

RESSALVA

Atendendo solicitação do (a) autor
(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado a
partir de

16/12/2021



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, $p = 0.005$; $I^2 = \text{not applicable}$); 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, $p = 0.92$; $I^2 = \text{not applicable}$, 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, $p = 0.05$; $I^2 = \text{not applicable}$, 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.

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, Khouly 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, Brozek 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, Brozek 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 PJL, 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.