



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

JANAÍNA VIEIRA GOMES ESCUDERO

**FITOTERÁPICOS COMO ADJUVANTE À RASPAGEM E
ALISAMENTO RADICULAR (RAR) PARA TRATAMENTO NÃO
CIRÚRGICO DE PERIODONTITE: revisão sistemática de ensaios
clínicos randomizados**

JANAÍNA VIEIRA GOMES ESCUDERO

**FITOTERÁPICOS COMO ADJUVANTE À RASPAGEM E ALISAMENTO
RADICULAR (RAR) PARA TRATAMENTO NÃO CIRÚRGICO DE PERIODONTITE:
revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL.

Área: Microbiologia / Imunologia. Linha de pesquisa: Doenças infecciosas de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib

Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Ghislaine Oliveira Alves

São José dos Campos

2019

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2020]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Escudero, Janaina Vieira Gomes

Fitoterápicos como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) para tratamento não cirúrgico de periodontite em adulto: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados / Janaina Vieira Gomes Escudero. - São José dos Campos : [s.n.], 2019.
160 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) - Pós-graduação em Biopatologia Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2019.

Orientadora: Regina Paolucci El Dib

Coorientadora: Monica Ghislaine Oliveira Alves

1. Medicamentos fitoterápicos. 2. Periodontite. 3. Ensaio clínico controlado aleatório. 4. Revisão sistemática. 5. Abordagem GRADE. I. El Dib, Regina Paolucci, orient. II. Alves, Monica Ghislaine Oliveira, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Regina Paolucci El Dib (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Eliane Chaves Jorge

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Faculdade de Medicina de Botucatu

Campus de Botucatu

Profa. Dra. Maria Aparecida Neves Jardim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 16 de dezembro 2019.

DEDICATÓRIA

Primeiramente a Deus, por estar sempre presente comigo, por ter guiado meus passos, me fortalecido nos momentos de angústia e por me conduzir por este período. Muito obrigada Papai!!!

Ao meu esposo Francisco, por toda parceria, lealdade, cumplicidade e paciência, muito obrigada por estar sempre disponível e pronto a ajudar. Você foi o estilingue que me lançou para alcançar esse sonho. Obrigada!!!

A minha filha Sarah (Princesa), obrigada pela compreensão, paciência e se mostrar tão amável. Obrigada por entender minha ausência e falta de tempo neste período. Tenho muito orgulho da pessoa linda que você está se tornando. Lembre-se filha treino fácil jogo difícil, treino difícil jogo fácil. Te amo!!!

Aos meus pais Délcio e Rosangela, minha sogra Cilene, a minha irmã Juliana e meu sobrinho Lucas obrigada pelo incentivo e ajuda na busca desta realização.

Aos todos os familiares e amigos, por compreenderem minha ausência neste período.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, na pessoa da diretora do Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos, professora Adjunta Rebeca Di Nicoló.

Ao Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal na pessoa da coordenadora professora Associada Luciane Dias de Oliveira, querida professora se consegui finalizar esse sonho devo isso à você que me auxiliou inúmeras vezes quando ia ter que desistir devido ao meu trabalho. Sua ajuda foi essencial! Muito obrigada!

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação Bruno Shiguemitsu Tanaka Sandra Mara Cordeiro e Carolina Lourenço Rei, por toda atenção e disponibilidade.

À minha orientadora, professora Regina El Dib, por toda dedicação no desenvolvimento desse trabalho. Seu conhecimento, humildade, paciência, energia, otimismo, alegria e solicitude foram muito valiosos e serão sempre exemplo para minha carreira como mestre. Obrigada por acreditar em mim!

À minha coorientadora, professora Mônica Oliveira Alves, por todo suporte técnico, ajuda, organização e disponibilidade. Muito obrigada por me ajudar chegar até aqui!

Meu agradecimento especial as professoras Camila Batista da Silva e Nídia Castro dos Santos que pacientemente me suportaram tecnicamente para a realização deste trabalho. Obrigada por compartilhar o conhecimento de vocês comigo. Vocês são feras!

Minha gratidão à professora Mônica Oliveira Alves, professora Janete Dias de Almeida, professora Nídia Castro dos Santos, professora Camila Batista da Silva, Claudio Pereira Kawakami, Eliseu Gabriel Faustino, Beatriz Venturoso Simões, João

Vitor da Silva Rodrigues, Luis Eduardo, Huda Gomaa, Erica A Suzumura, professora Luciane Dias de Oliveira, professora Regina El Dib e Qin Guo que durante o período de férias e em tempo recorde extraíram os dados de artigos para que esse trabalho se tornasse possível. Meu muito muito muito obrigada!

Aos docentes do Programa de Pós-graduação da área de Microbiologia e Imunologia, especialmente às professoras Cristiane Yumi Koga Ito, Juliana Campos Junqueira, Luana Marotta Vasconcellos e Regina El Dib pelos ensinamentos e por despertarem em mim o interesse e a dedicação pelos estudos e pela pesquisa.

Aos colegas do Programa que, durante esta jornada, foram importantes para meu crescimento e também apoio nas dificuldades. Desejo muito sucesso a vocês!

À minha amiga e supervisora Fabiana Dallaqua dos Santos, que sempre acreditou em mim e auxiliou no que foi preciso para que meu sonho se tornasse realidade. Você é demais!

À empresa Zodiac na pessoa da Karina Oliveira e Mirian Rabello por tornarem possível a finalização do mestrado ao flexilizar minha jornada de trabalho na empresa. Muito obrigada pela confiança!

"Sabemos que todas as coisas cooperam para o bem daqueles que amam a Deus,
daqueles que são chamados segundo o seu propósito".

Romanos 8:28

SUMÁRIO

RESUMO	10
ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO	14
2 PROPOSIÇÃO	19
2.1 Objetivo geral	19
2.2 Pergunta.....	19
2.3 Hipótese nula - H_0	20
2.4 Hipótese alternativa - H_1	20
3 MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1 Tipo de estudo.....	21
3.2 Local.....	21
3.3 Tamanho da amostra	21
3.4 Critérios de inclusão.....	22
3.4.1 Tipo de estudos incluídos	22
3.4.2 Tipos de participantes	22
3.4.3 Tipos de intervenções.....	22
3.5 Tipos de medidas de resultado	23
3.5.1 Desfechos primários	23
3.5.2 Desfechos secundários	24
3.6 Métodos de busca para identificação dos estudos	24
3.6.1 Pesquisa em bases de dados eletrônicas	24
3.6.2 Pesquisa de outros recursos - literatura cinzenta	25
3.7 Coleta de dados e análise.....	26
3.7.1 Seleção dos estudos.....	26
3.7.2 Extração dos dados	28
3.8 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos.....	28
3.9 Análise estatística	33
3.9.1 Avaliação da heterogeneidade	33
3.9.2 Análise de subgrupo	34
3.9.3 Análise de sensibilidade.....	34
3.9.4 Viés de publicação	35

3.10 Certeza das evidências	35
4 RESULTADOS	38
4.1 Seleção dos títulos.....	38
4.2 Descrição dos estudos incluídos.....	40
4.3 Tipos de intervenção.....	52
4.4 Tipos de desfechos avaliados.....	80
4.5 Avaliação do risco de viés.....	81
4.5.1 Sequência da geração.....	81
4.5.2 Sigilo da alocação	82
4.5.3 Mascaramento dos participantes	85
4.5.4 Mascaramento dos investigadores	86
4.5.5 Mascaramento dos avaliadores de desfechos	86
4.5.6 Dados dos desfechos incompletos.....	87
4.5.7 Outros vieses.....	87
4.6 Efeito das intervenções	97
4.6.1 Profundidade de sondagem (PS)	97
4.6.2 Nível de inserção clínica (NIC)	103
4.6.3 Sangramento à sondagem (SS).....	108
4.6.4 Índice gengival (IG)	112
4.6.5 Índice de placa (IP)	118
4.6.6 Perda óssea alveolar.....	123
4.6.7 Perda dentária	123
4.6.8 Eventos adversos.....	124
4.6.9 Qualidade de vida.....	124
4.6.10 Mau hálito	124
4.7 Certeza das evidências	124
5 DISCUSSÃO.....	136
5.1 Principais achados	136
5.2 Pontos fortes e limitações do estudo	138
5.3 Relação com trabalhos anteriores	139
5.4 Implicação para a prática clínica e pesquisa científica	140
6 CONCLUSÃO	142
REFERÊNCIAS	146
APÊNDICE	157

Escudero JVG. Fitoterápicos como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) para tratamento não cirúrgico de periodontite em adulto: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2019.

RESUMO

A doença periodontal é a infecção crônica mais prevalente em adultos. A gengivite é a forma mais comum desta doença afetando cerca de 50 a 90% dos adultos no mundo, enquanto que a periodontite pode ser a evolução do cenário e danos que causam a gengivite e afeta 56,7% da população em geral. Os fitoterápicos podem ser uma alternativa promissora na busca de tratamento adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) para a periodontite. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos dos fitoterápicos (e.g., *romã*, *camomila*, *capim-limão*) como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) quando comparados à pelo menos um dos seguintes tratamentos: padrão, ou seja, RAR isolado (tratamento padrão); RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina; RAR em combinação com antibióticos sistêmicos; modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo; enxaguatório antimicrobiano; placebo isolado; placebo associado à RAR; nenhuma intervenção; ou outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) para o tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite. Foi realizada uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou quase-randomizados. Os estudos foram obtidos das seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS e ISI Web of Science. A data da última busca foi em 26 de março de 2019. Revisores independentemente selecionaram e extraíram os dados dos estudos incluídos, e avaliaram o risco de viés dos mesmos. Usamos a abordagem GRADE para avaliar a certeza geral das evidências por desfecho avaliado. Um total de 32 estudos envolvendo 1.225 pacientes foram incluídos na revisão. Resultados provenientes de cinco ECRs com um total de 166 pacientes demonstraram uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR quando comparado ao tratamento padrão (i.e., RAR isolado) na redução da profundidade de sondagem (Diferença de média (DM) -0,51, 95% Intervalo de confiança (IC) -0,78 a -0,23, $p = 0,0003$; $I^2=38\%$, $p = 0,17$); entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de fitoterápico adjuvantes à RAR e o tratamento clorexidina associada à RAR no que concerne ao mesmo desfecho (DM -0,03, 95% IC -0,16 a 0,10, $p = 0,65$; $I^2=0\%$, $p = 0,61$; dois estudos, $n = 50$ pacientes). Além disso, resultados provenientes de apenas um estudo com um total de 37 pacientes demonstraram uma diferença à favor do tratamento padrão (i.e., RAR isolado) quando comparado ao extrato de gel de semente de linhaça como adjuvante à RAR no aumento de nível de inserção clínica (DM -0,99, 95% IC -1,68 a -0,30, $p = 0,005$, $I^2=\text{não aplicável}$); entretanto não houve diferença entre o grupo de fitoterápico adjuvante à RAR e o tratamento clorexidina em associação à RAR em relação ao mesmo desfecho (DM -0,12, 95% IC -0,78 a 0,54, $p = 0,73$; $I^2=19\%$, $p = 0,27$; dois estudos, $n = 72$ pacientes). Não houve diferença estatisticamente significativa referente ao desfecho porcentagem de sangramento à sondagem em nenhum dos subgrupos seguintes avaliados: placebo em associação à RAR (DM -1,67, 95% IC -4,82 a 1,48, $p = 0,30$; $I^2=0\%$, $p = 0,79$, três estudos, $n =$

88 pacientes) e clorexidina isolada (DM -0,33, 95% IC -7,02 a 6,36, $p = 0,92$; I^2 =não aplicável, um estudo, $n = 34$ pacientes). Ainda referente à porcentagem de sangramento à sondagem, mas como variável dicotômica, foi observada uma diferença à favor do gel de mangostão como adjuvante à RAR quando comparado ao tratamento padrão (i.e., RAR isolado) (Risco relativo (RR) 0,72, 95% IC 0,52 a 0,99, $p = 0,05$; I^2 = não aplicável, um estudo, $n = 69$). No que concerne ao desfecho índice gengival, a clorexidina em combinação à RAR apresentou-se mais efetiva quando comparada ao extrato de camomila (DM 0,07, 95% IC 0,02 a 0,13, $p = 0,009$; $I^2=0\%$, $p = 0,51$, três estudos, $n = 91$ pacientes). No que concerne ao extrato de romã, não foi encontrada diferença quando comparada ao tratamento clorexidina em associação à RAR (DM 0,03, 95% IC -0,22 a 0,28, $p = 0,83$; $I^2=46\%$, $p = 0,16$, três estudos, $n = 91$ pacientes). Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR quando comparado ao placebo em associação à RAR ainda em se tratando da redução do índice gengival (DM -0,35, 95% IC -0,47 a -0,22, $p < 0,00001$; $I^2=19\%$, $p = 0,29$, quatro estudos, $n = 259$ pacientes). Em relação à redução do índice de placa, houve uma diferença à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR quando comparado ao tratamento clorexidina em combinação à RAR (DM -0,13, 95% IC -0,17 a -0,09, $p < 0,00001$; I^2 =não aplicável, um estudo, $n = 30$ pacientes), entretanto quando comparado ao placebo em associação à RAR este apresentou maior índice de redução de placa *versus* os fitoterápicos como adjuvantes à RAR (DM 0,73, 95% IC 0,04 a 1,43, $p = 0,04$; $I^2=97\%$, $p < 0,00001$, três estudos, $n = 217$ pacientes). Entre os estudos elegíveis, não houve evidências relatadas sobre perda dentária e perda óssea, bem como, efeitos adversos, qualidade de vida, e mau hálito. Há baixa certeza das evidências, entretanto, que demonstram a efetividade dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR quando comparados ao tratamento com clorexidina em combinação à RAR na redução do índice de placa em pacientes com periodontite. Além disso, há baixa certeza das evidências sugerindo que o fitoterápico como adjuvante à RAR não é inferior à clorexidina associada à RAR em relação aos seguintes desfechos clínicos: profundidade de sondagem e índice gengival em pacientes com periodontite. Da mesma forma, há muito baixa certeza das evidências sugerindo que o fitoterápico como adjuvante à RAR não é inferior à clorexidina associada à RAR em relação os desfecho clínico nível de inserção clínica em pacientes com periodontite. Futuros ensaios clínicos devem avaliar o perfil segurança entre os fitoterápicos e a clorexidina ambos como adjuvantes à RAR, bem como, seus efeitos a longo prazo.

Palavras-chave: Medicamentos fitoterápicos. Periodontite. Ensaio clínico controlado aleatório. Revisão sistemática. Abordagem GRADE.

Escudero JVG. Herbal as an adjunct to scaling and root planing (SRP) in nonsurgical in adult periodontitis treatment: a systematic review of randomized controlled trials [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2019.

ABSTRACT

Periodontal disease is a more prevalent chronic infection disease in adults. Gingivitis is the most common form of this disease affecting about 50 to 90% of adults worldwide, while periodontitis may be the evolution of the scenario and damage that causes gingivitis and affects 56.7% of the general population. Herbal medicine may be a promising alternative in seeking adjunctive treatment to scaling and root planing (SRP) for periodontitis. The aim of this review was to evaluate the effects of herbal medicine (e.g., pomegranate, chamomile, lemon grass) as adjuvant to scaling and root planing (SRP) with at least one of the following treatment: SRP only (standard of care, SoC); SRP with antiseptic treatment chlorhexidine; SRP in combination with systemic antibiotics; modulation of host response with or without active drugs, antimicrobial rinsing, placebo, no intervention, other complementary therapy and alternative (eg, acupuncture, homeopathy), for non-surgical treatment of patients with periodontitis. A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) and / or quasi-randomized trials was performed. The studies were obtained from the following electronic databases: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, LILACS and ISI Web of Science. The date of the last search was March 26, 2019. Reviewers independently selected and extracted data from included studies, and assessed their risk of bias. We use the GRADE approach to evaluate the overall certainty of evidence by outcomes. A total of 32 studies including 1,225 patients were included in this review. Results from five RCTs with a total of 166 patients showed a statistically significant difference in favor of herbal medicine as adjunct to SRP when compared to SoC in reducing probing depth (Mean Difference (MD) -0.51, 95% Confidence Interval (CI) -0.78 to -0.23, $p = 0.0003$; $I^2 = 38\%$, $p = 0.17$); however, there was no difference between the herbal medicine as adjuvant to SRP and the SRP-associated chlorhexidine regarding the same outcome (MD -0.03, 95% CI -0.16 to 0.10, $p = 0.65$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.61$; two studies, $n = 50$ patients). Furthermore, results from only one study with a total of 37 patients showed a difference in favor of SoC when compared to flaxseed gel extract as an adjunct to SRP in increasing clinical insertion level (MD 0.99, 95% CI -1.68 to -0.30, $p = 0.005$; $I^2 =$ not applicable); however there was no difference between the herbal medicine as adjuvant to SRP and the SRP-associated chlorhexidine regarding the same outcome (MD -0.12, 95% CI -0.78 to 0.54, $p = 0.73$; $I^2 = 19\%$, $p = 0.27$; two studies, $n = 72$ patients). There was no difference regarding percentage of bleeding on probing in any of the following evaluated subgroups: placebo in association with SRP (MD -1.67, 95% CI -4.82 to 1.48, $p = 0.30$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.79$, three studies, $n = 88$ patients) and chlorhexidine alone (MD -0.33, 95% CI -7.02 to 6.36, $p = 0.92$; $I^2 =$ not applicable, one study, $n = 34$ patients). However, still referring to the percentage of bleeding on probing, but as a dichotomous variable, a difference was observed in favor of mangosteen gel as an adjunct to SRP when compared to SoC (Relative Risk (RR) 0.72 95% CI 0.52 to 0.99, $p = 0.05$; $I^2 =$ not applicable, one study, $n = 69$). Regarding gingival index, the SRP-associated chlorhexidine was more effective when compared to chamomile

extract (MD 0.07, 95% CI 0.02 to 0.13, $p = 0.00$; $I^2 = 0\%$, $p = 0.51$, three studies, $n = 91$ patients). However, with regards pomegranate extract there was no difference when compared to the SRP-associated chlorhexidine (MD 0.03, 95% CI -0.22 to 0.28, $p = 0.83$; $I^2 = 46\%$, $p = 0.16$, three studies, $n = 91$ patients). Moreover, a statistically significant difference was found in favor of herbal medicine as adjunct to SRP when compared to placebo in association with SRP also in relation to the reduction of gingival index (MD -0.35, 95% CI -0.47 to -0.22), $p < 0.00001$; $I^2 = 19\%$, $p = 0.29$, four studies, $n = 259$ patients). Regarding the reduction in plaque index, there was a difference in favor of herbal medicine as adjunct to SRP when compared to the SRP-associated chlorhexidine (MD -0.13, 95% CI -0.17 to -0.09, $p < 0.00001$; $I^2 =$ not applicable, one study, $n = 30$ patients) and also when compared to placebo in combination with SRP (MD 0.73, 95% CI 0.04 to 1.43, $p = 0.04$; $I^2 = 97\%$, $p < 0.00001$, three studies, $n = 217$ patients). Among the eligible studies, there was no reported of both tooth and bone loss as well as adverse effects, quality of life, and bad breath. There is low certainty evidence, however, that demonstrates the effectiveness of herbal medicine as adjunct to SRP compared to the SRP-associated chlorhexidine in reducing plaque index in patients with chronic periodontitis. Furthermore, there is low certainty evidence suggesting that herbal medicine as an adjunct to SRP is not inferior to chlorhexidine associated with SRP with regards to the following clinical outcomes: probing depth and reducing gingival index in patients with periodontitis. Similarly, there is very little certainty of evidence suggesting that herbal medicine as an adjunct to SRP is not inferior to chlorhexidine associated with SRP in relation to clinical outcome clinical insertion level in patients with periodontitis. Future clinical trials should evaluate the safety profile between herbal medicine and chlorhexidine both as adjunct to SRP as well as its long-term effects.

Keywords: Herbal medicine. Phytotherapeutic drugs. Periodontitis. Randomized controlled trial. Systematic review. GRADE approach.

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é a infecção crônica mais prevalente em adultos, iniciada pelo acúmulo de biofilme dental e caracterizada pela perda de inserção clínica e perda óssea alveolar, podendo levar à perda dental (Papapanou et al., 2018; Papapanou, Susin, 2017; Ximénez-Fyvie et al., 2000).

A gengivite é a forma mais comum da doença periodontal e é altamente prevalente, afetando cerca de 50 a 90% dos adultos no mundo (Pihlstrom et al., 2005). Na ausência de tratamento, a mesma pode evoluir para a perda de tecido de suporte, a periodontite (Lang et al., 2009).

A periodontite, portanto é uma evolução do cenário e danos que causam a gengivite e afeta 56,7% dos indivíduos adultos (Chikte et al., 2019). As principais características incluem perda do suporte tecidual periodontal manifestada por perda de inserção clínica; perda óssea alveolar avaliado radiograficamente; presença de bolsas periodontais; e sangramento gengival (Papapanou et al., 2018). Esse processo culmina com a destruição dos componentes periodontais, ou seja, do cemento radicular, ligamento periodontal, e osso alveolar (Pihlstrom et al., 2005; Almeida et al., 2005; Sambunjak et al., 2011).

A periodontite é um grande problema de saúde pública devido à sua alta prevalência, e também porque pode levar à perda dentária, afetar negativamente a função mastigatória e a estética, e prejudicar a qualidade de vida do indivíduo (Papapanou et al., 2018; Buset et al., 2016). A periodontite severa pode causar halitose, dor e desconforto ocasionais, mastigação prejudicada e eventuais perdas dentárias (Pihlstrom et al., 2005). Além disso, as doenças periodontais também estão associadas ao aumento do risco de diabetes (Preshaw et al., 2012), doença cardiovascular aterosclerótica (Gheorghita et al., 2019), função respiratória reduzida (Winning et al., 2019), complicações na gestação com baixo peso ao nascer do recém-nascido, e parto prematuro (Makeeva et al., 2019).

De acordo com a extensão da doença periodontal, o tratamento pode variar amplamente. Se a doença for diagnosticada precocemente, procedimentos simples tais como estímulo à higiene adequada e remoção mecânica do biofilme (Lindhe et al., 1984; Ramfjord, 1953), podem ser realizados com o objetivo de remover o

biofilme bacteriano e os cálculos subgengivais presentes nos locais comprometidos pela doença e, assim, controlar os patógenos periodontais presentes na infecção (Alves, 2011; Canas et al., 2015).

A terapia básica periodontal é considerada o tratamento padrão que consiste no tratamento periodontal mecânico, que pode ser aplicado por meio de raspagem e alisamento radicular (RAR) com curetas periodontais e/ou instrumentação ultrassônica (Van der Weijden, Timmerman, 2002). O tratamento periodontal tem como objetivo clínico reduzir à profundidade de sondagem, o número de bolsas periodontais, o sangramento à sondagem, o acúmulo de biofilme e o ganho do nível inserção de clínica (Wennström, Tomasi, 2015).

No entanto, com o aumento da severidade da periodontite a remoção mecânica dos patógenos periodontais fica comprometida, uma vez que a mesma fica sujeita a anatomia, a localização do dente e, além disso, os micro-organismos podem ocasionalmente invadir tecidos periodontais e canalículos dentários de onde eles não podem ser completamente removidos, o que resulta no avanço na deterioração dos tecidos periodontais (Muniz et al., 2013).

Os antibióticos são geralmente prescritos para pacientes periodontais que não respondem à terapia mecânica convencional, nas infecções periodontais agudas associadas a manifestações sistêmicas, ou como adjuvante à terapia periodontal cirúrgica e não-cirúrgica (Slots, 2004). Neste sentido, vários antibióticos foram testados e utilizados como tratamento independente da terapia mecânica, ou como auxiliares desta, sendo os mais utilizados, a tetraciclina, a doxiciclina, a minociclina, o metronidazol e a associação do metronidazol com amoxicilina. O uso sistêmico de antibióticos traz consigo algumas preocupações. A administração prolongada aumenta o risco de problema como desenvolvimento de resistência a antibióticos e surgimento de efeitos adversos, sendo os mais comuns relatados náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça ou outros problemas gastrintestinais (Cionca et al., 2010; Feres et al., 2012; Miani, 2010). Griffiths et al. (2011) relataram a incidência de eventos adversos em 42% dos pacientes tratados com antibióticos sistêmicos (e.g., erupções cutâneas, sonolência e gosto metálico).

O uso de antibioticoterapia por um período de 14 dias com o metronidazol e a associação de metronidazol mais amoxicilina apresentam 28,2% e 23,1% respectivamente, de indivíduos que não responderam bem à terapia, ou seja,

aproximadamente 25,7% dos pacientes com periodontite necessitam de terapia adicional para a resolução completa da doença ou estarão sujeitos ao risco de progressão da periodontite (Feres et al., 2012).

Utilizado como padrão ouro há muitas décadas, Gluconato de Clorexidina é um agente antisséptico potente com ótimos resultados antimicrobianos na superfície dental tanto por efeitos bactericidas quanto bacteriostáticos (Jones, 1997). Sua apresentação inclui uma variedade de formas farmacêuticas sendo que em forma de gel oferece melhora nos índices de periodontite (Dental Supplement et al., 2019). Entretanto, seu uso tópico pode trazer efeitos adversos como manchamento do esmalte dentário, hiperplasia de papilas linguais e perda do sentido da gustação (Juiz et al., 2008).

O uso de produtos naturais na prevenção e tratamento das condições orais tem crescido com o ressurgimento da medicina natural, enfatizando as plantas medicinais para restabelecimento da saúde humana. Com este acontecimento, inúmeras terapias alternativas e complementares despontam para suprir as necessidades do bem estar do ser humano. Um dos fatores que contribui para a larga utilização de plantas para fins medicinais no Brasil é o grande número de espécies vegetais encontradas no país. A aceitação da fitoterapia no Brasil tem aumentado resultando em crescimento da produção industrial dos laboratórios (Borba, Macedo, 2006).

A fitoterapia é uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas (e.g., comprimidos, cápsulas, soluções e emulsões), sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal. O uso de plantas medicinais na arte de curar é uma forma de tratamento de origens muito antigas, relacionada aos primórdios da medicina e fundamentada no acúmulo de informações por sucessivas gerações (Ministério da Saúde, Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, 2018). Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal constituíram as bases para tratamento de diferentes doenças (Ministério da Saúde, Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, 2018).

Assim sendo, o aumento do consumo de fitoterápicos pode ser associado ao fato de que as populações estão questionando os perigos do uso abusivo e irracional de produtos farmacêuticos e procuram substituí-los por plantas medicinais.

A comprovação da ação terapêutica também favorece essa dinâmica (Tomazzoni et al., 2006).

O uso de fitoterápicos é amplamente aplicado na medicina. Um estudo envolvendo pacientes submetidos à hemorroidectomia aberta reportou que a utilização de ervas medicinais, como *Aloe vera* L., resultou em melhora na cicatrização e menor consumo de analgésicos quando comparado ao placebo (Freitas et al., 2014). Outro estudo demonstrou que durante o tratamento de queimaduras o uso do fitoterápico *Aloe vera* L. se mostrou superior ao promover a cicatrização e reepitelização da pele quando comparado a sulfadiazina de prata (Khorasani et al., 2009). Uma revisão sistemática recente (Arruda et al., 2017) avaliou os efeitos fitoterápicos na prevenção de ansiedade, depressão, dor, náuseas e vômitos em pacientes submetidos a procedimentos laparoscópicos, obstétricos/ginecológicos, e/ou cirurgias cardíacas. Os autores identificaram 11 ensaios clínicos randomizados (ECRs) envolvendo um total de 693 pacientes, e verificaram uma redução estatisticamente significativa no vômito e na náusea com o uso de *Zingiber officinale* (gengibre) e *Rosa damascena* quando comparado ao placebo nos procedimentos laparoscópicos e obstétricos/ginecológicos.

Já na odontologia, 73% dos novos antibacterianos aprovados pela United States Food and Drug Administration (US FDA) são agentes fitoterápicos (Newman, Cragg, 2016). Dessa forma, os fitoterápicos na saúde bucal têm recebido atenção ultimamente e uma pleora de estudos tem sido realizada nessa área (Saliasi et al., 2018; Laugisch et al., 2016; Park et al., 2016; Cruz Martínez et al., 2017).

O uso de fitoterápicos tem sido indicado em diferentes tratamentos como na dermatite vesicular pelo vírus do herpes simples (Cardinali et al., 2004), doenças periodontais (Bhushan et al., 2015; Cheng et al., 2019; He et al., 2019; Saliasi et al., 2018; Taleghani et al., 2018), inflamação da mucosa bucal e, até sendo incluídos nos antissépticos bucais (Vangipuram et al., 2016; Mathur et al., 2018). Alguns exemplos de produtos de origem vegetal que são utilizados para o tratamento de doenças periodontais na odontologia são: alecrim - *Rosmarinus officinalis* L. (Mahyari et al., 2015), arnica - *Arnica montana* L. (Iauk et al., 2003), calêndula - *Calendula officinalis* L. (Lima et al., 2017), camomila - *Matricaria chamomilla* L. (Goes et al., 2016), cacau - *Theobroma cacao* L. (Kargul et al., 2012), capim-limão - *Cymbopogon citratus* DC. Stapf (Warad et al., 2013), cravo-da-Índia - *Syzygium*

aromaticum L. Merr. & L.M. Perry (Zhang et al., 2017), equinácea - *Echinacea purpurea* L. (Taheri et al., 2011), e romã - *Punica granatum* L. (Sedish-Rahimabadi et al., 2016). Esses produtos de origem vegetal são citados nas farmacopeias oficiais, e são passíveis de serem prescritos e utilizados na prática clínica da odontologia (Monteiro, Fraga, 2015).

Os fitoterápicos como *Acacia chundra* Willd, *Adhatoda vasica* Nees, *Mimusops elengi* L., *Piper nigrum* L., *Pongamia pinnata* (L.) Pierre, *Quercus infectoria* Oliv são conhecidos por terem efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos e antioxidantes (Chen et al., 2014) e podem atuar como adjuvantes ou até como terapia alternativa para a periodontite e outras doenças relacionadas ao biofilme (Chin et al., 2017).

Uma revisão sistemática (Moro et al., 2018) avaliou os efeitos da fitoterapia como adjuvante ao tratamento não cirúrgico na doença periodontal em comparação com raspagem e alisamento radicular ou ao placebo. Os autores pesquisaram em apenas duas bases de dados eletrônicas na área da saúde (PubMed e Lilacs), e incluíram sete ECRs. Foi encontrada uma redução estatisticamente significativa na profundidade de sondagem. Uma outra revisão (Freires et al., 2018) avaliou os efeitos dos produtos naturais quando comparada à doxíciclina na prevenção da perda óssea. Apesar de os autores incluírem apenas estudos experimentais e animais, concluíram que os extratos *Myracrodruon urundeuva*, *Lippia sidoides*, *Ginkgo biloba* e própolis podem apresentar um forte efeito protetor no osso alveolar.

As revisões anteriores foram, no entanto, limitadas por não incluírem todos os estudos de alta qualidade neste campo em rápida evolução, e não utilizaram a abordagem do GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para classificar a certeza das evidências. Dessa forma, realizamos uma revisão sistemática atualizada de todos os ECRs que avaliaram quaisquer fitoterápicos como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) no tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite.

2 PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança dos fitoterápicos (e.g., *romã*, *camomila*, *capim-limão*) administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) ou ao tratamento antisséptico quando comparados à pelo menos um dos seguintes: tratamento padrão, ou seja, RAR isolado; RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina; antibióticos sistêmicos em combinação ou não à RAR; modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo; enxaguatório antimicrobiano em combinação ou não à RAR; placebo isolado; placebo associado à RAR; nenhuma intervenção em combinação ou não à RAR; ou outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não à RAR para o tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite.

2.2 Pergunta

Os fitoterápicos (e.g., *romã*, *camomila*, *capim-limão*) administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) ou ao tratamento antisséptico são mais efetivos e seguros quando comparados à pelo menos um dos seguintes: tratamento padrão, ou seja, RAR isolado; RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina; antibióticos sistêmicos em combinação ou não à RAR; modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo; enxaguatório antimicrobiano em combinação ou não à RAR; placebo isolado; placebo associado à RAR; nenhuma intervenção em combinação ou não à RAR; ou outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não à RAR para o tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite?

2.3 Hipótese nula - H_0

Não há diferença entre a efetividade e segurança dos fitoterápicos (e.g., *romã*, *camomila*, *capim-limão*) administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) ou ao tratamento antisséptico quando comparado à pelo menos um dos seguintes: tratamento padrão, ou seja, RAR isolado; RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina; antibióticos sistêmicos em combinação ou não à RAR; modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo; enxaguatório antimicrobiano em combinação ou não à RAR; placebo isolado; placebo associado à RAR; nenhuma intervenção em combinação ou não à RAR; ou outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não à RAR para o tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite.

2.4 Hipótese alternativa - H_1

Os medicamentos fitoterápicos (e.g., *romã*, *camomila*, *capim-limão*) administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) ou ao tratamento antisséptico são mais efetivos e seguros quando comparados à pelo menos um dos seguintes: tratamento padrão, ou seja, RAR isolado; RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina; antibióticos sistêmicos em combinação ou não à RAR; modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo; enxaguatório antimicrobiano em combinação ou não à RAR; placebo isolado; placebo associado à RAR; nenhuma intervenção em combinação ou não à RAR; ou outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não à RAR para o tratamento não cirúrgico de pacientes com periodontite.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (Higgins, 2011).

Esta revisão também aderiu aos itens do *the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher et al., 2009), e a mesma foi registrada na base de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), sob o número CRD42019128926.

3.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) e/ou quase-ECRs.

3.2 Local

O estudo foi desenvolvido nas disciplinas de Microbiologia Bucal e Saúde Baseada em Evidências do programa de Pós-Graduação em Biopatologia Bucal e no Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal, do Instituto de Ciências e Tecnologia (ICT), São José dos Campos, SP, Unesp.

3.3 Tamanho da amostra

Amostras de conveniência, ou seja, foram incluídos todos os estudos encontrados que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipo de estudos incluídos

Ensaio clínico controlado randomizado (ECRs) e quase-ECRs nos quais a alocação ao tratamento foi obtida pela alternância, uso de registros médicos alternativos, data de nascimento, ou de outros métodos (previsível) foram incluídos na revisão sistemática.

3.4.2 Tipos de participantes

Pacientes adultos com diagnóstico clínico de periodontite, conforme definido pelos autores dos estudos incluídos. Excluímos pacientes com periodontite agressiva por se tratar de diferente tratamento.

3.4.3 Tipos de intervenções

A. Grupo de intervenção: quaisquer fitoterápicos (e.g., aloe vera (*Aloe vera* L.), alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), calêndula (*Calendula officinalis* L.), camomila (*Matricaria chamomilla* L.), capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf), equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench), romã (*Punica granatum* L.), de quaisquer preparações de plantas (i.e., integral, pó, extrato, medicamento bruto, mistura padronizada, proporção de extrato, e solvente) como adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) ou aos tratamentos antissépticos (e.g., clorexidina). As seguintes vias de administração foram consideradas: oral (e.g., pílulas), tópica. Nós excluímos ECRs avaliando a combinação de medicamentos fitoterápicos com tratamento alopático ou enxaguatórios bucais, como a clorexidina e os óleos

essenciais. Também excluímos ervas que foram utilizadas como creme dental (i.e., dentifrícios).

B. Grupo controle: consideramos pelo menos um dos seguintes grupos controle:

1. Tratamento padrão, ou seja, RAR isolado;
2. RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina;
3. Antibióticos sistêmicos em combinação ou não à RAR;
4. Modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo;
5. Enxaguatório antimicrobiano em combinação ou não à RAR;
6. Placebo isolado;
7. Placebo associado à RAR;
8. Nenhuma intervenção em combinação ou não à RAR; ou
9. Outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não à RAR.

Consideramos também a comparação entre diferentes fitoterápicos como adjuvante à RAR como, por exemplo, chá verde *versus* extrato de semente de uva.

3.5 Tipos de medidas de resultado

3.5.1 Desfechos primários

Os seguintes desfechos primários importantes aos pacientes foram analisados:

1. Profundidade de sondagem (PS) definida como a distância entre a margem gengival e ao fundo do sulco/bolsa, medida com uma sonda milimetrada (mm);
2. Nível de inserção clínica (NIC), ou seja, a distância em milímetros (mm) entre a junção cimento esmalte ao fundo do sulco ou bolsa, ou seja, ao ponto em

que se encontra resistência.

3. Sangramento à sondagem (SS);
4. Perda óssea alveolar medida pela altura da crista alveolar;
5. Perda dentária.

3.5.2 Desfechos secundários

1. Índice gengival (IG) - mede o estado inflamatório gengival. Estudos que reportaram índice de sangramento do sulco (ISS), índice de sangramento da papila (ISP) e índice de sangramento (IS), nós consideramos como IG. Estudos que reportaram IG e também ISS, ISO ou IS, nós extraímos os dados para meta-análise referente à apenas IG.

2. Índice de placa (IP) - mede a presença ou ausência do biofilme bacteriano na área gengival das superfícies dentárias obtido pela evidenciação com solução à base de fucsina.

3. Eventos adversos devido à terapia periodontal (e.g., sensibilidade dentária, desconforto bucal).

4. Qualidade de vida (Short Form-36 e/ou outros instrumentos validados).

5. Mau hálito (i.e., halitose) medido por organoléptico e/ ou por aparelhos que identificam compostos sulfurados voláteis (e.g., metilmercaptana, sulfidreto, dimetil sulfeto) como, por exemplo, o halimeter e o oral chroma.

3.6 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.6.1 Pesquisa em bases de dados eletrônicas

Não houve restrições de idiomas, ano de publicação ou status de publicação. As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: *Cochrane Central*

Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (1966 até 2019), EMBASE (1980 até 2019), LILACS (1982 até 2019) e ISI Web of Science, desde as datas iniciais até 26 de março de 2019. Os termos de pesquisa descrevendo doenças periodontais e medicamentos fitoterápicos foram combinados utilizando operadores lógicos booleanos (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de busca

(Herbal medicine OR Herbal medicines OR Medicinal plant OR Medicinal plants OR Pharmaceutical plant OR Pharmaceutical plants OR Healing plant OR Healing plants OR Medicinal herb OR Medicinal herbs OR Herb medicinal OR Herbs medicinal OR Herb drug interaction OR Herb drug interactions OR Herb-drug interaction OR Herb-drug interactions Drug-plant interaction OR Drug-plant interactions OR Drug plant interaction OR Drug plant interactions OR Plant-drug interaction OR Plant-drug interactions OR Plant drug interaction OR Plant drug interactions OR Drug-herb interaction OR Drug-herb interactions OR Drug herb interaction OR Drug herb interactions OR Plant extract OR Plant extracts OR Herb therapy OR Herb therapies OR Herbs therapies OR Herbal therapy OR Herbal therapies OR Herbal preparation OR Herbal preparations OR Plant preparation OR Plants preparation OR Hawaiian herbal medicine OR Hawaiian herbal medicines OR La'au Lapa'au OR Laau Lapaau OR La au Lapa au OR Herbalism OR Drug herb interaction OR Drug herb interactions) AND (Periodontal disease OR Periodontal diseases OR Parodontosis OR Parodontoses OR Pyorrhea alveolar OR Pyorrhea alveolaris OR Periodontitis OR Pericementitis OR Pericementitides OR Chronic Periodontitis OR Chronic Periodontitides OR Adult Periodontitis OR Adult Periodontitides OR Juvenile Periodontitis OR Prepubertal Periodontitis OR Early-Onset Periodontitis OR Circumpubertal Periodontitis OR Parodontosis OR Parodontoses OR Gingivitis OR Gingivitides)

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.6.2 Pesquisa de outros recursos - literatura cinzenta

Além da pesquisa nas bases de dados eletrônicas, realizamos uma busca manual nas listas de referências de cada estudo considerado elegível, a fim de identificar ensaios clínicos adicionais que foram posteriormente incluídos; todos os

estudos potencialmente elegíveis foram analisados em duplicata. Além disso, os coautores foram contatados para dados e informações adicionais dos estudos incluídos.

3.7 Coleta de dados e análise

3.7.1 Seleção dos estudos

Pares de revisores independentemente examinaram todos os títulos e resumos identificados pela pesquisa bibliográfica por meio do software online Covidence (<https://www.covidence.org>) (Figura 1). Esse programa foi também utilizado para exclusão de registros duplicados de artigos. Artigos de texto completo de estudos potencialmente elegíveis foram obtidos e selecionados de forma independente usando os mesmos critérios de elegibilidade que o título e a triagem do resumo. O consenso para as fases de triagem foi estabelecido por discussão e julgamento por um terceiro revisor, conforme necessário.

Figura 1 - Programa Covidence gerenciador de referências

Janaina Mestrado

Find a study

Janaína Vieira Gomes
Escudero

Review Summary

SettingsPRISMAExport

Import references

[view all duplicates](#)

Import

Title and abstract screening

[1451 irrelevant](#)

[0 studies to screen](#)

Full text screening

[69 excluded](#)

[370 studies to select](#)

TEAM PROGRESS

69
DONE

0
ONE VOTE

0
CONFLICTS

370
NO VOTES

[Team settings](#)

JANAÍNA VIEIRA GOMES,
YOU CAN STILL

SCREEN

370

Continue

You've screened 22 studies so far

Extraction

[0 extracted](#)

[0 studies to extract](#)

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.7.2 Extração dos dados

Uma vez que um conjunto final de estudos elegíveis foi identificado, pares de revisores extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados para extrair as seguintes informações dos estudos: características do estudo (desenho, métodos de geração e alocação da randomização, mascaramento, etc.), participantes (N, sexo, idade, etc), intervenções (nome das ervas, via de administração), desfechos avaliados (tipos de medidas de resultados, eventos adversos, etc.) e duração do seguimento.

Os estudos incluídos de outro idioma que não o inglês ou português foram traduzidos antes de serem adicionados às tabelas.

Os autores dos estudos em potencial foram abordados e questionados sobre informações adicionais por meio de correio eletrônico (*e-mail*).

3.8 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Pares de revisores independentemente avaliaram o risco de viés usando uma versão modificada (Guyatt, 2008) da ferramenta Cochrane Collaboration (Higgins, 2011). A ferramenta inclui sete domínios: a) sequência de geração, b) sigilo da alocação, c) mascaramento dos participantes e investigadores, d) mascaramento dos avaliadores de desfechos, e) controle de dados incompletos, f) relato seletivo de desfechos, e g) presença de outras potenciais fontes de risco não consideradas nos domínios citados previamente (Guyatt, 2016; Guyatt, 2008):

- a) sequência de geração (viés de seleção): se a sequência de alocação foi gerada adequadamente, como por exemplo, com tabelas de números aleatórios, ou por números aleatórios gerados por computador;
 - considerou-se isto como 'baixo risco' ("definitivamente sim") (o método utilizado é adequado, ou provavelmente não produziu incerteza ou fator de confusão), ou como 'alto risco de viés' ("definitivamente não") quando

a sequência aleatória foi gerada por par ou ímpar, data de nascimento, sequência gerada por alguma regra com base no número de registro hospitalar ou clínica;

- se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");

b) sigilo da alocação: se a alocação foi adequadamente ocultada e de uma forma na qual não permitiu que os investigadores pudessem influenciar na alocação a um grupo de intervenção antes que um participante elegível viesse a entrar no estudo (por exemplo: utilizando uma central, ou envelopes opacos e selados), considerou-se isto como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim"), ou 'alto risco de viés' ("definitivamente não") quando o método utilizado provavelmente causou viés no efeito observado (ex: alocações abertas, lista de números randômicos disponíveis, apenas envelopes selados e não opacos);

- se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");

c) mascamamento dos investigadores e pacientes (viés de *performance*): se os participantes e os investigadores foram mascarados quanto a qual intervenção cada participante recebeu e improvável do mascaramento ter sido quebrado, ou ainda em situações em que não houve mascaramento, mas que os autores julgaram que os desfechos ou a medição dos desfechos não são susceptíveis de serem influenciados pela falta de mascaramento, considerou-se como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim");

- considerou-se como 'alto risco de viés' ("definitivamente não") quando os autores do estudo explicitamente disseram não haver mascaramento ou mascaramento incompleto e o desfecho foi susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;

- e, por último, considerou-se como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não") quando não foi possível avaliar se o mascaramento utilizado influenciou no efeito observado, ou se houve

falha de mascaramento a qual certamente influenciou o efeito observado, a ausência da utilização de placebo foi considerada como ‘alto risco de viés’ em relação ao mascaramento dos investigadores e participantes;

- d) mascaramento dos avaliadores de desfechos (viés de detecção): se os avaliadores de desfechos foram mascarados quanto a qual intervenção cada participante recebeu e improvável do mascaramento ter sido quebrado, ou ainda em situações em que não houve mascaramento, mas que os autores julgaram que os desfechos ou a medição dos desfechos não são susceptíveis de serem influenciados pela falta de mascaramento, considerou-se como ‘baixo risco de viés’ (“definitivamente sim”);

- considerou-se como ‘alto risco de viés’ (“definitivamente não”) quando os autores do estudo explicitamente disseram não haver mascaramento ou mascaramento incompleto e o desfecho foi susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;

- e, por último, considerou-se como ‘risco incerto de viés’ (“provavelmente sim” ou “provavelmente não”) quando não foi possível avaliar se o mascaramento utilizado influenciou no efeito observado, ou se houve falha de mascaramento a qual certamente influenciou o efeito observado, a ausência da utilização de placebo foi considerada como ‘alto risco de viés’ em relação ao mascaramento dos coletores de dados e avaliadores de desfechos;

- e) controle de dados incompletos (viés de atrito): dados de desfechos incompletos incluem perdas, desistências, e dados ausentes;

- foram considerados como ‘baixo risco de viés’ (“definitivamente sim”) quando houve perda de seguimento inferior a 10% e uma diferença de menos de 5% de perdas entre os grupos de intervenção e controle;

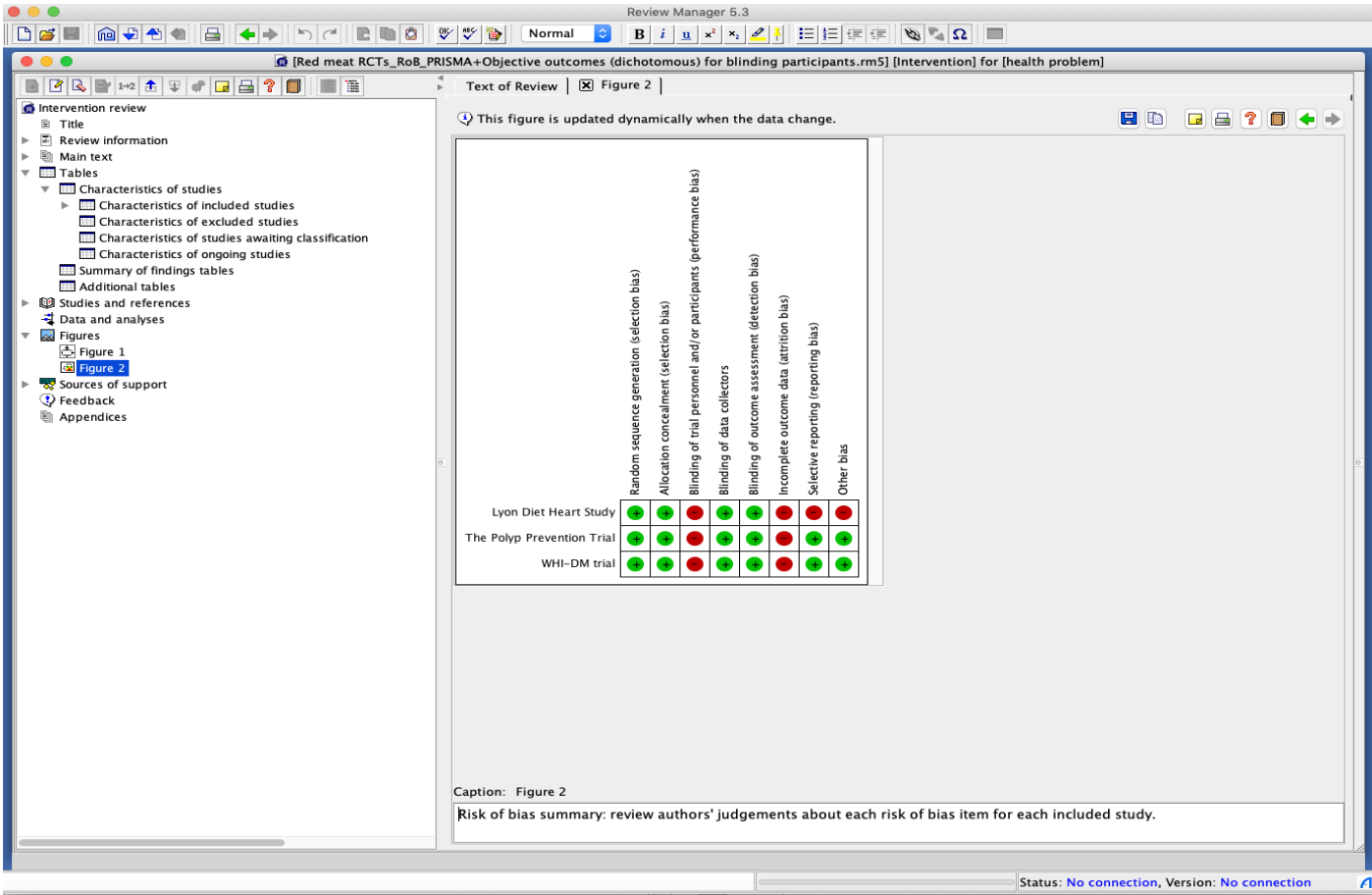
- classificou-se como ‘alto risco de viés’ (“definitivamente não”) perdas de seguimento superior a 10% e uma diferença $> 5\%$ de perdas entre os grupos de intervenção e controle;

- se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como ‘risco incerto de viés’ (“provavelmente sim” ou “provavelmente não”);

- f) relato seletivo de desfechos: se o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos foram pré-especificados (primários e secundários) que são de interesse da revisão;
- considerou-se como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim"); considerou-se também como 'baixo risco de viés' ("definitivamente sim") quando o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que os relatórios publicados incluem todos os desfechos esperados;
 - entretanto, se nem todos os desfechos primários pré-especificados do estudo foram relatados, ou um ou mais desfechos primários são relatados usando medidas (por exemplo, subescalas) que não foram pré-especificados por esta revisão, ou ainda quando um ou mais desfecho de interesse da revisão em questão são relatados de forma incompleta e que não possam ser inseridos em uma meta-análise, classificou-se como 'alto risco de viés' ("definitivamente não");
 - se não houve informação suficiente para se chegar a um julgamento, classificou-se este domínio como 'risco incerto de viés' ("provavelmente sim" ou "provavelmente não");
- g) outros vieses: outros vieses incluem conflito de interesse e viés de publicação.

Inserimos essa informação para cada estudo incluído na tabela de risco de viés do RevMan 5 (Review Manager, 2008) e apresentamos os resultados como figuras (Figura 2).

Figura 2 - Programa Review Manager (RevMan) gerenciador de revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.9 Análise estatística

Para dados contínuos, apresentamos os resultados como diferença de média (DM), com seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Nós avaliamos separadamente as seguintes medidas contínuas por desfecho reportado: média, diferença de média (ou seja, delta de acordo com o relato dos estudos incluídos) e, porcentagem da média. As meta-análises desse tipo de dados foram realizadas pelo método estatístico inverso da variância, utilizando-se o modelo de efeitos aleatórios com o programa *Review Manager*.

Para dados dicotômicos, utilizamos o risco relativo (RR) como medida de efeito para os ensaios clínicos e estudos controlados, com IC de 95% (IC). A meta-análise desse tipo de dado foi realizada pelo método estatístico Mantel-Haenszel, utilizando-se o modelo de efeitos aleatórios com o programa *Review Manager*. Os efeitos absolutos e o IC 95% foram calculados pela multiplicação dos RRs combinados e do IC 95% pelas estimativas de risco dos grupos controles derivadas dos estudos incluídos que apresentem o maior peso nas meta-análises.

3.9.1 Avaliação da heterogeneidade

Quantificamos inconsistências entre as estimativas dos estudos agrupados em meta-análise por meio da estatística I^2 , o que ilustra a percentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante da heterogeneidade ao invés de erro de amostragem (Higgins et al., 2003; Higgins, Altman, 2011). $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, onde Q é a estatística χ^2 , e df o grau de liberdade.

Avaliamos a heterogeneidade entre os ensaios clínicos por meio de exame visual dos gráficos de meta-análises para verificar superposição dos intervalos de confiança, utilizando o teste do χ^2 para homogeneidade com um nível de significância de 10%, e considerando a estatística I^2 . Um valor de I^2 menor que 25% corresponde a uma heterogeneidade baixa; 50% ou maior, heterogeneidade significativa; e 75% ou maior, heterogeneidade substancial.

3.9.2 Análise de subgrupo

As análises de subgrupo são análises secundárias, nas quais os participantes são divididos em grupos de acordo com as características comuns e os desfechos analisados são realizados para determinar se algum efeito significativo do tratamento ocorre de acordo com essas diferenças de características. Nesta revisão, a análise de subgrupo foi planejada nos seguintes casos:

- Tipo de grupo controle (e.g., clorexidina + RAR *versus* RAR + placebo);
- Tipo de administração (e.g., oral *versus* tópica);
- Tipo de fitoterápicos (e.g., aloe vera (*Aloe vera* L.) *versus* acafrão da terra (*Curcuma longa* L.).

Entretanto, as duas últimas análises de subgrupo não foram possíveis de serem realizadas devido ao restrito número de estudos incluídos reportando a variável “tipo de administração” e, dessa forma, para serem posteriormente divididos nas respectivas categorias.

3.9.3 Análise de sensibilidade

Realizamos uma análise de sensibilidade para explorar as causas de heterogeneidade e a robustez dos resultados:

- a) Estudos com pacientes apresentando prognóstico ruim *versus* bom, de acordo com cada variável em questão (e.g., PS, NIC) na avaliação inicial;
- b) Ensaio com baixo risco de viés *versus* aqueles com alto risco de viés;
- c) Taxas de desistências e perdas para cada desfecho avaliado (<20% *versus* > e / ou igual a 20%).

Entretanto, as duas últimas análises de sensibilidade não foram possíveis de serem realizadas devido ao restrito número de estudos incluídos para serem divididos nas respectivas categorias.

3.9.4 Viés de publicação

Planejamos avaliar o viés de publicação por meio da inspeção visual de gráficos de funil para os resultados abordados em 10 ou mais estudos. Entretanto, essa análise não foi possível de ser realizada, pois nenhuma meta-análise apresentou pelo menos 10 estudos.

Utilizamos o Review Manager (RevMan) (versão 5.3; Nordic Cochrane Centre, Cochrane) para todas as análises*.

3.10 Certeza das evidências

Os revisores usaram a metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a certeza das evidências para cada resultado. Os índices de certeza foram designados como alto, moderado, baixo ou muito baixo (Guyatt et al., 2008). Orientações do GRADE detalhadas foram usadas para avaliar o risco geral de viés (Guyatt et al., 2011a), imprecisão (Guyatt et al., 2011b), inconsistência (Guyatt et al., 2011c), aplicabilidade (Guyatt et al., 2011d) e viés de publicação (Guyatt et al., 2011e). O consenso foi estabelecido por discussão e julgamento de um terceiro revisor, conforme necessário, e os resultados finais foram resumidos em um perfil de evidência.

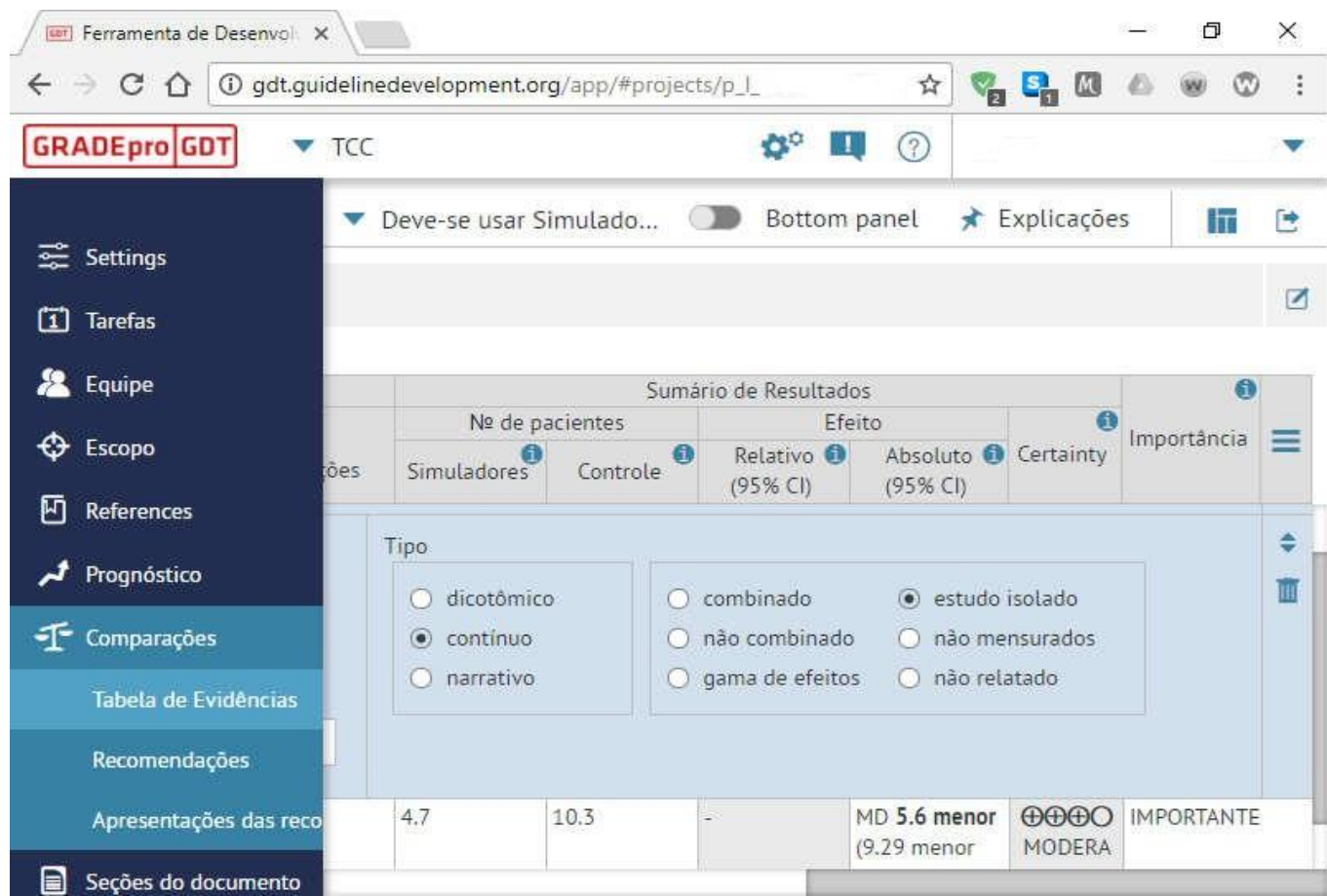
* Review Manager (RevMan) [Internet]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration [cited 2019 Mar 01]. Available from: <http://ims.cochrane.org/revman/download>.

Consideramos realizar as tabelas do GRADE para os três principais grupos de comparações conforme estipulado no Handbook do Cochrane: RAR isolado (tratamento padrão), clorexidina em associação à RAR, e placebo em associação à RAR.

Para dados de resultados de participantes ausentes em estudos individuais que relatam dados dicotômicos, planejamos categorizar os estudos como alto risco de viés para dados de resultados ausentes quando houve mais dados de resultados ausentes do que o número total de eventos; por exemplo, 2.000 participantes desaparecidos *versus* 1.500 eventos no total (Johnston, Guyatt, 2016). Para resultados contínuos, consideramos estudos com alto risco de viés para dados de resultados faltantes, se a falta de dados de resultados dos participantes for de 10% ou mais. Os revisores discutiram com um terceiro para resolver divergências.

Foi utilizado o programa *on-line GRADEpro GDT*© (Figura 3) (disponível gratuitamente em <https://grade.pro.org/>) para a construção da tabela GRADE de cada desfecho.

Figura 3 - Programa GRADEpro para construção de tabelas GRADE



Fonte: Elaborado pelo autor.

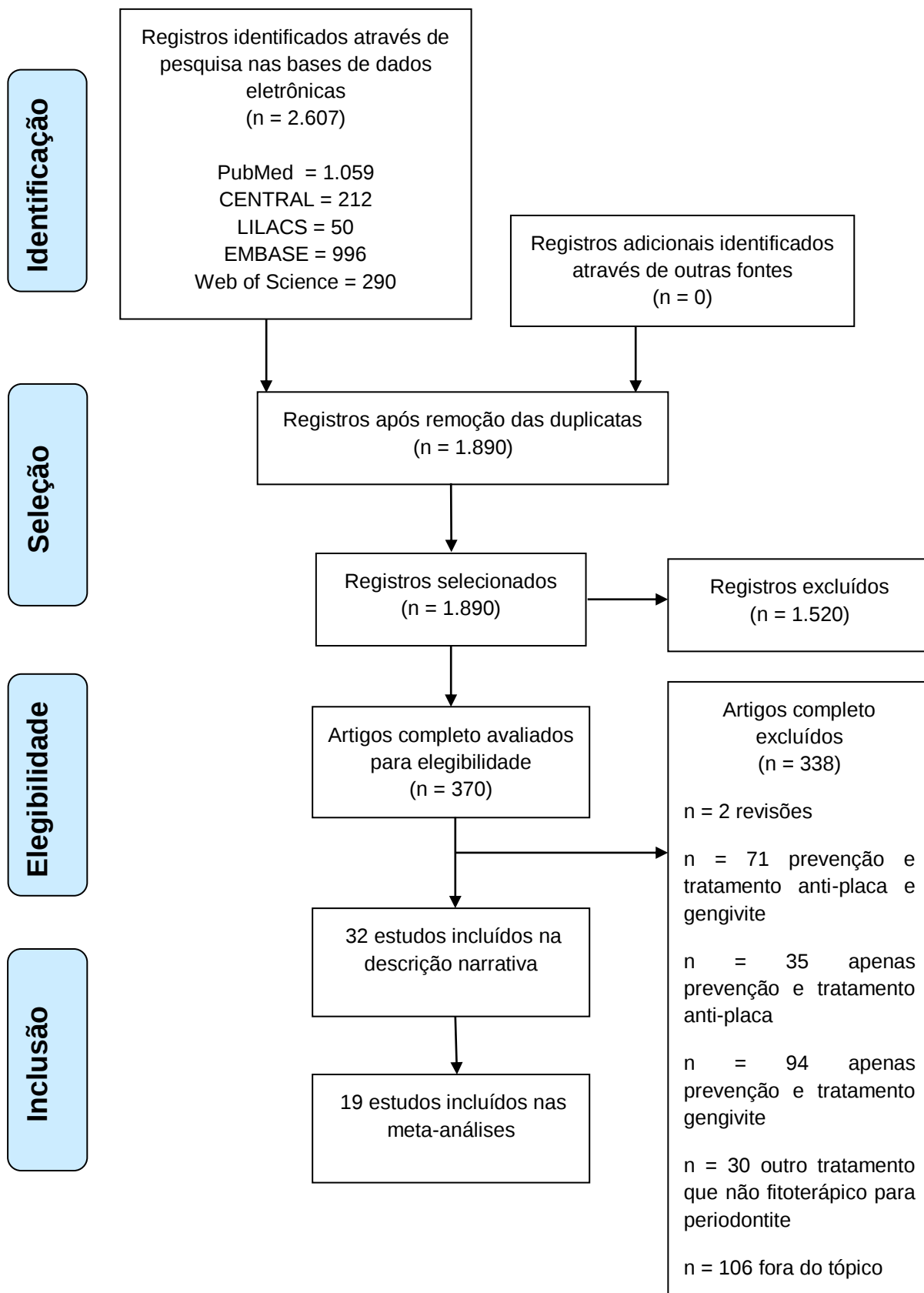
4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos títulos

A pesquisa bibliográfica identificou 2.607 títulos. Após triagem pelo título e, em seguida, pelo resumo, obtivemos cópias completas de 370 estudos potencialmente elegíveis para inclusão na revisão. No entanto, 338 estudos foram excluídos por se tratar de revisões (n = 2), trabalhos sobre prevenção e tratamento de anti-placa e gengivite (n = 71), prevenção e tratamento anti-placa (n = 35), prevenção e tratamento de gengivite (n = 94), outro tratamento que não fitoterápico para tratar a periodontite (n = 30), e estudos fora do tópico como estudos em animais, relato de caso, carta ao editor, e revisões narrativas (n = 106).

Dessa forma, um total de 32 ECRs (Abullais et al., 2015; An et al., 2011; Arteaga et al., 2017; Azad et al., 2016; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013;; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014) o correspondente à 1,2% dos títulos identificados em todas as bases de dados, envolvendo 1.225 pacientes, atendeu a todos os critérios de elegibilidade, e foram incluídos nesta revisão (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma da pesquisa bibliográfica e seleção de artigos



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2 Descrição dos estudos incluídos

As características dos estudos incluídos encontram-se resumidas nas Tabelas 1, 2, 3 e 7.

O número de participantes randomizados variou entre cinco (Rayyan et al., 2018) a 120 (Chopra et al., 2016) (Tabela 1).

Referente aos critérios de inclusão, verificou-se que 18 estudos (56,2%) selecionaram participantes com periodontite (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004). Quatro estudos (12,5%) incluíram participantes com periodontite crônica leve a moderada (Chopra et al., 2016; Nagappa et al., 2018; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018), três estudos (9,3%) selecionaram pacientes apenas com periodontite crônica moderada (Azad et al., 2016; Rusu et al., 2017; Yaghini et al., 2014), dois estudos (6,2%) abrangeram participantes com periodontite crônica moderada e severa (Cheng et al., 2014; Deore et al., 2014) e, um estudo (3,1%) elegeu participantes com severa periodontite crônica ou periodontite avançada (Shahab et al., 2011). Um estudo (3,1%) (Batista et al., 2014) selecionou participantes com gengivite ou periodontite crônica e, um outro estudo (3,1%) (An et al., 2011) incluiu participantes com gengivite ou periodontite crônica leve a moderada, entretanto nós apenas consideramos os pacientes com periodontite crônica e periodontite crônica leve a moderada, um estudo (3,1%) (Kudva et al., 2012) selecionou pacientes com bolsas periodontais e finalmente um estudo (3,1%) (Wennström, Lindhe, 1986) incluiu pacientes com doença periodontal (Tabela 1).

Quanto aos critérios de exclusão 25 estudos (78,1%) excluíram mulheres grávidas (Abullais et al., 2015; Azad et al., 2016; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al.,

2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014), 20 estudos (62,5%) excluíram mulheres lactantes (Abullais et al., 2015; Azad et al., 2016; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004) (Tabela 1).

Além disso, o uso de antibióticos foi considerado como critério de exclusão para 16 estudos (50,0%) (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Cheng et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014) (Tabela 1).

Já o tratamento de periodontal anterior ao estudo consistiu no critério de exclusão dos participantes de 15 estudos (46,9%) (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Singh et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014) (Tabela 1).

Os paciente fumantes foram excluídos em 19 estudos (59,4%) (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Vennila et al., 2016; Yaghini et al., 2014) (Tabela 1).

No que se refere à duração do seguimento houve variação de duas semanas (Batista et al., 2014) a oito meses (Chapple et al., 2012) (Tabela 1).

Vinte e seis (81,2%) estudos foram conduzidos na Ásia (Abullais et al., 2015; An et al., 2011; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016;

Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018, Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014), seguido de quatro estudos na Europa (12,5%) (Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Rusu et al., 2017; Wennström, Lindhe, 1986) e, dois estudos (6,2%) na América do Sul: Venezuela (Arteaga et al., 2017) e Brasil (Batista et al., 2014) (Tabela 7).

A idade média dos estudos incluídos variou de 33,3 (Batista et al., 2014) a 50,7 (Azad et al., 2016) (Tabela 7).

E, por fim, os participantes do sexo feminino representaram 34,8% (n=8) dos estudos incluídos (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Pappu et al., 2018; Rassameemasmaung et al., 2008; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Wu et al., 2004), já os participantes do sexo masculino corresponderam a 52,2% (n=12) dos estudos (An et al., 2011; Azad et al., 2016; Cheng et al., 2010; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Rattanasuwan et al., 2016; Rusu et al., 2017; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018) (Tabela 7).

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continua)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Abullais et al., 2015	30	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: periodontite agressiva, tabagistas, antibioticoterapia nos últimos seis meses, febre reumática, antibioticoterapia profilática antes do tratamento odontológico, discrasias sanguíneas, diabetes, doença hepática ou renal, mulheres grávidas ou lactantes e tratamento periodontal nos últimos seis meses.	Bolsa de 3-5 mm após um mês da raspagem e alisamento radicular.	3
An et al., 2011	70	Inclusão: gengivite ou periodontite crônica leve a moderada. Exclusão: periodontite crônica severa e periodontite agressiva.	0 < nível de inserção ≤ 4 mm, pelo menos um local com sangramento à sondagem, reabsorção óssea alveolar adjacente, mas inferior a 1/2 do comprimento da raiz.	1
Arteaga et al., 2017	40	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: condições sistêmicas, aparelho ortodôntico, terapia periodontal nos últimos seis meses, distúrbios motores, menores e histórico de tabagismo.	Profundidade da bolsa ≥ 4 mm, sangramento, perda de inserção, índice de O'Leary (para identificar porcentagem de biofilme bacteriano) ≥ 30 e perda óssea.	1,25
Azad et al., 2016	50	Inclusão: periodontite crônica moderada. Exclusão: gravidez, lactantes e alergia aos ingredientes das plantas.	Profundidade à sondagem entre 4 e 6 mm.	6

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Batista et al., 2014	55	Inclusão: gengivite ou periodontite crônica. Exclusão: periodonto saudável, antibiótico para periodontite, diabetes mellitus, imunocomprometidos, grávidas e usuários de drogas.	NR	0,5
Chapple et al., 2012	61	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: doença agressiva, incapacidade física ou mental, mulheres grávidas, terapia periodontal, uso de antimicrobianos ou anti-inflamatórios em longo prazo, incapacidade de engolir cápsulas, incapacidade de fornecer consentimento informado, fumantes atuais (ou dentro de cinco anos) e suplementação vitamínica regular.	Mínimo de dois locais por quadrante com perda de inserção interproximal > 6 mm e perda óssea radiográfica de um terço.	8
Chava, Vedula, 2013	30	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: doenças sistêmicas resultantes dos efeitos nocivos do chá verde / cafeína, tratamento antimicrobiano tópico ou sistêmico nos últimos seis meses, incluindo o uso de enxaguatório bucal, tratamento periodontal nos últimos seis meses, grávidas, lactantes e fumantes.	Presença de fatores locais, achados clínicos associados e profundidade à sondagem de 4 a 6 mm em > 30% dos sites.	1
Cheng et al., 2010	24	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: NR.	Pelo menos um terço do dente com profundidade à sondagem ≥ 4 mm.	No final da medicação à base de plantas

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Cheng et al., 2014	60	Inclusão: periodontite crônica moderada a severa, sítios de reabsorção óssea alveolar acima do comprimento da raiz de 1/3. Exclusão: uso antibiótico dentro de um mês ou receber tratamento periodontal dentro de três meses, doença sistêmica relacionada à doença periodontal e grávidas ou lactantes.	Pelo menos seis locais com bolsas periodontais de 6 mm, perda de inserção de 4 mm, raio-X com múltiplos locais de reabsorção óssea alveolar que excedem o comprimento da raiz de 1/3 e nenhuma outra infecção sistêmica.	6
Chopra et al., 2016	120	Inclusão: periodontite crônica leve a moderada. Exclusão: profundidade à sondagem > 5 mm, doenças sistêmicas, uso de medicações concomitantes, grávidas ou lactantes, tabagismo, consumo de álcool, mastigação ou uso de qualquer outra forma de tabaco, tratamento periodontal nos seis meses, aparelho ortodôntico ou prótese dentária e consumo chá verde.	Perda de inserção clínica < 5 mm.	3
Deore et al., 2014 (continua)	60	Inclusão: periodontite crônica moderada e severa. Exclusão: fumantes, doenças sistêmicas, alergias, gravidez, histórico de consumo de drogas e tratamento periodontal nos últimos seis meses.	Moderada ≥ 2 locais interproximais com nível de inserção clínica ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou ≥ 2 locais interproximais com profundidade à sondagem de ≥ 5 mm (não no mesmo dente).	3

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Deore et al., 2014 (conclusão)	60	Inclusão: periodontite crônica moderada e severa. Exclusão: fumantes, doenças sistêmicas, alergias, gravidez, histórico de consumo de drogas e tratamento periodontal nos últimos seis meses.	Grave ≥ 2 locais interproximais com nível de inserção clínica de ≥ 6 mm (não no mesmo dente) e ≥ 1 local interproximal com profundidade à sondagem de ≥ 5 mm periodontite crônica.	3
Kudva et al., 2012	15	Inclusão: bolsas periodontais. Exclusão: doenças sistêmicas, histórico de terapia periodontal nos últimos seis meses, medicamentos incluindo antibióticos, anticoagulantes, esteroides e / ou terapia hormonal, grávidas e lactantes.	Evidência clínica de 5-8 mm de profundidade da bolsa.	3
Mahendra et al., 2017	50	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: periodontite agressiva, distúrbios sistêmicos, alergia ou suspeita ao gel fitoterápico / placebo, grávidas e lactantes, uso prolongado de medicamentos, fumantes, alcoólatras, indivíduos imunocomprometidos e histórico de antibioticoterapia ou terapia periodontal nos últimos seis meses.	Profundidade da bolsa à sondagem ≥ 5 mm.	3

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Nagappa et al., 2018	30	Inclusão: periodontite crônica leve a moderada. Exclusão: periodontite severa e gengivite.	Pelo menos três bolsas de profundidade na faixa de 4-6 mm em um quadrante, com gengivas inflamadas.	1
Pappu et al., 2018	60	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: doença sistêmica, alergia, tabagismo, consumo de tabaco ou álcool, bruxismo e ranger de dentes, histórico de antibioticoterapia / anti-inflamatória nos últimos seis meses, gravidez e consumo de dieta rica em ácidos graxos.	Bolsas periodontais ≥ 5 mm localizados na mandíbula maxilar ou mandibular persistentes após duas semanas da raspagem e alisamento radicular.	3
Phogat et al., 2014	30	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: fumantes, dependentes de tabaco e álcool, doença sistêmica (hipertensão, diabetes, etc.), grávidas e lactantes, enxaguatório bucal antimicrobiano nos últimos dois meses e cirurgia periodontal.	Pelo menos três sítios interproximais não adjacentes com 4-8 mm de profundidade da bolsa à sondagem.	3
Radvar et al., 2016	30	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: uso antibioticoterapia ou anti-inflamatória, doenças sistêmicas ou alergia a componentes do enxaguatório bucal, terapia periodontal não-cirúrgica ou cirúrgica no último seis meses, grávidas, lactantes e fumantes.	Bolsas e perda de inserção em todos os quadrantes.	2,5

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Rassameemasmaung et al., 2008	NR**	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: grávida, lactante, fumante, uso antibiótico nos últimos três meses e tratamento para periodontite.	Dois locais com profundidade da bolsa à sondagem 5-6 mm e outros dois locais com profundidade da bolsa à sondagem de 7-9 mm em dentes unirradiculares.	3
Rattanasuwan et al., 2016	48	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: fumantes, grávidas, lactantes, uso antibiótico nos últimos seis meses e periodontite nos últimos seis meses.	Profundidade da bolsa à sondagem de 5-10 mm sem cárie e restauração.	6,5
Rayyan et al., 2018	86***	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: grávidas, lactantes, suplementos alimentares, alergia ao fitoterápico, hipertensão ou distúrbios hemorrágicos, tratamentos com antibióticos sistêmicos ou tópicos nos últimos três meses, fumantes e uso de qualquer medicamento que possa interagir com o fitoterápico.	Profundidade das bolsas ≥ 5 mm com evidência radiográfica de perda óssea.	6
Rusu et al., 2017	42	Inclusão: periodontite crônica moderada. Exclusão: grávida, lactantes, doenças com influência das doenças periodontais, e alergia aos componentes dos produtos utilizados no estudo.	Dois ou mais locais interproximais com perda de inserção clínica ≥ 4 mm (não no mesmo dente) ou dois ou mais locais interproximais com profundidade à sondagem ≥ 5 mm (não no mesmo dente).	

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Shahab et al., 2011	20	Inclusão: periodontite crônica severa ou periodontite avançada. Exclusão: grávidas, lactantes, histórico de alergia aos fitoterápicos, uso de antibiótico três meses antes do estudo, e qualquer doença sistêmica.	Definido como 5 mm ou mais perda de anexos em mais de 30% dos sites.	1,5
Shetty et al., 2013	40	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: comprometimento do sistema imunológico, fumantes, grávidas, lactantes e indivíduos com deficiência física ou mental.	Periodontite crônica generalizada ou localizada com profundidade da bolsa à sondagem > 5 mm.	6
Singh et al., 2018	40	Inclusão: periodontite crônica leve a moderada. Exclusão: grávidas, lactantes, terapia periodontal nos últimos seis meses, locais vizinhos com extrações recentes, dentes com lesões endoperiais, restaurações e outros fatores de retenção de placa, fumantes e mastigadores de tabaco e má higiene bucal.	Quando < 30% dos locais avaliados demonstram perda de inserção e perda óssea.	3
Singhal et al., 2018	80	Inclusão: periodontite crônica leve a moderada. Exclusão: mastigação de tabaco, tabagismo, doença endócrina, hepática, renal, cardiovascular, cérebro vascular ou psiquiátrica, uso de medicação proibida que é capaz de interferir nos objetivos de eficácia e segurança do estudo e participante estudo clínico nos últimos seis meses.	Pelo menos 30% dos locais exibindo perda de inserção com profundidade da bolsa de 4 -6 mm.	3

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(continuação)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Song et al., 1997	24	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: NR.	NR	1
Taleghani et al., 2018	30	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: grávidas, lactantes, tratamento periodontal nos últimos seis meses, tabagismo e consumo de álcool, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides nos últimos seis meses, consumo de mais de um copo por semana de chá verde e aparelho ortodôntico fixo.	Pelo menos dois dentes com profundidade à sondagem ≥ 5 mm em cada quadrante; sangramento à sondagem ≥ 5 mm e perda de inserção clínica > 3 mm.	1,5
Taweechaisupapong et al., 2006	42	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: antibioticoterapia três meses antes da inscrição, cardiopatia reumática, prótese de implante ou outro distúrbio sistêmico que exige antibioticoterapia profilática, alergia ao fitoterápico, grávidas, lactantes, aparelho ortodôntico fixo, dispositivo removível e tumores de tecidos moles ou duros da cavidade oral.	Pelo menos um local com uma profundidade à sondagem de 5-7 mm, sangramento à sondagem e presença dos micro-organismos: <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> e / ou <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	3
Vennila et al., 2016	20	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: uso de antibióticos / anti-inflamatórios nos últimos três meses, tabagistas, doenças sistêmicas, grávidas, lactantes, alergias a medicamentos e dentes com oclusão traumática.	Profundidade à sondagem de 5-6 mm.	0,75

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos referente aos participantes, critério de elegibilidade, definição de periodontite e seguimento

(conclusão)

Autor, ano	# participantes randomizados	Critério de elegibilidade	Definição de periodontite e critério usado	Duração seguimento (meses)
Wennström, Lindhe, 1986	21	Inclusão: doença periodontal. Exclusão: NR.	Grande quantidade de biofilme dentário e sinais de perda do tecido periodontal.	1,5
Wu et al., 2004	30	Inclusão: periodontite crônica. Exclusão: doenças sistêmicas, grávidas, lactantes, tratamento periodontal nos últimos seis meses, antibióticos ou anti-inflamatórios não esteroides dentro de duas semanas e uso de drogas que causam hiperplasia gengival ou que afetam a recuperação de periodontal.	Pelo menos um dente em cada quadrante com os seguintes parâmetros: profundidade à sondagem ≥ 5 mm e sangramento à sondagem (+).	1,75
Yaghini et al., 2014	18	Inclusão: periodontite crônica moderada, no mínimo quatro bolsas periodontais com profundidade média de 3-5 mm. Exclusão: grávidas, doenças sistêmicas, tratamento com antibiótico um mês antes do estudo, tabagismo, tratamento periodontal durante os três meses anteriores, cárie severa ou extensa restauração, tratamento ortodôntico e alergia aos medicamentos testados.	Um mínimo de quatro bolsas periodontais com profundidade média de 3-5 mm.	3

Legenda: mm: milímetros; NR: não reportado; # número.

*O estudo não reportou número de randomizados, apenas número de pacientes que concluíram o estudo (n=31).

**Esse número é referente aos sites identificados (n=86; intervenção 48 e controle 38) que foram randomizados, e não o número de participantes (n=5).

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Tipos de intervenção

Dos 32 ECRs incluídos, 29 (90,6%) estudos avaliaram o fitoterápico como adjuvante à RAR (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Azad et al., 2016; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Yaghini et al., 2014), exceto por três ECRs (9,4%) (An et al., 2011; Rusu et al., 2017; Wu et al., 2004). Apenas cinco ECRs (15,6%) (An et al., 2011; Nagappa et al., 2018; Phogat et al., 2014; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004) avaliaram o uso do fitoterápico administrado de forma isolada. Um estudo (3,1%) (Rusu et al., 2017) avaliou fitoterápico juntamente com a clorexidina (Tabela 2).

Referente aos grupos de comparação, 13 estudos (40,6%) (Arteaga et al., 2017; Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Radvar et al., 2016; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Wennström, Lindhe, 1986; Yaghini et al., 2014) compararam as intervenções estudadas com placebo em associação à RAR, e um estudo (3,1%) (Wennström, Lindhe, 1986) comparou apenas com placebo. A clorexidina foi o grupo de comparação em três ensaios clínicos (9,4%) (Phogat et al., 2014; Rusu et al., 2015; Wennström, Lindhe, 1986) avaliando os efeitos das ervas em comparação com a clorexidina, e sete estudos (21,9%) (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Shahab et al., 2011; Singh et al., 2018; Wennström, Lindhe, 1986) considerou o uso de clorexidina em associação à RAR (Tabela 2).

Cinco estudos (15,6%) (Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Chopra et al., 2016; Rattanasuwan et al., 2016; Taleghani et al., 2018) utilizaram o chá verde - *Camellia sinensis*. Três estudos (9,4%) (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Phogat et al., 2014) analisaram os efeitos da utilização da romã - *Punica granatum*.

Dois estudos (6,2%) utilizaram camomila - *Matricaria chamomilla* como um dos compostos fitoterápico no grupo de intervenção (Arteaga et al., 2017; Batista et al., 2014). Outrossim, dois estudos (6,2%) avaliaram o efeito da açafrão da terra - *Curcuma longa* (Kudva et al., 2012; Singh et al., 2018) sobre a periodontite. Assim como, dois estudos (6,2%) verificaram a eficácia do mangostão - *Garcinia mangostana* (Mahendra et al., 2017; Rassameemasmaung et al., 2008). Um estudo (Chapple et al., 2012) (3,1%) pesquisou mix de polpa de frutas, mirtilo-vermelho, vegetais e concentrado de suco em pó, amora, groselha negra, mirtilo, uva-do-monte, uva concord, sabugueiro, framboesa, groselha, chá verde, raiz de gengibre, folha de alcachofra, extrato de semente de uva e seus resultados na melhora da doença (Tabela 2).

A forma de administração tópica foi empregada em 24 estudos (75,0%) (Abullais et al., 2015; An et al., 2011; Arteaga et al., 2017; Azad et al., 2016; Batista et al., 2014; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014). Já a forma da administração oral foi utilizada em nove estudos (28,1%) (Chapple et al., 2012; Cheng et al., 2010; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continua)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Abullais et al., 2015	Romã - casca de fruta (<i>Punica granatum</i>), pimenta preta (<i>Piper nigrum</i>) e sulfato de cobre desintoxicado + RAR versus CHX 0,2% + RAR	Herbal + RAR: 15 CHX + RAR: 15	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Profundidade da bolsa à sondagem; índice gengival e índice de placa.	3
An et al., 2011	Galhas de (<i>Quercus infectoria</i>) versus RAR	Herbal: 37 RAR: 33	Sim	Tópica	Extrato e solvente	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); índice de placa e mau hálito (ponto organoléptico e compostos voláteis de enxofre).	0,5

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Arteaga et al., 2017	Gel de camomila 5% (<i>Matricaria chamomilla</i> *) + gel de banana-da-terra 2% (<i>Musa spp</i> *) + RAR versus Placebo + RAR	Herbal + RAR: 20 Placebo + RAR: 20	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Extensão da periodontite; gravidade da periodontite; índice gengival; sangramento à sondagem e índice O'Leary (para identificar porcentagem de biofilme bacteriano).	0,5
Azad et al., 2016	Capim-limão (<i>Cymbopogon flexuosus</i>), tomilho (<i>Thymus zygis</i>), alecrim (<i>Rosmarinus officinalis</i>) + RAR versus Placebo + RAR	Herbal + RAR: 25 Placebo + RAR: 25	Sim	Tópica (Bochecho)	NR	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm); sangramento à sondagem (%); índice de sangramento do sulco (%) e índice de placa interproximal (%).	0,5

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Batista et al., 2014	Enxaguatório bucal com extrato de camomila (<i>Matricaria recutita</i>) + RAR	Herbal camomila + RAR: NR	Sim	Tópica (Bochecho)	Extrato	Sangramento à sondagem.	0,5
	<i>versus</i>						
	Enxaguatório bucal com extrato de romã (<i>Punica granatum</i>) + RAR	Herbal romã + RAR: NR					
	<i>versus</i>						
	Enxaguatório bucal CHX 0,12% + RAR	CHX + RAR: NR					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Chapple et al., 2012 (continua)	Cápsula de polpa de frutas: mirtilo-vermelho, vegetais, concentrado de suco em pó, amora (<i>Morus nigra</i> *), groselha negra (<i>Ribes nigrum</i> *), mirtilo (<i>Vaccinium myrtillum</i> *), uva-do-monte (<i>Vaccinium uligosum</i> *), uva concord (<i>Vitis labrusca</i> 'Concord'*), sabugueiro (<i>Sambucus nigra</i> *), framboesa (<i>Rubus idaeus</i> *), groselha vermelha (<i>Ribes rubrum</i> *),	Cápsula herbal + RAR: 20 Placebo + RAR: 20	Sim	Oral	Pó	Profundidade da bolsa à sondagem; sangramento à sondagem; índice gengival; nível de inserção clínica e índice de placa.	8

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Chapple et al., 2012 (conclusão)	chá verde (<i>Camellia sinensis</i> *), raiz de gengibre (<i>Zingiber officinale</i> *), folha de alcachofra (<i>Cynara scolymus</i> *), extrato de semente de uva (<i>Vitis vinifera</i> *), além de arginina, carnitina e pró-enzima Q10 + RAR versus Placebo + RAR	Cápsula herbal + RAR: 20 Placebo + RAR: 20	Sim	Oral	Pó	Profundidade da bolsa à sondagem; sangramento à sondagem; índice gengival; nível de inserção clínica e índice de placa.	8

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Chava, Vedula, 2013	Chá verde gel (<i>Camellia sinensis</i>) + RAR versus Placebo + RAR	Herbal + RAR: 30 Placebo + RAR: 30	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Proporção de extrato da planta	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm); índice gengival e índice de placa.	NR
Cheng et al., 2010	Madressilva (<i>Lonicera caprifolium*</i>), forsítia (<i>Forsythia intermedia*</i>), coptis (<i>Coptis chinensis*</i>), escutelária (<i>Scutellaria barbata*</i>) + RAR versus RAR	Herbal + RAR: 13 RAR: 11	Sim	Oral	Solvente	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm) e sangramento à sondagem.	2,5

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Cheng et al., 2014	Ginkgo (<i>Ginkgo biloba</i>) + RAR	Herbal + RAR: 20	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Proporção de extrato de drogas	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm); sangramento à sondagem (mm) e índice de placa (mm).	NR
	versus						
	Controle (não especificado)	Controle (não especificado): 20					
	versus						
	Periocrine + RAR	Alopatia + RAR: 20					
Chopra et al., 2016	Chá verde (<i>Camellia sinensis</i>) + RAR	Herbal + RAR: 60	Sim	Oral	Pó	Profundidade da bolsa à sondagem; nível de inserção clínica; sangramento à sondagem; índice gengival e índice de placa.	3
	versus						
	Placebo + RAR	Placebo + RAR: 60					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Deore et al., 2014 (continua)	Dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (<i>Balsamodendron mukul</i>), cálcio de concha (<i>Shankha bhasma</i>), gulancha tinospora (<i>Tinospora cordifolia</i>), garança indiana (<i>Rubia cordifolia</i>), groselheira-espim (<i>Emblica officinalis</i>), rábano picante (<i>Moringa pterygosperma</i>) e alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) + RAR	Herbal + RAR: 30 Placebo + RAR: 30	Sim	Oral	Pó e extrato	Índice de placa; índice gengival; sangramento à sondagem; profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica e proteína C reativa.	0,75

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Deore et al., 2014 (conclusão)	<i>versus</i> Placebo + RAR	Herbal + RAR: 30 Placebo + RAR: 30	Sim	Oral	Pó e extrato	Índice de placa; índice gengival; sangramento à sondagem; profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica e proteína C reativa.	0,75
Kudva et al., 2012	Curcumina do açafrão da terra (<i>Curcuma longa</i>) 59,4 mg + RAR <i>versus</i> Açafrão da terra (<i>Curcuma longa</i>) 43,2 mg + RAR <i>versus</i> RAR	Herbal curcumina + RAR: NR Herbal açafrão da terra + RAR: NR RAR: NR	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Inteira	Índice de placa; índice gengival; nível relativo de inserção clínica; <i>Porphyromonas gingivalis</i> ; <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ; <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Prevotella intermedia</i> .	NA

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Mahendra et al., 2017	Mangostão 4% gel do pericarpo (<i>Garcinia mangostana</i>) + RAR versus Placebo + RAR	Herbal + RAR: 25 Placebo + RAR: 25	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Proporção de extrato de drogas	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica; sangramento à sondagem e índice de placa.	3

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Nagappa et al., 2018 (continua)	Gum pó [Triphala (<i>Terminalia chebula</i> , <i>Terminalia bellerica</i> e <i>Emblica officinalis</i>)], (<i>Shuddha sphaatika</i>), canela (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>), cravo da Índia (<i>Syzygium aromaticum</i>), falsa pimenta preta (<i>Embelia ribes</i>), nim (<i>Azadirachta indica</i>) e abricó (<i>Mimusops elengi</i>)	Herbal: 10	Sim	Tópica (Aplicação sobre a gengiva e subgengival)	Pó	Profundidade da bolsa à sondagem; índice gengival e índice de placa.	1
		Herbal + RAR: 10					
		RAR: 10					
	versus						

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Nagappa et al., 2018 (conclusão)	Gum pó [Triphala (<i>Terminalia chebula</i> , <i>Terminalia bellerica</i> e <i>Emblica officinalis</i>)], (<i>Shuddha sphaatika</i>), canela (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>), cravo da Índia (<i>Syzygium aromaticum</i>), falsa pimenta preta (<i>Embelia ribes</i>), nim (<i>Azadirachta indica</i>) e abricó (<i>Mimusops elengi</i>) + RAR versus RAR	Herbal: 10 Herbal + RAR: 10 RAR: 10	Sim	Tópica (Aplicação sobre a gengiva e subgengival)	Pó	Profundidade da bolsa à sondagem; índice gengival e índice de placa.	1

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Pappu et al., 2018	Extrato gel de semente de linhaça (<i>Linum usitatissimum</i> *) + RAR	Herbal + RAR: 20	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Profundidade da bolsa à sondagem; nível de inserção clínica; índice de placa e índice gengival.	NA
	versus RAR	RAR: 20					
	versus Flurbiprofeno gel + RAR	Alopatia + RAR: 20					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Phogat et al., 2014	Casca de abricó (<i>Mimusops elengi</i>), casca de acácia (<i>Acacia arabica</i>) e extrato de romã (<i>Punica granatum</i>)	Herbal: 150 sites	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Índice de placa; índice gengival; profundidade da bolsa à sondagem e nível de inserção clínica.	1
	versus						
	Casca de abricó (<i>Mimusops elengi</i>), casca de acácia (<i>Acacia arabica</i>) e extrato de romã (<i>Punica granatum</i>) + RAR	Herbal + RAR: 150 sites RAR: 150 sites CHX: 150 sites					
	versus RAR versus CHX versus CHX gel + RAR	CHX + RAR: 150 sites					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Radvar et al., 2016	Enxaguatório bucal contendo salgueiro- branco (<i>Salix alba</i>), malva cheirosa (<i>Malva sylvestris</i>) e alteia (<i>Althaea officinalis</i>) + RAR <i>versus</i> Placebo + RAR <i>versus</i> Placebo + RAR <i>versus</i> Enxaguatório bucal contendo CHX + RAR	Herbal + RAR: NR Placebo + RAR: NR CHX + RAR: NR	Sim	Tópica (Bochecho)	NR	Profundidade da bolsa à sondagem; nível de inserção clínica e sangramento à sondagem.	1

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Rassameemasmaung et al., 2008	Mangostão gel (<i>Garcinia mangostana</i>) + RAR <i>versus</i> RAR	Herbal + RAR: NR RAR: NR	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato e bruta	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm); sangramento à sondagem; índice gengival e índice de placa.	NR
Rattanasuwan et al., 2016	Chá verde (<i>Camellia sinensis</i>) + RAR <i>versus</i> Placebo + RAR	Herbal + RAR: 24 Placebo + RAR: 24	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Proporção de extrato de drogas	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível clínico de inserção (mm); sangramento à sondagem; índice gengival e índice de placa.	0,5

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Rayyan et al., 2018	Extrato de semente de uva (<i>Vitis vinifera</i> *) + RAR	Herbal + RAR: 5	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Profundidade da bolsa à sondagem; sangramento à sondagem; índice gengival e índice de placa.	0,3
	versus Gel mucoadesivo (placebo) + RAR	Placebo + RAR: 5					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Rusu et al., 2017	Gel de CHX contendo ingredientes à base de plantas sálvia de Espanha (<i>Salvia lavandulifolia</i>), hortelã-pimenta (<i>Mentha piperita</i>), tomilho (<i>Thymus vulgaris</i>) e confrei (<i>Symphytum officinale</i>) versus CHX 1% gel	Gel herbal CHX: 21 CHX: 21	Sim	Tópica (Aplicação sobre a gengival)	Extrato	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm); sangramento à sondagem (%); índice gengival; índice de placa (%).	0,47

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Shahab et al., 2011	Dentol™ (<i>Satureja khuzestanica</i>) contendo 0,02% de óleo de carvacrol + RAR versus CHX 0,2% + RAR	Herbal + RAR: 10 CHX + RAR: 10	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	NR	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); sangramento à sondagem (%); índice de placa (%); unidade formadora de colônia (UFC) de bactérias aeróbias; unidade formadora de colônia (UFC) de bactérias anaeróbias; concentração de IL-1 β e concentração de TNF- α .	1

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Shetty et al., 2013	Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (<i>Balsamodendron mukul</i>), cálcio de concha (<i>Shankha bhasma</i>), gulancha tinospora (<i>Tinospora cordifolia</i>), garança indiana (<i>Rubia cordifolia</i>), groselheira-espim (<i>Emblica officinalis</i>), rábano picante (<i>Moringa pterygosperma</i>) e alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) + RAR versus RAR	Herbal + RAR: 20 RAR: 20	Sim	Oral	Pó e extrato	Índice de sangramento gengival.	0,5

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Singh et al., 2018	Açafrão da terra (<i>Curcuma longa</i> *) em chip + RAR	Herbal + RAR: NR	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	NR	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); índice gengival; índice de placa e nível relativo de inserção (mm).	0,2
	versus RAR	RAR: NR					
	versus CHX chip + RAR	CHX + RAR: NR					
Singhal et al., 2018	Acácia (<i>Acacia arabica</i>) + RAR	Herbal + RAR: 40	Sim	Tópica (Aplicação sobre a gengival)	NR	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm); índice de placa e índice gengival.	3
	versus RAR	RAR: 40					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Song et al., 1997	Liu Wei Di Huang, goji (<i>Lycium chinense</i> *) e Gu Sui Bu (<i>Drynaria fortunei</i> *) + RAR versus RAR	Herbal + RAR: 12 RAR: 12	Sim	Oral	Padronizado	Índice gengival; profundidade da bolsa à sondagem (mm) e nível de inserção clínica (mm).	0,25
Taleghani et al., 2018	Chá verde gel (<i>Camellia sinensis</i> *) + RAR versus RAR	Herbal + RAR: 15 RAR: 15	Sim	Oral	Inteira	Profundidade da bolsa à sondagem (mm); sangramento à sondagem e índice de placa.	1,5

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos dos estudos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Taweechaisupapong et al., 2006	(<i>Streblus asper</i>) + RAR versus Placebo + RAR	Herbal + RAR: 21 Placebo + RAR: 21	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Profundidade da bolsa à sondagem; nível de inserção clínica; índice gengival e índice de placa.	1
Vennila et al., 2016	Óleo de nim 10% (<i>Azadirachta indica</i>) + RAR versus RAR	Herbal + RAR: 20 sites RAR: 20 sites	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Profundidade da bolsa à sondagem; nível de inserção clínica; índice de placa; índice gengival e índice de sangramento do sulco.	0,75

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Wennström, Lindhe, 1986	Sanguinarina 0,01%	Herbal: 7	Sim	Tópica (Bochecho)	NR	Índice de placa; índice gengival; profundidade da bolsa à sondagem (mm); sangramento à sondagem.	1,5
	<i>versus</i>						
	Sanguinarina 0,01% + RAR	Herbal + RAR: 7					
	<i>versus</i>						
	Placebo + RAR	Placebo + RAR: 7					
	<i>versus</i>						
	Placebo	Placebo: 7					
	<i>versus</i>						
	CHX	CHX: 7					
	<i>versus</i>						
	CHX 0,2% + RAR	CHX + RAR: 7					

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(continuação)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Wu et al., 2004	Membrana feita de raiz de coptis (<i>Coptis chinensis</i> *)	Herbal: 30	Sim	Tópica	Extrato e solvente	Índice de placa; profundidade da bolsa à sondagem (mm); nível de inserção clínica (mm) e sangramento à sondagem (%).	1
	versus	Glicerina: 30					
	Glicerina de iodo						
	versus	Membrana sem coptis: 30					
	Membrana sem coptis						
	versus	Branco: 30					
	Branco						

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos referente à intervenção, número de participantes randomizados para cada tipo de tratamento, rota de administração, desfechos e duração da intervenção

(conclusão)

Autor, ano	Intervenção e grupo controle (nome científico do fitoterápico)	# participantes randomizados para cada grupo	Adjunto ao tratamento periodontal	Rota de administração	Preparo do fitoterápico	Desfechos	Duração da intervenção (meses)
Yaghini et al., 2014	Extrato etanólico 20% de casca de carvalho (<i>Quercus brantii</i>) e extrato etanólico 1% de coentro (<i>Coriandrum sativus</i>) + RAR versus Placebo + RAR	Herbal + RAR: 20 Placebo + RAR: 20	Sim	Tópica (Aplicação subgengival)	Extrato	Nível de inserção clínica; índice de placa e índice de sangramento da papila.	0,5

Legenda: *Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

CHX: clorexidina; mm: milímetros; NA: não se aplica; NR: não reportado; RAR: raspagem e alisamento radicular.

número; % porcentagem.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.4 Tipos de desfechos avaliados

A profundidade de bolsa à sondagem foi avaliada em 27 estudos (84,4%) (Abullais et al., 2015; An et al., 2011; Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004) seguida pelo índice de placa por 26 estudos (81,2%) (Abullais et al., 2015; An et al., 2011; , Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014) (Tabela 2).

O sangramento à sondagem foi examinado em 20 estudos (62,5%) (Arteaga et al., 2017; Azad et al., 2016; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Taleghani et al., 2018; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014) (Tabela 2).

Já o nível de inserção clínica foi verificado também em 22 estudos (68,8%) (Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rusu et al., 2017; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Song et al., 1997; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014), e o índice gengival

em 20 estudos (62,5%) (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Kudva et al., 2012; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Rusu et al., 2017; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Song et al., 1997; Taweekhaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986) (Tabela 2).

4.5 Avaliação do risco de viés

A Figura 5 descreve a avaliação do risco de viés segundo o Programa Review Manager (RevMan).

Avaliação do risco de viés de todos os estudos de acordo com os domínios sequência da geração, sigilo da alocação, mascaramento dos participantes, mascaramento dos investigadores, mascaramento dos avaliadores dos desfechos, dados dos desfechos incompletos e outros vieses encontra-se na Figura 6.

4.5.1 Sequência da geração

Com relação a sequência da geração 18 estudos (56,2%) foram classificados como provavelmente alto risco de viés por não terem reportado como foi o processo de geração da alocação (Arteaga et al., 2017; Batista et al., 2014; Chava, Vedula, 2013; Chopra et al., 2016; Kudva et al., 2012; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweekhaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986) (Tabela 3, Figura 5).

Treze estudos (40,6%) foram julgados como definitivamente baixo risco de viés por terem reportado adequadamente os processos de geração da alocação:

sete estudos (21,9%) (Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Cheng et al., 2014; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Rusu et al., 2017; Singh et al., 2018) utilizaram randomização por computador, quatro (12,5%) empregaram tabelas de números aleatórios (An et al., 2011; Rattanasuwan et al., 2016; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014), um estudo (3,1%) (Abullais et al., 2015) usou moeda e, por último, o estudo de Singhal et al. (2018) (3,1%) realizou uma geração manual (Tabela 3, Figura 5).

Apenas um estudo (3,1%) (Cheng et al., 2010) foi classificado como definitivamente alto risco de viés por ter realizado a geração de forma alternada (Tabela 3, Figura 5).

4.5.2 Sigilo da alocação

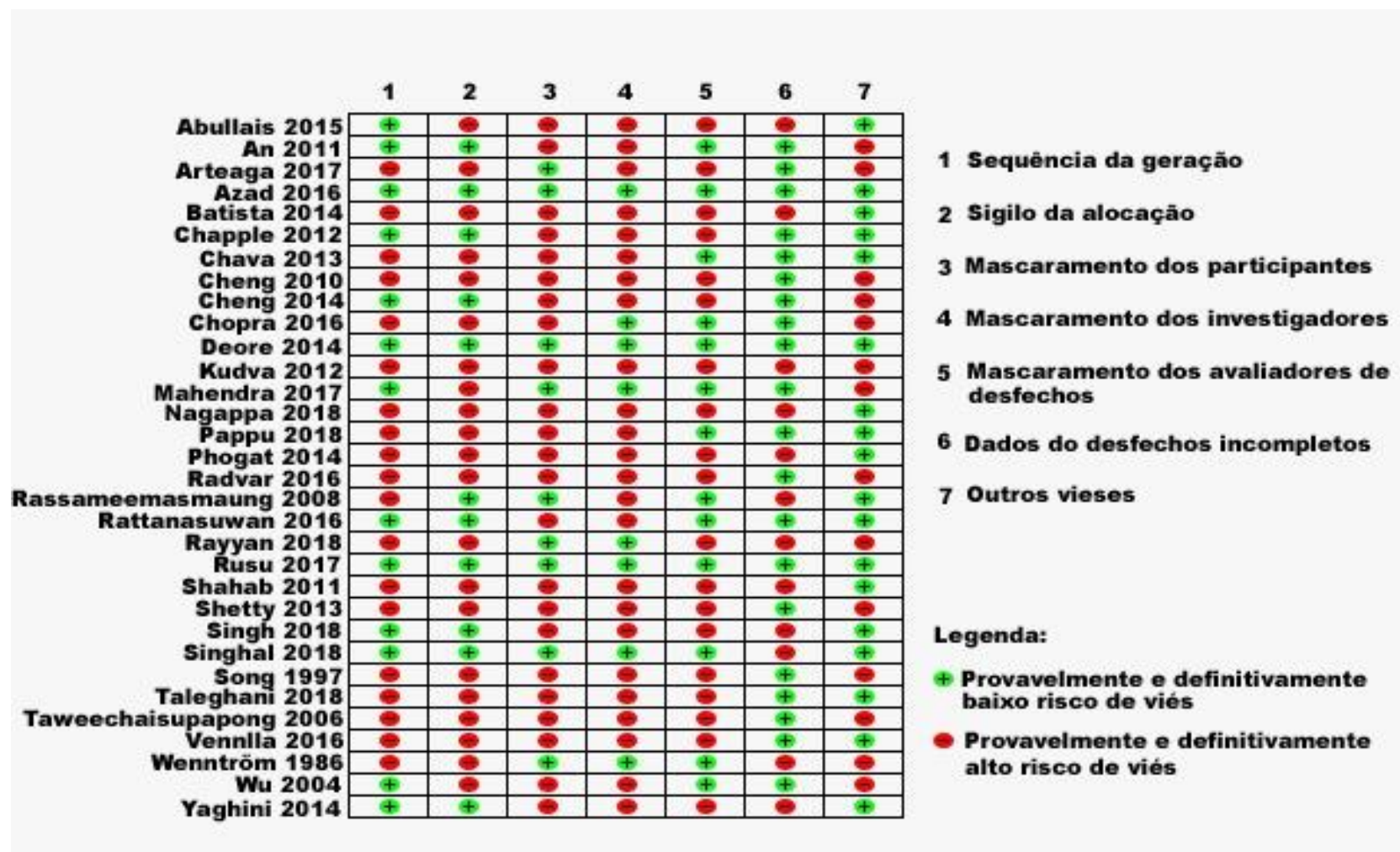
Vinte e um estudos (65,6%) foram julgados como provavelmente alto risco de viés por não mencionarem nenhuma estratégia utilizada para assegurar o sigilo da alocação (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Batista et al., 2014; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Chopra et al., 2016; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004) (Tabela 3, Figura 5).

Seis estudos (18,8%) foram classificados como provavelmente baixo risco de viés (An et al., 2011; Azad et al., 2016; Deore et al., 2014; Rassameemasmaung et al., 2008; Singh et al., 2018; Yaghini et al., 2014) por reportarem o uso de envelopes, mas não mencionarem sobre a opacidade do mesmo (Tabela 3, Figura 5).

Outros cinco estudos (15,6%) foram considerados como definitivamente baixo risco de viés: três deles (9,4%) consideraram a randomização realizada por uma pessoa independente da equipe e do local do estudo clínico (Chapple et al., 2012; Cheng et al., 2014; Rusu et al., 2017), um estudo (3,1%) (Rattanasuwan et al., 2016) providenciou seringas opacas e idênticas na aparência e, finalmente o outro

estudo (3,1%) (Singhal et al., 2018), além de ter fornecido tubos pré-codificados e idênticos, a caixa da randomização estava selada para permitir a passagem de apenas uma mão para a recuperação e dispensação dos tubos aleatoriamente (Tabela 3, Figura 5).

Figura 5 - Avaliação do risco de viés programa Review Manager (RevMan)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 6 - Avaliação do risco de viés de todos os estudos conforme os domínios sequência da geração, sigilo da alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores de desfechos, dados dos desfechos incompletos e outros vieses programa Review Manager (RevMan)



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5.3 Mascaramento dos participantes

O mascaramento dos participantes 21 estudos (65,5%) foram atribuídos como provavelmente alto risco de viés (Abullais et al., 2015; An et al., 2011; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Kudva et al., 2012; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rattanasuwan et al., 2016; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Song et al., 1997; Taweekaisupapong et al., 2006; Wu et al., 2004; Yaghini et al., 2014), sete estudos (21,9%) como definitivamente baixo risco de viés (Azad et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Rassameemasmaung et al., 2008; Rayyan et al., 2018;

Singhal et al., 2018; Wennström, Lindhe, 1986), dois estudos (6,2%) como definitivamente alto risco de viés (Taleghani et al., 2018; Venilla et al., 2016) e dois estudos (6,2%) como provavelmente baixo risco de viés (Arteaga et al., 2017; Rusu et al., 2017) (Tabela 3, Figura 5).

4.5.4 Mascaramento dos investigadores

O mascaramento dos investigadores foram categorizados da seguinte maneira 21 estudos (65,6%) como provavelmente alto risco de viés (Abullais et al., 2015; Arteaga et al., 2017; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Kudva et al., 2012; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Song et al., 1997; Taweechaisupapong et al., 2006; Yaghini et al., 2014), seis estudos (18,8%) como definitivamente baixo risco de viés (Azad et al., 2016; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Rayyan et al., 2018; Singhal et al., 2018), quatro estudos (12,5%) como definitivamente alto risco de viés (An et al., 2011; Taleghani et al., 2018; Venilla et al., 2016; Wu et al., 2004) e um estudo (3,1%) como provavelmente baixo risco de viés (Wennström, Lindhe, 1986) (Tabela 3, Figura 5).

4.5.5 Mascaramento dos avaliadores de desfechos

O risco de viés relacionado ao mascaramento dos avaliadores de desfechos foram distribuídos conforme a seguir, 11 estudos (34,8%) como definitivamente baixo risco de viés (An et al., 2011; Azad et al., 2016; Chava, Vedula, 2013; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Rassameemasmaung et al., 2008; Rattanasuwan et al., 2016; Singhal et al., 2018; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004), dez estudos (31,2%) como provavelmente alto risco de viés (Arteaga et

al., 2017; Chapple et al., 2012; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Kudva et al., 2012; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taweechaisupapong et al., 2006), nove estudos (28,1%) como definitivamente alto risco de viés (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Nagappa et al., 2018; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Singh et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Vennila et al., 2016; Yaghini et al., 2014) e dois estudos (6,25%) como provavelmente baixo risco de viés (Chopra et al., 2016; Rusu et al., 2017) (Tabela 3, Figura 5).

4.5.6 Dados dos desfechos incompletos

Os dados dos desfechos incompletos foram classificados em 20 estudos (62,5%) como definitivamente baixo risco de viés (An et al., 2011; Arteaga et al., 2017; Azad et al., 2016; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Mahendra et al., 2017; Pappu et al., 2018; Radvar et al., 2016; Rattanasuwan et al., 2016; Rusu et al., 2017; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taleghani et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004), 11 estudos (34,4%) como provavelmente como alto risco de viés (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Kudva et al., 2012; Nagappa et al., 2018; Phogat et al., 2014; Rassameemasmaung et al., 2008; Rayyan et al., 2018; Shahab et al., 2011; Singh et al., 2018; Wennström, Lindhe, 1986; Yaghini et al., 2014) e um estudo (3,1%) como definitivamente alto risco (Singhal et al., 2018) (Tabela 3, Figura 5).

4.5.7 Outros vieses

Outros vieses, tais como conflito de interesse foi dividido em 18 estudos (56,2%) sem conflito de interesse (Abullais et al., 2015; Azad et al., 2016; Batista et al., 2014; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Deore et al., 2014; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Phogat et al., 2014; Rassameemasmaung et al., 2008;

Rattanasuwan et al., 2016; Rusu et al., 2017; Shahab et al., 2011; Singh et al., 2018; Singhal et al., 2018; Taleghani et al., 2018; Vennila et al., 2016; Yaghini et al., 2014) e 14 estudos (43,7%) com conflito de interesse (An et al., 2011; Arteaga et al., 2017; Cheng et al., 2010; Cheng et al., 2014; Chopra et al., 2016; Kudva et al., 2012; Mahendra et al., 2017; Radvar et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Shetty et al., 2013; Song et al., 1997; Taweechaisupapong et al., 2006; Wennström, Lindhe, 1986; Wu et al., 2004) (Tabela 3, Figura 5).

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continua)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Abullais et al., 2015	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NA	Declarado e ausência de conflito
An et al., 2011	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	NR
Arteaga et al., 2017	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	NR	NR
Azad et al., 2016	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e ausência de conflito

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continuação)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Batista et al., 2014	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NR	Declarado e ausência de conflito
Chapple et al., 2012	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Privado, com fins lucrativos (por exemplo, indústria de gado)	Declarado e ausência de conflito
Chava, Vedula, 2013	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e ausência de conflito
Cheng et al., 2010	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	NR	NR

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continuação)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Cheng et al., 2014	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	NR
Chopra et al., 2016	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	NR	NR
Deore et al., 2014	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	NR	Declarado e ausência de conflito
Kudva et al., 2012	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	NR	NR

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continuação)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Mahendra et al., 2017	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	NR	NR
Nagappa et al., 2018	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NA	Declarado e ausência de conflito
Pappu et al., 2018	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	NA	Declarado e ausência de conflito
Phogat et al., 2014	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	NA	Declarado e ausência de conflito

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continuação)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Radvar et al., 2016	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	NR
Rassameemasmaung et al., 2008	Provavelmente alto risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e ausência de conflito
Rattanasuwan et al., 2016	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Público ou privado, sem fins lucrativos (por exemplo, hospitais, universidades)	Declarado e ausência de conflito
Rayyan et al., 2018	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NR	NR

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continuação)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Rusu et al., 2017	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Privado, com fins lucrativos (por exemplo, indústria de gado)	Declarado e ausência de conflito
Shahab et al., 2011	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NR	Declarado e ausência de conflito
Shetty et al., 2013	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Privado, com fins lucrativos (por exemplo, indústria de gado)	Declarado e presença de conflito
Singh et al., 2018	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NR	Declarado e ausência de conflito

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(continuação)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Singhal et al., 2018	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente alto risco	Privado, com fins lucrativos (por exemplo, indústria de gado)	Declarado e ausência de conflito
Song et al., 1997	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	NR	NR
Taleghani et al., 2018	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	NR	Declarado e ausência de conflito
Taweekaisupapong et al., 2006	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	NA	NR

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos referente à sequência de randomização, alocação, mascaramento dos participantes, investigadores e avaliadores, dados de desfechos incompletos, financiamento e conflito de interesse

(conclusão)

Autor, ano	A sequência da geração foi realizada adequadamente?	O sigilo da alocação foi adequadamente ocultado?	Houve mascaramento dos participantes?	Houve mascaramento dos investigadores?	Houve mascaramento dos avaliadores de desfechos?	Houve dados dos desfechos incompletos?	Fonte de financiamento	Outros vieses
Vennila et al., 2016	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	NA	Declarado e ausência de conflito
Wennström, Lindhe, 1986	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	NR	NR
Wu et al., 2004	Definitivamente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Definitivamente baixo risco	Definitivamente baixo risco	NR	NR
Yaghini et al., 2014	Definitivamente baixo risco	Provavelmente baixo risco	Provavelmente alto risco	Provavelmente alto risco	Definitivamente alto risco	Provavelmente alto risco	NR	Declarado e ausência de conflito

Legenda: NA: não se aplica; NR: não reportado.

Fonte: Elaborado pelo autor.

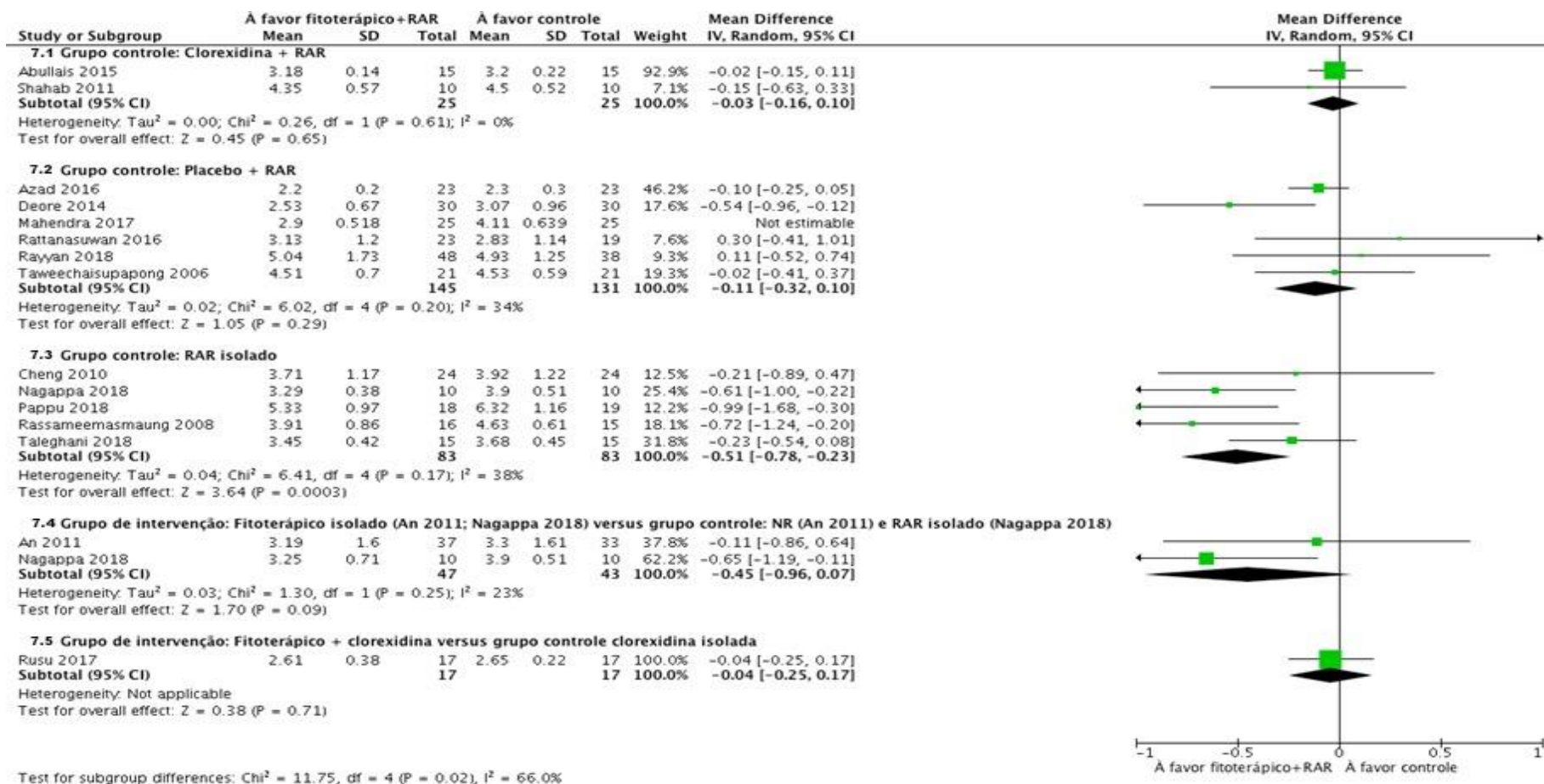
4.6 Efeito das intervenções

Onze (Arteaga et al., 2017; Chapple et al., 2012; Chava, Vedula, 2013; Cheng et al., 2014; Kudva et al., 2012; Phogat et al., 2014; Radvar et al., 2016; Shetty et al., 2013; Singh et al., 2018; Vennila et al., 2016; Wu et al., 2004) dos 32 estudos incluídos não entraram para as meta-análises pois não reportaram o devido desfecho de interesse ou reportaram o desfecho mas não apresentaram o conjunto de dados necessários (i.e., média, desvio padrão, e número absoluto de pacientes em cada grupo) para serem inseridos na respectiva meta-análise. Além disso, dois dos 32 estudos incluídos, Singhal et al. (2018) e Wennström, Lindhe (1986) não foram incluídos nas meta-análises pois os mesmos reportaram todos os desfechos em porcentagem de distribuição.

4.6.1 Profundidade de sondagem (PS)

Segue meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* diferentes grupos controles referente à profundidade de sondagem (PS) e à diferença da média de profundidade de sondagem (PS) (Figuras 7 e 8).

Figura 7 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente à profundidade de sondagem (PS)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de dois ECRs (Abullais et al., 2015; Shahab et al., 2011) com um total de 50 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos como adjuvantes à RAR e o tratamento com clorexidina em associação à RAR na redução da PS (DM -0,03, 95% IC -0,16 a 0,10, $p = 0,65$; $I^2=0\%$, $p = 0,61$) (Figura 7, 7.1). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 5).

Em relação ao subgrupo placebo em associação à RAR, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na meta-análise com cinco ECRs (Azad et al., 2016; Deore et al., 2015; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006) com um total de 276 pacientes quando comparado aos fitoterápicos como adjuvantes à RAR para o mesmo desfecho clínico (DM -0,11, 95% IC -0,32 a 0,10, $p = 0,29$; $I^2=34\%$, $p = 0,20$) (Figura 7, 7.2). Vale ressaltar que estes dados refletem a análise de sensibilidade que realizamos excluindo o estudo de Mahendra et al. (2017), pois os pacientes deste estudo apresentaram na avaliação inicial prognóstico ruim para PS confirmado por valores de média de 6,65, destoando dos demais estudos incluídos na meta-análise: Azad et al. (2016) e Deore et al. (2014) apresentaram uma média de 3,3 e 3,96, respectivamente; e os estudos de Rattanasuwan et al. (2016), Rayyan et al. (2018) e Taweechaisupapong et al. (2006) apresentaram média variando de 5,43 e 5,84. Entretanto, os achados da análise primária (DM -0,28, 95% IC -0,72 a 0,16, $p = 0,22$; $I^2 = 89\%$, $p < 0.00001$) corroborou com os achados da análise de sensibilidade. A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido a imprecisão e aplicabilidade (Tabela 6).

Resultados provenientes de cinco ECRs (Cheng et al., 2010; Nagappa et al., 2018; Pappu et al., 2018; Rassameemasmaung et al., 2008; Taleghani et al., 2018) com um total de 166 pacientes demonstraram uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR quando comparado ao tratamento padrão (i.e., RAR isolado) na redução da PS (DM -0,51, 95% IC -0,78 a -0,23, $p = 0,0003$; $I^2=38\%$, $p = 0,17$) (Figura 7, 7.3). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

- Cheng et al. (2010): madressilva (*Lonicera caprifolium**), forsítia (*Forsythia intermedia**), coptis (*Coptis chinensis**) e escutelária (*Scutellaria barbata**);

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

- Nagappa et al. (2018): Triphala [(*Terminalia chebula*, *Terminalia bellerica* e *Emblica officialis*)], (*Shuddha sphatika*), canela (*Cinnamomum zeylanicum*), cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*), falsa pimenta preta (*Embelia ribes*), nim (*Azadirachta indica*) e abricó (*Mimusops elengi*);

- Pappu et al. (2018): linhaça (*Linum usitatissimum*)*;
- Rassameemasmaung et al. (2008): mangostão (*Garcinia mangostana*);
- Taleghani et al. (2018): chá verde (*Camellia sinensis*)*.

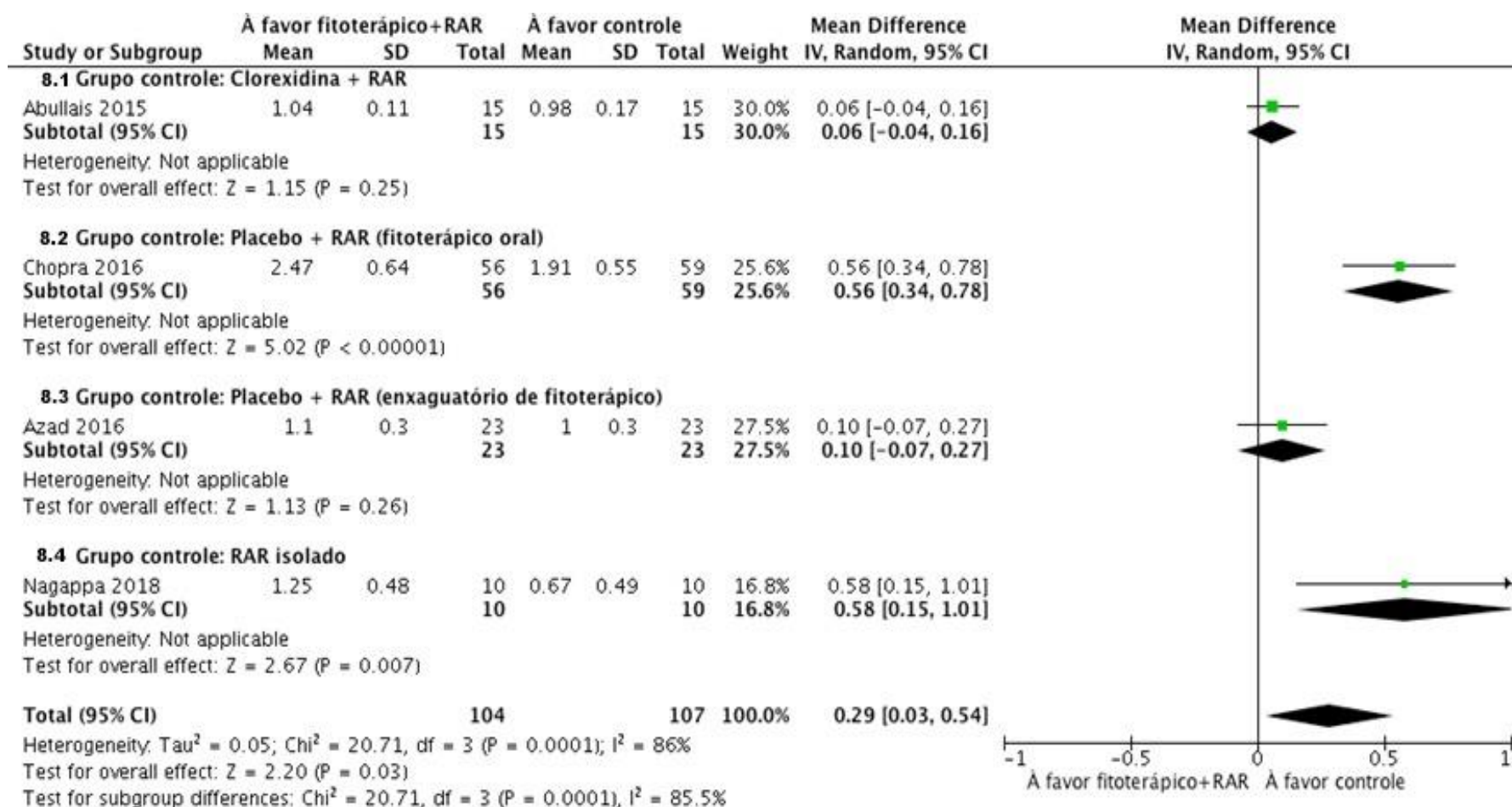
A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 4).

Com respeito ao subgrupo de intervenção com fitoterápico administrado de forma isolada provindo de dois ECRs (An et al., 2011; Nagappa et al., 2018) quando comparado ao subgrupo controle não especificado pelo estudo de An et al. (2011) mas reportado como tratamento padrão (i.e., RAR isolado) pelo estudo de Nagappa et al. (2018), não foi observada diferença estatisticamente significativa na meta-análise com um total de 90 pacientes referente a redução da PS (DM -0,45, 95% IC -0,96 a 0,07, $p = 0,09$; $I^2=23\%$, $p = 0,25$) (Figura 7, 7.4).

Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Rusu et al., 2017) com um total de 34 pacientes também não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos como adjuvante à clorexidina quando comparado à clorexidina isolada na redução da PS (DM -0,04, 95% IC -0,25 a 0,17, $p = 0,71$; I^2 =não aplicável) (Figura 7, 7.5).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

Figura 8 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente à diferença da média de profundidade de sondagem (PS)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Abullais et al., 2015) com um total de 30 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre o fitoterápico como adjuvante à RAR e o tratamento com clorexidina em associação à RAR na redução da diferença da média de PS (DM 0,06, 95% IC -0,04 a 0,16, $p = 0,25$; I^2 =não aplicável) (Figura 8, 8.1). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado no estudo de Abullais et al. (2015) são a romã (*Punica granatum*), e a pimenta preta (*Piper nigrum*).

Em relação ao subgrupo placebo em associação à RAR (Chopra et al., 2016), considerando um total de 115 pacientes na representação de meta-análise, observou-se uma diferença estatisticamente significativa à favor do placebo em associação à RAR quando comparado ao fitoterápico como adjuvante à RAR chá verde (*Camellia sinensis*) administrado via oral na redução da diferença da média de PS (DM 0,56, 95% IC 0,34 a 0,78, $p < 0,00001$; I^2 =não aplicável) (Figura 8, 8.2).

Resultados provenientes da representação de meta-análise (Azad et al., 2016) com um total de 46 pacientes também não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa à favor do fitoterápico como enxaguatório como adjuvantes à RAR quando comparado ao placebo em associação à RAR na redução da diferença da média de PS (DM 0,10, 95% IC -0,07 a 0,27, $p = 0,26$; I^2 =não aplicável) (Figura 8, 8.3). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado no estudo de Azad et al. (2016) são capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*), tomilho (*Thymus zygis*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis*).

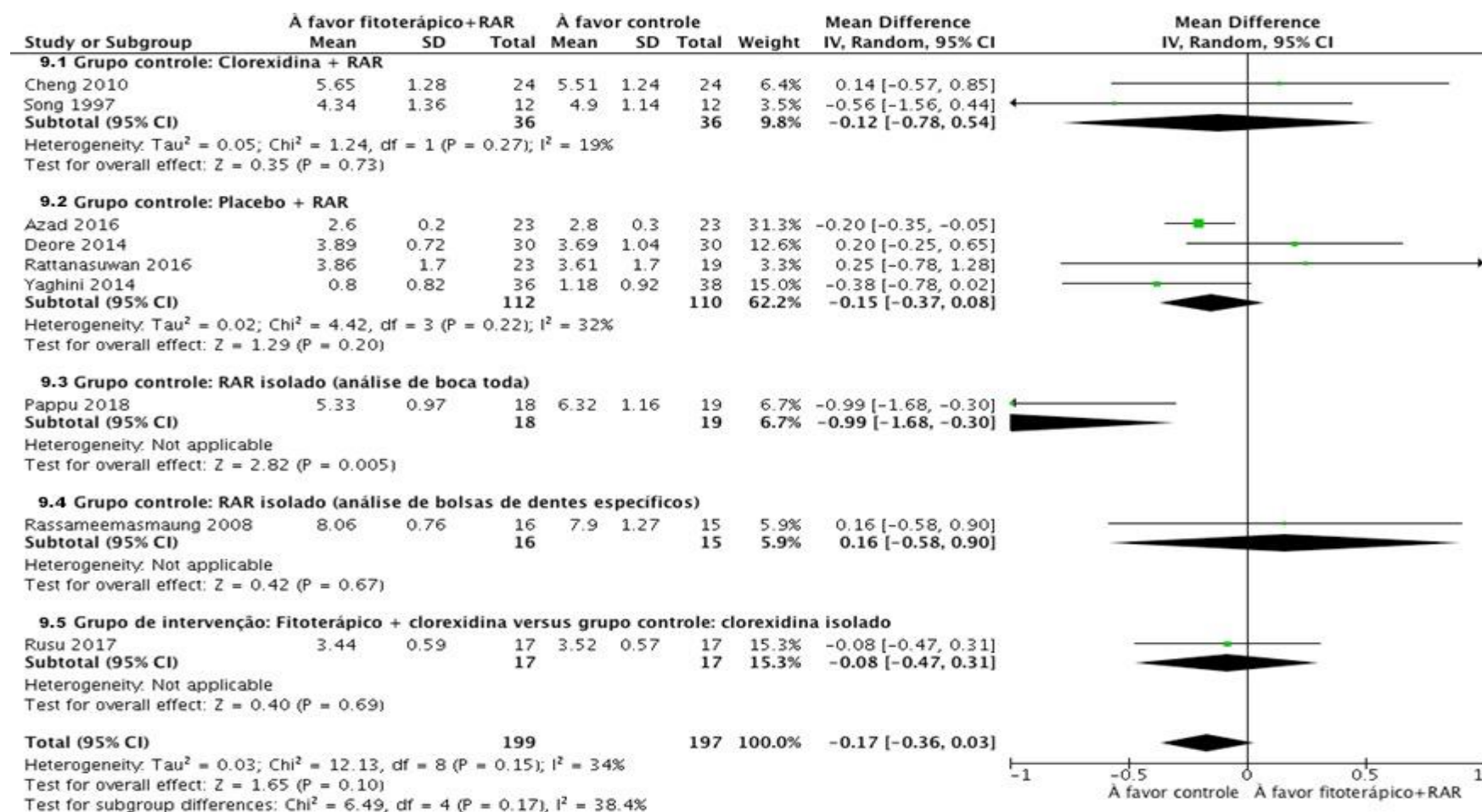
Com respeito ao subgrupo tratamento padrão (i.e., RAR isolado) (Nagappa et al., 2018), considerando um total de 20 pacientes na representação de meta-análise, observou-se uma diferença estatisticamente significativa à favor do tratamento padrão (RAR isolado) quando comparado com os fitoterápicos como adjuvante à RAR na redução da diferença da média de PS (DM 0,58, 95% IC 0,15 a 1,01, $p = 0,007$; I^2 =não aplicável) (Figura 8, 8.4).

Na meta-análise geral (Figura 8), verificou-se que não há uma diferença estatisticamente significativa referente à melhora da PS (DM 0,29, 95% IC 0,03 a 0,54, $p = 0,03$; I^2 =86%, $p = 0,0001$).

4.6.2 Nível de inserção clínica (NIC)

Segue meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* diferentes grupos controles referente ao nível de inserção clínica (NIC) e à diferença da média de nível de inserção clínica (NIC) (Figuras 9 e 10).

Figura 9 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente ao nível de inserção clínica (NIC)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de dois ECRs (Cheng et al., 2010; Song et al., 1997) com um total de 72 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos como adjuvante à RAR e o tratamento com clorexidina em associação à RAR na melhora do NIC (DM -0,12, 95% IC -0,78 a 0,54, $p = 0,73$; $I^2=19\%$, $p = 0,27$) (Figura 9, 9.1). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado no estudo de Cheng et al. (2010) são madressilva (*Lonicera caprifolium**), forsítia (*Forsythia intermedia**), coptis (*Coptis chinensis**), escutelária (*Scutellaria barbata**). Já os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado no estudo de Song et al. (1997) são Liu Wei Di Huang, goji (*Lycium chinense**) e Gu Sui Bu (*Drynaria fortunei **). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa devido ao risco de viés, imprecisão e aplicabilidade (Tabela 5).

Com respeito ao subgrupo placebo em associação à RAR, também não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na meta-análise com quatro ECRs (Azad et al., 2016; Deore et al., 2014; Rattanasuwan et al., 2016; Yaghini et al., 2014) com um total de 222 pacientes na comparação entre os fitoterápicos como adjuvante à RAR no NIC (DM -0,15, 95% IC -0,37 a 0,08, $p = 0,20$; $I^2=32\%$, $p = 0,22$) (Figura 9, 9.2). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

- Azad et al. (2016): capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*), tomilho (*Thymus zygis*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis*);
- Deore et al. (2014): dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Emblica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*);
- Rattanasuwan et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*);
- Yaghini et al. (2014): extrato etanólico 20% de casca de carvalho (*Quercus brantii*) e extrato etanólico 1% de coentro (*Coriandrum sativus*).

A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido a imprecisão e aplicabilidade (Tabela 6).

Resultados provenientes da representação de meta-análise (Pappu et al., 2018) com um total de 37 pacientes demonstrou uma diferença estatisticamente

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

significante à favor do tratamento padrão (i.e., RAR isolado) quando comparado ao de extrato gel de semente de linhaça (*Linum usitatissimum**) adjuvante à RAR na análise da boca toda referente à melhora do NIC (DM -0,99, 95% IC -1,68 a -0,30, $p = 0,005$; I^2 =não aplicável) (Figura 9, 9.3). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 4).

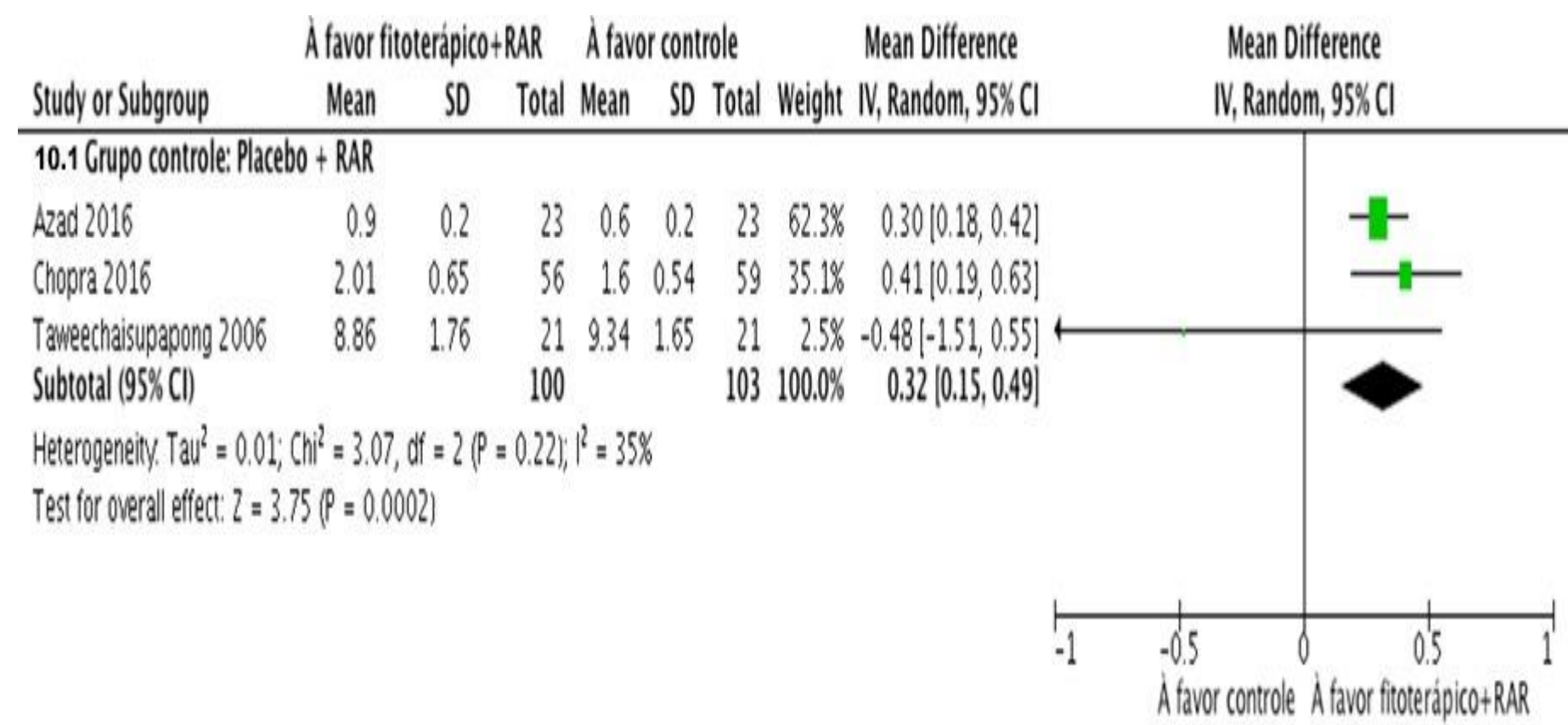
Já os resultados provenientes da representação de meta-análise (Rassameemasmaung et al., 2008) com o total de 31 pacientes não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa à favor do fitoterápico mangostão gel (*Garcinia mangostana*) como adjuvante à RAR quando comparado ao tratamento padrão (i.e., RAR isolado) na análise de bolsas de dentes específicos na melhora do NIC (DM 0,16, 95% IC -0,58 a 0,90, $p = 0,67$; I^2 =não aplicável) (Figura 9, 9.4). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa devido ao risco de viés, imprecisão e aplicabilidade (Tabela 4).

Com respeito ao subgrupo de fitoterápico como adjuvante à clorexidina *versus* clorexidina isolada, a representação de meta-análise (Rusu et al., 2017) com um total de 34 pacientes também não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos na melhora do NIC (DM -0,08, 95% IC -0,47 a 0,31, $p = 0,69$; I^2 =não aplicável) (Figura 9, 9.5). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito são gel de clorexidina contendo ingredientes à base de plantas sálvia de Espanha (*Salvia lavandulifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), tomilho (*Thymus vulgaris*) e confrei (*Symphytum officinale*).

Na meta-análise geral (Figura 9) observa-se que não há diferença estatisticamente significativa referente à melhora do NIC (DM -0,17, 95% IC -0,36 a 0,03, $p = 0,10$; I^2 =34%, $p = 0,15$).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

Figura 10 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente à diferença da média de nível de inserção clínica (NIC)



Fonte: Elaborado pelo autor.

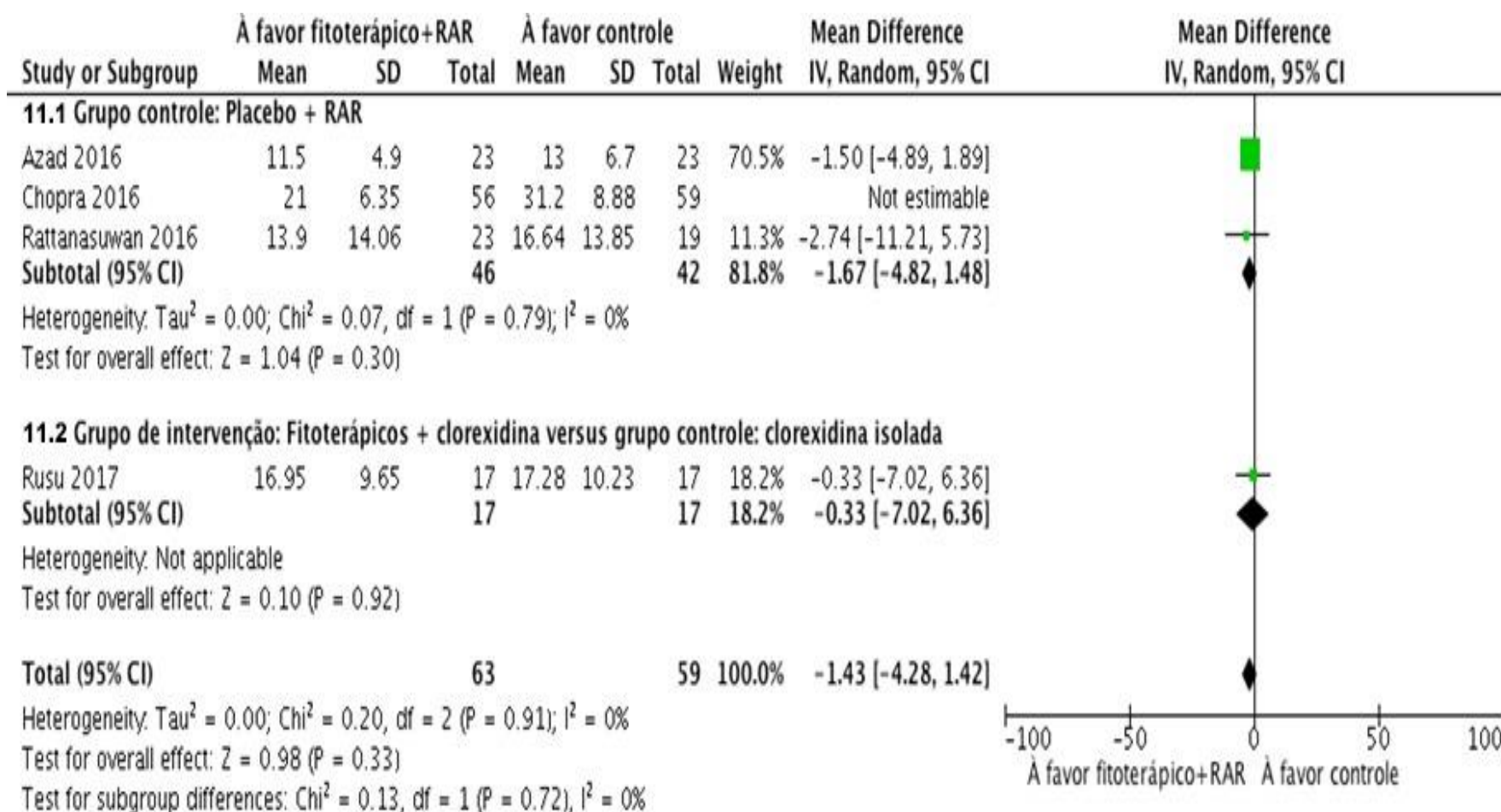
Resultados provenientes de três ECRs (Azad et al., 2015; Chopra et al., 2016; Taweechaisupapong et al., 2006) com um total de 203 pacientes demonstraram uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR quando comparados ao placebo em associação à RAR na diferença da média de melhora da NIC (DM 0,32, 95% IC 0,15 a 0,49, $p = 0,0002$; $I^2=35\%$, $p = 0,22$) (Figura 10, 10.1). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

- Azad et al. (2015): capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*), tomilho (*Thymus zygis*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis*);
- Chopra et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*);
- Taweechaisupapong et al. (2006): (*Streblus asper*).

4.6.3 Sangramento à sondagem (SS)

Segue meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* diferentes grupos controles referente à porcentagem de sangramento à sondagem (SS) como variáveis contínua (Figura 11) e dicotômica (Figura 12).

Figura 11 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente à porcentagem de sangramento à sondagem (SS)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Com respeito ao subgrupo placebo em associação à RAR, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na meta-análise com dois ECRs (Azad et al., 2016; Rattanasuwan et al., 2016) com um total de 88 pacientes considerando os fitoterápicos como adjuvantes à RAR na redução da porcentagem de SS (DM -1,67, 95% IC -4,82 a 1,48, $p = 0,30$; $I^2=0\%$, $p = 0,79$) (Figura 11, 11.1). Vale ressaltar que estes dados refletem a análise de sensibilidade que realizamos excluindo o estudo de Chopra et al. (2016), pois o mesmo foi o único estudo na meta-análise que administrou o fitoterápico pela via oral enquanto os demais estudos a administração foi tópica (Azad et al., 2016, enxaguatório; Rattanasuwan et al., 2016, subgengival). Entretanto, os achados da análise primária (DM -0,28, 95% IC -0,72 a 0,16, $p = 0,22$; $I^2 = 89\%$, $p < 0.00001$) corroborou com os achados da análise de sensibilidade. Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

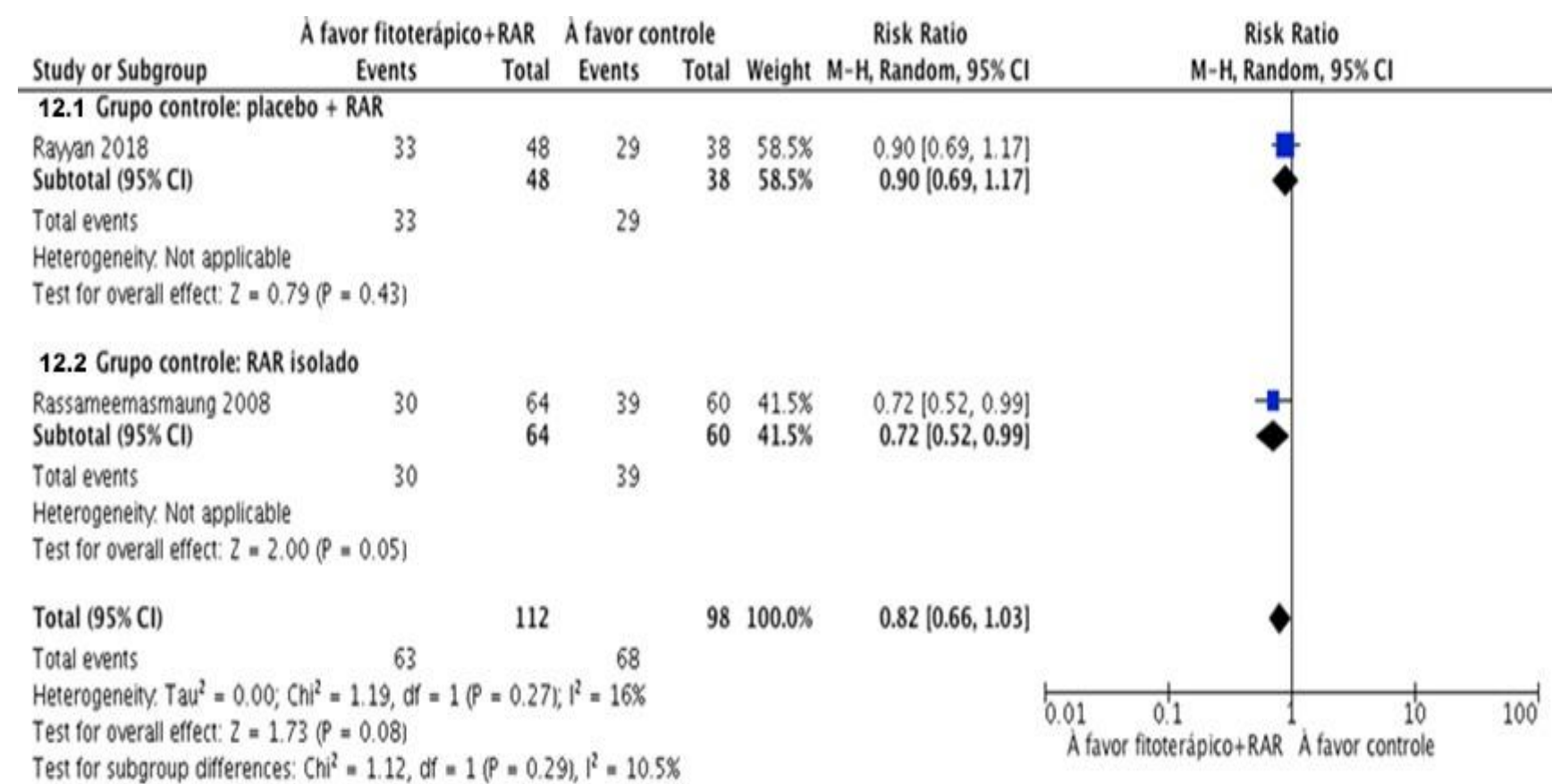
- Azad et al. (2015): capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*), tomilho (*Thymus zygis*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis*);
- Rattanasuwan et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*).

A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido a imprecisão e aplicabilidade (Tabela 6).

Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Rusu et al., 2017) com um total de 34 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos associados à clorexidina quando comparados à clorexidina isolada na redução da porcentagem do SS (DM -0,33, 95% IC -7,02 a 6,36, $p = 0,92$; I^2 =não aplicável) (Figura 11, 11.2). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito são gel de clorexidina contendo ingredientes à base de plantas sálvia de Espanha (*Salvia lavandulifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), tomilho (*Thymus vulgaris*) e confrei (*Symphytum officinale*).

A meta-análise geral (Figura 11), observa-se que não há diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos referente a porcentagem SS (DM -1,43, 95% IC -4,28 a 1,42, $p = 0,33$; $I^2=0\%$, $p = 0,91$).

Figura 12 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente ao sangramento à sondagem (SS)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de representação de meta-análise (Rayyan et al., 2018) com um total de 86 pacientes não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre o fitoterápico extrato de semente de uva (*Vitis vinifera**) como adjuvantes à RAR e placebo em associação à RAR na redução do SS (Risco relativo (RR) 0,90, 95% IC 0,69 a 1,17, $p = 0,43$; I^2 =não aplicável) (Figura 12, 12.1). A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa devido ao risco de viés, imprecisão e aplicabilidade (Tabela 6).

Em relação ao subgrupo tratamento padrão (i.e., RAR isolado), foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR na redução do SS, conforme representação de meta-análise (Rassameemasmaung et al., 2008) com um total de 124 pacientes (RR 0,72, 95% IC 0,52 a 0,99, $p = 0,05$; I^2 = não aplicável) (Figura 12, 12.2). O fitoterápico responsável pela magnitude do efeito encontrado foi o mangostão (*Garcinia mangostana*). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 4).

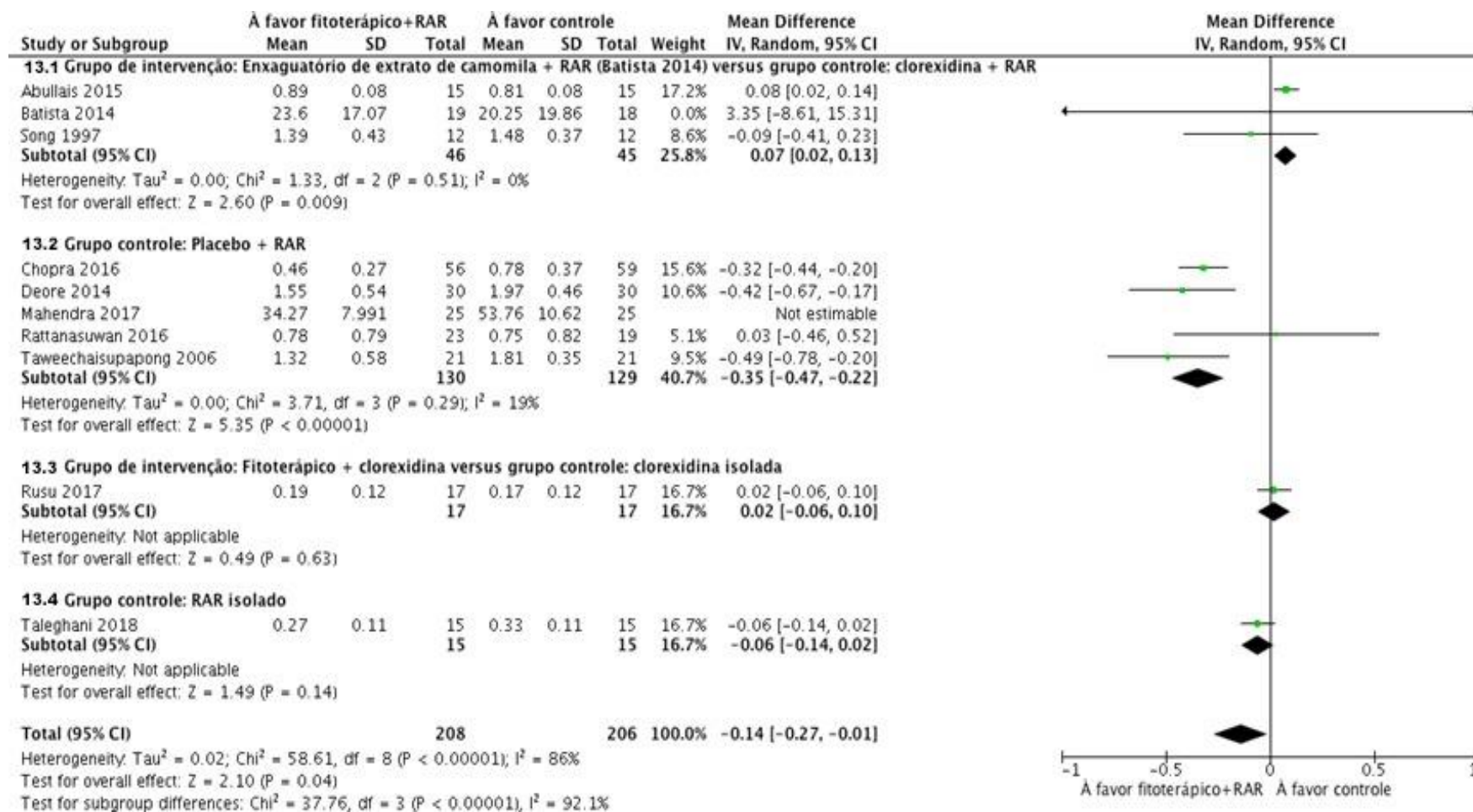
Na meta-análise geral (Figura 12), observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos como adjuvantes à RAR e os grupos controles na redução do SS (RR 0,82, 95% IC 0,66 a 1,03, $p = 0,08$; I^2 =16%, $p = 0,27$).

4.6.4 Índice gengival (IG)

Segue meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* diferentes grupos controles referente ao índice gengival (IG), considerando no estudo de Batista et al. (2014), o grupo enxaguatório de extrato de camomila (Figura 13) e o grupo enxaguatório de extrato de romã (Figura 14).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

Figura 13 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente ao índice gengival (IG) - enxaguatório de extrato de camomila



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de três ECRs (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Song et al., 1997) com um total de 91 pacientes demonstraram uma diferença estatisticamente significativa à favor do uso da clorexidina associada à RAR quando comparado aos fitoterápicos como adjuvante à RAR - considerando o enxaguatório bucal extrato de camomila, na melhora do IG (DM 0,07, 95% IC 0,02 a 0,13, $p = 0,009$; $I^2=0\%$, $p = 0,51$) (Figura 13, 13.1). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 5).

Com respeito ao subgrupo placebo em associação à RAR, foi também encontrada diferença estatisticamente significativa na meta-análise com quatro ECRs (Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Rattanasuwan et al., 2016; Taweechaisupapong et al., 2006) com um total de 259 pacientes, entretanto à favor dos fitoterápicos associados à RAR na melhora do IG (DM -0,35, 95% IC -0,47 a -0,22, $p < 0,00001$; $I^2=19\%$, $p = 0,29$) (Figura 13, 13.2). Vale ressaltar que estes dados refletem a análise de sensibilidade que realizamos excluindo o estudo de Mahendra et al. (2017), pois os pacientes deste estudo apresentaram na avaliação inicial prognóstico ruim para IG confirmado por valores de média razoavelmente altos: 91,03 e 92,15 para os grupos de intervenção e controle, respectivamente. Os achados da análise primária (DM -0,50, 95% IC -1,03 a 0,03, $p = 0,06$; $I^2 = 93\%$, $p < 0,00001$) não corroborou estatisticamente com os achados da análise de sensibilidade (entretanto houve uma tendência). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

- Chopra et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*);
- Deore et al. (2014): dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Emblica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*);
- Rattanasuwan et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*).
- Taweechaisupapong et al. (2006): (*Streblus asper*).

A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 6).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

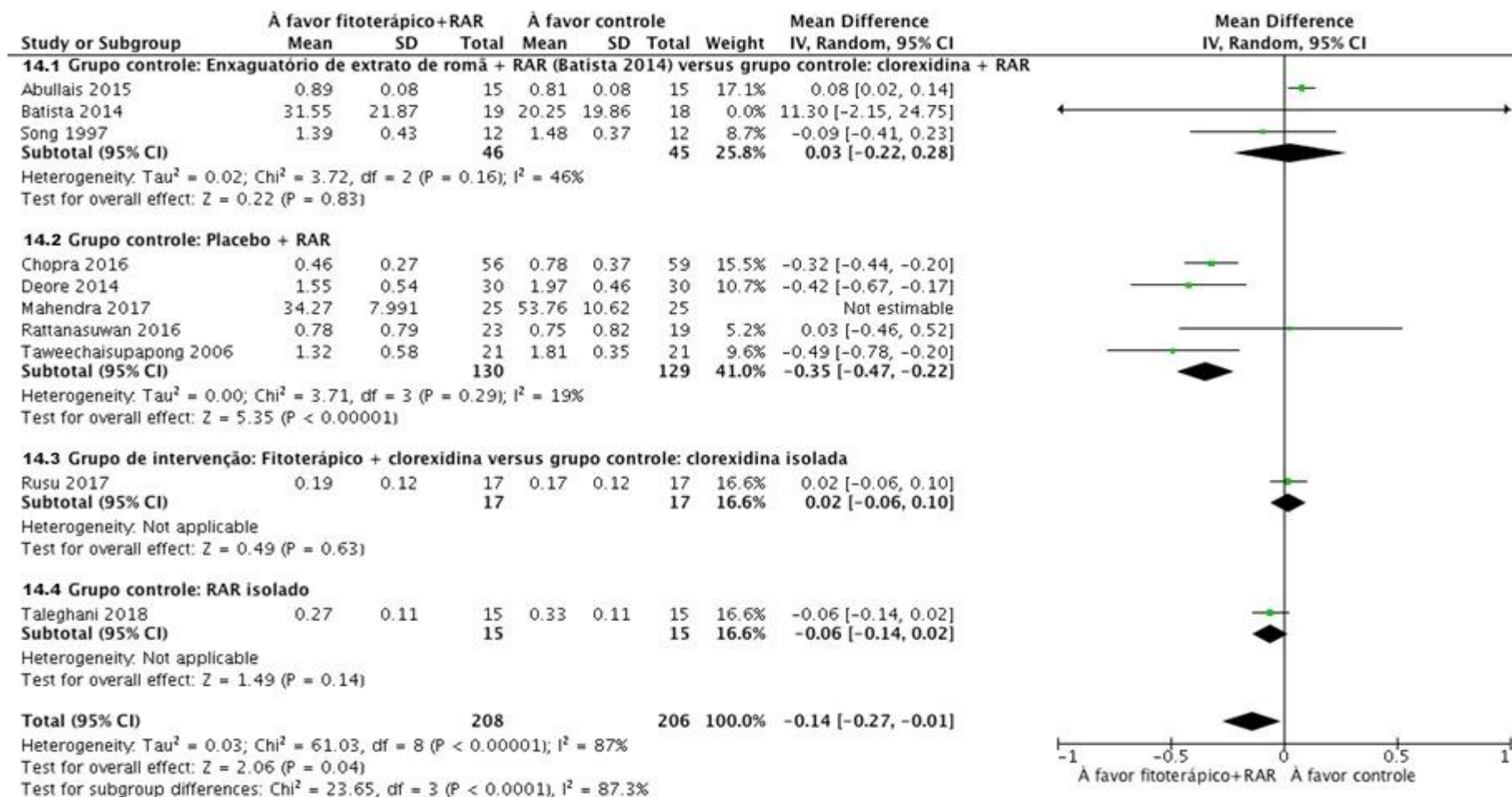
Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Rusu et al., 2017) com um total de 34 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos associados à clorexidina e a clorexidina isolada para a melhora do IG (DM 0,02, 95% IC -0,06 a 0,10, $p = 0,63$; I^2 =não aplicável) (Figura 13, 13.3). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito são gel de clorexidina contendo ingredientes à base de plantas sálvia de Espanha (*Salvia lavandulifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), tomilho (*Thymus vulgaris*) e confrei (*Symphytum officinale*).

Ainda com respeito aos resultados obtidos de uma representação de meta-análise (Taleghani et al., 2018) com um total de 30 pacientes não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o fitoterápico chá verde gel (*Camellia sinensis**) como adjuvante à RAR e tratamento padrão (i.e., RAR isolado) para a melhora do IG (DM -0,06, 95% IC -0,14 a 0,02, $p = 0,14$; I^2 =não aplicável) (Figura 13, 13.4). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 4).

Na meta-análise geral (Figura 13), observa-se uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvante à RAR quando comparados aos grupos controles na melhora do IG (DM -0,14, 95% IC -0,27 a -0,01, $p = 0,04$; $I^2=86\%$, $p < 0,00001$).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

Figura 14 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente ao índice gengival (IG) - enxaguatório de extrato de romã



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de três ECRs (Abullais et al., 2015; Batista et al., 2014; Song et al., 1997) com um total de 91 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos (extrato de romã) como adjuvantes à RAR e a clorexidina associada à RAR na melhora do IG (DM 0,03, 95% IC -0,22 a 0,28, $p = 0,83$; $I^2=46\%$, $p = 0,16$) (Figura 14, 14.1). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 5).

Com respeito ao subgrupo placebo em associação à RAR, foi encontrada diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR na meta-análise com quatro ECRs (Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Rattanasuwan et al., 2016; Taweechaisupapong et al., 2006) com um total de 259 pacientes na melhora do IG (DM -0,35, 95% IC -0,47 a -0,22, $p < 0,00001$; $I^2=19\%$, $p = 0,29$) (Figura 14, 14.2). Vale ressaltar que estes dados refletem a análise de sensibilidade que realizamos excluindo o estudo de Mahendra et al. (2017), pois os pacientes deste estudo apresentaram na avaliação inicial prognóstico ruim para IG confirmado por valores de média razoavelmente altos: 91,03 e 92,15 para os grupos de intervenção e controle, respectivamente. Os achados da análise primária (DM -0,50, 95% IC -1,03 a 0,03, $p = 0,06$; $I^2 = 93\%$, $p < 0,00001$) não corroborou estatisticamente com os achados da análise de sensibilidade (entretanto houve uma tendência). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

- Chopra et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*);
- Deore et al. (2014): Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Embllica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*);
- Rattanasuwan et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*);
- Taweechaisupapong et al. (2006): (*Streblus asper*).

A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 6).

Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Rusu et al., 2017) com um total de 34 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos associados à clorexidina e a

clorexidina isolada na melhora do IG (DM 0,02, 95% IC -0,06 a 0,10, $p = 0,63$; I^2 =não aplicável) (Figura 14, 14.3). Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito são gel de clorexidina contendo ingredientes à base de plantas sálvia de Espanha (*Salvia lavandulifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), tomilho (*Thymus vulgaris*) e confrei (*Symphytum officinale*).

Ainda com respeito aos resultados obtidos de uma representação de meta-análise (Taleghani et al., 2018) com um total de 30 pacientes também não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o fitoterápico chá verde gel (*Camellia sinensis**) como adjuvante à RAR e tratamento padrão (i.e., RAR isolado) na melhora do IG (DM -0,06, 95% IC -0,14 a 0,02, $p = 0,14$; I^2 =não aplicável) (Figura 14, 14.4). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 4).

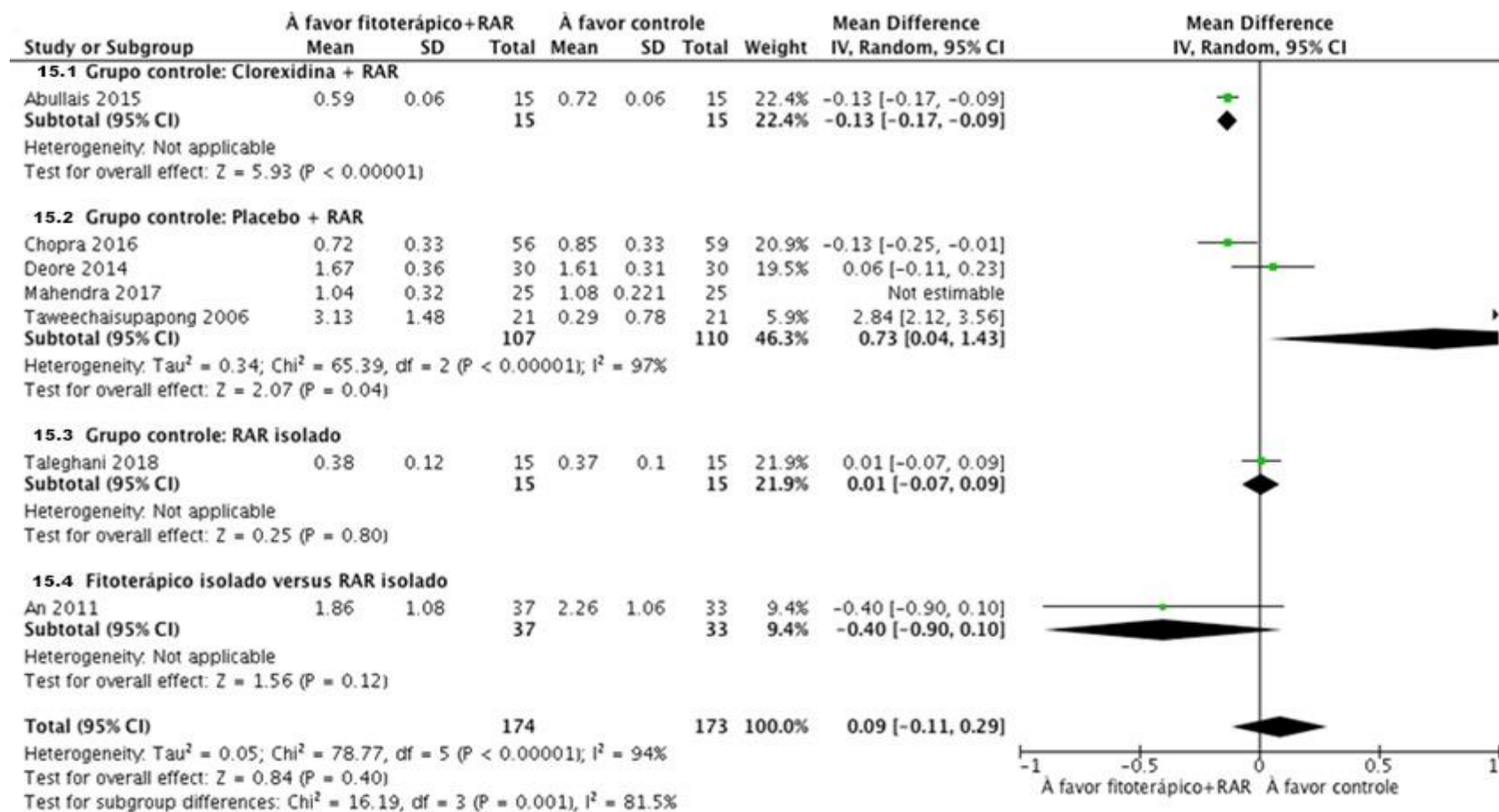
Na meta-análise geral (Figura 14), observa-se que uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos como adjuvantes à RAR na melhora do IG (DM -0,14, 95% IC -0,27 a -0,01, $p = 0,04$; $I^2=87\%$, $p < 0,00001$).

4.6.5 Índice de placa (IP)

Segue meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* diferentes grupos controles referente ao índice de placa (IP) (Figura 15) e à média de porcentagem de índice de placa (Figura 16).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

Figura 15 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente ao índice de placa (IP)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Abullais et al., 2015) com um total de 30 pacientes demonstrou uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos adjuvante à RAR e o tratamento com clorexidina em associação à RAR na melhora do IP (DM -0,13, 95% IC -0,17 a -0,09, $p < 0,00001$; I^2 =não aplicável) (Figura 15, 15.1). O fitoterápico responsável pela magnitude do efeito encontrado são a romã (*Punica granatum*) e a pimenta preta (*Piper nigrum*). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 5).

Com respeito ao subgrupo placebo em associação à RAR, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na meta-análise com três ECRs (Chopra et al., 2016; Deore et al., 2014; Taweechaisupapong et al., 2006) com um total de 217 pacientes à favor do placebo associado à RAR na melhora do IP (DM 0,73, 95% IC 0,04 a 1,43, $p = 0,04$; $I^2=97\%$, $p < 0,00001$) (Figura 15, 15.2). Vale ressaltar que estes dados refletem a análise de sensibilidade que realizamos excluindo o estudo de Mahendra et al. (2017), pois os pacientes deste estudo apresentaram na avaliação inicial prognóstico ruim para IP confirmado por valores de média de 1,99 e 2,00 para os grupos de intervenção e controle, respectivamente. Os achados da análise primária (DM 0,43, 95% IC -0,01 a 0,86, $p = 0,05$; $I^2 = 95\%$, $p < 0,00001$) não corroborou com os achados da análise de sensibilidade. Os fitoterápicos responsáveis pela magnitude do efeito encontrado foram os seguintes:

- Chopra et al. (2016): chá verde (*Camellia sinensis*);
- Deore et al. (2014): Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Embllica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*);
- Taweechaisupapong et al. (2006): (*Streblus asper*).

A certeza das evidências foi rebaixada para muito baixa devido ao risco de viés, inconsistência, imprecisão e aplicabilidade (Tabela 6).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

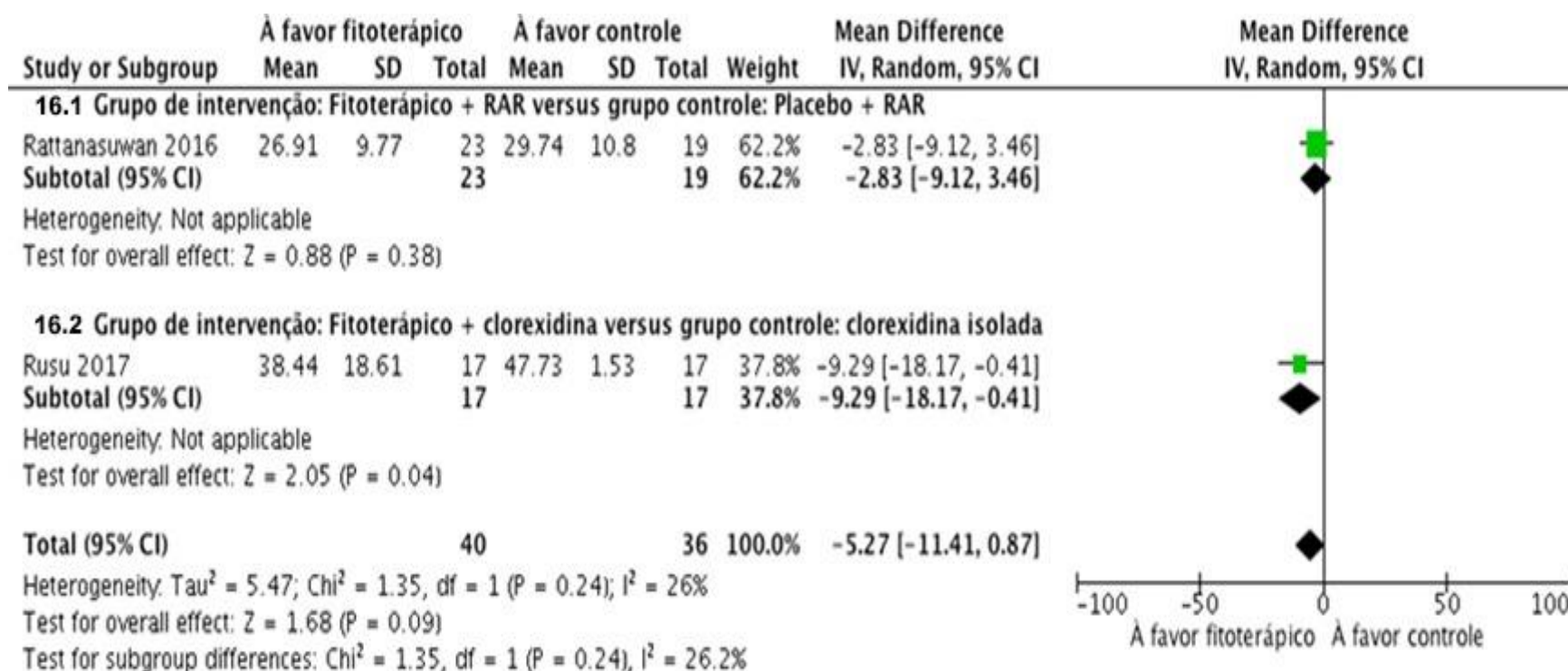
Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Taleghani et al., 2018) com um total de 30 pacientes não demonstraram uma diferença estatisticamente significativa entre fitoterápico chá verde gel (*Camellia sinensis**) como adjuvante à RAR e o tratamento padrão (i.e., RAR isolado) na melhora do IP (DM 0,01, 95% IC -0,07 a 0,09, $p = 0,80$; I^2 =não aplicável) (Figura 15, 15.3). A certeza das evidências foi rebaixada para baixa devido ao risco de viés e aplicabilidade (Tabela 4).

Ainda com respeito aos resultados obtidos de uma representação de meta-análise (An et al., 2011) com um total de 70 pacientes não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre o fitoterápico isolado galhas de (*Quercus infectoria*) e o tratamento padrão (i.e., RAR isolado) na melhora do IP (DM -0,40, 95% IC -0,90 a 0,10, $p = 0,12$; I^2 =não aplicável) (Figura 15, 15.4).

A meta-análise geral (Figura 15), observa-se que não há diferença estatisticamente significativa referente na melhora do IP (DM 0,09, 95% IC -0,11 a 0,29, $p = 0,40$; I^2 =94%, $p < 0,00001$).

*Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

Figura 16 - Meta-análise comparando os fitoterápicos como adjuvante à RAR *versus* grupo controle referente à média de porcentagem de índice de placa (IP)



Fonte: Elaborado pelo autor.

Resultados provenientes de uma representação de meta-análise (Rattanasuwan et al., 2016) com um total de 42 pacientes não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre o fitoterápico chá verde (*Camellia sinensis*) como adjuvante à RAR e o tratamento com placebo em associação à RAR na melhora do IP (DM -2,83, 95% IC -9,12 a 3,46, $p = 0,38$; I^2 =não aplicável) (Figura 16, 16.1).

Com respeito ao subgrupo clorexidina isolada, foi encontrada diferença estatisticamente significativa na representação de meta-análise (Rusu et al., 2017) com um total de 34 pacientes a favor dos fitoterápicos como adjuvante à clorexidina na melhora do IP (DM -9,29, 95% IC -18,17 a -0,41, $p = 0,04$; I^2 =não aplicável) (Figura 16, 16.2). O fitoterápico responsável pela magnitude do efeito encontrado é o gel de clorexidina contendo ingredientes à base de plantas sálvia de Espanha (*Salvia lavandulifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), tomilho (*Thymus vulgaris*) e confrei (*Symphytum officinale*).

Na meta-análise geral (Figura 16), observa-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os fitoterápicos e os grupos controles na melhora do IP (DM -5,27, 95% IC -11,41 a 0,87, $p = 0,09$; I^2 =26%, $p = 0,24$).

4.6.6 Perda óssea alveolar

Nenhum estudo incluído reportou dados referente à perda óssea alveolar.

4.6.7 Perda dentária

Nenhum estudo incluído reportou dados referente à perda dentária.

4.6.8 Eventos adversos

Nenhum estudo incluído reportou dados referente aos eventos adversos.

4.6.9 Qualidade de vida

Nenhum estudo incluído reportou dados referentes à qualidade de vida dos pacientes.

4.6.10 Mau hálito

Apenas um estudo (An et al., 2011) relatou dados referente ao mau hálito (halitose) com pontuação organoleótica do fitoterápico estudado galhas de *Quercus infectoria* de 1,97 e o tratamento padrão (i.e., RAR isolado) de 2,07.

4.7 Certeza das evidências

As tabelas de perfil das evidências GRADE abaixo foram elaboradas a partir dos dados obtidos após a realização das meta-análises e contempla as análises de risco de viés, aplicabilidade, inconsistência, imprecisão, e as estimativas do efeito do tratamento (Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 4 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento padrão (i.e., RAR isolado)

(continua)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
						Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> RAR isolado (95% IC)	
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Risco no grupo RAR isolado		
Tempo de seguimento (meses)								
Profundidade de sondagem (PS)								
166 (5E) 1 a 3	Há limitações importantes ¹	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ²	Não detectado ³	As médias da PS (mm*) oscilaram entre os grupos controles de 3,68 a 6,32 mm	-0,51 (95% CI: -0,78, -0,23) menor distância em mm de PS	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Nível de inserção clínica (NIC) - análise de boca toda								
37 (1Y) 3	Há limitações importantes ¹	Não aplicável ⁴	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁵	Não detectado ³	A média do NIC (mm**) no grupo controle foi de 6,32 mm	-0,99 (95% CI: -1,68, -0,30) menor distância em mm de NIC	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Nível de inserção clínica (NIC) - análise de bolsas de dentes específicos								
31 (1E) 3	Há limitações importantes ¹	Não aplicável ⁴	Há limitações importantes ⁶	Há limitações importantes ⁷	Não detectado ³	A média do NIC (mm**) no grupo controle foi de 7,9 mm	0,16 (95% CI: -0,58, 0,90) menor distância em mm de NIC	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Porcentagem de sangramento à sondagem - variável contínua (SS)								
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tabela 4 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento padrão (i.e., RAR isolado)

(conclusão)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
						Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> RAR isolado (95% IC)	
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Risco no grupo RAR isolado		
Tempo de seguimento (meses)								
Sangramento à sondagem - variável dicotômica (SS)								
124 (1K) 3	Há limitações importantes ¹	Não aplicável ⁴	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁷	Não detectado ³	Taxa de eventos do estudo: 39/60 (65%) 650 por 1.000	RR 0,72 (95% CI: 0,52, 0,99) Efeito absoluto: 182 menos por 1.000 (de 312 menos a 7 menos)	⊕⊕○○ BAIXA
Índice gengival (IG)								
30 (1K) 1,5	Há limitações importantes ¹	Não aplicável ⁴	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁸	Não detectado ³	A média do IG no grupo controle foi de 0,33	-0,06 (95% CI: -0,14, 0,02) menos IG	⊕⊕○○ BAIXA
Índice de placa (IP)								
30 (1S) 1,5	Há limitações importantes ¹	Não aplicável ⁴	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁸	Não detectado ³	A média do IP no grupo controle foi de 0,37	0,01 (95% CI: -0,07, 0,09) menos IP	⊕⊕○○ BAIXA

Legenda: *Distância em milímetros (mm) entre a margem gengival e a porção mais coronal do epitélio juncional.

**Distância em milímetros (mm) entre a junção cimento esmalte ao fundo do sulco ou bolsa, ou seja, ao ponto em que se encontra resistência.

IC: intervalo de confiança; GRADE: the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach; NR: não reportado; RAR: raspagem e alisamento radicular.

•Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

£ Madressilva (*Lonicera caprifolium*•), forsitia (*Forsythia intermedia*•), coptis (*Coptis chinensis*•), escutelária (*Scutellaria barbata*•); Gum pó [Triphala (*Terminalia chebula*, *Terminalia bellerica* e *Embellica officinalis*)], (*Shuddha sphatika*), canela (*Cinnamomum zeylanicum*), cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*), falsa pimenta preta (*Embelia ribes*), nim (*Azadirachta indica*) e abricó (*Mimusops elengi*); Extrato gel de semente de linhaça (*Linum usitatissimum*•); Mangostão gel (*Garcinia mangostana*); Chá verde gel (*Camellia sinensis*•).

¥ Extrato gel de semente de linhaça (*Linum usitatissimum*•)

€ Mangostão gel (*Garcinia mangostana*)

⌘ Mangostão gel (*Garcinia mangostana*)

⌘ Chá verde gel (*Camellia sinensis*•)

\$ Chá verde gel (*Camellia sinensis*•)

¹A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a comprometimento no risco de viés.

²A certeza das evidências foi rebaixada por 1 para aplicabilidade no estudo de Taleghani et al. (2018) que apresenta 31,8% de peso na meta-análise. O estudo excluiu pacientes gravidez, lactantes, tratamento periodontal nos últimos seis meses, tabagismo e consumo de álcool, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides nos últimos seis meses, consumo de mais de um copo por semana de chá verde e aparelho ortodôntico fixo. Além disso, o estudo de Rassameemasmaung et al. (2008) excluiu também pacientes grávidas, lactante, fumante, uso antibiótico nos últimos meses e tratamento para periodontite, enquanto que Pappu et al. (2018) excluiu pacientes com doença sistêmica, alergia, bruxismo e ranger de dentes, histórico de antibioticoterapia / anti-inflamatória nos últimos seis meses, e consumo de dieta rica em ácidos graxos, além de grávidas e tabagismo e álcool.

³Viés de publicação difícil de avaliar devido ao pequeno número de estudos.

⁴Trata-se de uma representação de meta-análise.

⁵A certeza das evidências foi rebaixada por 1 para aplicabilidade no estudo de Pappu et al. (2018). O estudo excluiu pacientes com doença sistêmica, alergia, consumo de tabaco ou álcool, bruxismo e ranger de dentes, histórico de antibioticoterapia / anti-inflamatória nos últimos seis meses, e consumo de dieta rica em ácidos graxos.

⁶A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a imprecisão (intervalo de confiança incluindo ambos benefícios e malefícios).

⁷A certeza das evidências foi rebaixada por 1 para aplicabilidade no estudo de Rassameemasmaung et al. (2008). O estudo excluiu pacientes grávidas, lactantes, fumantes, uso antibiótico nos últimos três meses e tratamento para periodontite.

⁸A certeza das evidências foi rebaixada por 1 para aplicabilidade no estudo de Taleghani et al. (2018). O estudo excluiu pacientes gravidez, lactantes, tratamento periodontal nos últimos seis meses, tabagismo e consumo de álcool, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides nos últimos seis meses, consumo de mais de um copo por semana de chá verde e aparelho ortodôntico fixo.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 5 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento com clorexidina em associação à RAR

(continua)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
						Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> grupo clorexidina + RAR (95% IC)	
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Risco no grupo clorexidina + RAR		
Tempo de seguimento (meses)								
Profundidade de sondagem (PS)								
50 (2E) 1,5 a 3	Há limitações importantes ¹	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ²	Não detectado ³	As médias da PS (mm*) oscilaram entre os grupos controles de 3,2 a 4,5 mm	-0,03 (95% CI: -0,16, 0,10) menor distância em mm de PS	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Nível de inserção clínica (NIC)								
72 (2¥) NR a 1	Há limitações importantes ¹	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁴	Há limitações importantes ⁵	Não detectado ³	As médias do NIC (mm**) oscilaram entre os grupos controles de 4,9 a 5,51 mm	-0,12 (95% CI: -0,78, 0,54) menor distância em mm do NIC	⊕⊕⊕⊕ MUITO BAIXA
Porcentagem de sangramento à sondagem - variável contínua (SS)								
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Sangramento à sondagem - variável dicotômica (SS)								
NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Tabela 5 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento com clorexidina em associação à RAR

(conclusão)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
						Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> grupo clorexidina + RAR (95% IC)	
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Risco no grupo clorexidina + RAR		
Tempo de seguimento (meses)								
Índice gengival (IG)								
91 (3€) 0,5 a 3	Há limitações importantes ¹	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁶	Não detectado ³	Extrato de camomila: as médias do IG oscilaram entre os grupos controles de 0,81 a 20,25 Extrato de romã: as médias do IG oscilaram entre os grupos controles de 0,81 a 20,25	Extrato de camomila: 0,07 (95% CI: 0,02, 0,13) menos IG Extrato de romã: 0,03 (95% CI: -0,22, 0,28) menos IG	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Índice de placa (IP)								
30 (1K) 3	Há limitações importantes ¹	Não aplicável ⁷	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ²	Não detectado ³	A média do IP no grupo controle foi de 0,72	-0,13 (95% CI: -0,17, -0,09) menos IG	⊕⊕⊕⊕ BAIXA

Legenda: *Distância em milímetros (mm) entre a margem gengival e a porção mais coronal do epitélio juncional.
**Distância em milímetros (mm) entre a junção cimento esmalte ao fundo do sulco ou bolsa, ou seja, ao ponto em que se encontra resistência.
•Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

IC: intervalo de confiança; GRADE: the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach; NR: não reportado; RAR: raspagem e alisamento radicular.

£ Romã (*Punica granatum*) e pimenta preta (*Piper nigrum*); DentolTM (*Satureja khuzestanica*) contendo 0,02% de óleo de carvacrol.

¥ Madressilva (*Lonicera caprifolium*•), forsythia (*Forsythia intermedia*•), coptis (*Coptis chinensis*•), escutelária (*Scutellaria barbata*•); Liu Wei Di Huang, goji (*Lycium chinense*•) e Gu Sui Bu (*Drynaria fortunei*•).

€ Romã (*Punica granatum*) e pimenta preta (*Piper nigrum*); enxaguatório bucal com extrato de camomila (*Matricaria recutita*) e enxaguatório bucal com extrato de romã (*Punica granatum*); Liu Wei Di Huang, goji (*Lycium chinense*•) e Gu Sui Bu (*Drynaria fortunei*•).

⌕ Romã (*Punica granatum*) e pimenta preta (*Piper nigrum*).

¹A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a comprometimento no risco de viés.

²A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade no estudo de Abullais et al. (2015), que apresenta 92,9% de peso na meta-análise. O estudo excluiu pacientes grávidas e lactantes, fumantes, diabéticos, e com doença renal e hepática.

³Viés de publicação difícil de avaliar devido ao pequeno número de estudos.

⁴A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a imprecisão (intervalo de confiança incluindo ambos benefícios e malefícios)

⁵A certeza das evidências foi rebaixada por 1 para aplicabilidade devido aos estudos incluídos não reportarem os critérios de exclusão.

⁶A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade nos estudos incluídos. O estudo de Abullais et al. (2015) excluiu pacientes grávidas e lactantes, fumantes, diabéticos, e com doença renal e hepática. Além disso, o estudo de Batista et al. (2014) excluiu também pacientes diabéticos, grávidas e lactantes, além de imunocomprometidos.

⁷Trata-se de uma representação de meta-análise.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 6 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento com placebo em associação à RAR

(continua)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
						Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> grupo placebo + RAR (95% IC)	
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Risco no grupo placebo + RAR		
Tempo de seguimento (meses)								
Profundidade de sondagem (PS)								
276 (6 7) 3 a 6,5	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ¹	Há limitações importantes ²	Não detectado ³	As médias da PS (mm*) oscilaram entre os grupos controles de 2,3 a 4,93 mm	-0,11 (95% CI: -0,32, 0,10) menor distância em mm de PS	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Nível de inserção clínica (NIC)								
222 (4 5) 3 a 6,5	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ¹	Há limitações importantes ⁴	Não detectado ³	As médias do NIC (mm**) oscilaram entre os grupos controles de 1,18 a 3,69 mm	-0,15 (95% CI: -0,37, 0,08) menor distância em mm do NIC	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Porcentagem de sangramento à sondagem - variável contínua (SS)								
88 (2*** 3) 6 a 6,5	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ¹	Há limitações importantes ⁵	Não detectado ³	As médias do SS (%) oscilaram entre os grupos controles de 13 a 16,64	-1,67 (95% CI: - 4,82, 1,48) menor sangramento em %	⊕⊕⊕⊕ BAIXA

Tabela 6 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento com placebo em associação à RAR

(continuação)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
						Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> grupo placebo + RAR (95% IC)	
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Risco no grupo placebo + RAR		
Tempo de seguimento (meses)								
Sangramento à sondagem - variável dicotômica (SS)								
86 (1†) 6	Há limitações importantes ⁷	Não aplicável ⁶	Há limitações importantes ¹	Há limitações importantes ⁸	Não detectado ³	Taxa de eventos do estudo: 29/38 (76,3 %) 763 por 1.000	RR 0,90 (95% CI: - 0,69, 1,17) Efeito absoluto: 76 menos por 1.000 (de 236 menos a 130 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
Índice gengival (IG)								
259 (4****A) 3 a 6,5	Há limitações importantes ⁷	Não há limitações importantes	Não há limitações importantes	Há limitações importantes ⁹	Não detectado ³	Extrato de camomila: as médias do IG oscilaram entre os grupos controles de 0,75 a 1,97 Extrato de romã: as médias do IG oscilaram entre os grupos controles de 0,75 a 1,97	Extrato de camomila: -0,35 (95% CI: -0,47, -0,22) menos IG Extrato de romã: -0,35 (95% CI: -0,47, -0,22) menos IG	⊕⊕○○ BAIXA

Tabela 6 - Perfil das evidências GRADE: tratamento com fitoterápico como adjuvante à RAR *versus* tratamento com placebo em associação à RAR

(conclusão)

Qualidade da avaliação						Resumo dos achados		Certeza das evidências
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Imprecisão	Aplicabilidade	Viés de publicação	Taxa de eventos dos estudos	Diferença de média do grupo fitoterápico + RAR <i>versus</i> grupo placebo + RAR (95% IC)	
Tempo de seguimento (meses)						Risco no grupo clorexidina + RAR		
Índice de placa (IP)								
217 (3***e) 3	Há limitações importantes ⁷	Há limitações importantes ¹⁰	Há limitações importantes ¹	Há limitações importantes ¹¹	Não detectado ³	As médias do IP oscilaram entre os grupos controles de 0,29 a 1,61	0,73 (95% CI: 0,04, 1,43) menos IP	⊕○○○ MUITO BAIXA

Legenda: *Distância em milímetros (mm) entre a margem gengival e a porção mais coronal do epitélio juncional.

**Distância em milímetros (mm) entre a junção cimento esmalte ao fundo do sulco ou bolsa, ou seja, ao ponto em que se encontra resistência.

***O estudo de Chopra et al. (2016) não foi estimado devido à análise de sensibilidade realizada.

****O estudo de Mahendra et al. (2017) não foi estimado devido à análise de sensibilidade realizada.

IC: intervalo de confiança; GRADE: the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach; NR: não reportado; RAR: raspagem e alisamento radicular; RR: risco relativo.

• Conforme verificado pela internet, já que o estudo incluído não reportou o nome científico.

‡ Romã (*Punica granatum*) e pimenta preta (*Piper nigrum*); dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Embllica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*); mangostão gel (*Garcinia mangostana*); chá verde (*Camellia sinensis*); extrato de semente de uva (*Vitis vinifera*•); (*Streblus asper*).

‡ Capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*), tomilho (*Thymus zygis*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis*); dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Embllica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*); chá verde (*Camellia sinensis*); extrato etanólico 20% de casca de carvalho (*Quercus brantii*) e extrato etanólico 1% de coentro (*Coriandrum sativus*).

‡ Capim-limão (*Cymbopogon flexuosus*), tomilho (*Thymus zygis*) e alecrim (*Rosmarinus officinalis*); chá verde (*Camellia sinensis*).

‡ Extrato de semente de uva (*Vitis vinifera*•).

⌘ Chá verde (*Camellia sinensis*); dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Embllica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*); chá verde (*Camellia sinensis*); (*Streblus asper*).

⌘ Chá verde (*Camellia sinensis*); dieta de suplementação com Septilin contendo: pó de: mirra das Índias (*Balsamodendron mukul*), cálcio de concha (*Shankha bhasma*), gulancha tinospora (*Tinospora cordifolia*), garança indiana (*Rubia cordifolia*), groselheira-espim (*Embllica officinalis*), rábano picante (*Moringa pterygosperma*) e alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*); (*Streblus asper*).

¹A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a imprecisão (intervalo de confiança incluindo ambos benefícios e malefícios).

²A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade no estudo de Azad et al. (2016), que apresenta 46,2% de peso na meta-análise. O estudo excluiu pacientes grávidas e lactantes. Além disso, os estudos de Deore et al. (2014), Rattanasuwan et al. (2016), Rayyan et al. (2018) e Taweechaisupapong et al. (2006) excluíram também grávidas, além de fumantes (Deore et al., 2014; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018) e lactantes (Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Taweechaisupapong et al., 2006), hipertensão (Rayyan et al., 2018), desordens de coagulação (Rayyan et al., 2018), doenças reumáticas do coração (Taweechaisupapong et al., 2006), implantes protéticos (Taweechaisupapong et al., 2006), e pacientes em tratamento ortodônticos (Taweechaisupapong et al., 2006).

³Viés de publicação difícil de avaliar devido ao pequeno número de estudos.

⁴A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade no estudo de Azad et al. (2016), que apresenta 31,3% de peso na meta-análise. O estudo excluiu pacientes grávidas e lactantes. Além disso, os estudos de Deore et al. (2014), Rattanasuwan et al. (2016) e Yaghini et al. (2014) excluíram também grávidas, além de fumantes (Deore et al., 2014; Rattanasuwan et al., 2016; Rayyan et al., 2018; Yaghini et al., 2014), lactantes (Rattanasuwan et al., 2016), doenças sistêmicas (Yaghini et al., 2014), pacientes em tratamento ortodônticos (Yaghini et al., 2014), cáries severas (Yaghini et al., 2014), e restaurações extensas (Yaghini et al., 2014).

⁵A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade no estudo de Azad et al. (2016), que apresenta 31,3% de peso na meta-análise. O estudo excluiu pacientes grávidas e lactantes. Além disso, o estudo de Rattanasuwan et al. (2016) excluiu também grávidas, além de fumantes, e lactantes.

⁶Trata-se de uma representação de meta-análise.

⁷A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a comprometimento no risco de viés.

⁸A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade no estudo de Rayyan et al. (2018). O estudo excluiu pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipertensão ou distúrbios hemorrágicos, tratamentos com antibióticos sistêmicos ou tópicos nos últimos três meses, fumantes e uso de qualquer medicamento que possa interagir com o fitoterápico.

⁹A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade nos estudos incluídos na meta-análise. O estudo de Chopra et al. (2016) excluíram pacientes apresentando profundidade à sondagem > 5 mm, doenças sistêmicas, uso de medicações concomitantes, grávidas ou lactantes, tabagismo, consumo de álcool, mastigação ou uso de qualquer outra forma de tabaco, tratamento periodontal nos seis meses, aparelho ortodôntico ou prótese dentária e consumo chá verde. Além disso, o estudo de Deore et al. (2014) e Rattanasuwan et al. (2016) também excluíram pacientes fumantes, doenças sistêmicas (Deore et al., 2014), alergias (Deore et al., 2014), gravidez (Deore et al., 2014; Rattanasuwan et al., 2016), lactantes (Rattanasuwan et al., 2016), histórico de consumo de drogas (Deore et al., 2014), tratamento periodontal nos últimos meses (Deore et al., 2014) e, uso antibiótico nos últimos seis meses e periodontite nos últimos seis meses (Rattanasuwan et al., 2016).

¹⁰A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a inconsistência encontrada nos estudos incluídos ($I^2=97\%$).

¹¹A certeza das evidências foi rebaixada por 1 devido a restrita aplicabilidade nos estudos incluídos na meta-análise. O estudo de Chopra et al. (2016) excluíram pacientes apresentando profundidade à sondagem > 5 mm, doenças sistêmicas, uso de medicações concomitantes, grávidas ou lactantes, tabagismo, consumo de álcool, mastigação ou uso de qualquer outra forma de tabaco, tratamento periodontal nos seis meses, aparelho ortodôntico ou

prótese dentária e consumo chá verde. Além disso, o estudo de Deore et al. (2014) também excluíram pacientes fumantes, doenças sistêmicas (Deore et al., 2014), alergias (Deore et al., 2014; Taweechaisupapong et al., 2006), gravidez (Deore et al., 2014; Taweechaisupapong et al., 2006), lactantes (Taweechaisupapong et al., 2006), histórico de consumo de drogas (Deore et al., 2014), cardiopatia reumática (Taweechaisupapong et al., 2006), prótese de implante (Taweechaisupapong et al., 2006), aparelho ortodôntico fixo (Taweechaisupapong et al., 2006), dispositivo removível (Taweechaisupapong et al., 2006), tumores de tecidos moles ou duros da cavidade oral (Taweechaisupapong et al., 2006), tratamento periodontal nos últimos meses (Deore et al., 2014) e, antibioticoterapia nos últimos meses (Taweechaisupapong et al., 2006).

Fonte: Elaborado pelo autor.

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais achados

Os resultados desta revisão demonstraram que o uso dos fitoterápicos como terapia adjuvante à raspagem e alisamento radicular (RAR) é significativamente superior à RAR em relação à redução da média da profundidade de sondagem (PS). Dentre os estudos analisados, cinco compararam estas modalidades terapêuticas, sendo que três destes estudos demonstraram diferenças significantes no parâmetro PS. Muito embora não haja um padrão-ouro na literatura para a escolha do desfecho primário para avaliar a eficácia dos tratamentos para a periodontite (Lang, Bartold, 2018), a PS é frequentemente utilizada como principal desfecho nos ensaios clínicos devido à sua relação com a inflamação e presença de bolsas periodontais.

Além disso, foi encontrada diferença estatisticamente significativa à favor do uso dos fitoterápicos como adjuvante à RAR na redução do sangramento à sondagem também em comparação com o tratamento padrão (RAR isolado), especificamente utilizando o mangostão que é um fruto rico em xantonas que possui ação antibacteriana (Chanarat et al., 1997) além dos benefícios de nosso grupo de intervenção na melhora do índice gengival quando comparado ao placebo em associação à RAR, e na melhora do índice de placa quando comparado a clorexidina associada à RAR.

Dessa forma, observa-se uma tendência ao uso dos fitoterápicos adjuntos à RAR e seus benefícios aos pacientes com periodontite. Entretanto, a variabilidade clínica referente aos diferentes tipos de fitoterápicos utilizados e dos diferentes graus de periodontites não reportada pelos estudos incluídos, bem como, o alto risco de viés apresentado nos ensaios clínicos tornam a classificação das evidências de baixa à muito baixa.

Devido ao efeito redutor do acúmulo de biofilme do digluconato de clorexidina sobre a película adquirida do esmalte, o uso associado da clorexidina à RAR foi utilizado como controle positivo em dois estudos (Abullais et al., 2015; Rattanasuwan et al., 2016) analisados. Inclusive os fitoterápicos adjuntos à RAR

apresentaram-se “não inferior” à clorexidina associada à RAR na redução da média de profundidade de sondagem, aumento do nível de inserção clínica, e melhora do índice gengival, sugerindo uma possível alternativa ao tratamento padrão com clorexidina.

Embora nosso objetivo foi verificar a efetividade dos fitoterápicos adjuntos à RAR quando comparado com quaisquer grupos controle no tratamento não cirúrgico da periodontite, de acordo com os achados dessa revisão, a eficácia do tratamento padrão é um pouco questionável, pois embora o RAR isolado apresentou-se mais eficaz no aumento do NIC quando comparado ao fitoterápico adjunto à RAR, podemos talvez atribuir esse resultado devido à falta da efetividade do fitoterápico específico que foi utilizado para a determinada avaliação - o extrato de gel de linhaça. Vale ressaltar que como não foi possível realizar análises de subgrupos de acordo com os diferentes fitoterápicos, pois nós não objetivamos responder “Qual(is) fitoterápico(s) é(são) mais eficaz(es) e seguro(s) para o tratamento não cirúrgico da periodontite?” - mesmo porque essa pergunta é realizada após a confirmação da efetividade da intervenção sobre o tratamento padrão, nós estamos apenas sugerindo a diferença estatística que foi observada entre ambos os grupos mencionados.

Quanto ao desfecho nível inserção clínica (NIC), não foram observados benefícios adicionais no uso de fitoterápicos como adjuvante à RAR em relação às demais modalidades terapêuticas. O NIC é um parâmetro periodontal importante devido à sua relação com a manutenção do dente em função a longo prazo. Terapias que promovam maior ganho de inserção, como o uso adjunto de antibióticos (Andere et al., 2017; Borges et al., 2017) e imunomoduladores (Castro dos Santos et al., 2019; El-Sharkawy et al., 2010), representam maiores benefícios no tratamento da periodontite, pois seu objetivo final é a manutenção do elemento dental.

Em relação ao sangramento à sondagem, o uso dos fitoterápicos adjuvantes à RAR mostrou-se possivelmente semelhante ao placebo associado à RAR, entretanto nós não podemos descartar a possibilidade de viés nesse resultado devido à falta de poder estatístico, ou seja, erro tipo II, e nem ao tipo de fitoterápico que foi utilizado. Outrossim, este mesmo desfecho foi também avaliado em um estudo que comparou o uso de fitoterápico associado à clorexidina *versus*

clorexidina isolada sem intervenções mecânicas, e não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos estudados.

5.2 Pontos fortes e limitações do estudo

Esta revisão possui inúmeras qualidades, incluindo extensa e sensível busca na literatura sobre o assunto, sem restrições quanto ao idioma, ano ou status de publicação. Além disso, a extração de dados e a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, bem como, a certeza das evidências foram realizadas de forma independente, usando a abordagem GRADE para cada desfecho. Outrossim, baseado no protocolo registrado desta revisão (PROSPERO - CRD42019128926), foram realizadas análises de subgrupo estabelecidas a priori utilizando critérios de avaliação publicados (Sun et al., 2014).

Essa revisão apresenta algumas limitações. Primeiramente, não foi possível agregar todos os estudos elegíveis em todas as meta-análises porque, dos 32 estudos incluídos, 27 reportaram dados sobre profundidade de sondagem, 22 sobre nível de inserção clínica, 20 sobre sangramento à sondagem, 20 sobre índice gengival, e 26 sobre índice de placa. Além disso, nenhum estudo incluído reportou sobre perda dentária e perda óssea, bem como, efeitos adversos, e qualidade de vida, não havendo dessa forma, informações disponíveis sobre o perfil de segurança dos fitoterápicos.

Além disso, os estudos incluídos foram muito heterogêneos em termos de características dos fitoterápicos [e.g., camomila (*Matricaria recutita*), chá verde (*Camellia sinensis*), mangostão (*Garcinia mangostana*)] e características do grupo controle (e.g. ensaios diferiram quanto aos grupos controles envolvendo desde o tratamento padrão até placebo isolado, e clorexidina em associação à RAR).

Em uma tentativa de superar essa limitação foram realizadas análises de subgrupo estabelecidas a priori, para explorar o efeito quanto às diferentes características populacionais e de grupo controle, bem como análise de sensibilidade (valores dos desfechos na avaliação inicial) em cada um dos

desfechos clínicos. Os resultados não diferiram substancialmente em 2 das 5 análises de sensibilidade.

Outrossim, não houve estudos suficientes para realizar as análises de sensibilidade à respeito do ensaios clínicos randomizados *versus* quase-randomizados, bem como, diferentes posologias.

5.3 Relação com trabalhos anteriores

Somente duas revisões sistemáticas (Freires et al., 2018; Moro et al., 2018) relevantes aos objetivos de nosso estudo foram publicadas até o momento, uma envolvendo 15 estudos em ratos e a outra sete ensaios clínicos com um total de 382 pacientes (164 pacientes com periodontite), respectivamente.

Comparados à esta revisão, as revisões prévias consideraram um menor número de desfechos a serem avaliados, bem como, de número de estudos incluídos. A revisão de Freires et al. (2018), apresentou como desfecho primário redução da perda óssea avaliada por meio de radiografia, fotografia e outros métodos em modelos animais. Restringiu o idioma dos artigos para somente os escritos em inglês, espanhol ou português. Já a revisão sistemática de Moro et al. (2018), como a nossa, considerou como desfechos primários profundidade de sondagem e nível de inserção clínica, e desfechos secundários como sangramento à sondagem, índice gengival, índice de placa, e ocorrência de efeitos adversos.

Quanto os critérios de exclusão a revisão sistemática de Freires et al. (2018), não apresentou nenhuma informação relacionada. Por outro lado, os ensaios clínicos que incluíram pacientes com doença sistêmica (por exemplo, diabetes), estudos que usaram fitoterapia sistêmica, suplementação diária com fitoterápicos ou outros produtos naturais, que não são extraídos de plantas (por exemplo, própolis) foram excluídos da revisão sistemática de Moro et al. (2018).

No que se refere aos resultados obtidos, as revisões sugerem uma tendência à favor dos fitoterápicos. O gel combinado do extrato de *Myracrodruon urundeuva* e óleo essencial de *Lippia sidoides*, bem como os extratos de *Ginkgo biloba* e própolis, mostraram forte eficácia na modulação da perda óssea na

periodontite induzida em ratos e sugere que pesquisas translacionais adicionais devem preencher a lacuna entre os resultados do estudo em ratos e a eficácia clínica e a toxicidade a longo prazo dessas formulações em humanos (Freires et al., 2018).

Todavia, Moro et al. (2018) encontrou uma redução estatisticamente significativa nos resultados provenientes de seis ensaios clínicos, com um total de 206 pacientes à favor dos fitoterápicos associados à RAR quando comparado ao tratamento padrão, ou seja, RAR isolado e tratamento com placebo em associação à RAR na profundidade de sondagem (DM 0,65, 95% IC 0,47 a 0,83, $p < 0,00001$; $I^2=41\%$, $p = 0,13$). Além disso, a revisão sistemática de Moro et al. (2018) observaram uma redução estatisticamente significativa em resultados provenientes de cinco ECRs, com um total de 176 pacientes que demonstraram que há uma diferença estatisticamente significativa à favor dos fitoterápicos associados à RAR no ganho de nível de inserção clínica quando comparado ao tratamento padrão, ou seja, RAR isolado e tratamento com placebo em associação à RAR (DM 0,79, 95% IC 0,19 a 1,38, $p = 0,01$; $I^2=92\%$, $p < 0,00001$). Entretanto, os autores, concluem que os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao pequeno tamanho amostral, alto risco de viés, e heterogeneidade dos estudos incluídos.

5.4 Implicação para a prática clínica e pesquisa científica

Embora encontramos melhora em certos desfechos clínicos com o uso dos fitoterápicos adjuvantes à RAR nos pacientes com periodontite, existe uma enorme gama de magnitudes de efeitos encontradas nessa revisão. Isso justifica a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados com tamanho amostral adequado para descartarmos quaisquer vieses residuais referentes ao erro tipo II e confirmar os achados estatisticamente significantes. Além disso, reportar os graus de periodontite facilitará o desenvolvimento de recomendações específicas para os diferentes cenários de pacientes existentes, considerando essa gama de tratamentos disponíveis aos dentistas. Além disso, avaliar o perfil de segurança dos

fitoterápicos e da clorexidina, ambos como adjuvantes à RAR, e seus efeitos a longo prazo, bem como, melhorar a validade interna desses estudos, faz-se fundamental.

6 CONCLUSÃO

Ao conduzir esta revisão, tentamos responder várias questões clínicas. Dessa forma, a seguir apresentaremos a conclusão de acordo com cada objetivo e grupos de intervenção e comparações propostas:

1. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados ao tratamento padrão, ou seja, à RAR isolado no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Há baixa certeza nas evidências de que os fitoterápicos adjuvantes à RAR podem melhorar ligeiramente a profundidade de sondagem (PS) e o sangramento à sondagem (SS) quando comparado ao tratamento padrão, ou seja, à RAR isolado.

Há baixa certeza nas evidências de que o tratamento padrão, ou seja, à RAR isolado pode melhorar ligeiramente o nível de inserção clínica (NIC) - análise de boca toda quando comparado aos fitoterápicos adjuvantes à RAR.

Há baixa certeza nas evidências os fitoterápicos adjuvantes à RAR levam a pouca ou nenhuma diferença no índice gengival (IG) e no índice de placa (IP) quando comparado ao tratamento padrão, ou seja, à RAR isolado.

Há muito baixa certeza nas evidências sugerindo que os fitoterápicos adjuvantes à RAR levam a pouca ou nenhuma diferença no nível de inserção clínica (NIC) - análise de bolsas de dentes específicos quando comparado ao tratamento padrão, ou seja, à RAR isolado.

2. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados à RAR em combinação com tratamento antisséptico clorexidina no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Há baixa certeza nas evidências de que os fitoterápicos adjuvantes à RAR podem melhorar ligeiramente o índice de placa (IP) quando comparado ao tratamento com clorexidina em associação à RAR.

Há baixa certeza nas evidências sugerindo que tratamento com clorexidina em associação à RAR pode melhorar ligeiramente o índice gengival (IG) -

enxaguatório de extrato de camomila quando comparado aos fitoterápicos adjuvantes à RAR.

Há baixa certeza nas evidências sugerindo que os fitoterápicos adjuvantes à RAR levam a pouca ou nenhuma diferença na profundidade de sondagem (PS) e índice gengival (IG) - enxaguatório de extrato de romã quando comparado ao tratamento com clorexidina em associação à RAR.

Há muito baixa certeza nas evidências sugerindo que os fitoterápicos adjuvantes à RAR levam a pouca ou nenhuma diferença no nível de inserção clínica (NIC) quando comparado ao tratamento com clorexidina em associação à RAR.

Não foram encontradas evidências que comparassem os fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* o tratamento com clorexidina em associação à RAR para o sangramento à sondagem - variável contínua (SS) e sangramento à sondagem - variável dicotômica (SS).

3. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados aos antibióticos sistêmicos em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Não foram encontradas evidências que comparassem os fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* antibióticos sistêmicos em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite.

4. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados a modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Não foram encontradas evidências que comparassem os fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* modulação da resposta do hospedeiro com ou sem medicamentos ativo no tratamento não cirúrgico da periodontite.

5. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados ao enxaguatório

antimicrobiano em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Não foram encontradas evidências que comparassem os fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* enxaguatório antimicrobiano em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite.

6. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados ao placebo isolado no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Não foram encontradas evidências que comparassem os fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* placebo isolado no tratamento não cirúrgico da periodontite.

7. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados à placebo associado à RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Há baixa certeza nas evidências de que os fitoterápicos adjuvantes à RAR podem melhorar ligeiramente o índice gengival (IG) quando comparado ao tratamento com placebo em associação à RAR.

Há baixa certeza nas evidências sugerindo que os fitoterápicos adjuvantes à RAR levam a pouca ou nenhuma diferença na profundidade de sondagem (PS), no nível de inserção clínica (NIC) e no sangramento à sondagem - variável contínua (SS) quando comparado ao tratamento com placebo em associação à RAR.

Há muito baixa certeza nas evidências sugerindo que os fitoterápicos adjuvantes à RAR levam a pouca ou nenhuma diferença no sangramento à sondagem - variável dicotômica (SS) quando comparado ao tratamento com placebo em associação à RAR.

Há muito baixa certeza nas evidências sugerindo que os placebos em associação à RAR podem melhorar ligeiramente o índice de placa (IP) quando comparado ao tratamento com os fitoterápicos adjuvantes à RAR.

8. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados a nenhuma intervenção em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Não foram encontradas evidências que comparassem fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* nenhuma intervenção em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite.

9. Os fitoterápicos administrados como adjuvantes à raspagem e alisamento radicular (RAR) são mais efetivos quando comparados com outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Não foram encontradas evidências que comparassem fitoterápicos administrados como adjuvantes à RAR *versus* outro tipo de terapia complementar e alternativa (e.g., acupuntura, homeopatia) em combinação ou não ao RAR no tratamento não cirúrgico da periodontite.

10. Os fitoterápicos administrados como adjuvante à clorexidina são mais efetivos quando comparados com a clorexidina isolada no tratamento não cirúrgico da periodontite?

Os fitoterápicos administrados como adjuvante à clorexidina podem melhorar ligeiramente o índice de placa (IP) quando comparado ao tratamento com clorexidina isolada.

Os fitoterápicos administrados como adjuvante à clorexidina levam a pouca ou nenhuma diferença na profundidade de sondagem (PS), no nível de inserção clínica (NIC), no sangramento à sondagem (SS) e índice gengival (IG) quando comparado ao tratamento com clorexidina isolada.

Não houve evidências relatadas sobre perda dentária e perda óssea, bem como, efeitos adversos, e qualidade de vida, dessa forma, o perfil de segurança dos fitoterápicos não podem ser traçados.

REFERÊNCIAS*

Abullais SS, Dani N, Hamiduddin, Priyanka N, Kudyar N, Gore A. Efficacy of irrigation with different antimicrobial agents on periodontal health in patients treated for chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Ayu*.2015 Oct-Dec;36(4):380-6. PubMed PMID: 27833365; PubMed Central PMCID: PMC5041385.

Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I, Santos P, Bordalo C. Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev Port Clin Geral*. 2006;22:379-90.

Alves CC. Tratamento periodontal - sua racionalização. *Dent clin*. 2011; 12-4.

An Yb, He L, Meng Hx, Liu Tt, Yan Fh. [Effect of oral rinse with Turkish gall on the clinical periodontal parameters and halitosis]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011 Feb 18;43(1):22-5. Chinese. PubMed PMID: 21321613.

Andere NMRB, Castro Dos Santos NC, Araujo CF, Mathias IF, Taiete T, Casarin RCV, et al. Clarithromycin as an adjunct to one-stage full-mouth ultrasonic periodontal debridement in generalized aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2017 Dec;88(12):1244-52.

Arruda APN, Zhangb Y, Gomaa H, Bergamaschi CC, Guimarães CC, Righesso LAR, et al. Herbal medications for anxiety, depression, pain, nausea and vomiting related to preoperative surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ Open* 2019 [in press].

Arteaga S, Davila L, Gutierrez R, Sosa L, Albarran G, Diaz N. Effectiveness of Manzanilla gel and look like coordinating therapy in the treatment of chronic Periodontitis. *Acta Bioclinica* Jan-Jun 2017; 7(13):6-25.

Azad MF, Schwiertz A, Jentsch HF. Adjunctive use of essential oils following scaling and root planing -a randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med*.2016 Jun 7;16:171. doi: 10.1186/s12906-016-1117-x. PubMed PMID: 27266517; PubMed Central PMCID: PMC4897933.

Batista AL, Lins RD, de Souza Coelho R, do Nascimento Barbosa D, Moura Belém N, Alves Celestino FJ. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. *Complement Ther Clin Pract*. 2014 Feb;20(1):93-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.08.002. Epub 2013 Sep 25. PubMed PMID: 24439653.

Bhushan SK, Chauhan G, Nagpal D, Prakash S. Treatment of periodontal disease - a herbal approach. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2015;27:126-36.

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [atualizado 04 nov 2015; acesso em 25 jun 2017]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Borba AM, Macedo M. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. *Acta Bot Bras.* 2006; 20(4):771-82.

Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: a 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol.* 2017 Aug;44(8):822-32.

Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *J Clin Periodontol.* 2016;43:333-44.

Canas PG, Khoully I, Sanz J, Loomer P. Effectiveness of systemic antimicrobial therapy in combination with scaling and root planning in the treatment of periodontitis: a systematic review. *JADA.* 2015;146(3):150-63.

Cardinali C, Francalanci S, Giomi B, Caproni M, Sertoli A, Fabbri P. Systemic contact dermatitis from herbal and homeopathic preparations used for herpes virus treatment. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(3):223-6. PubMed PMID: 15202840.

Castro Dos Santos N, Andere NMRB, Miguel MMV, Dos Santos LM, Santamaria M Jr, Mathias IF, et al. Photobiomodulation for the treatment of periodontal pockets in patients with type 2 diabetes: 1-year results of a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2019 Dec;34(9):1897-904

Chapple IL, Milward MR, Ling-Mountford N, Weston P, Carter K, Askey K, et al. Adjunctive daily supplementation with encapsulated fruit, vegetable and berry juice powder concentrates and clinical periodontal outcomes: a double-blind RCT. *J Clin Periodontol.* 2012 Jan;39(1):62-72. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01793.x. Epub 2011 Oct 17. PubMed PMID: 22093005; PubMed Central PMCID: PMC3267052.

Chava VK, Vedula BD. Thermo-reversible green tea catechin gel for local application in chronic periodontitis: a 4-week clinical trial. *J Periodontol.* 2013 Sep;84(9):1290-6. doi: 10.1902/jop.2012.120425. Epub 2012 Nov 3. PubMed PMID: 23121459.

Chanarat P, Chanarat N, Fujihara M, Nagumo T. Immunopharmacological activity of polysaccharide from the pericarp of mangosteen garcinia: phagocytic intracellular killing activities. *J. Med. Assoc. Thai.* 1997;80 Suppl 1:S149-54.

Chen Y, Wong RWK, McGrath C, Hagg U, Seneviratne CJ. Natural compounds containing mouthrinses in the management of dental plaque and gingivitis: a systematic review. *Clin Oral Invest.* 2014;18:1-16.

Cheng PH, Qi XM, Du ZX. [Effect of periodontal initial therapy together with Chinese herbal compound for clearing heat and detoxification on interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha in gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2010 Mar;30(3):268-70. Chinese. PubMed PMID: 20535924.

Cheng Q, Gao WM, Cao B, Liu YM, Lin M, Zhang LQ, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on periodontal pathogens and its clinical efficacy as adjuvant treatment. *Chin J Integr Med*. 2014 Oct;20(10):729-36. doi: 10.1007/s11655-014-1824-4. Epub 2014 Aug 6. PubMed PMID: 25098260.

Cheng L, Liu W, Zhang T, Xu T, Su YX, Yuan B, et al. Evaluation of the effect of a toothpaste containing Pudilan extract on inhibiting plaques and reducing chronic gingivitis: a randomized, double-blinded, parallel controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2019 Apr 10:111870. doi: 10.1016/j.jep.2019.111870. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30980892.

Chin YT, Cheng GY, Shih YJ, Lin CY, Lin SJ, Lai HY, et al. Therapeutic applications of resveratrol and its derivatives on periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Sep;1403(1):101-8.

Chikte U, Pontes CC, Karangwa I, Kimmie-Dhansay F, Erasmus RT, Kengne AP, et al. Periodontal disease status among adults from south Africa-prevalence and effect of smoking. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 29;16(19). pii: E3662. doi: 10.3390/ijerph16193662. PubMed PMID: 31569503; PubMed Central PMCID: PMC6801877.

Chopra A, Thomas BS, Sivaraman K, Prasad HK, Kamath SU. Green tea intake as an adjunct to mechanical periodontal therapy for the management of mild to moderate chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent*. 2016;14(4):293-303. doi: 10.3290/j.ohpd.a36100. PubMed PMID: 27175448.

Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Microbiologic testing and outcomes of full-mouth scaling and root planing with or without amoxicillin/metronidazole in chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2010 Jan;81(1):15-23. doi: 10.1902/jop.2009.090390. PubMed PMID: 20059413.

Cruz Martínez C, Diaz Gómez M, Oh MS. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review. *Pharm Biol*. 2017 Dec;55(1):1992-8.

da Costa LFNP, Amaral CDSF, Barbirato DDS, Leão ATT, Fogacci MF. Chlorhexidine mouthwash as an adjunct to mechanical therapy in chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2017 May;148(5):308-18. doi: 10.1016/j.adaj.2017.01.021. Epub 2017 Mar 9. Review. PubMed PMID: 28284417.

DENTAL SUPPLEMENT, Mummolo S, Severino M, Campanella V, Barlattani A Jr, Quinzi V, Marchetti E. Chlorhexidine gel used as antiseptic in periodontal pockets. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 May-Jun;33(3 Suppl. 1):83-8. PubMed PMID: 31538453.

Deore GD, Gurav AN, Patil R, Shete AR, Naiktari RS, Inamdar SP. Herbal anti-inflammatory immunomodulators as host modulators in chronic periodontitis patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *J Periodontal Implant Sci.* 2014 Apr;44(2):71-8. doi: 10.5051/jpis.2014.44.2.71. Epub 2014 Apr 24. PubMed PMID: 24778901; PubMed Central PMCID: PMC3999355.

Eid Abdelmagyd HA, Ram Shetty DS, Musa Musleh Al-Ahmari DM. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- a review of clinical trials in past decade. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):212-7. doi: 10.1016/j.jobcr.2019.05.001. Epub 2019 May 14. Review. PubMed PMID: 31193290; PubMed Central PMCID: PMC6525324.

El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 fatty acids and low-dose aspirin. *J Periodontol.* 2010 Nov;81(11):1635-43.

Feres M, Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, et al. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2012 Dec;39(12):1149-58. doi: 10.1111/jcpe.12004. Epub 2012 Sep 27. PubMed PMID:23016867.

Freires IA, Santaella GM, de Cássia Orlandi Sardi J, Rosalen PL. The alveolar bone protective effects of natural products: a systematic review. *Arch Oral Biol.* 2018 Mar;87:196-203.

Freitas VS, Rodrigues RAF, Gaspi FOG. Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f. *Rev Bras Pl Med.* 2014.

Gheorghita D, Eördegh G, Nagy F, Antal M. Periodontal disease, a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease. *Orv Hetil.* 2019 Mar;160(11):419-25.

Goes P, Dutra CS, Lisboa MR, Gondim DV, Leitão R, Brito GA, et al. Clinical efficacy of a 1% Matricaria chamomile L. mouthwash and 0.12% chlorhexidine for gingivitis control in patients undergoing orthodontic treatment with fixed appliances. *J Oral Sci.* 2016;58(4):569-74. doi: 10.2334/josnurd.16-0280. PubMed PMID: 28025442.

Griffiths GS, Ayob R, Guerrero A, Nibali L, Suvan J, Moles DR, et al. Amoxicillin and metronidazole as an adjunctive treatment in generalized aggressive periodontitis at initial therapy or re-treatment: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011 Jan;38(1):43-9. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01632.x. Epub 2010 Nov 10. PubMed PMID: 21062335.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol.* 2011b Dec;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011c Dec;64(12):1294-302. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011d Dec;64(12):1303-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.

Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozed J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011e Dec;64(12):1277-82. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozed J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011a Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

He J, Deng Y, Zhu F, Zhong T, Luo N, Lei L, et al. The efficacy and safety of a herbal toothpaste in reducing gingivitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel allocation clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Feb 3;2019:3764936. doi: 10.1155/2019/3764936. eCollection 2019. PubMed PMID: 30854006; PubMed Central PMCID: PMC6378009.

Higgins JP, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. England: John Wiley & Sons; 2011. p.187-241.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.

Iauk L, Lo Bue AM, Milazzo I, Rapisarda A, Blandino G. Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother Res*. 2003 Jun;17(6):599-604. PubMed PMID: 12820224.

Johnston BC, Guyatt GH. Best (but oft-forgotten) practices: intention-to-treat, treatment adherence, and missing participant outcome data in the nutrition literature. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(5):1197-201.

Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000. 1997 Oct;15:55-62. Review. PubMed PMID: 9643233.

Juiz PJJ, Alves RJC, Barros TF. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. *Rev. Bras Farmacogn*. 2010;20(1):134-9.

Kargul B, Özcan M, Peker S, Nakamoto T, Simmons WB, Falster AU. Evaluation of human enamel surfaces treated with theobromine: a pilot study. *Oral Health PrevDent.* 2012;10(3):275-82. PubMed PMID: 23094271.

Khorasani G, Hosseinimerh SJ, Azadbakht M, Zamani A, Mahdavi MR. Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. *Surg Today.* 2009;39:587-91.

Kudva P, Tabasum ST, Gupta S. Comparative evaluation of the efficacy of turmeric and curcumin as a local drug delivery system: a clinicomicrobiological study. *Gen Dent.* 2012 Sep-Oct;60(5):e283-7. PubMed PMID: 23032234.

Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1:S9-S16.

Lang NP, Schätzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J. Clin Periodontol.* 2009;36(Suppl 10):3-8.

Laugisch O, Ramseier CA, Salvi GE, Hägi TT, Bürgin W, Eick S, et al. Effects of two different post-surgical protocols including either 0.05 % chlorhexidine herbal extract or 0.1 % chlorhexidine on post-surgical plaque control, early wound healing and patient acceptance following standard periodontal surgery and implant placement. *Clin Oral Investig.* 2016 Nov;20(8):2175-83.

Lima MDR, Lopes AP, Martins C, Brito GAC, Carneiro VC, Goes P. The effect of *Calendula officinalis* on oxidative stress and bone loss in experimental periodontitis. *Front Physiol.* 2017 Jun 28;8:440. doi: 10.3389/fphys.2017.00440. eCollection 2017. PubMed PMID: 28701962; PubMed Central PMCID: PMC5487466.

Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Haffajee AD. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1984;11:448-58.

Mahendra J, Mahendra L, Svedha P, Cherukuri S, Romanos GE. Clinical and microbiological efficacy of 4% *Garcinia mangostana* L. pericarp gel as local drug delivery in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017 Nov;8(4). doi: 10.1111/jicd.12262. Epub 2017 Mar 20. PubMed PMID: 28321995.

Mahyari S, Mahyari B, Emami SA, Malaekheh-Nikouei B, Jahanbakhsh SP, Sahebkar A, et al. Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing *Zingiber officinale*, *Rosmarinus officinalis* and *Calendula officinalis* extracts in patients with gingivitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2016 Feb;22:93-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2015.12.001. Epub 2015 Dec 10. PubMed PMID: 26850813.

Makeeva IM, Ignatko AA, Churganova AA, Lebedev VA, Makeeva MK. Periodontal diseases and complicated pregnancy. *Stomatologiya (Mosk).* 2019;98(1):70-3.

Mathur A, Gopalakrishnan D, Mehta V, Rizwan SA, Shetiya SH, Bagwe S. Efficacy of green tea-based mouthwashes on dental plaque and gingival inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dent Res*. 2018 Mar-Apr;29(2):225-32. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_493_17. Review. PubMed PMID: 29652019.

Miani PK. Avaliação de um gel contendo metronidazol para o tratamento adjuvante da periodontite crônica [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2010.

Ministério da Saúde, Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535.

Monteiro MHDA, Fraga SAPM. Fitoterapia na odontologia: levantamento dos principais produtos de origem vegetal para saúde bucal. *Rev Fitos*. 2015;9(4):253-303.

Moro MG, Silveira Souto ML, Franco GCN, Holzhausen M, Pannuti CM. Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: a systematic review. *J Periodontal Res*. 2018 Jun;53(3):288-97.

Muniz FWMG, Oliveira CC, Carvalho RS, Moreira MMSM, Moraes MEA, Martins RS. Azithromycin: a new concept in adjuvant treatment of periodontitis. *Eur J Pharmacol*. 2013;705:13-9.

Nagappa G, Awesi MM, Aspilli S, Bhattcharjee S, Pal M. The non-surgical therapeutic approach for the treatment of periodontitis by using ayurvedic formulations. *Int J Res Ayurveda Pharm*. 2018;9(3):99-106.

Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016 Mar 25;79(3):629-61. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055. Epub 2016 Feb 7. Review. PubMed PMID: 26852623.

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, 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*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-S182. doi: 10.1002/JPER.17-0721. PubMed PMID: 29926951.

Papapanou PN, Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*. 2017;75:45–51.

Pappu R, Varghese J, Koteswara KB, Kamath V, Lobo R, Nimmy K. Evaluation of biodegradable gel containing flax seed extract (*Linum usitatissimum*) as a targeted drug delivery for management of chronic periodontitis. *J Herbal Medic*. 2018 Dec;15:100254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.100254>.

Park SI, Kang SJ, Han CH, Kim JW, Song CH, Lee SN, et al. The effects of topical application of polycal (a 2:98 (g/g) mixture of polycan and calcium gluconate) on experimental periodontitis and alveolar bone loss in rats. *Molecules*. 2016 Apr 22;21(4):527.

Phogat M, Rana T, Prasad N, Baiju CS. Comparative evaluation of subgingivally delivered xanthan-based chlorhexidine gel and herbal extract gel in the treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Mar;18(2):172-7. doi: 10.4103/0972-124X.131319. PubMed PMID: 24872624; PubMed Central PMCID: PMC4033882.

Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1809-20. Review. PubMed PMID: 16298220.

Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, Taylor R. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55:21-31.

Radvar M, Moeintaghavi A, Tafaghodi M, Ghanbari H, Fatemi K, Mokhtari MR, et al. Clinical efficacy of an herbal mouth wash composed of *Salix alba*, *Malva sylvestris* and *Althaea officinalis* in chronic periodontitis patients. *J Herbal Medic*. 2016;6(1):24-7.

Ramfjord SP. A rational plan for periodontal therapy. *J Periodontol*. 1953;24:88-94.

Rassameemasmaung S, Sirikulsathean A, Amornchat C, Maungmingsook P, Rojanapanthu P, Gritsanaphan W. Topical application of *Garcinia mangostana* L. pericarp gel as an adjunct to periodontal treatment. *Complement Ther Med*. 2008 Oct;16(5):262-7. PubMed PMID: 19186342.

Rattanasuwan K, Rassameemasmaung S, Sangalungkarn V, Komoltri C. Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment. *Odontology*. 2016 Jan;104(1):89-97. doi: 10.1007/s10266-014-0190-1. Epub 2014 Dec 19. PubMed PMID: 25523604.

Rayyan M, Terkawi T, Abdo H, Abdel Azim D, Khalaf A, AlKhouli Z, et al. Efficacy of grape seed extract gel in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical study. *J Investig Clin Dent*. 2018 May;9(2):e12318. doi: 10.1111/jicd.12318. Epub 2018 Jan 18. PubMed PMID: 29349878.

Review Manager (RevMan) [Internet]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration [cited 2019 Mar 01]. Available from: <http://ims.cochrane.org/revman/download>.

Rusu D, Stratul SI, Sarbu C, Roman A, Anghel A, Didilescu A, et al. Evaluation of a hydrophobic gel adhering to the gingiva in comparison with a standard water-soluble 1% chlorhexidine gel after scaling and root planing in patients with moderate chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2017 Feb;15(1):53-64. doi: 10.1111/idh.12155. Epub 2015 Jun 5. PubMed PMID: 26053503.

Saliasi I, Llodra JC, Bravo M, Tramini P, Dussart C, Viennot S, Carrouel F. Effect of a toothpaste/mouthwash containing *Carica papaya* leaf extract on interdental gingival bleeding: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Nov 27;15(12).

Sambunjak D, Nickerson JW, Poklepovic T, Johnson TM, Imai P, Tugwell P, Worthington HV. Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD008829. doi: 10.1002/14651858.CD008829.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 23;4:CD008829. PubMed PMID: 22161438.

Sedigh-Rahimabadi M, Fani M, Rostami-Chijan M, Zarshenas MM, Shams M. A traditional mouthwash (*Punica granatum* var *pleniflora*) for controlling gingivitis of diabetic patients: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Jan;22(1):59-67. Epub 2016 Feb 27. PubMed PMID: 26922436; PubMed Central PMCID: PMC5871205.

Shahab A, Haghighati F, Baeeri M, Jamalifar H, Abdollahi M. A clinical, microbiological and immunological comparison between subgingival irrigation with Dentol and chlorhexidine in advanced periodontitis. *Arch Med Sci*. 2011 Feb;7(1):154-60. doi: 10.5114/aoms.2011.20622. Epub 2011 Mar 8. PubMed PMID: 22291749; PubMed Central PMCID: PMC3258690.

Shetty S, Bose A, Sridharan S, Satyanarayana A, Rahul A. A clinico-biochemical evaluation of the role of a herbal (Ayurvedic) immunomodulator in chronic periodontal disease: a pilot study. *Oral Health Dent Manag*. 2013 Jun;12(2):95-104. PubMed PMID: 23756425.

Singh A, Sridhar R, Shrihatti R, Mandloy A. Evaluation of turmeric chip compared with chlorhexidine chip as a local drug delivery agent in the treatment of chronic periodontitis: a split mouth randomized controlled clinical trial. *J Altern Complement Med*. 2018 Jan;24(1):76-84. doi: 10.1089/acm.2017.0059. Epub 2017 Jul 21. PubMed PMID: 28731780.

Singhal R, Agarwal V, Rastogi P, Khanna R, Tripathi S. Efficacy of *Acacia arabica* gum as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Saudi Dent J*. 2018 Jan;30(1):53-62. doi: 10.1016/j.sdentj.2017.10.006. Epub 2017 Nov 3. PubMed PMID: 30166872; PubMed Central PMCID: PMC6112319.

Slots J; Research, Science and Therapy Committee. Systemic antibiotics in periodontics. *J Periodontol*. 2004 Nov;75(11):1553-65. PubMed PMID: 15633334.

Song H, Zhao R, Zhou Y. [The effects of Gu Chi Gao on IL-8 in GCF of periodontitis]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 1997 Nov;32(6):372-4. Chinese. PubMed PMID: 11189315.

Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014 Jan 22-29;311(4):405-11. doi: 10.1001/jama.2013.285063. PubMed PMID: 24449319.

Taheri JB, Azimi S, Rafieian N, Zanjani HA. Herbs in dentistry. *Int Dent J*. 2011 Dec;61(6):287-96. doi: 10.1111/j.1875-595X.2011.00064.x. Epub 2011 Nov 3. Review. PubMed PMID: 22117784.

Taleghani F, Rezvani G, Birjandi M, Valizadeh M. Impact of green tea intake on clinical improvement in chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2018 Nov;119(5):365-8. doi:10.1016/j.jormas.2018.04.010. Epub 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29723659.

Taweekhaisupapong S, Intaranongpai K, Suwannarong W, Pitiphat W, Chatrchaiwiwatana S, Wara-aswapati N. Clinical and microbiological effects of subgingival irrigation with *Streblus asper* leaf extract in chronic periodontitis. *J Clin Dent*. 2006;17(3):67-71. PubMed PMID: 17022368.

Tomazzoni MI, Negrelle RRB, Centa ML. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. *Texto Contexto Enferm*. 2006;15(1):115-21.

Van der Weijden GA, Timmerman MF. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:55-71; discussion 90-1. Review. PubMed PMID:12787207.

Vangipuram S, Jha A, Bhashyam M. Comparative efficacy of Aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: a randomized controlled trial. *J Clin Exp Dent*. 2016 Oct 1;8(4):e442-e447. eCollection 2016 Oct. PubMed PMID: 27703614; PubMed Central PMCID: PMC5045693.

Vennila K, Elanchezhian S, Ilavarasu S. Efficacy of 10% whole *Azadirachta indica* (neem) chip as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis: a clinical and microbiological study. *Indian J Dent Res*. 2016 Jan-Feb;27(1):15-21. doi: 10.4103/0970-9290.179808. PubMed PMID: 27054855.

Warad SB, Kolar SS, Kalburgi V, Kalburgi NB. Lemongrass essential oil gel as a local drug delivery agent for the treatment of periodontitis. *Anc Sci Life*. 2013 Apr;32(4):205-11. doi: 10.4103/0257-7941.131973. PubMed PMID: 24991068; PubMed Central PMCID: PMC4078470.

Wennström J, Lindhe J. The effect of mouthrinses on parameters characterizing human periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1986 Jan;13(1):86-93. PubMed PMID: 3511103.

Wennström JL, Tomasi C. Non-surgical therapy. In: Lindhe J, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry: Clinical concepts*. 6th ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2015. p.749-61.

Winning L, Patterson CC, Cullen KM, Kee F, Linden GJ. Chronic periodontitis and reduced respiratory function. *J Clin Periodontology*.2019;1-10.

Wu YH, Jiang GS, Zhagn SZ, Bian HZ, Zhu SP. [The clinical study on the adjunctive effects of aqueous extract from coptis root for the treatment of chronic periodontitis]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2004 Aug;13(4):252-5. Chinese. PubMed PMID: 15349657.

Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2000;27(9):648-57.

Yaghini J, Shahabooui M, Aslani A, Zadeh MR, Kiani S, Naghsh N. Efficacy of a local-drug delivery gel containing extracts of *Quercus brantii* and *Coriandrum sativum* as an adjunct to scaling and root planing in moderate chronic periodontitis patients. *J Res Pharm Pract*. 2014 Apr;3(2):67-71. doi:10.4103/2279-042X.137076. PubMed PMID: 25114940; PubMed Central PMCID: PMC4124683.

Zhang Y, Wang Y, Zhu X, Cao P, Wei S, Lu Y. Antibacterial and antibiofilm activities of eugenol from essential oil of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M. Perry (clove) leaf against periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Microb Pathog*. 2017 Dec;113:396-402. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.054. Epub 2017 Oct 31. PubMed PMID: 29101062.

APÊNDICE - Tabela complementar

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos referente ao país, desenho de estudo, idade média e sexo

(continua)

Autor, ano	País	Cenário	Desenho estudo	Idade, Média	% Mulheres
Abullais et al., 2015	Índia	M.G.V. Universidade e Hospital de Odontologia, Maharashtra, Universidade de Ciências da Saúde.	ECR paralelo	NR	53,3
An et al., 2011	China	Departamento de Periodontologia, Universidade Peking Escola e Hospital de Estomatologia.	ECR paralelo	34,6	41,4
Arteaga et al., 2017	Venezuela	Faculdade de Odontologia da Universidade de Los Andes Mérida.	ECR paralelo	45,8	50,0
Azad et al., 2016	Alemanha	Faculdade de Medicina da Universidade de Leipzig.	ECR paralelo	50,7	47,8
Batista et al., 2014	Brasil	Departamento de Odontologia Clínica da Universidade Estadual da Paraíba.	ECR paralelo	33,3	83,6
Chapple et al., 2012	Inglaterra	Universidade de Birmingham.	ECR paralelo	48,1	65,0
Chava, Vedula, 2013	Índia	Departamento de Periodontologia, Narayana Faculdade de Odontologia e Hospital Nellore, Andhra Pradesh.	ECR cruzado	38,9	50,0
Cheng et al., 2010	China	Departamento Qilu Hospital da Universidade de Shandong e Hospital de Estomatologia da Universidade de Shandong.	Quase- ECR paralelo	NR	45,8
Cheng et al., 2014	China	Hospital Chaoyang de Pequim, Universidade Médica da Capital.	ECR paralelo	NR	NR
Chopra et al., 2016	Índia	Departamento de Periodontologia, Manipal.	ECR paralelo	36,1	48,3

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos referente ao país, desenho de estudo, idade média e sexo

(continuação)

Autor, ano	País	Cenário	Desenho estudo	Idade, Média	% Mulheres
Deore et al., 2014	Índia	Faculdade de Odontologia de Tatyasaheb Kore e Centro de Pesquisa, New Pargaon, Maharashtra.	ECR paralelo	45,7	48,3
Kudva et al., 2012sha	Índia	Departamento de Periodontia, Universidade de Odontologia de Jaipur, Rajasthan.	ECR paralelo	NR	46,7
Mahendra et al., 2017	Índia	Departamento de Periodontologia, Universidade de Odontologia de Meenakshi eu Instituto de Pesquisa, Chennai.	ECR paralelo	NR	46,0
Nagappa et al., 2018	Índia	Faculdade de Odontologia e Hospital A.M.E, Raichur, Karnataka.	ECR paralelo	38,0	10,0
Pappu et al., 2018	Índia	Departamento de Periodontologia, Universidade de Ciências Odontológicas, Manipal, Karnataka.	ECR paralelo	NR	58,3
Phogat et al., 2014	Índia	Universidade de Odontologia e Hospital Seema, Rishikesh.	ECR paralelo	NR	NR
Radvar et al., 2016	Irã	Departamento de Periodontologia da Universidade de Mashhad.	ECR paralelo	NR	NR
Rassameemasmaung et al., 2008	Tailândia	Faculdade de Odontologia da Universidade Mahidol.	ECR paralelo	46,6	54,8

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos referente ao país, desenho de estudo, idade média e sexo

(continuação)

Autor, ano	País	Cenário	Desenho estudo	Idade, Média	% Mulheres
Rattanasuwan et al., 2016	Tailândia	Clínica de Medicina Oral e Periodontal, Maha Chakri Sirindhorn, Hospital Odontológico da Universidade Mahidol.	ECR paralelo	50, 3	47,6
Rayyan et al., 2018	Arábia Saudita	Faculdade de Odontologia e Farmácia, Riyadh.	ECR paralelo	43,5	NR
Rusu et al., 2017	Romênia	Departamento de Periodontologia da Universidade Victor Babes de Medicina e Farmácia de Timisoara.	ECR paralelo	47,3	47,0
Shahab et al., 2011	Irã	Faculdade de Farmácia e Centro de Pesquisas de Ciências Farmacêuticas Universidade Teerã.	Quase-ECR paralelo	40,0	NR
Shetty et al., 2013	Índia	Instituto de Ciências Odontológicas e Pesquisa de Pós-graduação de Bangalore.	ECR paralelo	NR	NR
Singh et al., 2018	Índia	Universidade de Odontologia Indore.	ECR paralelo	34,0	45,0
Singhal et al., 2018	Índia	Departamento de Periodontologia, Universidade Médica King George, Lucknow.	ECR paralelo	36,0	45,8
Song et al., 1997	China	Escola de Estomatologia, Quarta Universidade Médica Militar.	ECR paralelo	NR	62,5
Taleghani et al., 2018	Irã	Faculdade de Odontologia, Universidade de Shahed, Teerã.	ECR paralelo	45,0	66,7
Taweechaisupapong et al., 2006	Tailândia	Universidade de Khon Kaen.	ECR paralelo	45,8	50,0

Tabela 7 - Características dos estudos incluídos referente ao país, desenho de estudo, idade média e sexo

(conclusão)

Autor, ano	País	Cenário	Desenho estudo	Idade, Média	% Mulheres
Vennila et al., 2016	Índia	Departamento de Periodontia, Faculdade de Odontologia para mulheres Vivekanandha, Tiruchengode, Namakkal, Tamil Nadu.	ECR paralelo	NR	NR
Wennström, Lindhe, 1986	Suécia	Faculdade de Odontologia da Universidade de Gotemburgo.	ECR paralelo	NR	NR
Wu et al., 2004	China	Departamento de Estomatologia do Hospital de Jinan, Shandong.	ECR paralelo	30	42,6
Yaghini et al., 2014	Irã	Universidade de Ciências Médicas do Isfahan.	ECR paralelo	18	41,5

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado.

Fonte: Elaborado pelo autor.