

## INFLUÊNCIA DO USO DE CRANBERRY NA SAÚDE SISTÊMICA E BUCAL

## INFLUENCE OF THE USE OF CRANBERRY IN SYSTEMIC AND ORAL HEALTH

Marcos José Custodio Neto Silva<sup>1</sup>, Flávia Carvalho de Oliveira Paixão<sup>2</sup>, Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira<sup>3</sup>

**Resumo**

**Introdução:** Cranberry é uma fruta vermelha nativa dos Estados Unidos e Canadá, cujas propriedades medicinais têm despertado o interesse tanto no campo da Medicina quanto da Odontologia. **Objetivo:** Este trabalho teve o propósito de abordar as propriedades e os meios pelos quais os componentes presentes no cranberry agem em relação a algumas alterações sistêmicas e bucais, através de revisão de literatura. **Métodos:** Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, utilizando-se as palavras-chave: Cranberry, systemic health, periodontal diseases, periodontopathogen, biofilm and cytokines no período de 2004 a 2013. **Resultados:** Foram encontrados 52 artigos. Após análise, 45 trabalhos foram utilizados nesta revisão. Destes, 10 eram revisões de literatura, 26 estudos clínicos e 9 estudos in vitro. Cranberry possui um amplo espectro de ação, atuando como agente terapêutico/preventivo em doenças cardiovasculares, gastrointestinais e renais, bem como na inibição de formação do biofilme dental e a interação com enzimas associadas com sua formação, limitando a coagregação bacteriana, especialmente de espécies gram negativas, e impedindo a adesão tardia de periodontopatógenos ao biofilme. **Conclusão:** Cranberry, principalmente o componente fenólico proantocianidina do tipo A, possui excelentes propriedades terapêuticas para a saúde humana e atua como coadjuvante ao tratamento da doença periodontal.

**Palavras-chave:** Sistema imunológico. Doenças periodontais. Biofilme. Tratamento.

**Abstract**

**Introduction:** The cranberry is a red fruit native to the United States and Canada, whose medicinal properties have attracted the interest both in medicine and in dentistry. **Objective:** The aim of this study was to address the properties and the ways by which the components present in cranberry act in relation to some systemic and oral alterations, through literature review. **Methods:** It were consulted the Pubmed, Lilacs and Scielo databases, using the keywords Cranberry, systemic health, periodontal diseases, periodontopathogen, biofilm and cytokines, from 2004 to 2013. **Results:** were found 52 articles. After the analysis, 45 were used in this study. From these, 10 literature reviews, 26 clinical trials and 9 in vitro studies. The cranberry has a broad spectrum of action, acting as therapeutic/preventive agent in cardiovascular, gastrointestinal and renal diseases, as well as in the inhibition of dental biofilm formation and the interaction with enzymes associated with its formation, limiting bacterial coaggregation, especially of gram-negative species, and preventing late adherence of periodontopathogens to the biofilm. **Conclusion:** Cranberry, mainly the phenolic component proanthocyanidin type A, has excellent therapeutic properties for human health and acts as an adjunct to treatment of periodontal diseases.

**Keywords:** Immune system. Periodontal diseases. Biofilm. Treatment.

**Introdução**

A doença periodontal (DP) é uma infecção de origem polibacteriana que acomete os tecidos de proteção e sustentação dos dentes, levando progressivamente à perda de inserção dentária e reabsorção óssea alveolar. A remoção dos acúmulos bacterianos e o contínuo e regular controle do biofilme são considerados os métodos mais eficientes de prevenção e tratamento da doença periodontal. Como estratégias terapêuticas coadjuvantes ao tratamento alguns agentes são utilizados desde medicamentos, como os antibióticos tetraciclina e doxiciclina, bifosfanatos e anti-inflamatórios não-estereoidais<sup>1</sup>, digluconato de clorexidina<sup>2</sup> até produtos naturais, como o *Cranberry*<sup>3</sup>.

*Cranberry*, de nome científico *Vaccinium macrocarpon*, é uma fruta vermelha nativa dos Estados Unidos e Canadá, amplamente consumida em sua forma fresca, sucos, molhos ou *drinks*<sup>3</sup>. *Cran-*

*berry* despertou interesse de pesquisadores do mundo todo por suas propriedades benéficas à saúde humana como: inibição da proliferação de células cancerígenas em humanos<sup>4,5</sup>, prevenção de infecções do trato urinário pela bactéria *Escherichia coli*<sup>6,7</sup> e úlceras gástricas, pépticas e duodenais pelo *Helicobacter pylori*<sup>8</sup>, e ainda redução do risco de doenças cardiovasculares<sup>9,10</sup>.

Na área da pesquisa odontológica, *Cranberry* é um agente capaz não só de evitar o estabelecimento da DP, como também é eficiente para retardar sua progressão, além de inibir a produção de ácidos orgânicos pelas bactérias cariogênicas<sup>11</sup>.

Devido ao crescente interesse nesta área, este trabalho tem como objetivo apresentar as propriedades e os meios pelos quais os componentes de *Cranberry* agem positivamente em relação ao processo saúde/doença bucal e sistêmica, por meio de uma revisão de literatura.

<sup>1</sup> Cirurgião-dentista. Clínica particular em São Luís, Maranhão.

<sup>2</sup> Mestre em Odontologia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>3</sup> Doutora em Odontologia. Professora Adjunta do Departamento de Odontologia II. Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão - UFMA. Contato: Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira. E-mail: adriana.ufma@hotmail.com

## Métodos

Foram consultadas as bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo, utilizando-se as palavras-chave na língua inglesa: *Cranberry*, *periodontal diseases*, *systemic health*, *periodontopathogens*, *biofilm* and *cytokines*. Foram utilizados 2 ou 3 termos em conjunto para a obtenção dos artigos, sendo que a palavra *Cranberry* era usada em todas as combinações.

O período de publicação dos artigos sobre a ação do *Cranberry* foi de 2004 a 2013, sendo utilizados também artigos ou livros sobre saúde/DP publicados em outro período de tempo sempre que necessário.

## Resultados

Foram obtidos 52 artigos. Após a leitura dos resumos e análise das palavras-chave foram selecionados 45 artigos de língua inglesa, sendo 9 estudos *in vitro*, 26 estudos clínicos e 10 revisões da literatura. Os achados foram divididos em: benefícios da *Cranberry* para a saúde geral e bucal do paciente.

### Influência da *Cranberry* na saúde geral

*Cranberry* (oxicoco), *Vaccinium macrocarpon* é uma planta pertencente ao gênero *Vaccinium*, subgênero *Oxycoccus* da família das Ericáceas (Ericaceae), que é encontrada em áreas pantanosas e ácidas do Hemisfério Norte. O fruto é uma falsa baga, maior que as próprias folhas; inicialmente branco, passando a ser vermelho forte quando maduro<sup>3</sup>.

*Cranberry* tem níveis moderados de vitamina C, fibra dietética e manganês. Contém mais de 80% de água e 10% de carboidratos. Entre outros constituintes estão flavonóides, antocianinas, catequinas, triterpenóides e pequenas quantidades de ácido ascórbico. A maior parcela de ácidos é composta pelos ácidos cítrico, málico e quínico, assim como pequenas quantidades do ácido benzóico e glucurônico<sup>12</sup>. É comestível com gosto ácido pronunciado (pH<2,5). Cerca de 95% da produção é processada em suco, molho e bagas adoçadas e secas e os 5% restantes são vendidos *in natura*. Pode ser encontrado na forma de pó, fruta fresca, em cápsulas ou tabletes<sup>10</sup>.

Apesar de poucas evidências clínicas que comprovem sua eficácia, *Cranberry* tem recebido atenção considerável pelos seus prováveis benefícios, sendo utilizado na forma de extratos ou compostos purificados como um potencial agente terapêutico/preventivo para várias desordens da saúde humana<sup>10</sup>.

Alguns estudos que têm mostrado a eficácia do uso do suco de *Cranberry* para a condição geral dos pacientes (Quadro 1).

Para verificar o poder antibacteriano do *Cranberry*, uma pesquisa analisou o efeito da fruta no crescimento bacteriano do *Helicobacter pylori*, através de extrato em pó contendo 5,4% de polifenóis totais e 11,2% de ácidos orgânicos. Por meio de uma análise morfológica, foi concluído que o extrato de *Cranberry* induziu o desenvolvimento de uma forma cocóide do *H. pylori*, inibindo assim o crescimento bacteriano, sendo os polifenóis os responsáveis por essa ação<sup>18</sup>.

O efeito inibitório dos compostos de *Cranberry*

na adesão de bactérias *Escherichia coli* também foi investigado. Nesse trabalho, foi analisado o efeito de diferentes extratos do proantocianidina (PAC), antioxidante que inibe a adesão bacteriana, comercializado como PAC A2 em 13 cepas de *Escherichia coli* provenientes de pacientes com cistites. Os autores observaram uma redução significativa na adesão bacteriana às células uropiteliais de até 80%, principalmente quando essas bactérias eram expostas ao PAC A2 em sua fase de crescimento<sup>19</sup>.

O consumo de comidas e sucos contendo flavonóides está associado com a redução do risco de doenças cardiovasculares<sup>20</sup>. Embora não seja conhecido o mecanismo exato para que ocorra a redução destes riscos, esse processo relaciona-se à redução da pressão sanguínea, da agregação plaquetária e da concentração do colesterol. O suco de *Cranberry* é rico destes compostos polifenólicos, principalmente o proantocianidina. Com o objetivo de avaliar o consumo do suco de *Cranberry* e observar se o mesmo pode melhorar a função vascular e reduzir a inflamação, um estudo piloto sem placebo (n=15) e um estudo *crossover* com placebo (n=44) utilizaram métodos não invasivos para examinar os efeitos do suco em vários níveis da função vascular, incluindo vasodilatação do endotélio e rigidez arterial em pacientes com doença arterial coronária. Os pesquisadores não observaram nenhum efeito crônico significativo com o uso do suco de *Cranberry* sobre a dilatação arterial, entretanto, foi verificado um efeito clinicamente significativo na rigidez da artéria aorta, um meio cada vez mais reconhecido de mensuração da função vascular, sendo relevante para a doença cardiovascular<sup>21</sup>.

### Benefícios da *Cranberry* para a saúde bucal

A higiene bucal inadequada promove maturação do biofilme e a mudança na ecologia das espécies indígenas, o que conduz à inflamação que varia desde sua forma branda e reversível na gengiva (gingivite) até a destruição crônica dos tecidos periodontais, incluindo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar (periodontite)<sup>22</sup>.

A patogênese da DP está ligada aos danos diretos causados pelas bactérias do biofilme e seus produtos tóxicos secretados<sup>23</sup>. Esses produtos são potentes fatores de virulência e tornam as bactérias aptas a colonizar sítios subgengivais, resistir às defesas do hospedeiro, degradar proteínas teciduais e são responsáveis por fornecer as fontes protéicas necessárias à sua sobrevivência<sup>22</sup>. A própria resposta inflamatória do hospedeiro aos periodontopatógenos e seus produtos contribui na patogênese da doença, pois resulta na liberação de mediadores inflamatórios como citocinas, quimiocinas e metaloproteínases da matriz (MMPs)<sup>24,25,26</sup>, e processos destrutivos nos tecidos periodontais mediados pelo próprio hospedeiro<sup>27</sup>.

Alguns estudos têm mostrado que certos compostos presentes no suco de *Cranberry* têm várias propriedades benéficas para o tratamento e/ou prevenção da DP e cárie (Quadro 2).

Um estudo *in vitro* teve o objetivo de avaliar o potencial de uma fração do suco de *Cranberry* em inibir a adesão da bactéria *Streptococcus sobrinus* à hidroxi-

Quadro 1 - Estudos sobre o uso de *Cranberry* na saúde geral.

Referência	Objetivos	Metodologia	Resultados
Singh <i>et al.</i> <sup>13</sup> , 2009.	Avaliar a citotoxicidade dos compostos polifenólicos de <i>Cranberry</i> em células cancerígenas do ovário, próstata e neuroblastoma.	As células foram colocadas em placas de 96 poços e tratadas 28 horas com extratos de <i>Cranberry</i> em triplicata, comparando às células não tratadas.	Citotoxicidade para células de câncer de ovário, células do câncer de próstata e do neuroblastoma, mas são minimamente citotóxico para fibroblastos pulmonares.
Pagonas <i>et al.</i> <sup>14</sup> , 2012.	Analisar a eficácia da profilaxia com suco de <i>Cranberry</i> em pacientes transplantados UTIs recorrentes.	Análise retrospectiva de 82 pacientes UTIs recorrentes, que se submeteram à profilaxia com suco de <i>Cranberry</i> (n=39) ou L-metionina (n=25), ou ambas as modalidades (n=18). Controle (30 pacientes sem profilaxia).	Redução significativa da incidência de internação em UTI anual, além disso 53,7% dos pacientes sintomáticos relataram alívio dos sintomas.
Ruel <i>et al.</i> <sup>15</sup> , 2013.	Observar o efeito do consumo do suco de <i>Cranberry</i> na rigidez arterial em homens obesos.	Trinta e cinco homens (idade média ± 45) foram orientados a consumir 500 ml de suco/dia ou 500 ml de suco de placebo/ dia durante 4 semanas. Foi um estudo cruzado e duplo-cego.	O consumo do suco em homens com excesso de peso e naqueles com a síndrome metabólica permaneceu houve redução da rigidez arterial.
Shidfar <i>et al.</i> <sup>16</sup> , 2012.	Avaliar o efeito do consumo de uma xícara de suco de <i>Cranberry</i> em pacientes diabéticos tipo II.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego. Amostra de 58 pacientes do sexo masculino com diabetes tipo II receberam uma xícara de suco de <i>Cranberry</i> ou bebida placebo diariamente durante 12 semanas.	Uma xícara de suco de <i>Cranberry</i> durante 12 semanas foi eficaz na redução da glicose em pacientes do sexo masculino com diabetes tipo II com doenças cardiovasculares.
Yung <i>et al.</i> <sup>17</sup> , 2013.	Verificar a melhora dos perfis de colesterol e funções vasculares após o consumo de suco de <i>Cranberry</i> .	Ratos ovariectomizados foram tratados diariamente com o suco de <i>Cranberry</i> comercial, durante 8 semanas. O soro foi coletado para medir os níveis de colesterol, enquanto aorta foi isolada para a análise da força isométrica e estudos de expressão.	O consumo do suco de <i>Cranberry</i> melhorou as funções vasculares e perfis de colesterol com a redução dos níveis de colesterol total e triglicérides, fornecendo informações sobre o desenvolvimento de produtos de <i>Cranberry</i> em suplementos alimentares úteis para as mulheres na pós-menopausa.

Quadro 2 - Efeitos benéficos de *Cranberry* na saúde bucal.

Referência	Objetivos	Metodologia	Resultados
Weiss <i>et al.</i> <sup>27</sup> , 2004.	Avaliar o efeito do enxaguatório bucal contendo NDM na contagem de bactérias salivares em voluntários saudáveis.	Amostra: grupo experimental (N=29) e um grupo controle (N=30) que utilizaram por 6 semanas um enxaguatório bucal contendo NDM e um placebo, respectivamente.	Redução na contagem do <i>Streptococcus Mutans</i> e bactérias totais em comparação com o grupo controle. Inibição a adesão do <i>Streptococcus Sobrinus</i> na hidroxiapatita revestida com saliva.
Koo <i>et al.</i> <sup>28</sup> , 2006.	Observar a influência do suco de cranberry no desenvolvimento in vitro de biofilme e da acidogenicidade do <i>S. Mutans</i> .	Foram utilizados discos de hidroxiapatita revestidos com saliva ou glucano. Para o controle negativo foram utilizadas soluções de glicose, frutose e ácidos orgânicos com pH 5,5.	Inibição da glicosiltransferase e da aderência bacteriana na superfície revestida por glucano. Redução do desenvolvimento e acidogenicidade do biofilme de <i>S. Mutans</i> .
Yamanaka <i>et al.</i> <sup>29</sup> , 2007	Verificar os efeitos dos polifenóis na formação e atividade do biofilme por <i>Porphyromonas Gingivalis</i> .	As frações dos polifenóis foram preparadas com uma coluna de vidro contendo Amberlite XAD 7HP e álcool a 70% como solvente para remover os compostos não fenólicos.	A formação de biofilme por <i>P. Gingivalis</i> e <i>Fusobacterium Nucleatum</i> foi significativamente inibida pelos polifenóis na concentração de 250 µg / mL.
Gregoire <i>et al.</i> <sup>30</sup> , 2007	Analisar a influência dos compostos fenólicos do cranberry nas propriedades do <i>S. Mutans</i> associados com a síntese de glucanos e a acidogenicidade.	Os ácidos fenólicos, flavonóides e proantocianidinas foram isolados por cromatografia a partir da fruta <i>Cranberry</i> fresca.	Os flavonóides e a proantocianidina inibiram moderadamente a atividade da glicosiltransferase e inibiram a produção de ácido pelos <i>S. Mutans</i> sem afetar a viabilidade bacteriana.
Sethi e Govila <sup>31</sup> , 2011	Avaliar o efeito inibitório do suco de <i>Cranberry</i> na adesão e na formação do biofilme do <i>Streptococci</i> .	O extrato puro da fruta foi dissolvido em água e álcool a 70%. As amostras de placa foram retiradas de 10 pacientes de ambos os sexos e colonizadas em ágar sangue que foram expostas ao extrato do cranberry em diferentes concentrações.	Todas as placas apresentaram halos de inibição, sendo a amostra que recebeu a maior concentração (1:600) apresentou maior efeito inibitório na colonização das espécies do <i>Streptococci</i> .
Feldman e Grenier <sup>32</sup> , 2012	Investigar se dois compostos naturais, Proantocianidina A e Licochalcone A, agem em sinergia contra o <i>P. Gingivalis</i> e a resposta inflamatória do hospedeiro.	Foi utilizado o teste de microtitulação para avaliar a sinergia dos compostos na inibição da formação do biofilme pelo <i>Orphyromonas Gingivalis</i> .	Tanto a Proantocianidina A quanto a Licochalcone A agiram em sinergia na redução da atividade do <i>P. Gingivalis</i> e na secreção de mediadores inflamatórios IL-1b, TNF-a, IL-6 e IL-8.

patita e sua influência sobre a atividade da glicosiltransferase (GTF) e frutossiltransferase (FTF), enzimas-chave na formação do biofilme. O suco de *Cranberry* foi processado e, então, foi obtido um material de alto peso molecular não-dialisável (NDM). Este composto é altamente solúvel em água, desprovido de açúcares, proteínas e ácidos com 0,35% de antocianinas e 65,1% de proantocianidinas. Concluíram que o NDM afetou a formação do biofilme porque inibiu a atividade da GTF e FTF, reduzindo a produção de polissacarídeos que intermedeiam a adesão do *S. sobrinus* ao biofilme. O mecanismo de adesão, chamado de sacarose-dependente, mostrou-se afetado<sup>33</sup>. Outros estudos indicaram que o NDM inibe a adesão de *Porphyromonas gingivalis* em concentrações de 62,5 µg/ml ou acima desses valores sem, no entanto, afetar seu crescimento e viabilidade<sup>34,35</sup>.

Diferentes extratos do suco de *Cranberry* foram utilizados em macrófagos estimulados posteriormente por lipopolissacarídeos (LPS) dos patógenos orais *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tanerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Fusobacterium nucleatum*. Foi testado tanto o NDM - fração 1, como o suco liofilizado que não sofreu diálise - fração 2. A primeira mostrou-se eficiente em limitar a produção das citocinas IL-1β, considerado marcador de severidade da doença periodontal<sup>24,36</sup>, TNF-α e IL-6. A fração 1 também reduziu a produção de IL-8 e RANTES, quimiocinas que direcionam a migração de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e células Th<sub>1</sub> aos sítios infectados. No entanto, o suco liofilizado não foi capaz de inibir a produção de moléculas inflamatórias por macrófagos, o que se pode atribuir ao fato dos componentes ativos não estarem concentrados na fração 2<sup>37</sup>.

A ação da *Cranberry* também foi constatada em relação a outros mediadores inflamatórios, como as MMPs que constituem em enzimas proteolíticas derivadas de células hospedeiras, envolvidas na degradação de matriz extracelular durante condições normais e patológicas, remodelação tecidual, migração celular, inclusive de osteoclastos, cujos níveis são significativamente maiores em indivíduos com periodontite<sup>25,38</sup>. Verificou-se que as proantocianidinas do tipo A da *Cranberry* (AC-PACs) diminuíram a produção de MMP-1, -3, -7, -8, -9 e -13, concluindo que a perda de colágeno, a degradação do ligamento e a reabsorção óssea observadas na periodontite diminuem significativamente<sup>39</sup>.

O crescimento e a formação de biofilme, a aderência às células humanas, a invasão, a atividade colagenolítica e o efeito anti-inflamatório foram afetados pela *Cranberry*. Entretanto, a síntese de IL-6 por células epiteliais pareceu não ser afetada pelas proantocianidinas<sup>40</sup>.

A influência da PAC na formação de biofilme pelo *S. mutans* e no desenvolvimento de cárie dentária em ratos foi avaliada na pesquisa de Koo *et al.*<sup>28</sup>. Apesar de não afetar o acúmulo de polissacarídeos intracelulares, a aplicação tópica de PAC (1 minuto de exposição duas vezes ao dia) reduziu significativamente a biomassa e o valor total de polissacarídeos extracelulares no biofilme formado por *S. mutans*. Foi observada uma redução de 40-45% de lesões cariadas nas superfícies lisas dos dentes dos ratos tratados com aplicação diária de PAC tópico. Esse efeito anticárie pode ser explicado, em partes, pela inibição

eficaz na atividade da glicosiltransferase e sobre a glicólise bacteriana<sup>28</sup>.

Além de influenciar na aderência do biofilme bacteriano, o PAC também pode estar relacionado à formação do biofilme por *Candida albicans*. O efeito do AC-PAC foi analisado nas propriedades patogênicas do *C. albicans*, bem como na resposta inflamatória de células epiteliais bucais induzidas por esse patógeno. O biofilme foi avaliado em células epiteliais da cavidade oral e em discos de resina acrílica e controlado por fluorimetria. Apesar da AC-PAC não afetar no crescimento do *C. albicans*, este impediu a formação de biofilme e reduziu a adesão do patógeno nas células epiteliais bucais e nos discos de resina acrílica revestidas com saliva. Além disso, o AC-PAC diminuiu significativamente a secreção de IL-8 e IL-6 pelas células epiteliais, estimuladas pela *C. albicans*. Dessa forma, pode-se concluir que a AC-PAC afeta as propriedades de aderência da *C. albicans* atenuando a resposta inflamatória induzida pelo patógeno, o que pode representar um potencial agente terapêutico para a prevenção / tratamento da candidíase oral<sup>32</sup>.

## Discussão

Para demonstrar os efeitos anti-inflamatórios, foram utilizadas frações do suco de *Cranberry* denominadas de NDM, compostas por 65,1 % de proantocianidinas, cujos componentes ativos estavam concentrados, ou as próprias proantocianidinas isoladas da fruta. Esses polímeros fenólicos presentes na *Cranberry* têm estrutura química diferenciada de outras frutas, e são compostas especialmente de unidades de epicatequinas com pelo menos uma ligação do tipo A<sup>41</sup>. A forma mais utilizada destes compostos fenólicos é a AC-PAC que apresenta elevado poder antibacteriano, sendo utilizados para prevenir infecções do trato urinário pela bactéria *Escherichia coli*<sup>6,7</sup> e infecções gástricas pelo *Helicobacter pylori*<sup>8</sup>. Além disso, apresentam também ação antioxidante que pode ser benéfica na proteção contra alterações cardiovasculares, acidente vascular cerebral e outras doenças da idade bem como na proteção contra alguns tipos de cânceres<sup>5,42</sup>.

*Cranberry* afeta os mecanismos de adesão das bactérias ao biofilme dental, tanto em espécies gram+ como em gram-. A prevenção da adesão é um alvo atrativo para o desenvolvimento de novas terapias na prevenção de infecções<sup>44</sup>. Além disso, a fruta não possui atividade bactericida e logo não apresenta risco de desenvolver resistência bacteriana<sup>43</sup>.

Em relação às espécies gram+, *Cranberry* demonstrou eficácia em reverter a adesão de estreptococos orais ao biofilme e em inibir a ação das enzimas FTF e GTF<sup>30,33</sup> e inibiu a coagregação entre espécies gram+ e gram-<sup>27</sup>. Essa informação é de particular interesse, já que espécies gram- desempenham um papel central na progressão da doença periodontal<sup>44</sup>. O fato de nem todas as bactérias serem afetadas pelo NDM se deve à diversidade da especificidade-receptor das adesinas provenientes das bactérias<sup>45</sup>.

Quanto às espécies gram-, o *Porphyromonas gingivalis* teve adesão inibida<sup>34</sup>. Além disso, sua capacidade de invadir células humanas e indução inflamatória foram reduzidas<sup>40</sup>. *Cranberry* afetou também a

produção de fatores de virulência de periodontopatógenos, como as enzimas proteolíticas gingipain, tripsina e quimiotripsina<sup>36</sup>, e diminuiu a degradação de colágeno e a produção de citocinas, quimiocinas<sup>24</sup> e MMPs provenientes da resposta do hospedeiro à invasão bacteriana<sup>39</sup>. *Cranberry* pode contribuir para a redução da proliferação de periodontopatógenos em bolsas periodontais, diminuir a produção de fatores de virulência por bactérias orais e os processos destrutivos mediados pelo hospedeiro. Assim, pode diminuir a patogenicidade da doença periodontal, pois inibe os fatores de virulência de periodontopatógenos e reduz a liberação de mediadores inflamatórios<sup>24,36,39</sup>.

A forma comercial disponível mais consumida da fruta é o suco, que é adoçado com mais de 12% de fruto-

se e dextrose (por peso) devido ao gosto ácido da fruta. Isso poderia promover acúmulo de biofilme bacteriano e desenvolvimento de cárie, não sendo adequado para o propósito de higiene bucal. Tem sido sugerido que aplicações locais de AC-PACs da *Cranberry* em tecido periodontal sejam a forma mais segura de seu uso<sup>27</sup>.

Diante do exposto, *Cranberry*, principalmente o componente fenólico proantocianidina do tipo A, pode ser utilizado como agente auxiliar no tratamento e prevenção de doenças sistêmicas, bem como da doença periodontal. Todavia, apesar de suas propriedades benéficas tornarem esta fruta um agente atrativo para o desenvolvimento de alternativas à terapia convencional em Odontologia, ainda há necessidade de novos estudos para maior segurança em sua recomendação.

## Referências

- Kornman KS. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. *Clin Infect Dis*, 1999; 28(3): 520-526.
- Garala K, Joshi PSRP. Formulation and evaluation of periodontal in situ gel. *Int J Pharm Investig*, 2013; 3(1): 29-41.
- Duarte S, Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Schaich K, Bowen WH, Koo, W. Inhibitory effects of cranberry polyphenols on formation and acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms. *FEMS Microbiol Lett*, 2006; 257(1): 50-56.
- Ferguson PJ, Kurowska E, Freeman DJ, Chambers AF, Koropatnik DJ. A flavonoid fraction from cranberry extract inhibits proliferation of human tumor cell lines. *J Nutr*, 2004; 134(6): 1529-1535.
- Neto CC. Cranberries: ripe for more cancer research? *J Sci Food Agric*, 2011; 9(13): 2303-2307.
- Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 2004; 38(10): 1413-1419.
- Laplante KL, Sarkisian SA, Woodmansee S, Rowley DC, Seeram, NP. Effects of Cranberry Extracts on Growth and Biofilm Production of *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species. *Phytother Res*, 2012; 26(9): 1371-1374.
- Shmueli H, Ofek I, Weiss EI, Ronen Z, Hour-Haddad Y. Cranberry components in the therapy of infectious disease. *Curr Opin in Biotechnol*, 2012; 23(2): 148-152.
- Mckay DL, Blumberg JB. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors. *Nutr Rev*, 2007; 65(11): 490-502.
- Feghali K, Feldman M, La VD, Santos J, Grenier D. Cranberry Proanthocyanidins: Natural Weapons against Periodontal Diseases. *J Agric Food Chem*, 2012; 60(23): 5728-5735.
- Bonifait L, Grenier D. Cranberry Polyphenols: Potential Benefits for Dental Caries and Periodontal Disease. *J Can Dent Assoc*, 2010; 76(1): 130-134.
- Borukh IF, Kirbaba VI, Senchuk GV. Antimicrobial properties of cranberry. *Vopr Pitan*, 1972; 31(5): 82-83.
- Singh AP, Singh RK, Kim KK, Satyan KS, Nussbaum R, Torres M *et al.* Cranberry proanthocyanidins are cytotoxic to human cancer cells and sensitize platinum-resistant ovarian cancer cells to paraplatin. *Phytother Res*, 2009; 23(8): 1066-1074.
- Pagonas N, Hörstrup J, Schmidt D, Benz P, Schindler R, Reinke P *et al.* Prophylaxis of recurrent urinary tract infection after renal transplantation by cranberry juice and L-methionine. *Transplant Proc*, 2012; 44(10): 3017-3021.
- Ruel G, Lapointe A, Pomerleau S, Couture P, Lemieux S, Lamarche B *et al.* Evidence that cranberry juice may improve augmentation index in overweight men. *Nutr Res*, 2013; 33(1): 41-49.
- Shidfar F, Heydari I, Hajimiresmaei SJ, Hosseini S, Shidfar S, Amiri F. The effects of cranberry juice on serum glucose, apoB, apoA-I, Lp(a), and Paraoxonase-1 activity in type 2 diabetic male patients. *J Res Med Sci*, 2012; 17(4): 355-360.
- Yung LM, Tian XY, Wong WT, Leung FP, Yung LH, Chen ZY *et al.* Chronic cranberry juice consumption restores cholesterol profiles and improves endothelial function in ovariectomized rats. *Eur J Nutr*, 2013; 52(3): 1145-1155.
- Matsushima M, Suzuki T, Masui A, Kasai K, Kouchi T, Takagi A. *et al.* Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 23(Suppl. 2): S175-S180.
- Ermel G, Georgeault S, Inisan C, Besnard M. Inhibition of Adhesion of Uropathogenic *Escherichia coli* Bacteria to Uroepithelial Cells by Extracts from Cranberry. *J Med Food*, 2012; 15(2): 126-134.
- Erdman JW JR, Balentine D, Arab L. Flavonoids and heart health: Proceedings of the ILSI North America Flavonoids. *J Nutr*, 2007; 137(3 Suppl 1): 718S-737S.
- Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, Shenouda SM, Chung WB, Titas T. *et al.* Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*, 2011; 93(5): 934-940.
- Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below the gum line: pathogenic Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Molec Biol Reviews*, 1998; 62(4): 1244-1263.
- Tsute C, Nakayma K, Belliveau L, Duncan MJ. *Porphyromonas gingivalis* gingipains and adhesion to epithelial cells. *Infect and immune*, 2001; 69(5): 3048-3056.
- Sandros J, Karlsson C, Lappin DF, Madianos PN, Kinane DF, Papanou PN. Cytokine responses of oral epithelial cells to *Porphyromonas gingivalis* infection. *J Dent Res*, 2000; 79(10): 1808-1814.

25. Uitto VJ, Overall CM, McCulloch C. Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000, 2003; 31(1): 77-104.
26. van-Palenstein-Helderman WH, Timmerman MF. Epidemiology of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol*, 1997; 68(10): 1022-1023.
27. Weiss EI, Lev-Dor R, Kashman Y, Goldhar J, Sharon N, Ofek I. Inhibiting interspecies coaggregation of plaque bacteria with cranberry juice constituent. *J Am Dent Assoc*, 1998; 129(12): 1719-1723.
28. Koo H, Duarte S, Murata RM, Scott-Anne K, Gregoire S, Watson GE *et al.* Influence of Cranberry Proanthocyanidins on Formation of Biofilms by *Streptococcus mutans* on Saliva-Coated Apatitic Surface and on Dental Caries Development in vivo. *Caries Res*, 2010; 44(2): 116-126.
29. Yamanaka A, Kouchi T, Kasai K, Kato T, Ishihara K, Okuda K. Inhibitory effect of cranberry polyphenol on biofilm formation and cysteine proteases of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol Res*, 2007; 42(6): 589-592.
30. Gregoire S, Singh AP, Vorsa N, Koo H. Influence of cranberry phenolics on glucan synthesis by glucosyltransferases and *Streptococcus mutans* acidogenity. *J Appl Microbiol*, 2007; 103(5): 1960-1968.
31. Sethi R, Govila V. Inhibitory effect of cranberry juice on the colonization of *Streptococci* species: An in vitro study. *J Indian Soc Periodontol*, 2011; 15(1): 46-50.
32. Feldman M, Tanabe S, Howell A, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins inhibit the adherence properties of *Candida albicans* and cytokine secretion by oral epithelial cells. *BMC*, 2012; 12(6): 6-12.
33. Steinberg D, Feldman M, Ofek I, Weiss EI. Effect of a high-molecular weight component of cranberry on constituents of dental biofilm. *J Antimicrob Chemother*, 2004; 54(10): 86-89.
34. Labrecque J, Bodet C, Chandad F, Grenier D. Effect of a high-molecular weight cranberry fraction on growth, biofilm formation and adherence of *Porphyromonas gingivalis*. *J Antimicrob Chemother*, 2006; 58(2): 439-443.
35. Andrian E, Grenier D, Rouabhia M. *Porphyromonas gingivalis* - epithelial cell interactions in periodontitis. *J Dent Res*, 2006; 85(5): 392-403.
36. Bodet C, Chandad F, Grenier D. Anti-inflammatory activity of a high-molecular-weight cranberry fraction on macrophages stimulated by lipopolysaccharides from periodontopathogens. *J Dent Res*, 2006; 85(3): 235-239.
37. Luster AD. Chemokines - chemotatic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med*, 1998; 338(7): 436-445.
38. Ramamurthy NS, Xu JW, Bird J, Baxter A, Bhogal R, Wills R. *et al.* Inhibition of alveolar bone loss by matrix metalloproteinase inhibitors in experimental periodontal disease. *J Periodontol Res*, 2000; 37(1): 1-7.
39. La VD, Howell AB, Grenier D. Cranberry proanthocyanidins inhibit MMP production and Activity. *J Dent Res*, 2009; 88(7): 627-632.
40. La VD, Howell AB, Grenier D. Anti-*Porphyromonas gingivalis* and Anti-Inflammatory Activities of A-Type Cranberry Proanthocyanidins. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010; 54(5): 1778-1784.
41. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogen p-fimbriated *Escherichia coli* in vitro. *Phytochemistry*, 2000; 54(2): 173-181.
42. Neto CC. Cranberry and blueberry: Evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol Nutr Food Res*, 2007; 5(6): 652-664.
43. Bavington C, Page C. Stopping bacterial adhesion: a novel approach to treating infections. *Respiration*, 2005; 72(4): 335-344.
44. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol* 2000, 1994; 5(1): 78-111.
45. Kolenbrander PE, London J. Adhere today, here tomorrow: oral bacterial adherence. *J Bacteriol*, 1993; 175(11): 3247-3252.