

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 31/03/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Andréa Cardinali Romanelli Rosa

**Efeito clínico e imunomodulador da Chalcona T4 nanoencapsulada como
adjunta ao tratamento periodontal não-cirúrgico: ensaio clínico randomizado**

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Andréa Cardinali Romanelli Rosa

**Efeito clínico e imunomodulador da Chalcona T4 nanoencapsulada como
adjunta ao tratamento periodontal não-cirúrgico: ensaio clínico randomizado**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de mestre em Odontologia, na Área de Periodontia

**Orientador: Prof. Dra. Morgana Rodrigues
Guimarães Stabili**

Araraquara

2026

R788e

Rosa, Andréa Cardinali Romanelli

Efeito clínico e imunomodulador da Chalcona T4 nanoencapsulada como adjunta ao tratamento periodontal não-cirúrgico: ensaio clínico randomizado / Andréa Cardinali Romanelli Rosa. -- Araraquara, 2026
62 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Prof. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

1. Chalcona. 2. Periodontite. 3. Fatores imunológicos. I. Título.

Andréa Cardinali Romanelli Rosa

**Efeito clínico e imunomodulador da Chalcona T4 nanoencapsulada como
adjunta ao tratamento periodontal não-cirúrgico: ensaio clínico randomizado**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

2º Examinador: Prof. Dra. Camila Chierici Marcantonio

3º Examinador: Prof. Dra. Fernanda Regina Godoy Rocha

Araraquara, 31 de março de 2026.

DADOS CURRICULARES

Andréa Cardinali Romanelli Rosa

NASCIMENTO: 15/03/1986 – São Carlos – São Paulo

FILIAÇÃO: Mara Lucy Cardinali Romanelli
João Carlos Romanelli

2007/2010: Graduação em Odontologia. Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo.

2010/2011: Aperfeiçoamento em Periodontia. APCD Bauru.

2011/2011: Capacitação em Cirurgia Oral Menor. APCD Araraquara.

2012/2013: Aperfeiçoamento em Cirurgia Plástica Periodontal e Periimplantar. AORP Ribeirão Preto.

2018-2020: Pós-graduação Lato Sensu em Gestão em Saúde. MBA nível Especialização. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto- USP e Fundação Instituto de Enfermagem de Ribeirão Preto- FIERP.

2023-2024: Aluna especial Mestrado em Odontologia, área de concentração Periodontia. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Odontologia Campus Araraquara.

2024-2026: Mestrado em Odontologia, área de concentração Periodontia. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Odontologia Campus Araraquara.

Dedico a realização e concretização desse projeto de pesquisa, que marca a conclusão do meu Mestrado, às minhas filhas, Antonella e Giovanna.

Que elas saibam que cada passo dessa caminhada foi inspirado por elas. Que essa conquista as ensine a compreender o valor de lutar e persistir diante dos desafios, lembrando que mesmo quando o caminho parece difícil, é com coragem e determinação que transformamos nossos sonhos em realidade.

Que eu seja sempre fonte de inspiração e orgulho para elas, e que elas acreditem, todos os dias, que é possível sonhar, e realizar.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Morgana Rodrigues Guimarães- Stabili, cuja sabedoria, sensibilidade e firmeza foram essenciais para o amadurecimento deste trabalho e para meu crescimento pessoal e acadêmico. Sou profundamente grata pela orientação segura e por todas as valiosas reflexões que tivemos durante o transcorrer desses anos. Agradeço pela compreensão, pela parceria, pelo acolhimento, pelos ensinamentos e pela paciência com que sempre conduziu sua orientação.

A todos os professores de pós-graduação que transmitiram seus conhecimentos e estiveram dispostos a me auxiliar, sempre quando necessário.

Aos meus colegas de mestrado e doutorado, que estiveram nessa jornada comigo. Àqueles que dividiram seus conhecimentos e seu tempo para que pudessem me ensinar e auxiliar em minhas dúvidas.

Ao Programa de Pós-graduação pela oportunidade de estudar junto à uma Universidade tão conceituada.

Agradeço, imensamente, à minha família. Sem eles, eu nada seria. Aos meus pais, João e Mara, que desde que me conheço por gente, me apoiaram em meus estudos, me incentivaram a voar mais longe, pelas tantas vezes que abdicaram do deles, para que eu pudesse realizar meus sonhos. A eles, minha eterna gratidão.

Ao meu marido, Thiago, meu amigo e companheiro de vida. Por ter estado ao meu lado, me dado suporte, apoio e segurança para que eu pudesse realizar meus objetivos. Por ter compartilhado seu amor e ternura, em todos os momentos dessa trajetória.

Às minhas filhas, Antonella e Giovanna. Por serem minha mais pura fonte de amor, ao lado delas eu pude recarregar todas as minhas energias para seguir firme nesse sonho.

Agradeço, principalmente, a Deus. Por ter me protegido e me guiado, por ter colocado as pessoas certas em meu caminho, e por me amparar, me dar forças e nunca me deixar desistir.

`A CAPES:

o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

Agradeço a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Meu mais sincero agradecimento.

“Ensinar é um exercício de imortalidade. De alguma forma continuamos a viver naqueles cujos olhos aprenderam a ver o mundo pela magia da nossa palavra. O professor, assim, não morre jamais”.
Rubens Alves*

* Alves R. A alegria de ensinar. Campinas: Papirus; 2008.

Rosa ACR. Efeito clínico e imunomodulador da Chalcona T4 nanoencapsulada como adjunta ao tratamento periodontal não-cirúrgico: ensaio clínico randomizado [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

As chalconas são compostos fenólicos de origem vegetal que possuem propriedades biológicas multifatoriais, incluindo atividades anti-inflamatórias e antiosteolíticas. Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa, utilizando um modelo experimental de periodontite em ratos, demonstraram que a administração de um novo derivado sintético, a Chalcona T4, reduziu significativamente a perda óssea alveolar e o infiltrado inflamatório local. Considerando a natureza sítio-específica da periodontite, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da aplicação local da Chalcona T4 nanoencapsulada, como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC), sobre os parâmetros clínicos e imunológicos em humanos.

Neste ensaio clínico randomizado, controlado e de boca dividida (split-mouth), 20 indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite estágio III, grau A, foram submetidos à raspagem e alisamento radicular (RAR). Quatro sítios por paciente com profundidade de sondagem (PS) entre 5 e 8 mm foram randomizados para receber três aplicações subgengivais de Chalcona T4 (0,6 mg/mL) ou veículo (nanopartículas vazias de PLGA) nos dias 1, 3 e 5 pós-RAR. Os parâmetros clínicos, índice de placa visível (IPV), índice de sangramento marginal (ISM), profundidade de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NIC) e sangramento à sondagem (SS), foram avaliados no baseline e aos 30, 90 e 180 dias. Os níveis das citocinas interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no fluido crevicular gengival foram mensurados por ELISA em intervalos específicos até 90 dias.

Os resultados demonstraram melhorias clínicas significativas em ambos os grupos ao longo do período experimental, sem diferenças estatísticas entre os tratamentos em nenhum tempo avaliado ($p > 0,05$). Em contraste, a análise imunológica revelou que os sítios tratados com Chalcona T4 apresentaram concentrações significativamente menores de IL-1 β aos 90 dias em comparação aos sítios controle ($p < 0,05$). Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de TNF- α entre os grupos ou períodos.

Conclui-se que, embora a aplicação local da Chalcona T4 nanoencapsulada não tenha promovido benefícios clínicos adicionais à terapia mecânica em indivíduos saudáveis, o composto demonstrou atividade biológica relevante ao reduzir os níveis de IL-1 β no fluido crevicular gengival. Esses achados estabelecem a Chalcona T4 como uma candidata promissora para a terapia de modulação do hospedeiro, justificando investigações futuras em cenários clínicos onde o controle da resposta inflamatória seja crítico para o sucesso terapêutico.

Palavras – chave: Chalcona; Periodontite; Fatores imunológicos.

Rosa ACR. Clinical and immunomodulatory effect of nanoencapsulated Chalcone T4 as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized clinical trial [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

RESUMO

Chalcones are plant-derived phenolic compounds with multifactorial biological properties, including anti-inflammatory and anti-osteolytic activities. Previous studies by our research group, using an experimental model of periodontitis in rats, demonstrated that the administration of a novel synthetic derivative, Chalcone T4, significantly reduced alveolar bone loss and local inflammatory infiltrate. Considering the site-specific nature of periodontitis, the present study aimed to evaluate the effects of the local application of nanoencapsulated Chalcone T4, as an adjunct to non-surgical periodontal treatment (NSPT), on clinical and immunological parameters in humans.

In this randomized, controlled, split-mouth clinical trial, 20 systemically healthy individuals with Stage III, Grade A periodontitis underwent scaling and root planing (SRP). Four sites per patient with probing pocket depth (PPD) between 5 and 8 mm were randomized to receive three subgingival applications of Chalcone T4 (0.6 mg/mL) or a vehicle (empty PLGA nanoparticles) on days 1, 3, and 5 post-SRP. Clinical parameters, including visible plaque index (VPI), marginal bleeding index (MBI), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), and bleeding on probing (BoP), were evaluated at baseline and at 30, 90, and 180 days. The levels of the cytokines interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the gingival crevicular fluid were measured by ELISA at specific intervals up to 90 days.

The results demonstrated significant clinical improvements in both groups throughout the experimental period, with no statistical differences between treatments at any evaluated time point ($p > 0.05$). In contrast, immunological analysis revealed that sites treated with Chalcone T4 presented significantly lower concentrations of IL-1 β at 90 days compared to control sites ($p < 0.05$). No significant differences were observed in TNF- α levels between groups or periods.

It is concluded that, although the local adjunctive application of nanoencapsulated Chalcone T4 did not provide additional clinical benefits over mechanical therapy in healthy individuals, the compound demonstrated relevant biological activity by reducing IL-1 β levels in the gingival crevicular fluid. These findings establish Chalcone T4 as a promising candidate for host modulation therapy, justifying future investigations in clinical scenarios where control of the inflammatory response is critical for therapeutic success.

Keywords: Chalcone; Periodontitis; Immunologic factors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 PROPOSIÇÃO	17
2.1 Objetivos Específicos	17
3 PUBLICAÇÃO	18
3.1 Publicação 1	18
4 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE.....	45
ANEXO	53

1 INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição inflamatória crônica que afeta as estruturas de suporte dos dentes, associada a uma comunidade microbiana disbiótica em um hospedeiro susceptível^{1,2}. O processo de transição da saúde periodontal para os estágios avançados da periodontite está associado a uma mudança microbiana das principais bactérias simbióticas para a disbiose, com altas proporções de bactérias patogênicas. Esta transição é influenciada pela resposta imune inflamatória do hospedeiro, pela susceptibilidade individual e fatores de risco comportamentais¹⁻⁴.

De acordo com estimativas globais recentes, aproximadamente 1,07 bilhão de indivíduos apresentavam periodontite grave em 2021, sem diferenças significativas entre os gêneros⁵. Esses números reforçam que a periodontite constitui um importante problema de saúde pública, não apenas pela sua alta prevalência, mas também por sua associação com diversas condições sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, artrite reumatoide e distúrbios metabólicos, nas quais a inflamação crônica de baixo grau desempenha papel potencialmente contributivo^{6,7}.

A natureza inflamatória crônica e recorrente dessa condição destaca a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e duradouras, especialmente para os pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento periodontal convencional, visando controlar a infecção local e modular a resposta do hospedeiro de forma sustentável^{6,7}.

Essa inflamação persistente é orquestrada por uma complexa interação entre microrganismos periodontopatogênicos e células do sistema imunológico, culminando na produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio (EROs) e metaloproteínases da matriz, que degradam os tecidos de suporte².

A primeira etapa da terapia periodontal tem como objetivo promover a mudança de comportamento do paciente, por meio da educação em saúde bucal, da remoção mecânica do biofilme supragengival e da eliminação dos fatores retentivos de placa, além do controle dos fatores de risco associados à doença⁸. A segunda etapa do tratamento visa o controle do biofilme e do cálculo subgengival, realizado por meio de instrumentação subgengival. Nesta fase, podem ser incorporadas

intervenções adjuvantes, especialmente em casos nos quais a resposta clínica às medidas iniciais é limitada. Entre essas abordagens complementares, destaca-se o uso de agentes moduladores da resposta do hospedeiro, cuja aplicação tem sido amplamente investigada e demonstrado potencial terapêutico no manejo da periodontite⁸.

A modulação de componentes da resposta imune do hospedeiro pode restaurar o equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios, estagnando o desenvolvimento da doença e promovendo um ambiente propício à resolução da inflamação¹. Adicionalmente, o controle do processo inflamatório pela modulação da resposta imune permite limitar o fornecimento de suprimentos à microbiota e favorecer a reversão da disbiose, estimulando a recuperação de uma comunidade microbiana compatível com saúde periodontal¹.

Diversos estudos clínicos e pré-clínicos têm investigado a eficácia de agentes modulatórios da resposta imune no tratamento adjunto da periodontite⁹. Os resultados promissores desses estudos se alinham com a perspectiva de que as doenças periodontais dividem componentes inflamatórios comuns com outras doenças crônicas com manifestações sistêmicas distintas, como artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais e diabetes.

Evidências produzidas pelo nosso grupo corroboram a eficácia e segurança de agentes modulatórios no tratamento de doenças inflamatórias orais, como periodontite¹⁰⁻¹⁹, progressão de câncer bucal¹³ e doenças autoimunes, como líquen plano oral. Nosso grupo foi pioneiro em demonstrar a ação modulatória do curcumin^{11,12} (composto derivado de plantas), e de compostos chalcônicos sintéticos (precursores dos flavonoides)¹⁹ sobre a inflamação e reabsorção óssea em modelos de periodontite experimental *in vivo*. A modulação da resposta imune através da redução dos níveis de citocinas inflamatórias, e inibição da ativação de fatores de transcrição e vias de sinalização intracelular, todos envolvidos na patogênese da periodontite, foram relacionados como os principais mecanismos de ação destes compostos¹⁰⁻¹⁹, e responsáveis, pelo menos em parte, pelos resultados favoráveis observados.

As chalconas constituem um grupo de compostos fenólicos amplamente distribuídos em plantas, e são reconhecidas como precursoras biossintéticas de

flavonoides e isoflavonoides. Estruturalmente, possuem uma arquitetura molecular simples²⁰, caracterizada por dois anéis aromáticos unidos por uma cadeia α , β -insaturada, o que confere elevada versatilidade química. Essa simplicidade estrutural permite modificações estratégicas capazes de alterar propriedades físico-químicas, otimizar a biodisponibilidade, e aumentar significativamente a potência e duração de seus efeitos farmacológicos.

Diversos estudos, pré-clínicos e clínicos, têm demonstrado que as chalconas exibem um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimicrobianos e anti-reabsortivos ósseos²¹⁻²⁴. Em função dessas propriedades farmacológicas e da baixa toxicidade relatada para diferentes derivados²⁵, chalconas naturais e sintéticas vêm sendo extensivamente investigadas como agentes terapêuticos em modelos experimentais e clínicos. Evidências pré-clínicas e clínicas indicam sua efetividade no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como câncer, artrite reumatoide e desordens inflamatórias intestinais, bem como em patologias ósseas, incluindo osteoporose e tumores ósseos²⁶⁻³¹.

Nosso grupo de pesquisa sintetizou e tem avaliado, *in vitro* e *in vivo* (pré-clinicamente), o potencial de um novo derivado chalcônico, denominado Chalcona T4, em suprimir a expressão de mediadores relevantes para a inflamação e a reabsorção óssea inflamatória^{19,32}. A Chalcona T4 mostrou-se capaz de reduzir em mais de 90% a expressão gênica de marcadores de reabsorção óssea em macrófagos (RAW 264.7), além de reduzir a diferenciação das células precursoras de osteoclastos, demonstrando resultados superiores aos dados demonstrados por outras chalconas descritas na literatura. Em um estudo *in vivo*, a administração oral do composto diminuiu significativamente a reabsorção óssea e inibiu a resposta inflamatória nos tecidos periodontalmente doentes de ratos submetidos ao modelo de periodontite experimental, o que foi associado a uma redução significativa no infiltrado inflamatório³³.

Considerando o caráter sítio-específico da periodontite, a aplicação tópica da Chalcona T4 foi posteriormente avaliada em ratos com periodontite experimental, utilizando concentrações de 0,6 mg/mL e 1,8 mg/mL, aplicadas diariamente por 10 dias³². Os resultados demonstraram inibição expressiva da reabsorção óssea alveolar e prevenção da degradação da matriz colágena. Esses efeitos foram acompanhados

por redução da expressão de marcadores inflamatórios, atenuação do estresse oxidativo e efeito pró-apoptótico nos tecidos periodontais³², reforçando o potencial da Chalcona T4 como agente adjuvante no tratamento da periodontite.

Outros derivados chalcônicos também têm se destacado por sua atividade anti-inflamatória. A flavocavaina A, um metabólito derivado da planta *Piper methysticum* (kava), demonstrou capacidade de reduzir a produção das citocinas pró- inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), concomitantemente ao aumento da liberação de IL-10, uma citocina de perfil anti-inflamatório. Esses efeitos foram observados tanto *in vitro* quanto *ex vivo* em modelos estimulados por lipopolissacarídeo (LPS), evidenciando o potencial desse composto em restaurar o equilíbrio entre mediadores pró e anti-inflamatórios³⁴.

Além dos efeitos anti-inflamatórios e osteomoduladores já descritos, diversas chalconas demonstram atividade antitumoral, atribuída à modulação de vias intracelulares compartilhadas entre inflamação crônica e carcinogênese, como NF- κ B, MAPKinases, Wnt/ β -catenina e Nrf2. A inibição dessas vias tem sido associada à indução de apoptose e à supressão de genes relacionados à progressão tumoral e à resistência celular^{35,36}.

Estudos pré-clínicos com diferentes chalconas, incluindo a isoliquiretigenina, a licochalcona A e o xanthohumol, demonstraram eficácia antineoplásica em modelos de câncer de mama, cólon e pulmão, entre outros³⁷⁻⁴², sugerindo que a ação antitumoral das chalconas está intimamente relacionada com suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.

No contexto do metabolismo ósseo, alguns derivados chalcônicos demonstraram capacidade de modular tanto a formação quanto a atividade dos osteoclastos⁴³. O xanthohumol, por exemplo, inibiu a formação de células multinucleadas TRAP-positivas e a reabsorção óssea induzida por RANKL em culturas de RAW 264.7⁴³. Em modelo *in vivo*, ratas ovariectomizadas tratadas com Xanthohumol (10 mg/kg, via intraperitoneal por cinco semanas) apresentaram aumento significativo do volume e número de trabéculas ósseas e redução da distância trabecular, sem sinais de toxicidade⁴⁴.

O xanthohumol, prenilflavonoide presente no lúpulo (*Humulus lupulus*), tem mostrado resultados promissores não apenas em modelos experimentais, mas

também em ensaios clínicos. Evidências obtidas em indivíduos com síndrome metabólica, esteatose hepática não alcoólica e artrite reumatoide relataram redução significativa de marcadores inflamatórios sistêmicos, como proteína C-reativa (PCR), TNF- α e IL-6, além de melhora no perfil lipídico e na sensibilidade à insulina^{45,46}. Adicionalmente, a segurança e a tolerabilidade desse composto foram avaliadas em um ensaio clínico de fase I, triplo-cego e controlado por placebo, no qual a administração oral diária com Xanthohumol (24 mg/dia por oito semanas) mostrou-se segura e bem tolerada por adultos saudáveis, sem registro de eventos adversos graves⁴⁷.

Esses achados reforçam o potencial translacional das chalconas e justificam o crescente interesse em sua aplicação terapêutica em humanos. Nesse contexto, destaca-se a Hesperidina Metil Chalcona (HMC), uma chalcona sintética que, em associação com *Ruscus aculeatus* e vitamina C, compõe o medicamento Cyclo 3 R Forte® (Pierre Fabre, Paris, França)⁴⁸. Atualmente comercializado em 29 países, o fármaco é indicado para o tratamento dos sintomas da Doença Venosa Crônica (DVC)⁴⁸⁻⁵⁶, apresentando como principais mecanismos de ação a redução da permeabilidade capilar e efeitos anti-inflamatórios mediados pela inibição do NF- κ B, redução do estresse oxidativo e modulação da produção de citocinas⁵⁵.

A validação clínica de alguns derivados chalcônicos reforça o potencial translacional dessa classe de compostos, demonstrando que os efeitos observados em estudos experimentais podem ser efetivamente aplicados em contextos terapêuticos. A solfacona, por exemplo, foi aprovada como agente antiulcerogênico⁵⁷, enquanto a hesperidina metilchalcona foi avaliada em ensaio clínico para o tratamento de varizes linfáticas crônicas, e a metochalcona demonstrou eficácia no manejo de infecções por cólera⁵⁸. Esses fármacos ilustram o avanço do conhecimento sobre as chalconas desde a fase experimental até a aplicação clínica, reforçando seu potencial como protótipos promissores para o desenvolvimento de novas terapias adjuvantes no manejo de doenças inflamatórias crônicas, como a periodontite.

Considerando as evidências na literatura indicando o potencial terapêutico das chalconas, e nossos dados confirmando os efeitos anti-inflamatórios e antirreabsortivos da Chalcona T4 *in vivo*, este estudo propõe avaliar os efeitos da

aplicação local de uma emulsão contendo Chalcona T4, como adjuvante no tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com periodontite.

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados do presente estudo, conclui-se que a aplicação local da Chalcona T4 nanoencapsulada, como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico, não promoveu benefícios clínicos adicionais em relação à terapia mecânica isolada em indivíduos com periodontite Estágio III, grau A. No entanto, o composto demonstrou atividade biológica relevante ao reduzir significativamente os níveis de IL-1 β no fluido crevicular gengival, evidenciando seu potencial como agente imunomodulador. Embora o controle mecânico do biofilme tenha sido o fator determinante para a melhora dos parâmetros clínicos observada em ambos os grupos, a modulação de mediadores inflamatórios específicos sugere que a Chalcona T4 interfere em vias críticas da patogênese periodontal. Em uma perspectiva ampla, esses achados posicionam a Chalcona T4 como uma candidata promissora para a terapia de modulação do hospedeiro, justificando investigações futuras em cenários clínicos ou fenótipos de maior risco, onde a resposta inflamatória exacerbada comprometa a previsibilidade do tratamento convencional.

REFERÊNCIAS*

1. Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, Gul SS, Sha A, Chapple ILC. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis. *J Oral Microbiol.* 2023; 15(1): 2197779.
2. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol* 2000. 2020; 84(1): 14–34.
3. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019; 11(3): 30.
4. Hajishengallis G. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Mol Oral Microbiol.* 2014; 29(6): 248–57.
5. Wu L, Huang CM, Wang Q, Wei J, Xie L, Hu CY. Burden of severe periodontitis: new insights based on a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Oral Health.* 2025; 25(1): 861.
6. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol.* 2017; 44(5): 456-62.
7. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(1): 30-44.
8. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T et al. EFP workshop participants and methodological consultants. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(Suppl 22): 4–60. Erratum in: *J Clin Periodontol.* 2021; 48(1): 163.
9. Van Dyke TE. Shifting the paradigm from inhibitors of inflammation to resolvers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol.* 2020; 91(Suppl 1): S19–25.
10. Guimarães MR, Leite FR, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C Jr. Curcumin abrogates LPS-induced pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages: evidence for novel mechanisms involving SOCS-1, -3 and p38 MAPK. *Arch Oral Biol.* 2013; 58(10): 1309–17.
11. Guimarães MR, Coimbra LS, de Aquino SG, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C Jr. Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulate periodontal disease in vivo. *J Periodontal Res.* 2011; 46(2): 269–79.
12. Guimarães MR, de Aquino SG, Coimbra LS, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C Jr. Curcumin modulates the immune response associated with LPS-induced

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

periodontal disease in rats. *Innate Immun.* 2012; 18(1): 155–63.

13. Gonçalves VP, Ortega AA, Guimarães MR, Curylofo FA, Rossa C Jr, Ribeiro DA et al. Chemopreventive activity of systemically administered curcumin on oral cancer in the 4-nitroquinoline 1-oxide model. *J Cell Biochem.* 2015; 116(5): 787–96.
14. Brandão DA, Spolidorio LC, Johnson F, Golub LM, Guimarães-Stabili MR, Rossa C Jr. Dose-response assessment of chemically modified curcumin in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2019; 90(5): 535–45.
15. Zambrano LMG, Brandão DA, Rocha FRG, Marsiglio RP, Longo IB, Primo FL et al. Local administration of curcumin-loaded nanoparticles effectively inhibits inflammation and bone resorption associated with experimental periodontal disease. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 6652.
16. Pérez-Pacheco CG, Fernandes NAR, Primo FL, Tedesco AC, Bellile E, Retamal-Valdes B et al. Local application of curcumin-loaded nanoparticles as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis: randomized, placebo- controlled, double-blind split-mouth clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(5): 3217–27.
17. Guimarães-Stabili MR, de Aquino SG, de Almeida Curylofo F, Tasso CO, Rocha FRG, de Medeiros MC et al. Systemic administration of curcumin or piperine enhances the periodontal repair: a preliminary study in rats. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(8): 3297–306.
18. Elburki MS, Rossa C Jr, Guimarães-Stabili MR, Lee HM, Curylofo-Zotti FA, Johnson F et al. A chemically modified curcumin (CMC 2.24) inhibits nuclear factor κ B activation and inflammatory bone loss in murine models of LPS-induced experimental periodontitis and diabetes-associated natural periodontitis. *Inflammation.* 2017; 40(4): 1436–49.
19. Fernandes NAR, Camilli AC, Maldonado LAG, Pacheco CGP, Silva AF, Molon RS et al. Chalcone T4, a novel chalconic compound, inhibits inflammatory bone resorption in vivo and suppresses osteoclastogenesis in vitro. *J Periodontal Res.* 2021; 56(3): 569–78.
20. Salehi B, Quispe C, Chamkhi I, El Omari N, Balahbib A, Sharifi-Rad J, et al. Pharmacological properties of chalcones: a review of preclinical including molecular mechanisms and clinical evidence. *Front Pharmacol.* 2021; 11: 592654.
21. Hsieh HK, Lee TH, Wang JP, Wang JJ, Lin CN. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones and related compounds. *Pharm Res.* 1998;15(1):39–46.
22. Nijampatnam B, Casals L, Zheng R, Wu H, Velu SE. Hydroxychalcone inhibitors of *Streptococcus mutans* glucosyl transferases and biofilms as potential anticaries agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016; 26(14): 3508–13.
23. Ban HS, Suzuki K, Lim SS, Jung SH, Lee S, Ji J, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced expression of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α by 2'-hydroxychalcone derivatives in RAW 264.7

- cells. *Biochem Pharmacol.* 2004; 67(9): 1549–57.
24. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. The role of chalcones in suppression of NF- κ B-mediated inflammation and cancer. *Int Immunopharmacol.* 2011; 11(3): 295–309.
 25. Nakamura S, Watanabe T, Tanigawa T, Shimada S, Nadatani Y, Miyazaki T, et al. Isoliquiritigenin ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage by inhibiting NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 3 inflammasome activation. *Pharmacology.* 2018; 101(5–6): 236–45.
 26. Ali AA, Abd AL, Haleem EN, Khaleel SA, Sallam AS. Protective effect of cardamomin against acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Pharmacol Rep.* 2017; 69(2): 268–75.
 27. Jung EG, Han KI, Kwon HJ, Patnaik BB, Kim WJ, Hur GM, et al. Anti-inflammatory activity of sappanchalcone isolated from *Caesalpinia sappan* L. in a collagen-induced arthritis mouse model. *Arch Pharm Res.* 2015; 38(6): 973–83.
 28. Zheng W, Zhang H, Jin Y, Wang Q, Chen L, Feng Z, et al. Butein inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and slows the progression of osteoarthritis in mice. *Int Immunopharmacol.* 2017; 42: 1–10.
 29. Maurya SW, De K, Singh KB, Rai R, Siddiqui IR, Singh D, Maurya R. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic analogues of pregnenolone as novel anti-osteoporotic agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(6): 1390–6.
 30. Almelah E, Smith DP, McGown A, Aziz A, Potgieter HJ, Ragazzon P. Dibenzoylmethane derivatives as a potential and exciting new therapy for the treatment of childhood bone cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36(11): 6043–50.
 31. Silva G, Marins M, Fachin AL, Lee SH, Baek SJ. Anti-cancer activity of trans-chalcone in osteosarcoma: involvement of Sp1 and p53. *Mol Carcinog.* 2016; 55(11): 1438–48.
 32. Camilli AC, de Godoi MA, Costa VB, Fernandes NAR, Cirelli G, da Silva LKF, Assis LR, Regasini LO, Guimarães-Stabili MR. Local application of a new chalconic derivative (Chalcone T4) reduces inflammation and oxidative stress in a periodontitis model in rats. *Antioxidants (Basel).* 2024; 13(10): 1192.
 33. Botelho MA, Rao VS, Montenegro D, Bandeira MA, Fonseca SG, Nogueira NA, Ribeiro RA, Brito GA. Effects of a herbal gel containing carvacrol and chalcones on alveolar bone resorption in rats on experimental periodontitis. *Phytother Res.* 2008; 22(4): 442–9.
 34. Yang HL, Yang TY, Gowrisankar YV, Liao CH, Liao JW, Huang PJ et al. Suppression of LPS-induced inflammation by chalcone flavokawain A through activation of Nrf2/ARE-mediated antioxidant genes and inhibition of ROS/NF κ B signaling pathways in primary splenocytes. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020: 3476212.
 35. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress,

inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010; 49(11): 1603–16.

36. Villa SM, Heckman J, Bandyopadhyay D. Medicinally privileged natural chalcones: abundance, mechanisms of action, and clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9623.
37. Wang KL, Hsia SM, Chan CJ, Chang FY, Huang CY, Bau DT, et al. Perspectives on the role of isoliquiritigenin in cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(1): 115.
38. Ouyang Y, Li J, Chen X, Fu X, Sun S, Wu Q. Chalcone derivatives: role in anticancer therapy. *Biomolecules*. 2021;11 (6):894.
39. Vesaghhamedani S, Saeidnia S, Gol-Ali L, et al. Xanthohumol: an underestimated, while potent and prenylated chalcone from hops. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 854379.
40. Li X, Jin L, Ma Y, Jiang Z, Tang H, Tong X. Xanthohumol inhibits non-small cell lung cancer by activating PUMA-mediated apoptosis. *Toxicology*. 2022; 470: 153141.
41. Guan YF, Liu XJ, Yuan XY, Liu WB, Li YR, Yu GX, Tian XY, Zhang YB, Song J, Li W, et al. Design, Synthesis, and Anticancer Activity Studies of Novel Quinoline-Chalcone Derivatives. *Molecules*. 2021; 26(16): 4899.
42. Zhao L, Chen J, Xu MF, Zhou YH, Ding F, Li BH et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of 5'-prenylated chalcone derivatives inhibited the proliferation of human non-small cell lung cancer cells via inducing ferroptosis. *Bioorg Chem*. 2025; 166: 109135.
43. Kwang SS, Sang YR, Young SK, Young SL, Eun MC. Xanthohumol modulates the expression of osteoclast-specific genes during osteoclastogenesis in RAW264.7 cells. *Food Chem Toxicol*. 2013; 62: 99–106.
44. Li J, Zeng L, Xie J, Yue Z, Deng H, Ma X, et al. Inhibition of osteoclastogenesis and bone resorption in vitro and in vivo by a prenylflavonoid xanthohumol from hops. *Sci Rep*. 2015; 5: 17605.
45. Villa SM, Heckman J, Bandyopadhyay D. Medicinally privileged natural chalcones: abundance, mechanisms of action, and clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9623.
46. Wang L, Zhang Y, Johnpaul IA, Hong K, Gao H, Song Y et al. Protein Z- based promising carriers for enhancing solubility and bioaccessibility of xanthohumol. *Food Hydrocoll*. 2022; 131: 107771.
47. Langley BO, Ryan JJ, Hanes D, Phipps J, Stack E, Metz TO et al. Xanthohumol microbiome and signature in healthy adults (the XMaS trial): safety and tolerability results of a phase I triple-masked, placebo-controlled clinical trial. *Mol Nutr Food Res*. 2021; 65(8): e2001170.
48. Kakkos SK, Allaert FA. Efficacy of *Ruscus* extract, HMC and vitamin C,

- constituents of Cyclo 3 Fort®, on improving individual venous symptoms and edema: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2017; 36(2): 93–106.
49. De Oca Narváez JM, Torres VMA, Peñaloza RMM. Eficacia del FABROVEN en la sintomatología funcional de la insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores. *Rev Mex Angiol.* 2007; 35: 70–7.
 50. Guex JJ, Avril L, Enrici E, Enriquez E, Lis C, Taieb C. Quality of life improvement in Latin American patients suffering from chronic venous disorder using a combination of *Ruscus aculeatus* and hesperidin methyl-chalcone and ascorbic acid (quality study). *Int Angiol.* 2010; 29(6): 525–32.
 51. Guex JJ, Enrici E, Boussetta S, Avril L, Lis C, Taieb C. Correlations between ankle circumference, symptoms, and quality of life demonstrate the clinical relevance of minimal leg swelling reduction: results of a study in 1036 Argentinean patients. *Dermatol Surg.* 2008; 34(12): 1666–75.
 52. Guex JJ, Enriquez Vega DM, Avril L, Boussetta S, Taieb C. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder: impact of oral *Ruscus aculeatus*-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment (“Quality Study”). *Phlebology.* 2009; 24(4): 157–65.
 53. Peralta GA, Gardoqui JA, Macías FL, Ceja VN, Cisneros SM, Macías CM. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with *Ruscus aculeatus*, hesperidin methylchalcone and ascorbic acid in ambulatory patients. *Int Angiol.* 2007; 26(4): 378.
 54. Parrado F, Buzzi A. A study of the efficacy and tolerability of a preparation containing *Ruscus aculeatus* in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Clin Drug Investig.* 1999; 18(4): 255–61.
 55. Bihari I, Guex JJ, Jawien A, Szolnoky G. Clinical perspectives and management of edema in chronic venous disease—what about *Ruscus*? *Medicines (Basel).* 2022; 9(8): 41.
 56. Kakkos SK, Bouskela E, Jawien A, Nicolaides AN. New data on chronic venous disease: a new place for Cyclo 3® Fort. *Int Angiol.* 2018; 37(2): 85–92.
 57. Higuchi K, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T. Sofalcone, a gastroprotective drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for *Helicobacter pylori*: a randomized controlled comparative trial with cimetidine, an H₂-receptor antagonist. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25(Suppl 1): S155–S160.
 58. Cheng P, Yang L, Huang X, Wang X, Gong M. Chalcone hybrids and their antimalarial activity. *Arch Pharm (Weinheim).* 2020; 353(4): e1900350.
 59. Salvi GE, Lang NP. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the periodontal tissues. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(Suppl 6): 116–31.
 60. O’Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol.* 1972;

43(1): 38.

61. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975; 25(4): 229-35.