



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

HÉMILLY JAÍNE SARAIVA E SILVA

**USO DE TERAPIAS ADJUNTAS AO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO
PERIODONTAL – REVISÃO INTEGRATIVA**

CAMPINA GRANDE/PB

2020

HÉMILLY JAÍNE SARAIVA E SILVA

**USO DE TERAPIAS ADJUNTAS AO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO
PERIODONTAL – REVISÃO INTEGRATIVA**

*Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Odontologia da Universidade Estadual
da Paraíba (UEPB), como requisito para
obtenção do Título de Bacharel em
Odontologia.*

Orientador(a): Prof. Dr^a. Bruna Rafaela Martins dos Santos.

CAMPINA GRANDE/PB

2020

S586u Silva, Hemilly Jaine Saraiva e.
Uso de terapias adjuntas ao tratamento não cirúrgico periodontal [manuscrito] : Revisão integrativa / Hemilly Jaine Saraiva e Silva. - 2020.
48 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2020.
"Orientação : Profa. Dra. Bruna Rafaela Martins dos Santos, Departamento de Odontologia - CCBS."
1. Periodontite. 2. Desbridamento periodontal. 3. Odontologia. I. Título

21. ed. CDD 617.632

HÉMILLY JAÍNE SARAIVA E SILVA

**USO DE TERAPIAS ADJUNTAS AO TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO
PERIODONTAL – REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Odontologia, da Universidade Estadual
da Paraíba (UEPB), em cumprimento à
exigência para obtenção do título de
Bacharel em Odontologia.

Aprovado em: 10/09/2020.

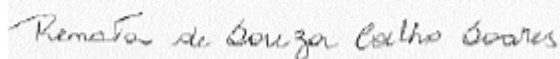
BANCA EXAMINADORA



Prof^a Dra. Bruna Rafaela Martins dos Santos
Universidade Estadual da Paraíba
(Orientadora)



Prof^a Raquel Christina Barboza Gomes
Universidade Estadual da Paraíba
(Examinadora)



Prof^a Dra. Renata de Souza Coelho Soares
Universidade Estadual da Paraíba
(Examinadora)

*“As belezas do universo só esperam por você
Confiar no seu destino para com ele aprender
Tudo em suas mãos...”*

Sua Decisão - Leo Cavalcanti

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho à minha mãe, **Suênia Saraiva**, pessoa que me gerou e que sempre se fez presente em minha vida como fonte de amor, amizade, incentivo e inspiração. Àquela que nunca mediu esforços para se dedicar a nós, seus filhos, e nos proporcionar segurança e conforto em nosso lar. Sou grata à Deus pelo privilégio de ser filha dessa incrível mulher, que sempre me orientou, me aconselhou e que estava comigo em qualquer circunstância. Suas lições diárias foram e são como energias renováveis, me fazendo buscar o melhor da vida, diariamente. A amizade é o elo que há entre nós. Com minha mãe, sei que posso alcançar voos altos, que ela sempre estará lá para me aplaudir. Elogios para ela são poucos. Seu jeito de ser cativante, sua força, garra e dedicação sempre foram exemplos e base para meus princípios.*

Exponho aqui meu agradecimento eterno à mulher da minha vida, que me inspira em todos os aspectos e que sempre será meu refúgio.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela minha vida e por Sua presença constante. Por permitir e abençoar, diariamente, a minha presença neste mundo; e por me guiar, me proteger e me orientar para que eu ultrapassasse todos os obstáculos encontrados ao longo desses anos de curso, me fazendo mais forte a cada um deles.

A minha avó, **Bernadete Saraiva** (in memorian), que apesar da sua ausência durante praticamente toda minha vida, senti sua presença e sua proteção em meu coração. Um dia nos encontraremos novamente e comemoraremos essa e outras vitórias vividas. Amor eterno!

Aos meus pais, **Suênia Saraiva** e **Francisco Jofre**, por todo amor e incentivo doados desde sempre. Por toda compreensão, paciência e conselhos quando precisei; por toda confiança e esperança depositadas em mim; por todas as palavras de apoio e encorajamento para que eu pudesse chegar onde estou; e por todos os momentos vividos, sou grata.

Aos meus irmãos, **Henrique** e **Helton**, por toda cumplicidade, conversas e momentos de alegria vivenciados e a minha filha de quatro patas, **Íris**, que desde o início do distanciamento social vem sendo minha companhia e motivo de felicidade diária.

Ao meu amado namorado, **Arthur Antonio**, que esteve comigo durante todo o processo deste trabalho e que foi meu aconchego e paz em dias turbulentos. Sem esquecer-se da sua dedicação, paciência e respeito com nosso amor, proporcionando dias leves e confortantes ao seu lado. Quero agradecer também pela sua preocupação e cuidado comigo desde nosso primeiro contato como casal até os dias de hoje, em que demonstra carinho e paixão. Agradeço a Deus por ter me presenteado com um homem tão maravilhoso.

A minha querida sogra, **Maria do Socorro**, por ser tão amiga e estar sempre disposta a ajudar, sou muito agradecida.

A minha querida orientadora, **Bruna Rafaela**, com quem estive desde sua chegada a UEPB e até o final da graduação. Através dela participei de projetos de pesquisa com pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica e foi com quem pude aprender a olhá-

los além das suas queixas e comorbidades. Aprendi a me familiarizar com suas dores, para assim ser uma profissional completa. Nela pude depositar toda minha confiança para me guiar e me orientar neste árduo trabalho e que, posso afirmar, ter feito seu trabalho com excelência. Se alguém um dia buscar meu conselho sobre qual professor (a) buscar para orientação, sem dúvida a indicarei. Serei eternamente grata.

*A minha banca examinadora, **Raquel Christina e Renata Coelho**, agradeço por aceitarem fazer parte deste momento tão importante e por terem sido inspirações na Periodontia para mim, como exemplos de humanização, capacitação, profissionalismo e firmeza. Gratidão!*

*Aos meus queridos mestres: **Renata Rocha**, minha primeira orientadora, através de quem tive meu primeiro contato com pacientes portadores de comorbidades sistêmicas e com quem aprendi o sentido de humanização; **Andreza Targino**, que não tive muito contato durante a graduação, mas de longe sempre foi inspiração para mim, como fonte de empenho, disciplina e, principalmente, alegria; **Francineide Guimarães**, por exercer tão bem seu papel de Mestra e que, desde sempre, me ganhou com sua didática, paciência, dedicação e paixão pelo que faz; **Denise Nóbrega**, por sempre estar disposta a ajudar e ser sinônimo de calma; para todos os professores da disciplina de Clínica Infantil, **Jossaria, Edja Costa, Ana Flávia, Alexandre Durval e Maria Jacinta**, por serem exemplos de paciência, dedicação, sabedoria e amor ao mundo infantil, sou grata pelos aprendizados e por serem inspirações para mim nessa área encantadora; **Alessandro Cavalcanti**, professor e pesquisador excelente, ao qual tenho uma grande admiração; as queridas professoras de Estomatologia, **Daliana Queiroga e Jozinete Vieira**, a minha eterna gratidão pelos ensinamentos e pela experiência na Clínica da Dor; aos brilhantes professores de Patologia, **Tiago João e Pollianna Muniz**, gratidão pelos aprendizados e didáticas utilizadas para melhor entendimento dos mecanismos das doenças; e, por último, mas não menos importante, sou grata as professoras de Radiologia, **Ana Priscila e Karla Rovaris**, por serem pessoas e professoras excepcionais.*

*Aos queridos funcionários administrativos do departamento: **Alexandre Cordeiro e Jocelma**, por toda atenção e disposição para ajudar no que fosse necessário; **Clécia**, por sua doçura e prazer em ajudar todos os alunos. Ao querido protético do departamento,*

Christopher, por todos os ensinamentos, por ser tão prestativo e pela amizade. E aos queridos funcionários dos serviços gerais: **Cristina, Salomé, Vinícius e Dione**, por toda alegria, simpatia e respeito, sou grata.

As queridas coleguinhas da praça de alimentação, em especial a **Déa**, por todo apoio, diálogos e ajudas corriqueiras, sou grata à Deus por colocá-la no meu caminho.

Aos amigos que a graduação me trouxe e que tornaram a caminhada mais leve: **Camila Lincoln, Carol Araújo, Alberto Alves, Erus Levi, Pedro Flávio, Gustavo Freitas, Anny Tavares, Hianni Roscele, Inara Araújo, Sandryenne, Joyce Dantas, Letícia Xavier, Andressa Melo, Pedro Marreiro e Igor Lucena**, sou grata.

As minhas duas grandes melhores amigas para toda a vida: **Mábilly Medeiros e Kharla Nayara**, meu agradecimento. Não estiveram comigo fisicamente durante esta caminhada, mas sempre estiveram presente em meu coração. Agradeço todo o apoio em momentos difíceis, por todas as conversas, momentos de felicidade e todo o amor transmitido.

As minhas queridas primas: **Claudia Campos, Sandy Nogueira** e, em especial, a **Tamara Saraiva**, que mesmo distante se fez presente em minha vida pessoal e acadêmica sendo ouvidos para mim, apoio, encorajamento e diversão, serei eternamente grata.

Aos grandes amigos que a vida me trouxe há anos e que até hoje permanecem comigo: **Marina Mendes, Linara, Renato Abrantes, João Cantalice, Juliana Diniz, Álvaro Souza e Denize Ramos**, agradeço.

Ao meu querido afilhado, **Heitor Diniz**, por sua existência e simplesmente por ser detentor do meu amor.

A **família Nóbrega**, que fez parte de vários anos da minha vida e que serei eternamente grata por todo apoio e amor doados.

Aos pacientes por mim passados durante a graduação, pois foi através deles que meu conhecimento pôde ser aprimorado. Gratidão!

RESUMO

A periodontite é considerada como a doença crônica inflamatória não comunicável mais comum em humanos. A terapia padrão-ouro é a Raspagem e Alisamento Corono Radicular (RACR), considerada a mais efetiva para o estabelecimento do controle adequado da infecção. Entretanto, alguns fatores podem reduzir a eficiência desse método, levando a uma constante busca por terapias adjuntas. O presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa sobre os principais tratamentos adjuntos aplicados na terapia periodontal (TP) não cirúrgica, analisando os desfechos relacionados à melhoria da condição periodontal dos pacientes. Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados *Medical Publications* (PubMed) e na Biblioteca Virtual em Saúde (Bvsalud) utilizando, para as duas bases, a mesma estratégia de busca com os seguintes parâmetros e descritores: um único pesquisador fez a busca por artigos que apresentassem no *Title/Abstract* os seguintes descritores em inglês: *periodontitis*, *treatment*, *therapy* e *nonsurgical* com o operador booleano AND e os descritores *obesity*, *diabetes*, *smoker*, *smoking*, *glycemic* e *arthritis* com o operador booleano NOT. Foram incluídas publicações sistemáticas com metanálise em humanos, dos últimos cinco anos e no idioma inglês. Foram excluídos estudos que envolvessem fatores modificadores locais e sistêmicos, exceto diabetes mellitus e fumantes. Foram encontrados 89 artigos nas bases de dados eletrônicas e 01 artigo por busca manual, ao final, foram selecionados 11 estudos sobre as terapias: à Laser, Ácido Hialurônico (AH), Antioxidantes, Estatinas, Antimicrobianos locais e sistêmicos e Probióticos. Foi constatado que a administração local de estatinas e o uso rotineiro de antibióticos sistêmicos como adjuvante a RACR não foram recomendados. A antibioticoterapia sistêmica auxiliar e sua administração local podem ser considerados, evitando-se, no entanto, o uso rotineiro desta terapia. Aplicações a laser, incluindo a Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana, e o uso de probióticos ainda não possuem evidências científicas suficientes que deem suporte ao uso adjuvante à instrumentação subgingival. As outras terapias mencionadas neste presente estudo (AH e antioxidantes), apesar de terem obtido bons resultados, não possuem sugestões nem recomendações baseadas em evidências científicas.

Palavras-chave: Periodontite, Desbridamento periodontal, Odontologia baseada em evidências.

USE OF THERAPIES ADJUNCT TO PERIODONTAL NON-SURGICAL TREATMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Periodontitis is the most common chronic inflammatory disease in humans. The gold standard for treatment is scaling and root planing (SRP), as it is the most effective for proper infection control. However, some factors can reduce the effect of this method, so a continuing search for adjunct therapies is required. The aim of this study was to carry out an integrative review of the main treatments related to non-surgical periodontal therapy, by analyzing outcomes related to improving periodontal condition to the patients. A research was performed on the Medical Publications (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) databases, for both using the same search strategy about parameters and descriptors: a single researcher sought for papers that presented in the title/abstract the descriptors in English: periodontitis, treatment, therapy and non-surgical with the Boolean operator “AND” linked to the keywords obesity, diabetes, smoker, smoking, glycemic and arthritis with the Boolean operator “NOT”. Systematic reviews and meta-analysis in humans published in English from the past five years were included. Studies involving local and systemic modifying factors were excluded, except diabetes mellitus and smokers. 89 articles were found in the databases and one article was chosen by manual search. A total of 11 studies were included about laser, hyaluronic acid (HA), antioxidants, statins, antibiotics both local and systemic and probiotics. Local administration of statins and recurrent use of systemic antibiotics associated with SRP were not recommended. Nevertheless, the management of systemic and local antibiotics can be considered, provided the daily use of this therapy is avoided. Laser or antimicrobial photodynamic therapy and probiotics currently have insufficient scientific evidence to suggest their use as an adjuvant to subgingival scaling. The other therapies mentioned in this study (HA and antioxidants) do not present suggestions or recommendations based on scientific evidence.

Keywords: Periodontitis, Periodontal Debridement, Evidence-based Dentistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estratégia De Busca.	17
Figura 2: Fluxograma do processo de inclusão de pesquisa e estudo.	18

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações dos estudos sobre terapia à laser..... 21
- Tabela 2: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações do estudo sobre ácido hialurônico..... 23
- Tabela 3: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações do estudo sobre antioxidantes..... 25
- Tabela 4: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações dos estudos sobre estatinas. 27
- Tabela 5: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações dos estudos sobre antibióticos. 31
- Tabela 6: Dados referentes à revisão de Teughels et al. (2020), em que são detalhados o autor, ano, terapia aplicada, intervenção realizada antes da Raspagem e Alisamento Corono Radicular, “design” do estudo, número de participantes, parâmetros clínicos periodontais avaliados e a intervenção realizada sobre antimicrobianos. 32
- Tabela 7: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações do estudo sobre probióticos..... 35
- Tabela 8: Recomendação do uso de adjuntos à terapia periodontal não cirúrgica para o tratamento da periodontite estágio I-III (modificado de Sanz *et al.*, 2020)..... 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP – Academia Americana de Periodontologia
AH – Ácido Hialurônico
AMX + MTZ – Amoxicilina + Metronidazol
BVSALUD – Biblioteca Virtual em Saúde
CO₂ – Dióxido de Carbono
DIO – Defeito Intraósseo
DP – Doença Periodontal
DMPs – Diferenças Médias Ponderadas
ECRs – Ensaios Clínicos Randomizados
ERLs – Er: YAG laser
EROs – Espécies Reativas de Oxigênio
EVA – Escala Visual Analógica
Er, Cr: YSGG – Érbio com Cromo dopado: lastro de Ítrio, Escândio, Gálio e Granada
Er: YAG – Érbio dopado: Granada de Alumínio com Ítrio
FAO/WHO – Food And Agriculture Organization/World Health Organization
FS – Fotossensibilizador
GBD – Global Burden of Disease
HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase
IC – Intervalo de Confiança
IG – Índice Gengival
IP – Índice de Placa
ISG – Índice de Sangramento Gengival
ISSm – Índice de Sangramento do Sulco modificado
ISS – Índice de Sangramento Sulcular
MET + AMOX – Metronidazol + Amoxicilina
Nd: YAG – Neodímio dopado: Granada de Alumínio e Ítrio
NIC – Nível de Inserção Clínica
PS – Profundidade de Sondagem
PUBMED – Medical Publications
RACR – Raspagem e Alisamento Corono Radicular
SS – Sangramento à Sondagem
TFA – Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
TP – Terapia Periodontal
UEPB – Universidade Estadual da Paraíba

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. METODOLOGIA.....	16
2.1 Delineamento do Estudo e Etapas da Pesquisa	16
2.2 Questão Norteadora.....	16
2.3 Estratégia de Busca.....	16
2.4 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	17
2.5 Seleção dos Artigos	17
2.6 Extração dos Dados	18
3. RESULTADOS	19
3.1 Terapia à Laser	19
3.2 Ácido Hialurônico	22
3.3 Antioxidantes.....	24
3.4 Estatinas.....	26
3.5 Antimicrobianos.....	28
3.6 Probióticos	30
4. DISCUSSÃO	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é considerada como a doença crônica inflamatória não comunicável mais comum em humanos (Sanz *et al.*, 2020) e ocupa a sexta posição como condição mais prevalente no mundo (Kassebaum *et al.*, 2014). A periodontite severa, juntamente com a cárie dentária, segundo o Global Burden of Disease (GBD) 2017 de Prevalência e Incidência de injúrias e doenças (2018), são responsáveis por mais anos perdidos por incapacidade do que qualquer outra doença humana. Ainda, é uma doença inflamatória crônica multifatorial associada ao biofilme disbiótico e caracterizada pela destruição progressiva do periodonto de sustentação dentário (Papapanou *et al.*, 2018). Clinicamente, evidencia-se perda de inserção clínica e presença de bolsas periodontais nos elementos dentários envolvidos, associados à presença de sangramento gengival. As imagens radiográficas revelam perdas ósseas alveolares horizontal e/ou vertical (PAPAPANOU *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2020).

Na classificação das doenças periodontais de 1999, proposta pela Academia Americana de Periodontologia (AAP), em que havia diversas classificações e protocolos diagnósticos da Doença Periodontal (DP), o que antes era definido como periodontite crônica e periodontite agressiva (Armitage, 1999), agora, diante da evidência científica atual e consenso realizado no *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*, são denominadas como “periodontites”, sendo categorizadas de acordo com o estadiamento e grau, levando-se em consideração fatores como gravidade e complexidade, extensão e distribuição, taxa de progressão e resposta antecipada ao tratamento e saúde sistêmica (Tonetti *et al.*, 2018; Papapanou *et al.*, 2018). Essa nova proposta permite um melhor entendimento das doenças periodontais, bem como traçar um plano de tratamento adequado a real situação clínica apresentada.

Quanto ao tratamento da periodontite, a terapia padrão-ouro é a Raspagem e Alisamento Corono Radicular (RACR), considerada, ainda hoje, a mais efetiva para o estabelecimento do controle adequado da infecção, com o objetivo de reduzir a carga microbiana da doença no indivíduo (Drisko, 2014; Tomasi, Leyland, Wennstrom, 2007). Entretanto, alguns fatores, sejam eles locais e/ou sistêmicos podem reduzir a eficiência desse método (TOMASI, LEYLAND, WENNSTROM, 2007).

Vinculado aos possíveis fatores locais e/ou sistêmicos que podem limitar a técnica, sabe-se que nem sempre a RACR induz as mudanças ecológicas necessárias para alcançar e

manter a melhoria clínica desejada nos indivíduos em longo prazo, especialmente em casos severos com presença de bolsas periodontais profundas (Loesche e Grossman, 2001; Socransky e Haffajee, 2002).

Diante disso, uma constante busca por terapias adjuntas à RACR (Figuro *et al.*, 2019) visando melhorar a eficácia do tratamento periodontal não-cirúrgico vêm sendo propostas e testadas, tais quais: tratamento à laser (Souza *et al.*, 2020; Salvi *et al.*, 2019; Ma *et al.*, 2018), uso de ácido hialurônico (Meizi Eliezer *et al.*, 2019), antioxidantes (Castro *et al.*, 2019), estatinas locais (Muniz *et al.*, 2018; Meza-Mauricio *et al.*, 2018), antimicrobianos locais e sistêmicos (Teughels *et al.*, 2020; Nadig e Shah, 2017; Zhang, Zheng e Bian, 2015) e probióticos (Martin-Cabezas *et al.*, 2016).

O presente estudo objetivou realizar uma revisão integrativa das publicações sistemáticas com metanálise em humanos sobre os principais tratamentos adjuntos aplicados na terapia periodontal (TP) não cirúrgica, visando ampliar o embasamento científico e clínico do cirurgião-dentista e analisando os desfechos relacionados à melhoria da condição periodontal dos pacientes, quais sejam: Profundidade de Sondagem (PS), Sangramento à Sondagem (SS), Nível de Inserção Clínica (NIC), Índice de Placa (IP), Índice Gengival (IG), Índice de Sangramento do Sulco modificado (ISSm), Índice de Sangramento Sulcular (ISS), Índice de Sangramento Gengival (ISG) e Defeito Intraósseo (DIO).

2. METODOLOGIA

2.1 Delineamento do Estudo e Etapas da Pesquisa

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia das principais terapias complementares existentes atualmente, para o tratamento não cirúrgico da periodontite.

Alguns artigos utilizados para a construção deste estudo foram realizados antes do *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions* e, portanto, subdividiram a amostra entre periodontite crônica e agressiva. Porém, as terapias propostas e resultados encontrados nestes estudos foram generalizados para os dois grupos de periodontite.

Teve como finalidade reunir e resumir o conhecimento científico, antes produzido sobre o tema investigado. Avaliou, sintetizou e buscou nas evidências disponíveis a contribuição para o desenvolvimento da temática (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008). Os referidos autores estruturaram a revisão integrativa de literatura dividida em seis partes importantes: (1) Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para elaboração da revisão integrativa; (2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; (3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; (4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (5) Interpretação dos resultados; (6) Apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

2.2 Questão Norteadora

O presente estudo pretendeu responder a seguinte pergunta norteadora: Qual a evidência científica existente nas publicações sistemáticas com metanálise em humanos em relação aos principais tratamentos adjuntos aplicados na terapia periodontal não cirúrgica?

2.3 Estratégia de Busca

A pesquisa bibliográfica foi realizada em maio e junho de 2020, por um único pesquisador, nas bases de dados *Medical Publications* (PubMed) e na Biblioteca Virtual em

Saúde (Bvsalud) utilizando, para as duas bases, a mesma estratégia de busca. Os parâmetros e descritores de assunto foram escolhidos pela orientadora e Doutora em Periodontia, com conhecimento e embasamento clínico-científico para tal decisão. Foram buscados artigos que apresentassem no *Title/Abstract* os seguintes descritores em inglês: *periodontitis, treatment, therapy* e *nonsurgical* com o operador booleano AND e os descritores *obesity, diabetes, smoker, smoking, glyceimic* e *arthritis* com o operador booleano NOT, pois este estudo tem seu foco voltado apenas para pesquisas com indivíduos sem nenhuma comorbidade sistêmica. A estratégia de busca está detalhada a seguir:

Figura 1: Estratégia De Busca.

```
(periodontitis[Title/Abstract]) AND (treatment[Title/Abstract]) AND
(therapy[Title/Abstract]) AND (nonsurgical[Title/Abstract]) NOT
(obesity[Title/Abstract]) NOT (diabetes[Title/Abstract]) NOT
(smoker[Title/Abstract]) NOT (smoking[Title/Abstract]) NOT
(glyceimic[Title/Abstract]) NOT (arthritis[Title/Abstract])
```

2.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos apenas estudos do tipo revisões sistemáticas com metanálises em humanos devido ao nível de evidência científica que elas propõem, publicados nos últimos cinco anos, no idioma inglês e que estavam disponíveis na íntegra.

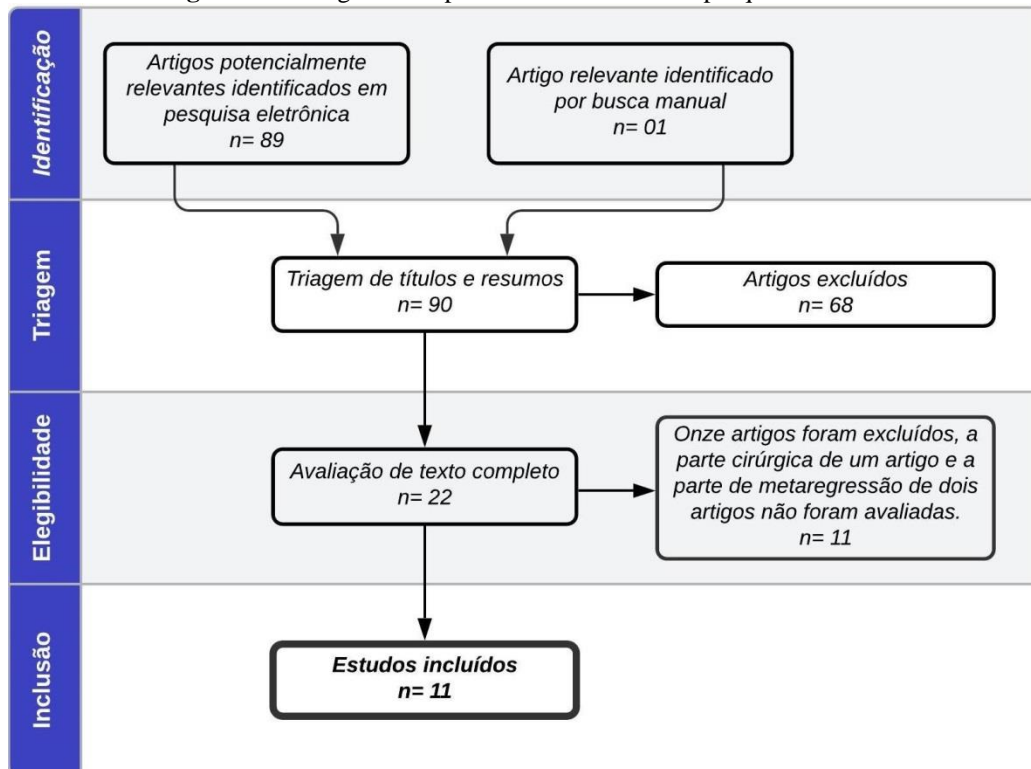
Como critérios de exclusão, foram descartados artigos em duplicata, estudos que envolvessem fatores modificadores locais e sistêmicos, exceto diabetes mellitus e fumantes, em virtude de algumas revisões importantes apresentarem uma pequena amostra envolvendo esse público. Além disso, artigos em que o título ou o resumo não corresponderam ao tema proposto também foram excluídos.

2.5 Seleção dos Artigos

Seguindo a estratégia de busca acima referida, foram encontrados 89 artigos nas bases de dados eletrônicas e 01 artigo por busca manual. Os títulos e os resumos foram avaliados para a seleção e 20 artigos foram designados para serem lidos na íntegra. Destes, foram selecionados no máximo três artigos por tipo de terapia adjunta utilizada nos últimos

cinco anos, priorizando-se os mais recentes e que fornecessem uma maior quantidade de parâmetros clínicos periodontais. No total, foram selecionados 11 estudos para compor a revisão de literatura em questão, tais quais: 03 artigos acerca do tratamento à laser, 01 sobre ácido hialurônico, 01 estudo que trata dos antioxidantes, 02 artigos a respeito das estatinas, 03 artigos sobre o uso tópico e sistêmico de antibióticos (Grupo das Tetraciclinas, Azitromicina e Amoxicilina + Metronidazol) e 01 estudo com relação aos probióticos. Destas 11 metanálises, 07 (Teughels *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2020; Salvi *et al.*, 2019; Muniz *et al.*, 2018; Meza-Mauricio *et al.*, 2018; Ma *et al.*, 2018; Zhang, Zheng e Bian, 2015) apresentam uma parte da amostra contendo pacientes fumantes e/ou diabéticos.

Figura 2: Fluxograma do processo de inclusão de pesquisa e estudo.



2.6 Extração dos Dados

Os artigos foram obtidos e lidos em sua totalidade para obter informações relevantes ao objetivo deste estudo.

3. RESULTADOS

Nas tabelas que se seguem, encontram-se as informações dos 11 estudos e suas respectivas terapias selecionadas para esta revisão. Além de dados referentes ao autor, ano e terapia adjunta, foram detalhados também, para a maioria das revisões, a amostra com o número de participantes, “design” da amostra, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, “follow-up”, conclusões e recomendações.

Nas metanálises, a maioria dos estudos utilizaram as Diferenças Médias Ponderadas (DMPs) e o intervalo de confiança de 95% (IC) entre os grupos teste e controle dos Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) incluídos nas revisões. Já, para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, utilizaram o I² Estatística (I² ≥ 50% denotando heterogeneidade substancial).

3.1 Terapia à Laser

O tratamento comumente realizado para a periodontite é a RACR, associada ao controle eficaz da placa supragengival. No entanto, de acordo com Moreira *et al.* (2015), alguns pacientes ainda podem experimentar perda contínua no NIC periodontal devido à persistência de patógenos periodontais. Desse modo, a terapia à laser surgiu como um tratamento complementar à RACR e pode se tornar um novo método para o tratamento antimicrobiano da periodontite.

A terapia a laser, em suas diferentes aplicações clínicas na periodontia, é baseada em múltiplos efeitos, quais sejam: bioestimuladores, anti-infecciosos, de ablação de cálculos e desbridamento de bolsas (Sanz *et al.*, 2012). Segundo Salvi *et al.* (2019), os lasers mais utilizados na terapia periodontal incluem o de diodo, dióxido de carbono (CO₂), neodímio dopado [granada de alumínio e ítrio (Nd: YAG)], érbio dopado [granada de alumínio com ítrio (Er: YAG)] e érbio com cromo dopado [lastro de ítrio, escândio, gálio, granada (Er, Cr: YSGG)]. Pode ser descrita, de acordo com Cheng *et al.* (2015), como auxiliar no tratamento periodontal convencional, sendo sua aplicação dentro ou fora das bolsas periodontais, de acordo com diferentes protocolos.

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (TFA) consiste, segundo Komerik *et al.* (2003), na morte das células bacterianas pelo mecanismo de absorção da luz. Resume-se basicamente a três componentes: uma fonte de luz, uma molécula química conhecida como

fotossensibilizador (FS) e a presença de oxigênio (Kanwar, Sah, Suresh, 2017). Essa combinação visa destruir células bacterianas em bolsas periodontais por meio de radicais livres de oxigênio altamente reativos (Salvi *et al.*, 2019). De acordo com Wainwright *et al.* (2017) e Kwiatkowski *et al.* (2018), após um período de pré-irradiação nos tecidos, o FS é excitado pela luz (em um comprimento de onda compatível com sua absorção) e Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) são produzidas para reagirem com as bactérias e seus derivados, causando a morte bacteriana.

Salvi *et al.* (2019 a) e Ma *et al.* (2018) buscaram comparar os efeitos adjuvantes dos lasers associado ou não a instrumentação mecânica não-cirúrgica em pacientes com periodontite não tratada. Enquanto Ma *et al.* (2018) avaliaram somente Er: YAG laser (ERLs), Salvi *et al.* (2019a) avaliaram vários tipos de lasers (Laser de diodo, Er: YAG laser, Er, Cr: YSGG laser, Nd: YAG laser e o laser fosfato de titanil potássio), em que o protocolo de instrumentação mecânica não-cirúrgica e aplicação do laser variou entre uma única sessão até várias sessões. Com relação à instrumentação mecânica não cirúrgica, relataram o uso de instrumentos manuais e ultrassônicos. Na revisão de Ma *et al.* (2018) também foi avaliada a percepção de dor do paciente através da Escala Visual Analógica (EVA), em que foi observada uma diferença significativa a favor dos ERLs + RACR em comparação com apenas a RACR. Os ERLs foram caracterizados por nenhuma vibração e pouco som, além disso, relataram menos medo e nervosismo e, portanto, menos dor.

Quanto à aplicação do laser na TFA, foram selecionadas duas revisões sistemáticas com metanálises (Souza *et al.*, 2020; Salvi *et al.*, 2019 b). De acordo com Souza *et al.* (2020), a TFA destaca-se como um tratamento local devido à capacidade de destruir uma grande quantidade de microrganismos como as bactérias, vírus e fungos. Já Salvi *et al.* (2019) afirmaram que várias bactérias orais são suscetíveis à luz do laser de baixa potência na presença de fotossensibilizadores. Desse modo, espera-se que a TFA auxilie na RACR não apenas na redução da carga bacteriana e da inflamação nos tecidos periodontais, mas também no fornecimento de efeitos bioestimuladores com a energia fotônica.

Em Souza *et al.* (2020) e Salvi *et al.* (2019 b) (Tabela 1), todos os estudos utilizaram o laser de diodo como fonte de luz, com comprimentos de onda variando de 655 a 980 nm. Uma fibra óptica acoplada à ponta do laser e inserida no fundo da bolsa periodontal foi usada para alcançar a superfície da raiz na maioria dos estudos das duas metanálises. O tempo de aplicação do fotossensibilizador por sítio variou de 48 a 180 segundos. A potência do laser variou de 30 mW a 1000 mW e o tempo de irradiação de 10

a 180 segundos por local. As densidades do laser variaram de 5,4 a 60J/cm² em alguns estudos das metanálises, enquanto outros não relataram. Vários fotossensibilizadores foram utilizados: cloreto de fenotiazina, azul de metileno, azul de toluidina e indocianina verde. A frequência de aplicação da TFA variou entre 01 a 04 aplicações e essas, por sua vez, variando de dias a uma semana entre cada aplicação nos estudos incluídos.

Tabela 1: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações dos estudos sobre terapia à laser.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	AMOSTRA	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)	ACOMPANHAMENTO	RESULTADOS (CONTROLE/TESTE)	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES
Souza et al. (2020)	Terapia Fotodinâmica	05 ECRs	Grupos paralelos	143 indivíduos (72/71)	PS, NIC e SS	AMOX/MET + RACR / IFD + RACR	12 e 24 semanas	A IFD + RACR melhorou os parâmetros clínicos periodontais, porém não houve diferença estatística entre os grupos controle e teste dentro do tempo de acompanhamento.	Diante do cenário de crescente resistência microbiana, é necessário maior atenção a IFD e desenvolvimento de novos ECRs, pois esta terapia apresenta efeitos semelhantes aos da antibioticoterapia sistêmica, sem seus efeitos adversos.
Salvi et al. (2019) A	Laser de Diodo Lasers Er: YAG Laser Er, Cr: YSGG Laser Nd: YAG Laser de Titanil Fosfato de Potássio	04 ECRs 01 ECR 03 ECRs 01 ECR 01 ECR	Grupos paralelos Boca dividida Boca dividida Grupos paralelos Boca dividida Boca dividida Boca dividida	40 indivíduos (20/20) 97 indivíduos 27 indivíduos 40 indivíduos (20/20) 90 indivíduos 56 indivíduos 24 indivíduos	PS, NIC, SS e IP	RACR / LASER + RACR	2, 4, 6, 12 e 24 semanas	Em todos os estudos, houve alterações no NIC e em 90% dos estudos, alterações no IP e no SS.	Em pacientes com periodontite não tratada, as evidências atuais sobre o uso adjuntivo de lasers na terapia periodontal não cirúrgica são limitadas e heterogêneas pelo baixo número de estudos controlados e pela heterogeneidade dos desenhos dos estudos.
Salvi et al. (2019) B	Terapia Fotodinâmica com Laser de Diodo	08 ECRs	Grupos paralelos Boca dividida	208 indivíduos (104/104) 123 indivíduos	PS, NIC, SS e IP	RACR / TED + RACR	2, 4, 6, 12 e 24 semanas	Em todos os estudos, houve alterações no IP, em 88% alterações no NIC e em 75% deles alterações no SS.	Em pacientes com periodontite não tratada, as evidências atuais sobre o uso adjuntivo de IFD na terapia periodontal não cirúrgica são limitadas e heterogêneas pelo baixo número de estudos controlados e pela heterogeneidade dos desenhos dos estudos.
Ma et al. (2018)	Lasers Er: YAG	10 ECRs	Grupos paralelos Boca dividida	200 indivíduos (100/100) 107 indivíduos	PS e NIC	RACR / Er: YAG + RACR	12, 24 e 36 semanas	Em 12 semanas, foram observadas diferenças significativas para a redução da PS (0,27mm) e ganho no NIC (0,35mm) no grupo teste. Já em 24 semanas, não foram observadas diferenças significativas para nenhum parâmetro.	Os ERLs como terapia adjunta a RACR podem melhorar a eficácia clínica em curto prazo. No entanto, esses benefícios não foram estáveis em longo prazo. Portanto, ECRs bem planejados de longo prazo e com protocolos clínicos são necessários no futuro.

SI (Índice de Sangramento Interproximal); PS (Profundidade de Sondagem); NIC (Índice de Inserção Clínica); SS (Sangramento a Sondagem); IP (Índice de Placa); IC (Índice de Sangramento do Sulco modificado); DIO (Defeito Intra Ósseo); ISS (Índice de Sangramento Gingival); ISG (Índice de Sangramento Gingival).

3.2 Ácido Hialurônico

O ácido hialurônico (AH) é um carboidrato natural presente na matriz extracelular que pode ser encontrado na maioria dos órgãos e tecidos, incluindo o periodonto. Além disso, está presente em fluidos corporais como a saliva e o fluido gengival e como componente dos tecidos moles e duros (Fraser, Laurent, Laurent, 1997). No periodonto, segundo Ijuin *et al.* (2001) e Laurent (1998), o AH é sintetizado pelas enzimas hialuronan sintetase que estão presentes nos fibroblastos e queratinócitos no ligamento gengival e periodontal, nos cementoblastos e osteoblastos.

Há evidências de que o AH é bacteriostático (Carlson *et al.*, 2004; Pirnazar *et al.*, 1999), fungistático (Kang *et al.*, 2011), anti-inflamatório (Sasaki e Watanabe, 1995) anti-edematoso (Dahiya e Kamal, 2013) osteoindutor (Sasaki e Watanabe, 1995; de Brito *et al.*, 2011; Kawano *et al.*, 2011; Mendes *et al.*, 2008) e pró-angiogênico (Deed *et al.*, 1997). Diante dessas propriedades, o AH é considerado um material ideal na diminuição da inflamação, na formação de tecido de granulação e de epitélio e na remodelação de tecidos. Por isso, foi sugerido que desempenhe papel importante no tratamento das doenças periodontais (Croce *et al.*, 2001; Chen e Abatangelo, 1999; Bertolami e Messadi, 1994).

A metanálise de Meizi Eliezer *et al.* (2019) propôs avaliar os potenciais efeitos clínicos do AH quando utilizados em conjunto com a terapia periodontal não cirúrgica. Todos os produtos de AH aplicados continham alto peso molecular com uma concentração de 0,2 a 0,8% da substância. Porém, a frequência de aplicação dos diferentes produtos diferiu entre os estudos. Além disso, não foi relatado o protocolo de aplicação. Diante disso, a DMP no ganho do NIC foi de 0,73 mm (IC 95% 0,28 a 1,17 mm) e para a redução do SS foi de 15% (IC 95% - 22 a - 8%), favorecendo a adição do AH. Já para a redução na PS, a DMP foi de 0,36 mm (IC 95% - 0,54 a - 0,19 mm) para os usuários do AH, resultado não muito considerável (Tabela 2).

Tabela 2: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações do estudo sobre ácido hialurônico.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	AMOSTRA	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)	ACOMPANHAMENTO	RESULTADOS (CONTROLE/TESTE)	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES
Mezzi Eliezer <i>et al.</i> (2019)	Ácido Hialurônico	11 ECRs	Grupos paralelos Boca dividida	100 indivíduos (50/50) 32 indivíduos	PS, NIC e SS	RACR / AH + RACR	2, 4, 6, 12 e 24 semanas	Em relação à PS e ao SS, houve redução nos sítios/locais tratados com AH versus grupo controle. Já em relação ao NIC, houve ganho para sítios tratados com RACR com ou sem uso de AH após 12 semanas com média ponderada de 0,73mm.	A aplicação tópica de AH pode levar a benefícios clínicos quando usada como adjuvante à terapia periodontal não cirúrgica. Porém, ainda há necessidade de futuros ECRs com protocolos apropriados e formulações mais adequadas para aplicações clínicas.

SIGLAS DOS PARÂMETROS CLÍNICOS: **PS** (Profundidade de Sondagem); **NIC** (Nível de Inserção Clínica); **SS** (Sangramento a Sondagem); **IP** (Índice de Placa); **IG** (Índice Gengival); **ISSm** (Índice de Sangramento do Sulco modificado); **DIO** (Defeito Intra Ósseo); **ISS** (Índice de Sangramento Sulcular); **ISG** (Índice de Sangramento Gengival).

3.3 Antioxidantes

Existem algumas evidências que sugerem que a causa da presença excessiva de radicais livres por estresse oxidativo sistêmico ou por deficiência antioxidante pode estar associada a inflamação periodontal (Tóthová e Celec, 2017; Liu *et al.*, 2014). Sabe-se que, no início da progressão da periodontite, há um processo oxidativo acentuado com níveis aumentados de EROs. Esse processo pode levar a um desequilíbrio na resposta do organismo, resultando em dano ao tecido periodontal (Halliwell e Whiteman, 2004).

Os antioxidantes podem inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres produzidos pelas EROs (Barbosa *et al.*, 2010). Algumas publicações sugerem que a suplementação com componentes antioxidantes pode ajudar a reduzir os danos periodontais e seus efeitos sistêmicos. Tem-se o conhecimento de que existem fontes na natureza (alimentos, chás, vitaminas, minerais, entre outros) que possuem a função antioxidativa (Chapple, 1997).

Diante disso, de acordo com a revisão de Castro *et al.* (2019), existe a hipótese de que os antioxidantes tragam um benefício potencial para a terapia periodontal e, portanto, tiveram como objetivo avaliar se o seu uso tem algum efeito positivo no tratamento da periodontite (Tabela 3). Os antioxidantes mais utilizados nos estudos incluídos por eles foram o licopeno e o chá verde, com administração variando entre cápsulas, extratos, saquetas, dentifrícios, formulação de gel, entre outros. Os resultados gerados na metanálise não apresentaram diferença estatística entre os grupos controle e teste até 04 semanas de acompanhamento no IP, até 24 semanas no IG e, independente do tempo avaliado, na PS e no NIC. Por outro lado, no grupo teste, houve menor média de SS e no IG até 04 semanas e menores médias no IP e no IG até 12 semanas.

Tabela 3: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações do estudo sobre antioxidantes.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	AMOSTRA	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)	ACOMPANHAMENTO	RESULTADOS (CONTROLE/TESTE)	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES
Castro <i>et al.</i> (2019)	Antioxidantes	07 ECRs	Grupos paralelos	389 indivíduos (192/197)	PS, NIC, SS, IP e IG	RACR / ANTIOX + RACR	4, 12 e 24 semanas	Não houve diferença estatística entre os grupos até 04 semanas no IP, até 24 semanas no IG e independente do tempo, na PS e no NIC. No grupo teste, houve menor média de SS e no IG até 04 semanas e menores médias no IP e no IG até 12 semanas.	O uso de antioxidantes como adjuvantes a TP melhorou os seguintes parâmetros clínicos: SS, IG e IP. Porém, devido à diversidade dos agentes utilizados, é essencial que seja realizada uma análise separada para cada um dos antioxidantes utilizados.

SIGLAS DOS PARÂMETROS CLÍNICOS: **PS** (Profundidade de Sondagem); **NIC** (Nível de Inserção Clínica); **SS** (Sangramento a Sondagem); **IP** (Índice de Placa); **IG** (Índice gengival); **ISSm** (Índice de Sangramento do Sulco modificado); **DIO** (Defeito Intra Ósseo); **ISS** (Índice de Sangramento Sulcular); **ISG** (Índice de Sangramento Gengival).

3.4 Estatinas

As estatinas são inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que é uma enzima importante relacionada à síntese de colesterol (Horiuchi e Maeda, 2006). Segundo Maron, Fazio e Linton (2000), as estatinas são amplamente utilizadas devido à sua eficácia na redução dos níveis de colesterol no sangue, excelente tolerabilidade, segurança e baixo custo.

De acordo com Poston *et al.* (2016), as estatinas são capazes de modular a inflamação e a perda óssea alveolar. Estudos em animais relataram efeitos favoráveis na regeneração óssea quando as estatinas foram aplicadas local ou oralmente (Stein *et al.*, 2005; Nyan *et al.*, 2007; Goes *et al.*, 2016) e um aumento na osteogênese após implantes dentários (Moraschini *et al.*, 2018; Kellesarian *et al.*, 2017). Alguns estudos em humanos mostraram que a entrega local de estatinas pode resultar em benefícios adicionais para o tratamento periodontal não cirúrgico, quando comparado apenas a RACR (PRADEEP E THORAT, 2010; PRADEEP *et al.*, 2015). Sendo assim, Muniz *et al.* (2018) e Meza-Mauricio *et al.* (2018) desenvolveram revisões para determinar se o uso local adjuvante de estatinas pode fornecer benefícios adicionais para o tratamento da doença periodontal (Tabela 4).

Muniz *et al.* (2018) fizeram uma metanálise para cada parâmetro clínico (PS, DIO e NIC) (Tabela 4). Em 24 semanas, a DMP da PS foi de 1,93 mm para o grupo teste ($I^2 = 93,9\%$). Porém, ao longo dos anos, o efeito diminuiu significativamente nos estudos publicados, foi observada uma diminuição média de 0,21 mm na PS. Para o DIO, em 24 semanas, a DMP foi de 1,54 mm, favorecendo o grupo teste ($I^2 = 96,5\%$). Ao contrário da PS, o DIO apresentou um efeito estatisticamente positivo, com um incremento a cada ano, promovendo uma diminuição de 0,20 mm no defeito. O NIC obteve, em 24 semanas após a terapia, a DMP de 1,82 mm para o grupo teste ($I^2 = 96,5\%$).

Meza-Mauricio *et al.* (2018), por outro lado, fez uma metanálise para todos os parâmetros clínicos (PS, NIC, ISSm e DIO) (Tabela 4). Em 12 e 24 semanas, houve ganho no NIC (DMP = 1,09 mm e 1,84 mm, respectivamente), mudanças significantes no ISSm (DMP = 0,41 mm e 0,70 mm, respectivamente) e redução da PS (DMP = 0,95 mm e 1,69 mm, respectivamente) favorecendo o grupo teste. Em relação ao DIO, somente em 6 meses houve redução significativa (DMP = 1,48 mm). Porém, para todos os parâmetros, houve alta heterogeneidade, com $I^2 > 90$.

Tabela 4: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações dos estudos sobre estatinas.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	AMOSTRA	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)	ACOMPANHAMENTO	RESULTADOS (CONTROLE/TESTE)	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES
Muniz et al. (2018) A	Estatinas: Sinvastatina	05 ECRs	Grupos paralelos	226 indivíduos (114/112)		RACR ou RACR + PLACEBO / EST + RACR	4, 12 e 24 semanas	Em 24 semanas, a DMP combinada foi de 1,93 mm, favorecendo o grupo teste. Porém, alta heterogeneidade ($I^2 = 93,9\%$) foi detectada. Além disso, ao longo dos anos, o efeito diminuiu significativamente.	As estatinas, usadas como adjuvantes na TP não cirúrgica, diminuiu a PS. Porém, mais estudos clínicos explorando essa hipótese devem ser feitos, especialmente devido ao alto grau de heterogeneidade.
	Estatinas: Atorvastatina	04 ECRs	Grupos paralelos	240 indivíduos (120/210)	PS				
	Estatinas: Rosuvastatina	02 ECRs	Grupos paralelos	99 indivíduos (50/49)					
Muniz et al. (2018) B	Estatinas: Sinvastatina	04 ECRs	Grupos paralelos	191 indivíduos (96/95)		RACR ou RACR + PLACEBO / EST + RACR	4, 12 e 24 semanas	Em 24 semanas, a DMP combinada foi de 1,54 mm, favorecendo o grupo teste. Porém, alta heterogeneidade ($I^2 = 96,5\%$) foi detectada. Além disso, ao longo dos anos, houve uma diminuição de 0,20 mm no DIO a cada ano.	As estatinas, usadas como adjuvantes a TP não cirúrgica, diminuiu o DIO. Porém, mais estudos clínicos explorando essa hipótese devem ser feitos, especialmente devido ao alto grau de heterogeneidade.
	Estatinas: Atorvastatina	04 ECRs	Grupos paralelos	240 indivíduos (120/210)	DIO				
	Estatinas: Rosuvastatina	02 ECRs	Grupos paralelos	99 indivíduos (50/49)					
Muniz et al. (2018) C	Estatinas: Sinvastatina	04 ECRs	Grupos paralelos	191 indivíduos (96/95)		RACR ou RACR + PLACEBO / EST + RACR	4, 12 e 24 semanas	Em 24 semanas após a terapia, a DMP acumulada foi de 1,82 mm, favorecendo o grupo teste. Porém, alta heterogeneidade ($I^2 = 96,5\%$) foi observada.	As estatinas, usadas como adjuvantes na TP não cirúrgica, melhorou o NIC. Porém, mais estudos clínicos explorando essa hipótese devem ser feitos, especialmente devido ao alto grau de heterogeneidade.
	Estatinas: Atorvastatina	04 ECRs	Grupos paralelos	240 indivíduos (120/210)	NIC				
	Estatinas: Rosuvastatina	02 ECRs	Grupos paralelos	99 indivíduos (50/49)					
Meza-Maurício et al. (2018)	Estatinas: Sinvastatina	06 ECRs	Grupos paralelos Boca dividida	355 indivíduos (170/185) 39 indivíduos		RACR ou RACR + PLACEBO / EST + RACR	12, 24 e 36 semanas	Em 12 e 24 semanas, houve ganho no NIC e mudanças significativas no ISSm favorecendo o grupo teste. Houve redução da PS e do DIO no grupo teste, em 12 e 24 semanas, respectivamente. Porém, para todos os parâmetros, houve alta heterogeneidade, com $I^2 > 90$.	Dentro das limitações, as evidências coletivas apoiam o uso de estatinas aplicadas localmente como coadjuvantes na RACR no tratamento da periodontite, por serem alternativas fáceis, de baixo custo e com menores efeitos adversos na resistência bacteriana.
	Estatinas: Atorvastatina	05 ECRs	Grupos paralelos	375 indivíduos (165/210)	PS, NIC, ISSm e DIO				
	Estatinas: Rosuvastatina	02 ECRs	Grupos paralelos	151 indivíduos (62/89)					

SIGLAS DOS PARÂMETROS CLÍNICOS: **PS** (Profundidade de Sondagem); **NIC** (Nível de Inserção Clínica); **SS** (Sangramento a Sondagem); **IP** (Índice de Placa); **IG** (Índice de Sangramento do Sulco modificado); **DIO** (Defeito Intra Ósseo); **ISS** (Índice de Sangramento Sulcular); **ISG** (Índice de Sangramento Gingival).

3.5 Antimicrobianos

Antimicrobianos “são substâncias químicas obtidas de microrganismos vivos ou de processos semissintéticos, que têm a propriedade de inibir o crescimento de microrganismos patogênicos ou destruí-los” (Groppo, Fiol e Andrade, 2014). São parte integrante do arsenal terapêutico, pois a presença de diversos microrganismos no meio bucal torna o seu uso no tratamento da periodontite como um complemento a RACR (Greenwell H; Committee on Research, Science and Therapy. American Academy of Periodontology, 2001).

Sabe-se que alguns fatores ainda impedem que a RACR reduza suficientemente a bolsa periodontal (Tomasi, Leyland e Wennstrom, 2007). Portanto, uma variedade de antimicrobianos têm sido usados como adjuvantes à terapia periodontal não cirúrgica a fim de melhorar os resultados microbiológicos e clínicos desse tratamento (Herrera et al., 2012; Feres et al., 2015; Graziani et al., 2017). Diante disso, foram selecionadas três revisões para compor a temática sobre os antimicrobianos locais e sistêmicos (Teughels et al., 2020; Nadig e Shah, 2017; Zhang, Zheng e Bian, 2015).

Nadig e Shah (2017) desenvolveram um estudo para determinar a eficácia do grupo de antimicrobianos da tetraciclina como agentes locais de administração de medicamentos no tratamento da periodontite. Foram avaliados três tipos/apresentações de tetraciclina: Doxiciclina, Minociclina e fibras de Tetraciclina; e quatro parâmetros clínicos: PS, NIC, IG e ISS. Para a Doxiciclina, em 12 semanas, no grupo teste, o ganho do NIC ficou entre $1,73 \pm 0,90$ mm ($I^2 = 74,8$) e houve redução significativa na PS. Para o gel de Minociclina, o ganho no NIC no grupo teste ficou entre $3,40 \pm 0,70$ mm em 12 semanas ($I^2 = 74,8$) e entre $4,06 \pm 0,67$ mm em 24 semanas ($I^2 = 85,98$). Na PS, houve redução significativa em 12, 24 e 36 semanas. E em relação às fibras de tetraciclina, em 24 semanas, o ganho do NIC no grupo teste ficou entre $3,20 \pm 0,90$ mm ($I^2 = 85,98$) e em 12 semanas houve redução significativa na PS (entre de $1,01 \pm 0,71$ mm). Porém, para todas as apresentações de tetraciclina e para qualquer tempo de acompanhamento, nem o IG nem o ISS tiveram mudanças significativas (Tabela 5).

Zhang, Zheng e Bian (2015) realizaram uma metanálise sobre a eficácia da azitromicina local e sistêmica quando usadas como adjuvantes a RACR na redução da PS, SS e ganho no NIC em pacientes com periodontite (Tabela 5). A DMP dos efeitos da azitromicina local no grupo teste foram de $0,91$ mm ($I^2 = 10,2\%$) para PS e de $0,60$ mm (I^2

= 37,7%) para o NIC. Por outro lado, a DMP dos efeitos da azitromicina sistêmica no grupo teste foram de 0,21 mm ($I^2 = 45,3\%$) para a PS e de 0,29 mm ($I^2 = 36,3\%$) para o NIC. Já para o SS, o resultado foi de 4,5% ($I^2 = 0,0\%$). Em locais inicialmente profundos, a PS e NIC foram 0,48 mm e 0,58 mm, respectivamente.

Teughels *et al.* (2020) publicaram uma revisão sistemática e metanálise na qual foram incluídos 28 ensaios clínicos randomizados conduzidos em humanos, sobre o uso de antimicrobianos sistêmicos no tratamento da periodontite, com pelo menos 24 semanas de acompanhamento. Os dados encontrados foram agrupados e analisados de acordo com as DMPs, ICs e heterogeneidade dos estudos. Os estudos selecionados mostraram uma grande variedade entre os desenhos e tipos de antimicrobianos usados. As intervenções aplicadas foram agrupadas da seguinte forma: grupo de estudos que usaram antimicrobianos antes da RACR sem qualquer outra intervenção; grupo de estudos que forneceram instruções de higiene bucal e/ou profilaxia, associado ou não ao uso de clorexidina em forma de bochecho. Adicionalmente, diferentes abordagens quanto à RACR foram adotadas; desde a RACR de boca toda executada no período de 1 semana, à RACR em sessões clínicas múltiplas. Somente dois dos estudos incluídos usaram o ultrassom para realizar o desbridamento mecânico. No que diz respeito aos antimicrobianos usados e seus protocolos, os participantes iniciaram a ingestão do antimicrobiano ou placebo de diferentes formas: antes da RACR; após a primeira sessão de RACR ou após o tratamento de RACR finalizado. O número de grupos-teste variou de acordo com a quantidade de antimicrobianos testados em cada estudo (Tabela 06).

Assim, de acordo com Teughels *et al.* (2020), os seguintes desfechos foram encontrados: para a PS, em 24 semanas, uma diferença estatisticamente significativa (DMP=0,448, IC 95% [0,324;0,573]) em favor dos antimicrobianos sistêmicos foi observada com heterogeneidade significativa ($I_2=77,10\%$). Somente a associação de amoxicilina + metronidazol (MET + AMOX) [DMP=0,433, IC 95% [0,358;0,508] e AMOX ([DMP=0,350, IC 95% [0,051;0,649]) mostraram médias ponderadas significantes quando comparadas ao grupo-controle. Em 48 semanas, uma diferença estatisticamente significativa (DMP=0,485, IC 95% [0,322;0,648]) em favor dos antimicrobianos sistêmicos ainda foi observada, com heterogeneidade significativa ($I_2=72,40\%$). O uso de MET + AMOX [DMP=0,536, IC 95% [0,335;0,737] e MET ([DMP=0,259, IC 95% [0,132;0,385]) resultou num benefício significativo. Quanto ao NIC, um efeito estatisticamente significativo em favor dos antimicrobianos sistêmicos foi observado em 24 semanas

([DMP=0,389, IC 95% [0,267;0,511]), com heterogeneidade significativa ($I_2=74,10\%$) e em 48 semanas ([DMP=0,285, IC 95% [0,202;0,367]) sem heterogeneidade significativa. Da mesma forma, houve um efeito estatisticamente significativo em favor dos antimicrobianos sistêmicos para reduzir o percentual de sítios com sangramento à sondagem no período de 24 semanas ([DMP=6,64, IC 95% [4,201;9,078]) e 48 semanas ([DMP=9,727, IC 95% [6,731;12,722]), com heterogeneidade significativa ($I_2=49,30\%$ e $I_2=89,3\%$, respectivamente). Tanto para o NIC quanto para o SS, MET + AMOX mostraram benefícios significativos quando comparados ao grupo-controle nos participantes com periodontite em 24 e 48 semanas de acompanhamento (Tabela 06).

3.6 Probióticos

Probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro” (FAO/OMS 2001), pois impedem a adesão de espécies patogênicas, inibem o crescimento bacteriano, possuem a função de modulação do sistema imunológico da mucosa e proliferação e melhoria celular da integridade da barreira intestinal (DEVINE E MARSH, 2009).

Foi sugerido que os probióticos podem alterar a microbiota das bolsas periodontais e, como tal, podem interromper uma disbiose estabelecida. Isso pode reestabelecer uma flora bacteriana oral simbiótica e uma interação benéfica com o hospedeiro por meio de vários mecanismos, incluindo modulação da resposta imunoinflamatória e regulação de substâncias antibacterianas (GATEJ *et al.*, 2017).

Tendo isso em vista, Martin-Cabezas *et al.* (2016) desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise afim de descobrir qual a influência clínica a curto prazo do probiótico como terapia adjuvante a RACR quando comparados com RACR isoladamente ou em combinação com placebo no tratamento da periodontite em humanos (Tabela 7). O probiótico mais descrito no contexto do tratamento da periodontite foi o *L. reuteri* e as doses diárias foram as mesmas para todos os estudos, embora o tempo de administração tenha variado entre os estudos. Os resultados gerados na metanálise para o grupo teste e grupo controle foram, respectivamente: redução na PS entre 1,31 a 1,74 mm e 0,49 a 1,39 mm ($I^2 = 94\%$); ganho no NIC entre 0,99 a 1,39 mm e 0,29 a 0,76 mm ($I^2 = 67\%$); e redução do SS de 70,4% e 32,5% ($I^2 = 97\%$). Porém, não fizeram relação entre estes resultados e o tempo de acompanhamento.

Tabela 5: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações dos estudos sobre antibióticos.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	AMOSTRA	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)	ACOMPANHAMENTO	RESULTADOS (CONTROLE/TESTE)	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES
Nadig, Shah (2017) A	Doxiciclina	01 ECR	Grupos paralelos	90 indivíduos (45/45)	PS, NIC, IG E ISS	PLACEBO / TETRAC LOCAL	12, 24 e 36 semanas	Em 12 semanas, no grupo teste, o ganho do NIC ficou entre $1,73 \pm 0,90$ mm ($I^2 = 74,8$) e houve redução significativa na PS. Nem o IG nem o ISS tiveram mudanças significativas.	Todos os estudos incluídos sobre a eficácia do grupo tetraciclina como administração local, observaram significância estatística para o NIC nos grupos controle e teste, enquanto a redução na PS foi significativamente maior no grupo teste.
Nadig, Shah (2017) B	Gel de Minciclina a 2%	06 ECRs	Grupos paralelos	687 indivíduos (344/343)	PS, NIC, IG E ISS	PLACEBO / TETRAC LOCAL	12, 24 e 36 semanas	O ganho no NIC no grupo teste ficou entre $3,40 \pm 0,70$ mm em 12 semanas ($I^2 = 74,8$) e entre $4,06 \pm 0,67$ mm em 24 semanas ($I^2 = 85,98$). Na PS, houve redução significativa em 12, 24 e 36 semanas. Nem o IG nem o ISS tiveram mudanças significativas.	Todos os estudos incluídos sobre a eficácia do grupo tetraciclina como administração local, observaram significância estatística para o NIC nos grupos controle e teste, enquanto a redução na PS foi significativamente maior no grupo teste.
Nadig, Shah (2017) C	8% de Fibras de Tetraciclina	03 ECRs	Grupos paralelos	550 indivíduos (275/275)	PS, NIC, IG E ISS	PLACEBO / TETRAC LOCAL	12, 24 e 36 semanas	Em 24 semanas, no grupo teste, o ganho do NIC ficou entre $3,20 \pm 0,90$ mm ($I^2 = 85,98$) e em 12 semanas houve redução significativa na PS (entre de $1,01 \pm 0,71$ mm). Nem o IG nem o ISS tiveram mudanças significativas.	Todos os estudos incluídos sobre a eficácia do grupo tetraciclina como administração local, observaram significância estatística para o NIC nos grupos controle e teste, enquanto a redução na PS foi significativamente maior no grupo teste.
Zhang, Zheng e Bian (2015) A	Azitromicina Local	05 ECRs	Grupos paralelos	260 indivíduos (130/130)	PS, NIC e SS	RACR / AZITR + RACR	Entre 3 e 36 semanas	No grupo teste, a diferença média da PS foi $0,91$ mm ($I^2 = 10,2\%$) e do NIC de $0,60$ mm ($I^2 = 37,7\%$).	Esta meta-análise de ECRs fornece evidências de que a utilização da azitromicina tanto local como sistêmica aumenta significativamente a eficácia terapêutica da RACR no tratamento da periodontite crônica.
Zhang, Zheng e Bian (2015) B	Azitromicina Sistêmica	09 ECRs	Grupos paralelos	329 indivíduos (163/166)	PS, NIC e SS	RACR / AZITR + RACR	Entre 22 semanas e 1 ano	No grupo teste, a diferença média da PS foi $0,21$ mm ($I^2 = 45,3\%$) e do NIC foi de $0,29$ mm ($I^2 = 36,3\%$). Já para o SS, o resultado foi de $4,5\%$ ($I^2 = 0,0\%$). Em locais inicialmente profundos, a PS e NIC foram $0,48$ mm e $0,58$ mm, respectivamente.	Esta meta-análise de ECRs fornece evidências de que a utilização da azitromicina tanto local como sistêmica aumenta significativamente a eficácia terapêutica da RACR no tratamento da periodontite crônica.

Tabela 6: Dados referentes à revisão de Teughels et al. (2020), em que são detalhados o autor, ano, terapia aplicada, intervenção realizada antes da Raspagem e Alisamento Coronário Radicular, “design” do estudo, número de participantes, parâmetros clínicos periodontais avaliados e a intervenção realizada sobre antimicrobianos.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	INTERVENÇÃO ANTES DA RACR	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)
Aimetti et al. (2012)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO	2 Grupos paralelos	39 indivíduos (20/19)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AMOX + MET (500mg/500mg) por 7 dias
Al-Joburi et al. (1989)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	3 Grupos paralelos	79 indivíduos (24/55)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ TETRACICLINA ESPIRAMICINA (250mg/500mg) por 14 dias
Andere et al. (2017)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	40 indivíduos (20/20)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ CLARITROMICINA (500mg) por 3 dias
Ardila et al. (2015)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	40 indivíduos (20/20)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MOXIFLOXACINA (400mg) por 7 dias
Bain et al. (1994)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	194 indivíduos (97/97)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ ESPIRAMICINA (500mg) por 14 dias
Basegmez et al. (2011)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	40 indivíduos (20/20)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MINOCICLINA (100mg) por 14 dias
Berglundh et al. (1998)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	16 indivíduos (8/8)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (250mg/375mg) por 14 dias
Borges et al. (2017)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	5 Grupos paralelos	109 indivíduos (22/87)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (250mg ou 400mg/500mg) por 7 ou 14 dias
Casarin et al. (2012)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	25 indivíduos (12/13)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (250mg/375mg) por 7 dias

Cionca et al. (2009)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	47 indivíduos (23/24)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (500mg/375mg) por 7 dias
Cosgarea et al. (2016)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	3 Grupos paralelos	91 indivíduos (30/61)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (500mg/500mg) por 3 ou 7 dias
Emingil et al. (2012)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	32 indivíduos (16/16)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 3 dias
Feres et al. (2012)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	3 Grupos paralelos	118 indivíduos (40/78)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (400mg/500mg) por 14 dias
Guerrero et al. (2005)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	41 indivíduos (21/20)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (500mg/500mg) por 7 dias
Haas et al. (2008)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	24 indivíduos (12/12)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 3 dias
Han et al. (2012)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	28 indivíduos (14/14)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 3 dias
Harks et al. (2015)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	406 indivíduos (200/206)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (400mg/500mg) por 7 dias
Heller et al. (2011)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO	2 Grupos paralelos	35 indivíduos (17/18)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (250mg/500mg) por 10 dias

Martande <i>et al.</i> (2016)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	70 indivíduos (35/35)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 3 dias
Mestnik <i>et al.</i> (2010)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO	2 Grupos paralelos	30 indivíduos (15/15)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (400mg/500mg) por 14 dias
Morales <i>et al.</i> (2018)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	2 Grupos paralelos	31 indivíduos (15/16)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 5 dias
Oteo <i>et al.</i> (2010)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO	2 Grupos paralelos	28 indivíduos (13/15)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 3 dias
Pradeep <i>et al.</i> (2012)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO, PROFILAXIA e CLOREXIDINA 0,2%	2 Grupos paralelos	50 indivíduos (25/25)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ ORNIDAZOL (500mg) por 7 dias
Pradeep & Kathariya (2011)	Antimicrobianos sistêmicos	Nenhuma	2 Grupos paralelos	37 indivíduos (19/18)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ CLARITROMICINA (500mg) por 3 dias
Preus <i>et al.</i> (2013)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	4 Grupos paralelos	184 indivíduos (92/92)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ METRONIDAZOL (400mg) por 10 dias
Rooney <i>et al.</i> (2002)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO e PROFILAXIA	4 Grupos paralelos	61 indivíduos (15/46)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (200mg/250mg/200mg/250mg) por 7 dias
Sampaio <i>et al.</i> (2011)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO	2 Grupos paralelos	40 indivíduos (20/20)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ AZITROMICINA (500mg) por 5 dias
Taete <i>et al.</i> (2016)	Antimicrobianos sistêmicos	IHO	2 Grupos paralelos	39 indivíduos (18/21)	PS, NIC e SS	PLACEBO/ MET + AMOX (250mg/375mg) por 7 dias

SIGLAS: **PS** (Profundidade de Sondagem); **NIC** (Nível de Inserção Clínica); **SS** (Sangramento a Sondagem); **MET** (Metronidazol); **AMOX** (Amoxicilina); **MOX** (Moxifloxacina); **IHO** (Instrução de Higiene Oral).

Tabela 7: Dados referentes ao autor, ano, terapia aplicada, número de participantes, “design” do estudo, parâmetros clínicos periodontais avaliados, intervenção realizada, resultados, conclusões e recomendações do estudo sobre probióticos.

AUTOR (ANO)	TERAPIA ADJUNTA	AMOSTRA	DESIGN DE ESTUDO	PARTICIPANTES (CONTROLE/TESTE)	PARÂMETROS CLÍNICOS	INTERVENÇÃO (CONTROLE/TESTE)	ACOMPANHAMENTO	RESULTADOS (CONTROLE/TESTE)	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES
Martin-Cabezas <i>et al.</i> (2016)	Probióticos	03 ECRs	Grupos paralelos Boca dividida	70 indivíduos (33/35) 30 indivíduos	PS, NIC, SS, IG e RACR / PROBIÓTICO + RACR ISG	3, 12 e 24 semanas; 1 ano	No grupo teste e no grupo controle, respectivamente: PS reduzida entre 1,31 a 1,74 mm e 0,49 a 1,39 mm ($I^2 = 94\%$); ganho no NIC entre 0,99 a 1,39 mm e 0,29 a 0,76 mm ($I^2 = 67\%$); e redução do SS de 70,4% e 32,5% ($I^2 = 97\%$).	Até o momento, existem poucos estudos sobre os probióticos adjuvantes a RACR na TP. Devido à alta heterogeneidade e aos limitados dados disponíveis, as conclusões desta meta-análise foram reduzidas. Portanto, mais ECRs de longo prazo são necessários.	

SÍGLAS DOS PARÂMETROS CLÍNICOS: **PS** (Profundidade de Sondagem); **NIC** (Nível de Inserção Clínica); **SS** (Sangramento a Sondagem); **IP** (Índice de Placa); **IG** (Índice Gingival); **ISSm** (Índice de Sangramento do Sulco modificado); **DIO** (Defeito Intra Osseo); **ISS** (Índice de Sangramento Sulcular); **ISG** (Índice de Sangramento Gingival).

4. DISCUSSÃO

Sanz *et al.* (2020) desenvolveram uma diretriz seguindo as orientações metodológicas publicadas pelo *Standing Guideline Commission of the Association of Scientific Medical Societies in Germany*, em que garantiram uma abordagem homogênea e baseada em evidências para o tratamento das periodontites Estágios de I a III. Baseando-se nesse *Guideline*, recomendações e sugestões quanto ao uso ou não de algumas das terapias adjuntas abordadas no presente estudo foram tomadas para aplicação clínica.

Nesse sentido, no que diz respeito aos estudos sobre o uso dos lasers como terapia adjunta para o tratamento da periodontite, viu-se que os resultados de Ma *et al.* (2018) indicaram diferenças significativas no acompanhamento em curto prazo a favor do laser Er: YAG + RACR em termos de redução da PS e ganho no NIC, com heterogeneidade moderada e baixa, respectivamente. Já no acompanhamento a médio e longo prazo, as alterações de PS e NIC não mostraram diferenças. Existem limitações variadas que resultam nessa heterogeneidade e reduz a confiabilidade ao uso do laser Er: YAG, tais quais: protocolos diversos e sem descrição completa quanto aos parâmetros de dosimetria dos lasers; a falta de evidências focadas em desfechos clínicos de longo prazo, necessitando portanto de ECRs bem conduzidos; e o custo dos lasers, pois é a principal barreira para um uso mais amplo, mas nenhuma evidência abordou sua rentabilidade. Além disso, para melhorar a eficácia e segurança, estudos sobre protocolos de prática clínica para alcançar o uso seguro são necessários.

Esses dados corroboram com Salvi *et al.* (2019 a), que relatam ser as evidências atuais sobre o uso adjuvante de lasers na terapia periodontal não-cirúrgica limitadas e heterogêneas pelo baixo número de estudos controlados e pela heterogeneidade dos desenhos dos estudos.

Na metanálise de Souza *et al.* (2020), a TFA + RACR melhorou os parâmetros clínicos periodontais em pacientes com periodontite, mas quando comparado ao uso concomitante de Metronidazol + Amoxicilina (MTZ+ AMX) e RACR, nenhum estudo mostrou o melhor resultado em todos os três parâmetros clínicos avaliados (PS, SS e NIC). Já em Salvi *et al.* (2019b), todos os estudos tiveram alterações no IP, em 88% alterações no NIC e em 75% deles alterações no SS. Ou seja, não podemos concluir que qualquer uma das terapias estudadas apresenta resultados melhores ou piores para qualquer um dos parâmetros clínicos analisados.

Em suma, Sanz *et al.* (2020) afirmaram que não há evidências suficientes para sugerir a aplicação adjuvante de lasers à instrumentação subgingival e que nenhum benefício foi observado com a aplicação adjuvante de TFA.

Com relação ao uso adjunto do AH, Meizi Eliezer *et al.* (2019) mostraram que a aplicação tópica de AH pode levar a benefícios clínicos adicionais quando usada como adjuvante à terapia periodontal não-cirúrgica. Porém, o protocolo, o produto e a concentração mais adequados para a aplicação clínica do AH ainda são desconhecidos. Além disso, para todos os parâmetros clínicos avaliados, a heterogeneidade foi moderada, o que significa que não houve um resultado padrão entre todos os estudos. Sendo assim, ainda há necessidade de futuros ECRs bem delineados com um protocolo apropriado e uma formulação mais adequada de AH para aplicações clínicas, a fim de justificar os benefícios do seu uso para o tratamento periodontal não cirúrgico. Sanz *et al.* (2020) não fizeram recomendações sobre este tipo de terapia.

No contexto do resultado do tratamento periodontal, a PS é um dos parâmetros mais interessantes, pois está relacionada ao estado inflamatório (Lang e Bartold, 2018). Os resultados das metanálises revelaram que o uso de antioxidantes como adjuvantes à TP obteve melhora no NIC, SS e IG. Porém, justamente para a PS, não houve melhora significativa no grupo teste, em relação ao grupo controle em nenhum período de acompanhamento.

No entanto, de acordo com Page e Kornman (1997) e Checchi *et al.* (2009), a ausência de inflamação clinicamente detectável está associada à estabilidade da destruição periodontal. Nesse sentido, o melhor preditor para a estabilidade periodontal é a ausência de SS (Lang e Bartold, 2018; Matulienė *et al.* 2008) e quanto a isso, o resultado para este parâmetro revelou que o grupo da TP + antioxidantes apresentou menor média em comparação com o grupo que realizou apenas a TP.

Como mencionado previamente, os antioxidantes mais utilizados nos estudos incluídos na metanálise de Castro *et al.* (2019) foram o licopeno e o chá verde. Entretanto, outros tipos de antioxidantes também foram relatados nesta mesma revisão e, além disso, as formas de administração variaram bastante. Sendo assim, a falta de uniformidade tanto dos antioxidantes utilizados quanto na forma de administração torna-se uma preocupação, o que faz disso uma limitação de evidência, sendo necessário que seja realizada uma análise separada para cada um dos antioxidantes e que seja desenvolvido um protocolo determinado com a forma de uso.

Outras limitações existentes referem-se à inclusão de um pequeno número de estudos na síntese, os tipos de estudos incluídos nas revisões estudadas e a heterogeneidade nas metodologias dos estudos, sendo elas: IP, IG, SS e PS com heterogeneidade moderada ($I^2 = 47%$, $I^2 = 43%$, $I^2 = 64%$ e $I^2 = 70%$, respectivamente).

Em geral, Castro *et al.* (2019) indica que os antioxidantes, especialmente o licopeno e o chá verde, são adjuvantes adequados ao tratamento periodontal e podem melhorar o dano oxidativo promovido ao tecido periodontal durante a periodontite. Entretanto, Sanz *et al.* (2020) não fizeram recomendações sobre este tipo de terapia.

No que diz respeito ao uso das estatinas como adjuvantes ao tratamento da periodontite, Meza-Mauricio *et al.* (2018) observaram que maiores mudanças no grupo RACR + estatinas ocorrem em 24 semanas. Porém, apesar dos achados interessantes para todos os parâmetros clínicos das duas metanálises (Muniz *et al.*, 2018; Meza-Mauricio *et al.*, 2018), uma alta heterogeneidade ($I^2 > 90$) foi detectada para todas as análises. O que corrobora com Sanz *et al.* (2020), em que a DMP da redução da PS foi de 1,83 mm (IC – 95% [1,31; 2,36]) em 24 semanas com $I^2 = 95,1%$, indicando ampla heterogeneidade de dados.

Uma vez que os resultados dos diferentes géis de estatina foram considerados como um só grupo durante a metanálise, não foi possível tirar conclusões definitivas sobre qual estatina ofereceu maior eficácia. Além disso, as formulações das estatinas não estão disponíveis em nenhuma revisão. Ou seja, necessita-se de novos ECRs com um protocolo determinado das formas de uso das estatinas e que sejam realizadas análises separadas para cada um dos géis de estatina a fim de esclarecer qual tipo é mais eficaz como adjuvante à TP.

Dentro das limitações destes estudos (Muniz *et al.*, 2018; Meza-Mauricio *et al.*, 2018), os autores apoiam o uso de estatinas aplicadas localmente como coadjuvantes na RACR no tratamento da periodontite, por serem alternativas fáceis, de baixo custo e com menores efeitos adversos na resistência bacteriana. Entretanto, Sanz *et al.* (2020) em sua diretriz, não recomendam o uso de estatinas como adjuvantes a RACR por essa via de administração.

Quanto ao uso de antimicrobianos sistêmicos adjuntos a RACR para o tratamento da periodontite, Teughels *et al.* (2020) relataram que o nível de evidência variou substancialmente entre os diferentes antimicrobianos estudados. Em geral, os dados evidenciaram que a associação de MET + AMOX foi a abordagem mais relevante, em

termos de significância e magnitude dos efeitos. A qualidade da evidência para os benefícios obtidos com essa associação foi avaliada como alta, baseada nos resultados de 11 ensaios clínicos randomizados, uma vez que 10 deles apresentavam baixo risco de viés e 7 destes tinham dados de 1 ano de acompanhamento. Além disso, MET + AMOX levou a benefícios estatisticamente significativos em detrimento daqueles obtidos apenas com a RACR em todos os resultados clínicos avaliados, incluindo redução na PS, ganho no NIC na boca toda, bem como redução do SS. Por outro lado, o nível de evidência encontrado em 7 estudos, sendo 6 deles com baixo risco de viés, sobre a azitromicina mostrou-se um pouco controversa. Em 24 semanas, por exemplo, os efeitos clínicos periodontais mostraram um ganho de NIC estatisticamente significativo na boca toda em favor da azitromicina, entretanto, os resultados dos estudos individuais diferem substancialmente para esse parâmetro. Para a claritromicina e minociclina o nível de evidência foi considerado baixo.

No que diz respeito ao uso de antimicrobianos locais adjuntos ao tratamento da periodontite, na metanálise de Nadig e Shah (2017), embora tenham sido observadas heterogeneidades significativas para a avaliação do NIC, todos os estudos incluídos que envolveram o grupo tetraciclina como administração local observaram significância estatística nos grupos controle e teste, enquanto a redução na PS foi significativamente maior no grupo teste. Sanz *et al.* (2020), em sua diretriz afirmou que houve uma mudança no NIC estatística e significativamente melhorada e um efeito aumentado de 10-30% na redução da PS no grupo das tetraciclinas em relação ao grupo com apenas RACR. Por isso, suas recomendações foram de que antibióticos administrados localmente como terapia adjunta ao tratamento periodontal é uma opção a ser considerada.

Zhang, Zheng e Bian (2015) mostraram evidências de que a utilização da azitromicina tanto local como sistêmica aumenta significativamente a eficácia terapêutica da RACR no tratamento da periodontite. Entretanto, quando administrada localmente adjuvante a RACR, mostrou-se unanimemente eficaz no tratamento da periodontite quando comparada com apenas a RACR. Já, quando foi feita a administração sistêmica em combinação com a RACR, a evidência sobre sua eficácia como adjuvantes do tratamento não cirúrgico é variável e inconsistente.

Sanz *et al.* (2020) encontraram uma redução significativa da PS no acompanhamento de 24 semanas na antibioticoterapia sistêmica. Porém, ressaltaram que as preocupações globais com relação ao uso excessivo de antibióticos e o desenvolvimento de

resistência devem ser consideradas. A análise de benefício *versus* dano inclui considerações sobre o uso geral de antibióticos para o paciente individual e a saúde pública. Sendo assim, devido às preocupações com a saúde do paciente e o impacto do uso de antibióticos sistêmicos para a saúde pública, seu uso rotineiro como adjuvante a RACR em pacientes com periodontite não foi recomendado. Entretanto, seu uso auxiliar pode ser considerado para algumas categorias de pacientes.

Com relação ao uso de probióticos no tratamento da periodontite, Martin-Cabezas *et al.* (2019) mostraram que houve melhora clínica em todos os parâmetros avaliados (PS, NIC e SS) da eficácia desta terapia mais RACR *versus* apenas RACR. Porém, devido à alta heterogeneidade e aos limitados dados disponíveis, o impacto das conclusões foi reduzido, com recomendação para realização de mais ECRs com longo prazo de acompanhamento.

Sanz *et al.* (2020), fizeram recomendações baseadas em evidências e revelaram que a diferença média estimada para a redução na PS entre probióticos e placebo foi estatisticamente insignificante, de relevância clínica limitada (diferença < 0,5 mm entre os grupos teste e controle) e com heterogeneidade bastante considerável (93,3%). Sendo assim, sugeriram não usar probióticos como adjuvantes a RACR.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa das publicações sistemáticas com metanálise em humanos sobre os principais tratamentos adjuntos aplicados na terapia periodontal não cirúrgica, visando ampliar o embasamento científico e clínico do cirurgião-dentista e analisando os desfechos relacionados à melhoria da condição periodontal dos pacientes (Tabela 8).

Diante disso, e com base nas evidências científicas já existentes, foi possível constatar que, além da inconsistência na homogeneidade dos resultados das metanálises avaliadas, parte da heterogeneidade encontrada nos estudos avaliados se deve às diversas classificações da DP da classificação de Armitage (1999) e de protocolos diagnósticos da doença periodontal ao longo dos anos.

Sendo assim, devido às preocupações quanto a provável resistência bacteriana, o uso rotineiro de antimicrobianos sistêmicos como adjuvante à RACR teve recomendação restrita, ou seja, a aplicação não é válida para todo e qualquer paciente. Entretanto, seu uso auxiliar pode ser considerado para algumas categorias de pacientes, principalmente para aqueles que apresentam fatores locais e/ou sistêmicos que dificultem a terapia periodontal convencional. Já a administração controlada de antimicrobianos locais como terapia adjunta ao tratamento periodontal é uma opção a ser considerada, já que evita a resistência antimicrobiana da administração sistêmica.

Por outro lado, aplicações de laser, incluindo a TFA, ainda não possuem evidências científicas suficientes para que sejam sugeridas como uso adjuvante à instrumentação subgingival. Assim como para os probióticos, que da mesma forma, não foram sugeridos como terapia auxiliar à RACR devido à heterogeneidade metodológica dos estudos avaliados nas revisões.

A administração local de estatinas não foi igualmente recomendada como adjuvante a terapia periodontal. As outras terapias mencionadas neste presente estudo (AH e antioxidantes), não possuem sugestões nem recomendações baseadas nas atuais evidências científicas.

A seguir, a tabela 7 resume a recomendação do uso de adjuntos à terapia periodontal não cirúrgica, baseado no Guideline de Sanz *et al.*, (2020):

Tabela 8: Recomendação do uso de adjuntos à terapia periodontal não cirúrgica para o tratamento da periodontite estágio I-III (modificado de Sanz *et al.*, 2020).

TALVEZ SEJA CONSIDERADO	SUGERIDO NÃO USAR	RECOMENDADO NÃO USAR
Antibióticos administrados localmente	Laser	Antibióticos administrados sistematicamente
Antibióticos administrados sistematicamente em casos específicos	Terapia Fotodinâmica (TFD)	Estatinas
	Probióticos	

REFERÊNCIAS

- ARMITAGE G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. **Ann Periodontol**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-6, Dez. 1999.
- BARBOSA, K. B. F. *et al.* Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev Nutr**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 629-643, Ago. 2010.
- BERTOLAMI, C. N., MESSADI, D. V. The role of proteoglycans in hard and soft tissue repair. **Crit Rev Oral Biol Med**, [S.L.], v. 3-4, n. 5, p. 311–337, 1994.
- CARLSON, G. A. *et al.* Bacteriostatic properties of biomatrices against common orthopaedic pathogens. **Biochem Biophys Res Commun**, [S.L.], v. 321, n. 2, p. 472-478, Ago. 2004.
- CASTRO, M. M. L. *et al.* Antioxidants as Adjuvants in Periodontitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Oxid Med Cell Longev**, [S.L.], p. 1–24, Jul. 2019.
- CHAPPLE, I. L. C.. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 287-296, mai, 1997.
- CHECCHI, L. *et al.* The Relationship Between Bleeding on Probing and Subgingival Deposits. An Endoscopical Evaluation. **Open Dent J**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 154-160, 28 jul. 2009.
- CHEN, W. Y., ABATANGELO, G. Functions of hyaluronan in wound repair. **Wound Repair Regen**, [S.L.], v. 2, n. 7, p. 79-89, Apr. 1999.
- CHENG Y. *et al.* Efficacy of adjunctive laser in non-surgical periodontal treatment: a systematic review and meta-analysis. **Lasers Med Sci**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 151-163, Set. 2015.
- CROCE, M. A. *et al.* Hyaluronan affects protein and collagen synthesis by in vitro human skin fibroblasts. **Tissue Cell**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 326-331, Ago. 2001.
- DAHIYA, P.; KAMAL, R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. **N Am J Med Sci**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 309, 2013.
- DE BRITO, B. B. *et al.* Association of hyaluronic acid with a collagen scaffold may improve bone healing in critical-size bone defects. **Clin Oral Implants Res**, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 938-942, Jun. 2011.
- DEED R. *et al.* Early-response gene signalling is induced by angiogenic oligosaccharides of hyaluronan in endothelial cells. Inhibition by non-angiogenic, high-molecular-weight hyaluronan. **Int J Cancer**, [S.L.], v. 2, n. 71, p. 251–256, 1997.
- DEVINE, D. A.; MARSH, P. D. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. **J Oral Microbiol**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 19-49, Jan, 2009.

DRISKO, C. L. Periodontal debridement: still the treatment of choice. **J Evid Based Dent Pract**, [S.L.], v. 14, p. 33-41, Fev, 2014.

FERES, M. *et al.* Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. **Periodontol**, [S.L.], p. 131-186, 2015.

FIGUERO, E. *et al.* Efficacy of adjunctive therapies in patients with gingival inflammation: A systematic review and meta- analysis. **J Clin Periodontol**, [S.L.], p. 1-52, Dez. 2019. doi:10.1111/jcpe.13244. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13244>. Acesso em: 13 jul. 2020.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba, Argentina; p. 1–30, 2001.

FRASER, J. R., LAURENT, T. C., LAURENT, U. B. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. **J Intern Med**, [S.L.], v. 1, n. 242, p. 27–33, 1997.

GATEJ, S. *et al.* Probiotics and Periodontitis - A Literature Review. **J Int Acad Periodontol**, [S.L.], v. 2, n. 19, p. 42-50, Mar. 2017.

GOES, P. *et al.* Anti-inflammatory and Anti-resorptive Effects of Atorvastatin on Alveolar Bone Loss in Wistar Rats. **Braz Dent J**, [S.L.], v. 3, n. 27, p. 267–272, 2016.

GRAZIANI, F., Karapetsa, D., Alonso, B. & Herrera, D. (2017) Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? **Periodontol**, [S.L.], p. 152-188, 2017.

GREENWELL H.; COMMITTEE ON RESEARCH, SCIENCE AND THERAPY. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Position paper: Guidelines for periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 11, n. 72, p. 1624-1628, 2001.

GROPPO, F.; FIOL, F. S. D.; ANDRADE, E. D. (org.). Uso de antibióticos no tratamento ou na prevenção das infecções bacterianas bucais. In: ANDRADE, E. D. (org.). **Terapêutica Medicamentosa em Odontologia**. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, Cap. 7. p. 54-77, 2014.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **Br J Pharmacol**, [S.L.], v. 142, n. 2, p. 231-255, May. 2004.

HERRERA, D. *et al.* Local and systemic antimicrobial therapy in periodontics. **J Evid Based Dent Pract**, [S.L.], v. 12, p. 50-60, 2012.

HERRERA, D. *et al.* Adjunctive effect of locally delivered antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and meta analysis. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 22, n. 47, p. 239-256, Jul. 2020.

HORIUCHI N., MAEDA T. Statins and bone metabolism. **Oral Dis**, [S.L.], v. 2, n. 12, p. 85-101, 2006.

IJUN, C. *et al.* Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma. **Arch Oral Biol**, [S.L.], v. 8, n. 46, p. 767-772, 2001.

KANG, J-H *et al.* Influences of hyaluronic acid on the anticandidal activities of lysozyme and the peroxidase system. **Oral Dis**, [S.L.], v. 17, n. 6, p. 577-583, Abr. 2011.

KANWAR, I., SAH, A. K., SURESH, P. K. Biofilm-mediated Antibiotic-resistant Oral Bacterial Infections: Mechanism and Combat Strategies. **Curr Pharm Des**, [S.L.], v. 14, n. 23, p. 2084-2095, 2017.

KASSEBAUM, N. J. *et al.* Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010. **J Dent Res**, [S.L.], v. 93, n. 11, p. 1045-1053, Set. 2014.

KAWANO, M. *et al.* Mechanism involved in enhancement of osteoblast differentiation by hyaluronic acid. **Biochem Biophys Res Commun**, [S.L.], v. 405, n. 4, p. 575-580, Fev. 2011.

KELLESARIAN, S. V. *et al.* Efficacy of Local and Systemic Statin Delivery on the Osseointegration of Implants: A Systematic Review. **Int J Oral Maxillofac Implants**, [S.L.], v. 3, n. 32, p. 497-506, 2017.

KOMERIK, N. *et al.* In vivo killing of Porphyromonas gingivalis by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. **Antimicrob Agents Chemother**, [S.L.], v. 47, 932-940, 2003.

KWIATKOWSKI, S. *et al.* Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. **Biomed Pharmacother**, [S.L.], v. 106, p. 1098-1107, Out. 2018.

LANG, N. P.; BARTOLD, P. M. Periodontal health. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 45, p. 9-16, Jun. 2018.

LAURENT, T. C. The chemistry, biology, and medical applications of hyaluronan and its derivatives, **Wenner-Gren Int Series**, London, v. 72, 1998.

LIU, Z. *et al.* Systemic Oxidative Stress Biomarkers in Chronic Periodontitis: a meta-analysis. **Dis Mark**, [S.L.], v. 2014, p. 1-10, 2014.

LOESCHE, W. J. & GROSSMAN, N. S. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: Diagnosis and treatment. **Clin Microbiol Rev**, [S.L.], v. 14, p. 727-752, 2001.

MA, L. *et al.* Clinical Effectiveness of Er: yag lasers adjunct to scaling and root planing in non-surgical treatment of chronic periodontitis. **Med Sci Monit**, [S.L.], v. 24, p. 7090-7099, 5 Out. 2018.

MARON D. J., FAZIO S., LINTON M. F. Current perspectives on statins. **Circ**, [S.L.], v. 2, n. 101, p. 207-213, 2000.

MARTIN-CABEZAS, R. *et al.* Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, [S.L.], n. 6, v. 43, p. 520–530, Mar. 2016.

MATULIENE, G. *et al.* Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 35, n. 8, p. 685-695, Ago. 2008.

MEIZI ELIEZER *et al.* Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**, [S.L.], Jul, 2019.

MENDES, R. M. *et al.* Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. **Arch Of Oral Biol**, [S.L.], v. 53, n. 12, p. 1155-1162, Dez. 2008.

MENDES, K. D. S. SILVEIRA, R. C. C. P. GALVÃO, C. M. Revisão Integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na Enfermagem. **Tex Contexto Enf**, v.6, n.4, p.758-764, Dez, 2008.

MEZA-MAURICIO, J. *et al.* Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**, [S.L.], v. 22, n. 7, p. 2413-2430, Jun. 2018.

MORASCHINI V., *et al.* The ability of topical and systemic statins to increase osteogenesis around dental implants: a systematic review of histomorphometric outcomes in animal studies. **Int J Oral Maxillofac Surg**, [S.L.], v. 8, n. 47, p. 1070-1078, 2018.

MOREIRA, A. L. *et al.* Antimicrobial Photodynamic Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: a split-mouth randomized controlled trial. **J Periodontol**, [S.L.], v. 86, n. 3, p. 376-386, Mar. 2015.

MUNIZ, F. W. M. G. *et al.* The effect of statins on periodontal treatment—a systematic review with meta-analyses and meta-regression. **Clin Oral Investig**, [S.L.], n. 2, v. 22, p. 671–687, Jan. 2018.

NADIG, P. S., SHAH, M. A. Tetracycline as local drug delivery in treatment of chronic periodontitis: A systematic review and metanalysis. **J Indian Soc Periodontol**, [S.L.], v. 20, p. 576-583, Ago. 2017.

NYAN, M. *et al.* Bone formation with the combination of simvastatin and calcium sulfate in critical-sized rat calvarial defect. **J Pharmacol Sci**, [S.L.], v. 4, n. 104, p. 384-386, 2007.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol 2000**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 9-11, Jun. 1997.

PAPAPANOU, P. N. *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 Periodontol**, [S.L.], v. 89, p. 173–182, Mar. 2018.

PIRNAZAR, P. *et al.* Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid. **J Periodontol**, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 370-374, Apr. 1999.

POSTON, C. J. *et al.* Statin intake is associated with MMP-1 level in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. **Oral Dis**, [S.L.], v. 5, n. 22, p. 438-444, 2016.

PRADEEP, A. R. *et al.* Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. **J Periodontol**, [S.L.], v. 6, n. 86, p. 738-745, 2015.

PRADEEP, A. R., THORAT, M. S. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. **J Periodontol**, [S.L.], v. 2, n. 81, p. 214-222, 2010.

SALVI, G. E. *et al.* Adjunctive laser or antimicrobial photodynamic therapy to non-surgical mechanical instrumentation in patients with untreated periodontitis. A systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, [S.L.], 2019.

SANZ, I. *et al.* Nonsurgical Treatment of Periodontitis. **J Evid Based Dent Pract**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 76-86, Set. 2012.

SANZ, M. *et al.* Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 47, n. 22, p. 4-60, Jul. 2020.

SASAKI, T. W. C. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. **Bone**, [S.L.], v. 1, n. 16, p. 9-15, 1995.

SOCRANSKY, S. S. & HAFFAJEE, A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. **Periodontol**, [S.L.], v. 28, n. 2000, p. 12-55, 2002.

SOUZA, E. Q. M *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy compared to systemic antibiotic therapy in non-surgical treatment of periodontitis: Systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, [S.L.], Apr. 2020.

STEIN, D. *et al.* Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. **J Periodontol**, [S.L.], v. 11, n. 76, p. 1861-1870, 2005.

TEUGHEL, W. *et al.* Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: a systematic review and metanalysis. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 47, n. 22, p. 257-281, Jul. 2020.

TOMASI, C., LEYLAND, A. H., WENNSTROM, J. L. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. **J Clin Periodontol**, [S.L.], v. 34, n. 8, p. 682–690, May, 2007.

TÓTHOVÁ, L'U.; CELEC, P. Oxidative Stress and Antioxidants in the Diagnosis and Therapy of Periodontitis. **Front Physiol**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-14, 14 Dez. 2017.

WAINWRIGHT, M. *et al.* Photoantimicrobials — are we afraid of the light? **Lancet Infect Dis**, [S.L.], v. 2, n. 17, p. 49 – 55, 2017.

ZHANG, Z.; ZHENG, Y.; BIAN, X. Clinical effect of azithromycin as an adjunct to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **J Period Res**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 275-283, Set. 2015.