera: Odontología.**

Trabajo Final Integrador para obtener el título de Odontólogo

**“Efectividad del uso de *Punica granatum* (granada) como terapia coadyuvante en el
tratamiento de la periodontitis.”**

Director: Dr. Grandinetti, José Alberto.

Autora: Mill F. Elide G.

Tutora: Dra. Saldaña, Julieta Andrea.

AGRADECIMIENTOS.

Al culminar el trabajo de investigación realizado, se da el más sincero agradecimiento a:

La facultad de odontología de la **Universidad Abierta Interamericana**, por brindar un espacio para el desarrollo del trabajo de investigación que permite abrir nuevos conocimientos y completa nuestra formación profesional.

A la **dra. Julieta Saldaña**, por compartir sus conocimientos para el desarrollo de dicho trabajo de investigación.

A la **dra. María Isabel Brusca**, por guiar y dirigir nuestro deseo de aprender y poder plasmarlo en este trabajo final de grado.

Elide Mill.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
Criterios de inclusión:	12
Criterios de exclusión:.....	12
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla 1. Comparación del uso de granada y clorhexidina en dos estudios de investigación realizado por los autores Ahuja et al. Y Sedigh et al.....	13
Tabla 2. Efectividad de la granada de manera porcentual.....	14
Gráfico 1. Efectividad del uso de granada y clorhexidina en estudio realizado por los autores Ahuja et al.....	14
Gráfico 2. Efectos adversos presentados al finalizar el estudio.....	16

RESUMEN

La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa, inflamatoria, crónica, multifactorial, asociada a la disbiosis en la biopelícula dental y está caracterizada por la destrucción del aparato de soporte dentario. Además del tratamiento convencional, existen distintas terapias coadyuvantes para la periodontitis, entre ellas se encuentra la fitoterapia, la cual emplea plantas medicinales como *Punica granatum*. Esta planta posee diversas propiedades dentro de las que destacan su poder antioxidante, antiinflamatorio y antimicrobiano. **Objetivo:** Determinar la efectividad del uso de *P. granatum* como tratamiento coadyuvante para la enfermedad periodontal. **Materiales y métodos:** se realiza una búsqueda bibliográfica y sistemática de artículos científicos realizados en los últimos 10 años. **Conclusión:** el uso de *P. granatum* como coadyuvante para el tratamiento periodontal demuestra tener un efecto antiinflamatorio, y antimicrobiano el cual puede ser empleado sin producir efectos adversos.

Palabras clave: periodontitis, gingivitis, granada, *Punica granatum*.

ABSTRACT

Periodontal disease is an infectious, inflammatory, chronic, multifactorial disease associated with dysbiosis in the dental biofilm and is characterized by the destruction of the dental support apparatus. In addition to conventional treatment, there are different adjuvant therapies for periodontitis, including phytotherapy, which uses medicinal plants such as *Punica granatum*. This plant has various properties among which its antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial power stand out. **Objective:** to determine the effectiveness of the use of *P. granatum* as an adjuvant treatment for periodontal disease. **Materials and methods:** a bibliographic and systematic search of scientific articles carried out in the last 10 years is carried out. **Conclusion:** the use of *P. granatum* as an adjuvant for periodontal treatment shows that it has an anti-inflammatory and antimicrobial effect, which can be used without producing adverse effects.

Keywords: periodontitis, gingivitis, pomegranate, *Punica granatum*.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa, inflamatoria, crónica, multifactorial, asociada a la disbiosis en la biopelícula dental y está caracterizada por la destrucción del aparato de soporte dentario. Se presenta como el conjunto de signos y síntomas que se asocian a la inflamación, pérdida de tejido conectivo y estructura de soporte de los dientes. Se puede iniciar con el depósito de biopelícula sobre la encía y el diente, comenzando un proceso que activa el mecanismo de defensa del periodonto, generando una reacción inflamatoria, que en la mayoría de los casos, incrementa la intensidad de respuesta según la cantidad de irritante local(1-4).

Una vez que se inicia la formación de biopelícula dental, se comienzan a producir cambios compatibles con inflamación de la encía (gingivitis)(5). De no ser tratada, puede extenderse a estructuras más profundas del periodonto, formando bolsas periodontales que favorecen un medio propicio para la colonización bacteriana, dando lugar a la aparición de la periodontitis(6,7).

Los principales factores de riesgo de la periodontitis incluyen los microorganismos de la biopelícula, cambios hormonales, alcoholismo, estrés, factores genéticos y ambientales como el consumo de cigarrillos, además de enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus y la osteoporosis(8,9).

Entre las principales características de la enfermedad periodontal se incluyen pérdida del tejido de soporte periodontal manifestado radiográficamente por la pérdida de hueso alveolar y clínicamente por la presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival(10). Además, puede presentar agrandamiento o recesión gingival, sangrado de las encías después del sondaje periodontal o ante un estímulo, así como incremento en la movilidad y exfoliación dentaria en los casos más severos(3).

La microbiota asociada con la periodontitis es una biopelícula supragingival abundante. Los estudios de microorganismos subgingivales predominantes en las lesiones de la periodontitis han revelado su gran diversidad, constituida principalmente por anaerobios (90%), de los cuales un 60% son Gram negativos, 30% son espiroquetas y muy escasos cocos. A pesar de

esto, no hay evidencia directa para concluir cuales son las especies bacterianas que inician el desarrollo de la bolsa periodontal(11).

Entre los periodontopatógenos más comunes se pueden nombrar: *P. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*(12) y *T. forsythia*(11).

La periodontitis se clasifica en estadios, extensión o distribución y grados. Los estadios van del uno (I) al cuatro (IV) dependiendo de la severidad y complejidad del tratamiento. Correspondiendo de esta manera:

Estadío I: Periodontitis inicial.

Estadío II: Periodontitis moderada.

Estadío III: Periodontitis severa con potencial pérdida dentaria adicional.

Estadío IV: Periodontitis severa con potencial pérdida de dentición.

De acuerdo a su extensión y distribución se puede clasificar en: localizada, generalizada, distribución incisivo-molar.

El grado de la periodontitis, permite medir la progresión de la enfermedad, teniendo como objetivo determinar el comportamiento del caso, si el grado de progresión avanza a mayor ritmo que el habitual en la mayoría de los pacientes o si no está respondiendo de manera habitual al tratamiento convencional. El grado de periodontitis puede ser modificado por los factores de riesgo, como estado de salud general, hábito tabáquico o enfermedades sistémicas como diabetes.

Grado A: No hay evidencia de pérdida ósea Rx ni del nivel de inserción clínico en los últimos 5 años, hay grandes depósitos de biopelícula con bajos niveles de destrucción periodontal.

Grado B: hay pérdida de inserción < 2 mm en los últimos 5 años. Hay destrucción proporcional a los depósitos de biopelícula.

Grado C: la pérdida es ≥ 2 mm en los últimos 5 años. La destrucción supera las expectativas según depósito de biopelícula(10).

El tratamiento periodontal tiene como objetivo controlar la infección, eliminar la etiología microbiana y los factores de riesgo contribuyentes a la periodontitis, deteniendo así la

progresión de la enfermedad y preservar tanto la dentición, tejidos duros y tejidos blandos en un estado de salud, función y estética(13).

El tratamiento de la enfermedad periodontal es personalizado de acuerdo al tipo de periodontitis y factores de riesgo propios en cada paciente, sin embargo, se siguen diversos parámetros establecidos.

Se inicia con la terapia básica, que incluye la enseñanza o corrección de la técnica de cepillado, motivación del paciente para mantener una adecuada higiene bucal y control de placa, además de manejar y controlar los hábitos diarios del paciente como el fumar cigarrillos. Se continúa con la intervención clínica a través de la terapia básica y el raspaje y alisado radicular (RAR), el cual es una técnica no quirúrgica o a campo cerrado basada en la instrumentación subgingival sin desplazamiento de la encía, que cumple con el propósito de eliminar los depósitos de cálculo, biopelícula dental y sus productos metabólicos, de la superficie dental que provocan una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales adyacentes, además de obtener una superficie lisa y dura que favorece la curación y el mantenimiento de la superficie radicular sin biopelícula.(7,13–15).

La terapia básica incluye el pulido de obturaciones y prótesis desbordantes, la inactivación de caries abiertas y la extracción de piezas dentarias sin soporte óseo. Luego de la terapia básica periodontal, se evalúa nuevamente a los 30 días (debido al periodo de cicatrización del conectivo), y se determine si es necesario realizar terapias complementarias.

En casos de mayor complejidad, donde hay presencia de bolsas periodontales más profundas, dientes multiradiculares con afección de furca o defectos óseos, donde no se logra la eliminación completa del cálculo y biopelícula subgingival, se debe realizar el tratamiento periodontal quirúrgico, en donde se realiza el RAR a campo abierto a través de un colgajo para exponer los zonas de difícil acceso, obteniendo como resultado una mayor reducción de la profundidad al sondaje y ganancia en la inserción clínica(15,16).

Durante el tratamiento periodontal, puede ser necesario el uso de antisépticos en diferentes etapas en la terapia básica, principalmente en pacientes con deficiente higiene bucal, pacientes con patologías sistémicas como diabetes y pacientes con ortodoncia. En otros casos, después de la evaluación, puede ser necesario una terapia complementaria local, si permanecen diversos sitios con hemorragia.

Una vez realizado el tratamiento periodontal convencional, se pueden emplear coadyuvantes, entre los cuales se encuentra el gluconato de clorhexidina que es el antiséptico de primera elección. Una bisguanida de alta sustantividad y poder antibacteriano. Su utilización es amplia y es el agente más efectivo. La reducción de biopelícula dental y de gingivitis alcanza un 60%. Sin embargo, su uso prolongado puede causar pigmentación marrón de los dientes, de algunos materiales de restauración o de las mucosas y alteración del gusto después del uso del enjuague(15,16).

Ante estas desventajas se plantea el uso de la fitoterapia, la cual es descrita por la OMS como la ciencia que estudia la utilización de los productos de origen natural, con fines terapéuticos, ya sea para prevenir, atenuar, o curar un estado patológico. Dentro de las plantas con potencial medicinal se encuentra la *Púnica granatum*, un árbol pequeño, nativo de la región de Irán y el Himalaya; su fruto es comúnmente conocido como granada(7,15,17). Esta fruta ha demostrado poseer propiedades antiinflamatorias, antifúngicas, antioxidantes, antimicrobianas y disminuye los índices de biopelícula dental(2,7,18–21).

La *P. granatum* presenta un buen mecanismo de perfusión en el tejido gingival, logra afectar la microbiota de la biopelícula dental, causar un efecto antiinflamatorio sobre la encía y ejercer una influencia antioxidante; eliminando así las alteraciones periodontales y reduciendo significativamente la gingivitis(22).

La granada se ha empleado en el ámbito odontológico para controlar la inflamación bucal causada por candidiasis asociada a estomatitis subprotésica. El efecto antiinflamatorio se puede atribuir a su actividad inmuno-reguladora sobre los macrófagos y linfocitos T y linfocitos B(23). En cuanto a la estomatitis aftosa recurrente, un estudio demuestra que el alto contenido fenólico produce una gran actividad antioxidante haciendo que la *P. granatum* var. *Parviflora* funcione como un tratamiento eficaz y exitoso en esta patología, ya que disminuye el dolor y el tiempo de curación de las úlceras(15,24).

La granada es una fruta muy antigua que ha sido consumida por diferentes culturas durante miles de años. No se ha reportado que la administración del extracto de granada produzca consecuencias toxicológicas significativas en observaciones clínicas, exámenes oftalmológicos y evaluaciones clínicas patológicas. Por lo tanto se puede decir que este producto natural es seguro, especialmente si se utiliza de forma tópica(2,25).

Objetivo general.

- Determinar la efectividad del uso de *P. granatum* como tratamiento coadyuvante para la enfermedad periodontal.

Objetivos específicos.

- Sintetizar evidencia científica que respalde el uso de la fitoterapia con *P. granatum* para el tratamiento coadyuvante en la enfermedad periodontal.
- Evaluar la evidencia y metodología empleada en el uso de *P. granatum* en el tratamiento de la enfermedad periodontal.
- Enumerar los coadyuvantes en la terapia básica periodontal.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó una discusión teórica, efectuando la investigación a través de una búsqueda bibliográfica y sistemática de artículos científicos realizados en los últimos 10 años, en las diferentes bases de datos digitales tales como: scielo, Medline, Pubmed, y Google académico, en los idiomas español, inglés y portugués utilizando los descriptores: *punica granatum*, periodontitis, fitoterapia.

Criterios de inclusión:

1. Artículos científicos de fitoterapia utilizada en odontología para tratamientos de la enfermedad periodontal.
2. Estudios científicos sobre el uso de *Punica granatum* en odontología.
3. Estudios experimentales sobre el uso de granada como tratamiento coadyuvante para el tratamiento de periodontitis crónica y gingivitis.

Criterios de exclusión:

1. Artículos que no tengan validez científica, o que no pueda ser validada su veracidad.
2. Reporte de caso clínico de un solo paciente y cartas al escritor.

DISCUSIÓN

El objetivo del tratamiento periodontal convencional es eliminar la etiología microbiana y los factores de riesgo contribuyentes a la periodontitis, deteniendo así la progresión de la enfermedad. Sin embargo, existen productos de origen natural que aceleran la recuperación de los tejidos periodontales ante los procesos inflamatorios, como es el caso de *P. granatum*, la cual puede ser empleada como coadyuvante ya que presenta un buen mecanismo de perfusión en el tejido gingival y propiedades antibacterianas, antiinflamatoria, cicatrizantes, entre otras(24,26,27).

Entre los resultados obtenidos de la búsqueda sistemática se puede observar la efectividad de la granada en comparación con la clorhexidina en pacientes con enfermedad periodontal, donde fueron evaluados los parámetros: índice gingival, sangrado al sondaje e índice de placa, en diversas investigaciones realizadas por diferentes autores(2,22,28), pudiendo evaluar entre ambos grupos el estado inicial y final después del tratamiento (tabla 1).

	Trabajo 1				Trabajo 2			
	CHX		Granada		CHX		Granada	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
IG	13.3	3.39	14.76	2.98	1.64	0.99	1.65	0.90
SS	1.34	0.57	1.59	0.62	0.78	0.29	0.77	0.14
IP	2.34	0.2	2.47	0.1	3.88	3.02	3.94	2.66

Tabla 1. Comparación del uso de granada y clorhexidina en dos estudios de investigación realizado por los autores Ahuja et al. Y Sedigh et al.

Trabajo 1: Sedigh et al.

Trabajo 2: Ahuja et al.

CHX: Clorhexidina al 0.12%.

IG: Índice gingival.

SS: sangrado al sondaje.

IP: Índice de placa.

De esta manera se puede determinar de forma porcentual la efectividad del uso de clorhexidina y granada como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal (Tabla 2.).

	Trabajo 1		Trabajo 2	
	CHX	Granada	CHX	Granada
	%	%	%	%
Índice gingival	74%	79%	39%	45%
Sangrado al sondaje	57%	49%	62%	81%
Índice de placa	91%	95%	22%	32%

Tabla 2. Efectividad de la granada de manera porcentual.

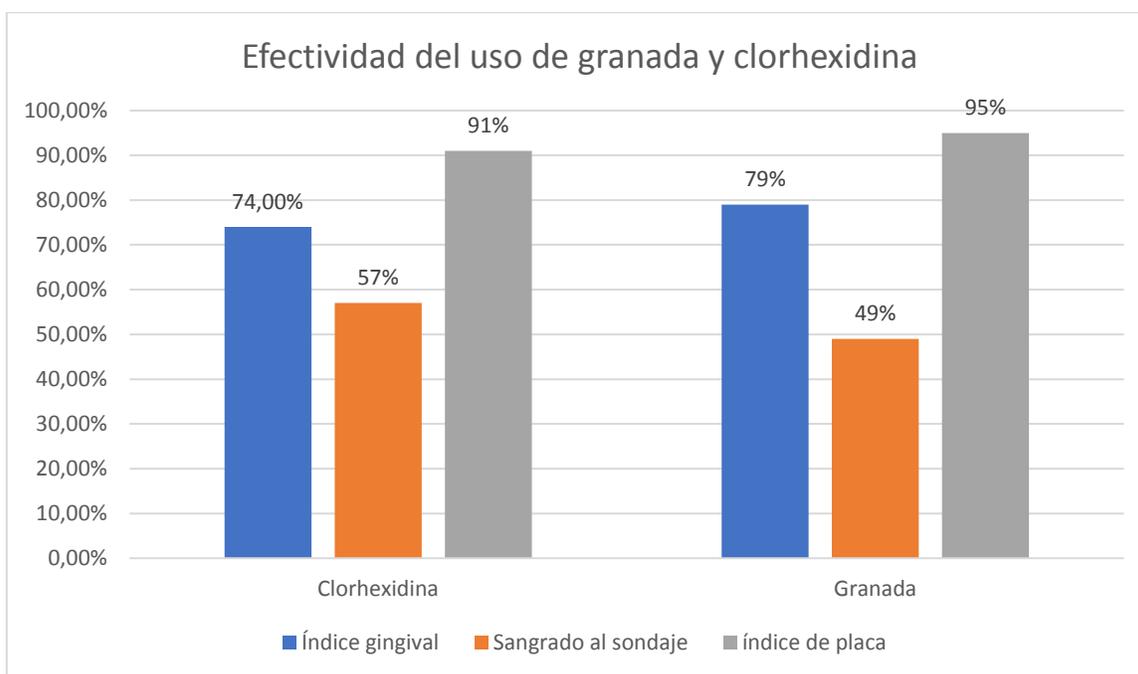


Gráfico 1. Efectividad del uso de granada y clorhexidina en estudio realizado por los autores Ahuja et al.

Por otra parte, diversos estudios reportan que el uso del enjuague bucal de *P. granatum* disminuye significativamente el sangrado al sondaje, similar a lo ocurrido en el estudio realizado por Araújo et al.(29) donde emplearon un enjuague bucal de extracto de granada en pacientes con gingivitis o periodontitis, obteniendo como resultado la reducción del sangrado al sondaje en la enfermedad periodontal, sugiriendo un efecto antiinflamatorio con acción antimicrobiana. De igual manera, Ahuja et al.(28) evaluaron la eficacia de un enjuague bucal de granada contra la gingivitis, reportando que a los 15 días de haber utilizado el enjuague se evidencia la reducción del sangrado, concordando con lo encontrado por los investigadores.

En un estudio realizado por Eltay y cols.(2) a 34 pacientes con diagnóstico de gingivitis crónica, donde se empleó una solución de granada al 5% como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica, se demostró que se redujo el índice de placa y el índice gingival sin ningún efecto adverso, incluso indicó una progresiva reducción en la media de los índices periodontales en las evaluaciones a dichos pacientes durante el estudio, coincidiendo estos resultados con los obtenidos en otros estudios sobre periodontitis y el uso de granada como coadyuvante al tratamiento periodontal(15,25).

El empleo de granada para el tratamiento de la gingivitis ha demostrado reducir significativamente el índice gingival en los pacientes que participaron en un estudio realizado por Somu et al.(30) Donde se empleó en forma de gel, el extracto de *P. granatum*, confirmando de esta manera, el potencial efecto antiinflamatorio que posee esta fruta descrito en varios estudios(15,22,31).

Además, el enjuague bucal de extracto de granada produce una disminución importante en la profundidad de bolsa, en contraste con pacientes que no reciben el extracto de granada; coincidiendo también con los resultados obtenidos por Sedigh et al.(22), quienes en su estudio lograron disminuir la profundidad de bolsa a través de un gel de extracto de granada para la gingivitis en pacientes diabéticos.

En los diversos trabajos de investigación los pacientes fueron divididos en un grupo experimental y un grupo control, en donde los índices determinantes de la enfermedad periodontal fueron evaluados y medidos antes y después del tratamiento convencional combinado con el uso de *Púnica granatum*. Arrojando como resultado una mejoría

significativa en el grupo experimental sobre el grupo control (el cual no recibió el coadyuvante de granada). El efecto puede ser atribuido a las propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y cicatrizantes de la granada(7,15,27,32).

Como hallazgo encontrado al finalizar la investigación de los autores Sedigh et al(22). Se reportan efectos adversos encontrados en los pacientes que participaron en dicho estudio, manifestando sabor amargo y se evidenció tinción de las piezas dentarias (gráfico 2.)

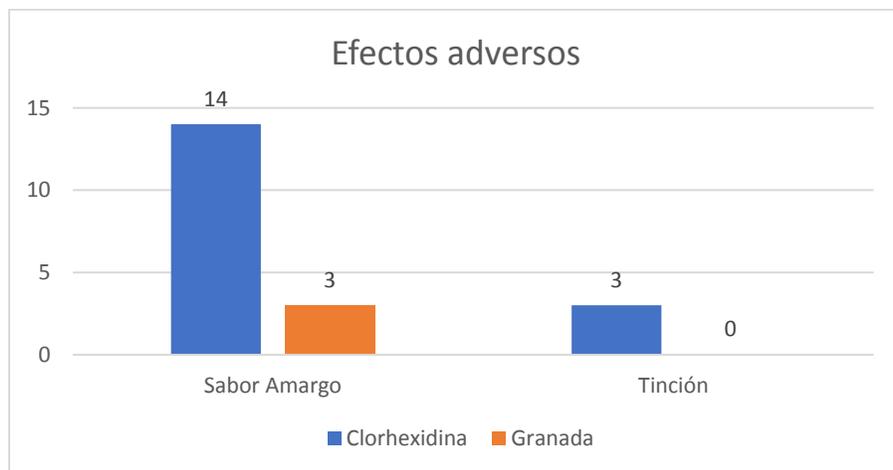


Gráfico 2. Efectos adversos presentados al finalizar el estudio.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a la investigación sistemática realizada con respecto al uso de *P. granatum* como coadyuvante para el tratamiento convencional de la periodontitis, es posible establecer como conclusión que se logra disminuir el sangrado al sondaje, el índice gingival, la profundidad de sondaje y el depósito de placa bacteriana. También, posee propiedades antiinflamatorias y no ocasiona efectos adversos en los pacientes, por lo que se recomienda su uso.

Por otra parte, se sugiere realizar estudios experimentales con una población amplia y que puedan ser evaluados los resultados a mediano y largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soares J, Conceicao M, de Araújo L, Bezerra A, di Leonardo D, Pereira D. Biological effects of medicinal plants on induced periodontitis: A systematic review. *Int journal Dent*. 2016;2016:1–10.
2. Eltay E, Gismalla B, Mukhtar M, Awadelkarim M. Punica granatum peel extract as adjunct irrigation to nonsurgical treatment of chronic gingivitis: Punica granatum peel extract as adjunct oral irrigation. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2021;43:5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101383>
3. Dávila L, Giménez X, Arteaga S, Solórzano E. Fundamentos básicos para el diagnóstico clínico periodontal. *Cons publicaciones la Univ Los Andes*. 2014;1:217–89.
4. Mehrotra N, Singh S. Periodontitis [Internet]. *StatPearls*. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541126/>
5. Kote S, Kote S, Nagesh L. Effect of Pomegranate Juice on Dental Plaque Microorganisms (Streptococci and Lactobacilli). *Anc Sci Life* [Internet]. 2011;31(2):49–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530267/>
6. Arteaga S, Dávila L, Gutierrez R, Sosa L, Albarrán G, Isla M, et al. Efectividad del gel de manzanilla y llantén como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Acta Bioclinica*. 2017;7(13):6–25.
7. Rouseou D, Noca H, Vasconcelos M. Ação antimicrobiana e anti-inflamatória da *Punica granatum* L. (romã) no tratamento da doença periodontal: uma revisão de literatura. *Rev Saúde - UNG-Ser*. 2020;14(1/2):52.
8. Duque A. Prevalencia de periodontitis crónica en Iberoamérica. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral* [Internet]. 2016;9(2):208–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.005>
9. Moreno LF, Amaya S, Cruz EA. Factores de riesgo modificables e inmodificables de la periodontitis: revisión narrativa. *Univ Odontol*. 2018;37(79).

10. Papapanou P, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine D, et al. Periodontitis : Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri - Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontology*. 2018;45(20):162–70.
11. Negroni M. *Microbiología estomatológica: Fundamentos y guía práctica*. Buenos aires. Editorial panamericana. 2da ed. Panamericana M, editor. Buenos Aires.; 2009. 285–289 p.
12. Guilarte C. Patógenos periodontales: Revisión de literatura. *Acta Odontológica Venez*. 2001;39(3):1–3.
13. Suvan J, Leira Y, Moreno F, Graziani F, Derks J, Tomasi C. Subgingival instrumentation for treatment of periodontitis. A systematic review. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2020;47(S22):155–75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jcpe.13245>
14. Matos R, Bascones A. Tratamiento periodontal quirúrgico: Revisión. Conceptos. Consideraciones. Procedimientos. Técnicas. *Av en Periodoncia e Implantol Oral* [Internet]. 2011;23(3):155–70. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852011000300002
15. Páez M, Mill E. Enjuague bucal de extracto de *Punica granatum* (granada) como terapia coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis. Universidad de Los Andes; 2019.
16. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):152–88.
17. Venkata C, Prakash S, Prakash I. Bioactive Chemical Constituents from Pomegranate (*Punica granatum*) Juice, Seed and Peel-A Review. *Int J Res Chem Environ Int J Res Chem Environ*. 2011;1(1):1–181.
18. Narayan T, Deshpande S, Jha A, RamPrasad V. *Punica granatum* (Pomegranate) fruit and its relevance in Oral Hygiene. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(8):29–34.

19. Disilvestro R, Disilvestro D, Disilvestro D. Inhibition of cholinesterase and amyloid- β aggregation by resveratrol oligomers from *Vitis amurensis*. *Phyther Res* [Internet]. 2008;22(4):544–549. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/117934759/abstract>
20. Prasad D, Kunnaiah R. *Punica granatum*: A review on its potential role in treating periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(4):428–32.
21. Arun N, Road R, Pradesh U. *Punica granatum*: A Review on Pharmacological and Therapeutic Properties. *Int J Pharm Sci Res*. 2012;3(05):1240–5.
22. Sedigh M, Fani M, Rostami M, Zarshenas M, Shams M. A Traditional Mouthwash (*Punica granatum* var *pleniflora*) for Controlling Gingivitis of Diabetic Patients: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *J Evidence-Based Complement Altern Med*. 2017;22(1):59–67.
23. Bassiri S, Pourshafie M, Ardakani E, Ehsani A, Doostkam A, Katirae F, et al. In vivo comparative evaluation of the pomegranate (*Punica granatum*) peel extract as an alternative agent to nystatin against oral candidiasis. *Iran J Med Sci*. 2018;43(3):296–304.
24. Gavanji S, Larki B, Bakhtari A. The effect of extract of *Punica granatum* var. *pleniflora* for treatment of minor recurrent aphthous stomatitis. *Integr Med Res*. 2016;3:83–90.
25. Ramezanalizadeh F, Rabbani M, Khoroushi M, Aliasghari A. In Vitro Assessment of Antibacterial Activity of Pomegranate Vinegar and Rose Water Compared with Persica Mouthwash against Oral Bacteria. *Orig Artic J Islam Dent Assoc IRAN*. 2015;27(3).
26. Ge S, Duo L, Wang J, Gegen Z, Yang J, Li Z, et al. A unique understanding of traditional medicine of pomegranate, *Punica granatum* L. and its current research status. *J Ethnopharmacol*. 2021;271(27).
27. Oliveira S, Oliveira F, da Silveira L, Nascimento M, Moreira L, Gomes E, et al. In vitro assessment of the antimicrobial effects of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel

- decoction on saliva samples. *J Basic Appl Pharm Sci Rev Ciênc Farm Básica Apl* [Internet]. 2014;35(1):25–8. Disponível em: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2752/1505
28. Ahuja S, Dodwad V, Kukreja B, Mehra P, Kukreja P. A comparative evaluation of efficacy of *Punica granatum* and chlorhexidine on plaque and gingivitis. *J Int Clin Dent Res Organ*. 2011;3(1):29.
 29. Araújo AL, Alves R, de Souza Coelho R, do Nascimento Barbosa D, Moura BN, Alves Celestino FJ. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. *Complement Ther Clin Pract* [Internet]. 2014;20(1):93–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2013.08.002>
 30. Somu C. A, Ravindra S, Ajith S, Ahamed MG. Efficacy of a herbal extract gel in the treatment of gingivitis: A clinical study. *J Ayurveda Integr Med*. 2012;3(2):85–90.
 31. Sarker M, Das SC, Saha SK, Al Mahmud Z, Bachar SC. Analgesic and anti-inflammatory activities of flower extracts of *Punica granatum* Linn. (Punicaceae). *J Appl Pharm Sci* [Internet]. 2012;2(4):133–6. Disponível em: https://japsonline.com/admin/php/uploads/441_pdf.pdf
 32. Janani J, Estherlydia D. Antimicrobial activities of *Punica granatum* extracts against oral microorganisms. *Int J PharmTech Res*. 2013;5(3):973–7.