



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# ABORDAGENS INOVADORAS NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE – UMA REVISÃO INTEGRATIVA

[Novel therapeutic approaches for periodontitis treatment – An integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Shyrel Teboul

Orientador: Doutora Carla Moutinho

Co-orientador: Dr. Helena Neves

Julho 2025







# **ABORDAGENS INOVADORAS NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE – UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

[Novel therapeutic approaches for periodontitis treatment – An integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Shyrel Teboul

Orientador: Doutora Carla Moutinho

Co-orientador: Dr. Helena Neves

Julho 2025







## RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta as estruturas de suporte dos dentes, levando à perda de inserção e eventual perda dentária. O tratamento convencional envolve desbridamento mecânico e terapia antimicrobiana sistêmica ou local. No entanto, devido às crescentes preocupações com a resistência aos antibióticos e à complexidade dos biofilmes periodontais, novas estratégias terapêuticas têm sido cada vez mais investigadas. O objetivo desta revisão integrativa foi avaliar a eficácia clínica de abordagens terapêuticas inovadoras como adjuvantes do tratamento periodontal não cirúrgico (NSPT), em comparação com as modalidades de tratamento tradicionais. Foi efetuado uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Cochrane utilizando os termos “periodontite”, “doença periodontal”, “novas abordagens terapêuticas” e “estratégias terapêuticas inovadoras”, combinados com operadores booleanos. Os critérios de inclusão compreenderam ensaios clínicos publicados entre 2020 e 2024, escritos em inglês e conduzidos em populações humanas. No total, foram selecionados 11 estudos seguindo as diretrizes PRISMA. A revisão da literatura selecionada identificou uma variedade de tratamentos adjuvantes promissores. Os probióticos demonstraram melhorias clínicas e microbiológicas, com alguns estudos a apresentarem resultados comparáveis à clorhexidina. Os fitoterápicos como o Semelil mostraram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, resultando numa melhor profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. O plasma de pressão atmosférica não-térmica foi associado a reduções significativas no Hemorragia à sondagem e nos marcadores inflamatórios, apoiando o seu potencial para a descontaminação da bolsa. A terapia laser com lasers de diodo de 445 nm melhorou os resultados clínicos quando utilizada em conjunto com a raspagem e alisamento radicular. Da mesma forma, o uso adjuvante de terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) com indocianina verde levou a reduções superiores na carga bacteriana e nos índices clínicos em comparação com o NSPT isolado. O ácido hialurônico e a suplementação antioxidante com melatonina e vitamina C também apresentaram melhorias estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos. Por fim, os sistemas de polimento a ar à base de eritritol demonstraram uma eficácia comparável ao desbridamento mecânico tradicional em pacientes com baixa atividade periodontal. Os resultados dos estudos revistos sugerem que estas novas terapêuticas adjuvantes podem aumentar significativamente a eficácia do NSPT convencional. Entre elas, os probióticos e as estratégias baseadas em antioxidantes são particularmente promissores devido à sua compatibilidade biológica e efeitos secundários mínimos. As aplicações de NAPP e laser oferecem opções precisas e minimamente invasivas com efeitos antimicrobianos notáveis. Embora os resultados sejam encorajadores, mais ensaios clínicos randomizados de longo prazo e em larga escala são essenciais para confirmar a sua utilidade clínica e a integração na terapêutica periodontal de rotina.

**Palavras-chave:** Periodontite; Novas abordagens terapêuticas; Probióticos; Plasma não térmico; Terapia fotodinâmica; Laser; Fitoterapia; Ácido hialurônico.



## ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease that affects the supporting structures of the teeth, leading to loss of attachment and eventual tooth loss. Conventional treatment involves mechanical debridement and systemic or local antimicrobial therapy. However, due to increasing concerns about antibiotic resistance and the complexity of periodontal biofilms, new therapeutic strategies have been increasingly investigated. The aim of this integrative review was to evaluate the clinical efficacy of innovative therapeutic approaches as adjuncts to non-surgical periodontal treatment (NSPT), compared with traditional treatment modalities. A literature search was performed in the PubMed and Cochrane databases using the terms “periodontitis”, “periodontal disease”, “new therapeutic approaches” and “innovative therapeutic strategies”, combined with Boolean operators. Inclusion criteria comprised clinical trials published between 2020 and 2024, written in English and conducted in human populations. A total of 11 studies were selected following the PRISMA guidelines. Review of the selected literature identified a variety of promising adjunctive treatments. Probiotics have demonstrated clinical and microbiological improvements, with some studies showing comparable results to chlorhexidine. Herbal remedies such as Semelil have shown anti-inflammatory and antioxidant properties, resulting in improved probing depth and clinical attachment level. NAPP was associated with significant reductions in bleeding on probing and inflammatory markers, supporting its potential for pocket decontamination. Laser therapy with 445 nm diode lasers improved clinical outcomes when used in conjunction with scaling and root planing. Similarly, adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) with indocyanine green led to superior reductions in bacterial load and clinical indices compared with NSPT alone. Hyaluronic acid and antioxidant supplementation with melatonin and vitamin C also showed statistically significant improvements in clinical parameters. Finally, erythritol-based air polishing systems demonstrated comparable efficacy to traditional mechanical debridement in patients with low periodontal activity. The results of the reviewed studies suggest that these novel adjunctive therapies may significantly enhance the efficacy of conventional NSPT. Among them, probiotics and antioxidant-based strategies are particularly promising due to their biological compatibility and minimal side effects. Non-thermal plasma and laser applications offer precise and minimally invasive options with remarkable antimicrobial effects. Although the results are encouraging, further long-term and large-scale randomized clinical trials are essential to confirm their clinical utility and integration into routine periodontal therapy.

**Keywords:** Periodontitis; Novel therapeutic approaches; Probiotics; Non-thermal plasma; Photodynamic therapy; Laser; Phytotherapy; Hyaluronic acid.



## ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1. Metodologia .....	3
2.1.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	3
2.1.2. Estratégia de pesquisa.....	4
2.1.3. Seleção dos estudos e recolha de dados.....	4
2.2. Resultados.....	6
2.2.1. Características dos estudos incluídos .....	6
2.2.2. Resumo dos estudos incluídos .....	13
2.2.3. Análise dos resultados dos estudos selecionados .....	16
2.3. Discussão .....	23
3. CONCLUSÃO .....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. ....	5
----------------	---



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.....	3
Tabela 2.....	8



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

<b>aPDT</b>	Terapia fotodinâmica antimicrobiana, do inglês <i>Antimicrobial photodinâmica therapy</i>
<b>CAL</b>	Perda de inserção clínica, do inglês <i>Clinical Attachment Loss</i>
<b>CHX</b>	Clorohexidina
<b>ELISA</b>	Ensaio de imunoabsorção enzimática, do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>GBM</b>	Gestão guiada do biofilme, do inglês <i>Guided Biofilm Management</i>
<b>GPR</b>	Recolonização guiada de bolsas, do inglês <i>Guided Pocket Recolonization</i>
<b>ICD</b>	Verde de indocianina, do inglês <i>Indocyanine Green</i>
<b>LD</b>	Laser díodo
<b>LLLT</b>	Terapia a laser de baixa intensidade, do inglês <i>Low Level Laser Therapy</i>
<b>OFD</b>	Desbridamento de retalho aberto, do inglês <i>Open Flap Debridement</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>NAPP</b>	Plasma de pressão atmosférica não-térmica, do inglês <i>Non-thermal Atmospheric Pressure Plasma</i>
<b>NSPT</b>	Tratamento periodontal não cirúrgico, do inglês <i>Non-Surgical Periodontal Therapy</i>
<b><i>p</i>-</b>	Significância estatística
<b>PPD</b>	Profundidade de sondagem, do inglês <i>Probing pocket depth</i>
<b>PAD</b>	Desinfecção fotoativada, do inglês <i>Photoactivated disinfection</i>
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase, do inglês <i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>SRP</b>	Raspagem e alisamento radicular, do inglês <i>Scaling and Root Planing</i>
<b>tg-aPDT</b>	Terapia fotodinâmica transgengival, do inglês <i>Transgingival Antimicrobial Photodynamic Therapy</i>



## 1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais, incluindo a gengivite e a periodontite, são condições inflamatórias crônicas que afetam a integridade das estruturas que suportam os dentes dentro do complexo periodontal, nomeadamente as gengivas, os ligamentos periodontais, o cimento radicular, e o osso subjacente (Caton et al., 2018).

De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre saúde oral em 2022, é estimado que as doenças periodontais afetem cerca de 19% da população adulta mundial, representando mais de mil milhões de casos (Jain et al., 2024). Nos países da Europa, mais de 50% da população pode experimentar qualquer forma de periodontite, com mais de 10% sofrendo da forma severa. A prevalência aumenta para 70-85% entre os indivíduos com idade compreendida entre os 60 e os 65 anos (Jain et al., 2024).

A doença periodontal inicia-se com a gengivite, uma inflamação localizada das gengivas causada por bactérias presentes na placa dentária, um biofilme microbiano que se forma nos dentes e gengivas. A periodontite desenvolve-se quando a gengivite não tratada progride para a destruição da gengiva, osso e ligamentos, levando à formação de bolsas periodontais profundas, que são características da doença e pode resultar, em última instância, na perda dentária. Esta condição pode ter um impacto negativo na fala, na ingestão de alimentos, na confiança, na autoestima e na qualidade de vida. Para além disso, pode comprometer a saúde geral, sendo reconhecida como um fator de risco para doenças cardiovasculares e diabetes (Ferreira et al., 2017; Lohiya et al., 2023).

A periodontite é extremamente difícil de tratar devido à complexidade da sua etiologia, às complicações que surgem após a terapia antimicrobiana, e ao conhecimento limitado das interações entre os diferentes tipos de bactérias durante o processo da doença. Os principais métodos normalmente usados no tratamento da periodontite incluem o controlo do biofilme bacteriano, a remoção mecânica da placa bacteriana e terapia com antibióticos. O objetivo principal desta abordagem terapêutica é remover o excesso de placa bacteriana e restaurar o equilíbrio do microbioma oral. No entanto, as estirpes bacterianas envolvidas nas doenças periodontais têm demonstrado um aumento da resistência aos antibióticos, o que apresenta um desafio significativo para as estratégias de tratamento convencionais (Ng et al., 2024).

Devido ao melhor conhecimento acerca da patogênese das doenças periodontais e da importância do microbioma humano, as abordagens terapêuticas da doença periodontal têm, nos anos recentes, interessantemente focado na restauração da homeostasia do microbioma oral e no seu equilíbrio com os tecidos periodontais. Esta mudança de paradigma na estratégia terapêutica, combinada com o desafio da resistência bacteriana aos antibióticos, que de forma indiscriminada eliminam tanto as bactérias prejudiciais como as benéficas (Haque et al., 2022). A integração de óleos essenciais, células estaminais, agentes anabólicos, imunomoduladores, nanopartículas coloidais de prata, ou prébiótico e probióticos, como terapias adjuvantes no tratamento da periodontite pode oferecer benefícios adicionais. Estas estratégias terapêuticas podem complementar os tratamentos convencionais e potencialmente reduzir o recurso a antibióticos ou outras intervenções farmacológicas (Radu et al., 2024).

O estudo de abordagens inovadoras para o tratamento da periodontite é de extrema importância devido à elevada prevalência desta doença, que está associada a complicações graves, tanto para saúde oral como para a saúde sistêmica. Tendo em conta o crescente desafio da resistência do microbioma aos antibióticos e a necessidade de equilibrar a microbiota oral, a exploração de novas estratégias terapêuticas pode contribuir significativamente para melhorar os resultados clínicos, promover a sustentabilidade do tratamento, e reduzir o impacto na qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho teve como objetivo fornecer uma visão compreensiva das novas abordagens para o tratamento da periodontite, bem como a sua eficácia, através da revisão com base nas evidências científicas.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. Metodologia

Este trabalho pretende oferecer uma visão abrangente das novas abordagens terapêuticas para o tratamento da periodontite, bem como a sua eficácia através de uma revisão integrativa baseada em evidência científica.

Pretende-se dar resposta à seguinte pergunta: “Quais as novas abordagens terapêuticas alternativas para o tratamento da periodontite e a sua eficácia?”

A questão formulada para o desenvolvimento da presente revisão integrativa foi fundamentada na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome) (cf. Tabela 1).

#### Tabela 1.

*Estratégia PICO aplicada à revisão integrativa em estudo.*

<b>Participantes</b>	Pacientes diagnosticados com periodontite
<b>Intervenção</b>	Novas estratégias terapêuticas alternativas
<b>Comparação</b>	Tratamentos convencionais baseados no uso de antibióticos sistémicos e antimicrobianos locais
<b>Outcome</b>	Eficácia das terapias inovadoras na redução da inflamação periodontal, na recuperação do tecido periodontal e no equilíbrio do microbioma oral

#### 2.1.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram estipulados como critérios de inclusão, nomeadamente, estudos publicados nos últimos cinco anos (2020-2024), estudos realizados em humanos, escritos em inglês, e de tipologia ensaios clínicos, estudos prospetivos e retrospectivos.

Foram excluídos estudos *in vitro*, teses, monografias, revisões sistemáticas e meta-análise, exceto aqueles que apresentem relevância direta para a aplicação clínica da periodontite, bem como artigos cujo texto completo não esteja disponível.

### **2.1.2. Estratégia de pesquisa**

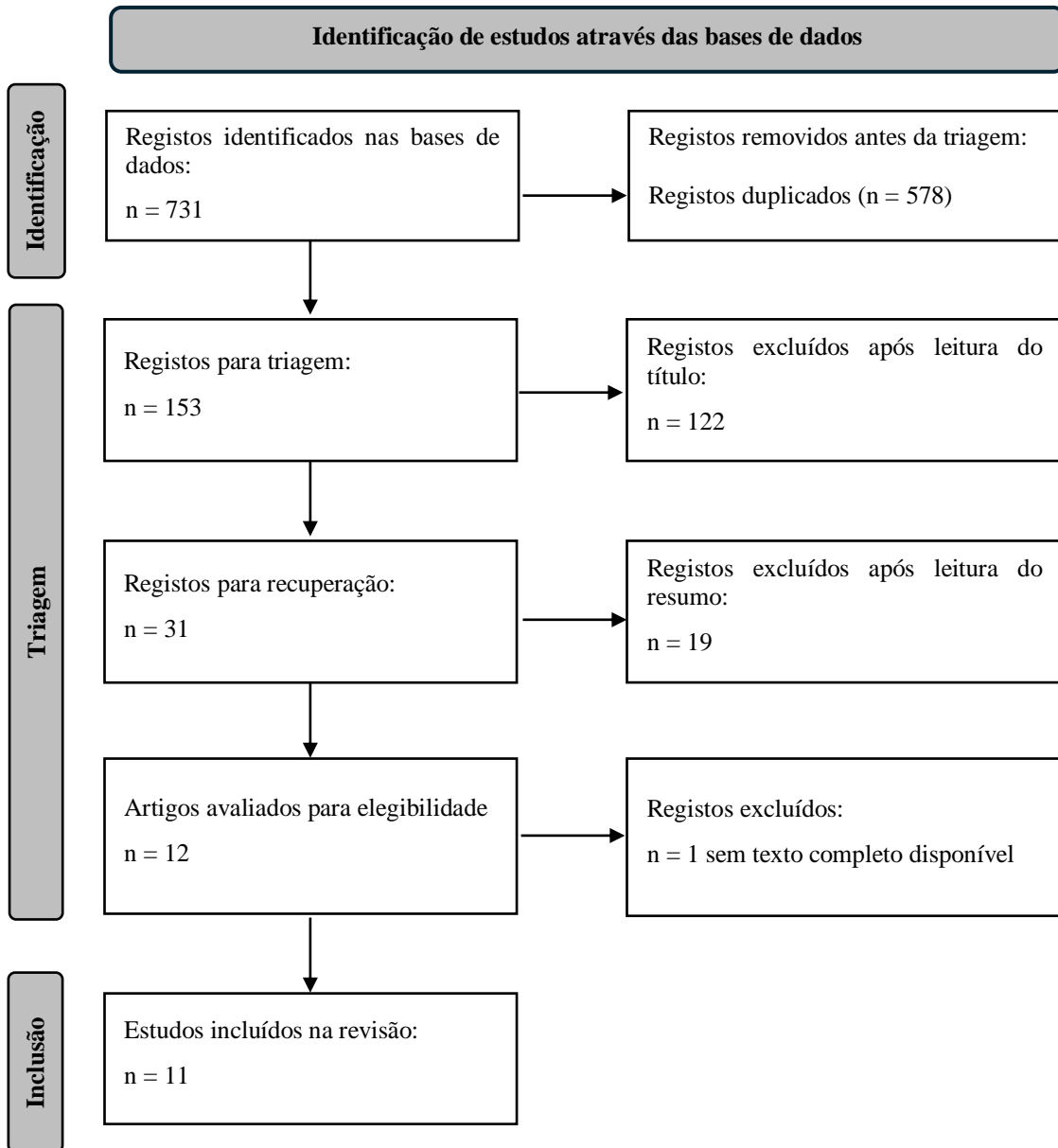
Para a elaboração deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e Biblioteca Cochrane utilizando as seguintes palavras-chave “*periodontitis*”, “*periodontal disease*”, “*novel therapeutic approaches*” e “*innovative therapeutic strategies*”, combinadas com os operadores booleanos AND e OR.

### **2.1.3. Seleção dos estudos e recolha de dados**

Na pesquisa bibliográfica foram identificados 731 artigos. Após a eliminação de duplicados, restaram 153 artigos. Através da leitura dos títulos, 31 artigos foram considerados elegíveis. Entre esses 31 artigos elegíveis, após leitura dos resumos, foram excluídos 19 com base nos critérios de inclusão e exclusão, ficando selecionados 12 artigos para este estudo, dos quais um foi excluído por não ter texto completo disponível. No final, foram selecionados 11 estudos. Os artigos foram identificados e selecionados, de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (cf. Figura 1).

**Figura 1.**

*Fluxograma de inclusão e exclusão dos estudos da revisão da literatura integrativa.*



## 2.2. Resultados

### 2.2.1. Características dos estudos incluídos

Para a redação dos resultados desta revisão integrativa, foram usados 11 estudos dos quais foi efetuada a extração dos dados e foi criada uma tabela incorporando informações pertinentes, nomeadamente: autores, ano de publicação, tipo de estudo, objetivo, amostra e resultados obtidos (cf. Tabela 2).

Os estudos incluídos nesta revisão integrativa avaliaram a eficácia de diversas terapias inovadoras adjuvantes combinadas com tratamento periodontal não cirúrgico (NSPT) ou raspagem e alisamento radicular (SRP) no tratamento da periodontite.

O número de participantes variou consideravelmente entre os estudos. O estudo com a maior amostra foi conduzido por Mohamad Rauf et al. (2024), envolvendo 100 indivíduos divididos em três grupos. Em contraste, o estudo com o menor tamanho de amostra foi o de Küçük et al. 2020, que incluiu 25 participantes.

A maioria dos estudos adotou um desenho de ensaio clínico randomizado, enfatizando o rigor metodológico na avaliação da eficácia do tratamento. Dois estudos adotaram um desenho de estudo prospetivo (Abuazab et al., 2021; Mujić Jahić et al., 2024), enquanto os restantes foram ensaios clínicos randomizados (Aslroosta et al., 2021; Baishya et al., 2024; Küçük et al., 2020; Kumar et al., 2021; Mohamad Rauf et al., 2024; Olszewska-Czyz et al., 2021; Schär et al., 2020; Stähli et al., 2024; Wadhwa et al., 2021).

A duração do seguimento dos participantes variou de 3 semanas a 4 anos. O menor seguimento foi observado no estudo de Baishya et al. (2024), que avaliou os resultados às 3 semanas e 3 meses. Em contraste, Stähli et al. (2024) apresentaram o seguimento mais longo, com avaliações que se estenderam até aos 4 anos.

As intervenções variaram amplamente. As terapias baseadas em probióticos foram exploradas em estudos como os de Abuazab et al. (2021), Kumar et al. (2021) e Baishya et al. (2024). As abordagens baseadas em laser foram avaliadas por Mujić Jahić et al. (2024). A terapia fotodinâmica foi abordada nos estudos de Schär et al. (2020), Wadhwa et al. (2021) e Mohamad Rauf et al. (2024). Outras intervenções incluíram o uso de produtos fitoterapêuticos, mais especificamente Semelil (Aslroosta et al., 2021), ácido hialurónico (Olszewska-Czyz et al., 2021), suplementos antioxidantes, nomeadamente

melatonina e vitamina C (Mohamad Rauf et al., 2024) e plasma de pressão atmosférica não térmico (Küçük et al., 2020).

A maioria dos estudos utilizou uma abordagem de dois grupos (teste e controle) comparando a terapia a ser testada com o tratamento convencional. Alguns estudos incluíram mais de dois grupos para comparar múltiplas modalidades de tratamento ou estratégias de dosagem (Kumar et al., 2021; Mohamad Rauf et al., 2024).

**Tabela 2.***Dados recolhidos dos estudos selecionados.*

<b>Autores e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Estratégia terapêutica testada</b>	<b>Participantes</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Küçük et al., 2020</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia do NAPP na descontaminação de bolsas periodontais como adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico NSPT	Plasma de pressão atmosférica não-térmica	25 participantes (quadrantes alocados a um de dois grupos: Grupo controlo: SRP + solução salina Grupo teste: SRP + solução salina + NAPP	3 meses	Índice gengival (no início do estudo; aos 3 meses): - Grupo teste: $1,67 \pm 0,44$ ; $0,25 \pm 0,14$ - Grupo controlo: $1,77 \pm 0,33$ ; $0,39 \pm 0,18$  Índice de placa (no início do estudo; aos 3 meses): - Grupo teste: $1,71 \pm 0,29$ ; $0,54 \pm 0,31$ - Grupo controlo: $1,64 \pm 0,33$ ; $0,53 \pm 0,32$  % de locais com Hemorragia à sondagem (no início do estudo; aos 3 meses): - Grupo teste: $63,45 \pm 23,76$ ; $8,82 \pm 7,15$ - Grupo controlo: $60,88 \pm 23,59$ ; $9,86 \pm 6,83$
<b>Schär et al., 2020</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos clínicos da tg-aPDT utilizada em conjunto com instrumentação mecânica não cirúrgica no tratamento da periodontite	Terapia fotodinâmica antimicrobiana transgengival	40 participantes Grupo teste (n=20): SRP + tg-aPDT Grupo controlo (n=20): SRP	6 meses	% de locais com Hemorragia à sondagem baixo (6 meses): Grupo teste: 25,0% Grupo controlo: 65,0%  Profundidade na sondagem (6 meses): Grupo teste: $5,11 \pm 1,10$ mm Grupo controlo: $4,35 \pm 1,14$ mm  Nível de inserção clínica (6 meses): Grupo teste: $6,26 \pm 1,70$ mm Grupo controlo: $5,50 \pm 2,33$ mm

Autores e ano	Tipo de estudo	Objetivo	Estratégia terapêutica testada	Participantes	Follow-up	Principais resultados
<b>Abuazab et al., 2021</b>	Estudo prospectivo	Avaliar o efeito do gel probiótico como terapia adjuvante à SRP em doentes com periodontite crónica	Gel probiótico <i>Bifidobacterium bifidum</i>	30 participantes Grupo teste I (n=10): SRP + gel probiótico Grupo teste II (n=10): SRP + CHX Grupo controlo: SRP	6 semanas	<p>Índice de placa (início do estudo; 6 semanas): Grupo teste I: 2,34±0,24; 0,766±0,096 Grupo teste II: 2,49±0,245; 0,889±0,138 Grupo controlo: 2,33±0,21; 0,826±0,109</p> <p>Índice gengival (início do estudo; 6 semanas): Grupo teste I: 1,84±0,17; 0,356±0,006 Grupo teste II: 1,815±0,18; 0,341±0,058 Grupo controlo: 1,83±0,19; 0,353±0,07</p> <p>Profundidade de sondagem (início do estudo; 6 semanas): Grupo teste I: 3,29±0,39; 2,02±0,42 Grupo teste II: 3,06±0,45; 1,97±0,72 Grupo controlo: 3,28±0,39; 1,92±0,23</p> <p>Perda de inserção clínica (início do estudo; 6 semanas): Grupo teste I: 2,79±0,34; 1,87±0,41 Grupo teste II: 2,57±0,74; 1,96±0,41 Grupo controlo: 2,78±0,31; 2,25±0,35</p>
<b>Aslroosta et al., 2021</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos do Semelil (ANGIPARS™) como adjuvante do NSPT em doentes com periodontite crónica	Produtos à base de plantas Semelil (ANGIPARS™)	44 participantes Grupo teste (n=22): NSPT + Semelil Grupo controlo (n=22): NSPT + Placebo	3 meses	<p>Índice de placa (início do estudo; 3 meses): Grupo teste: 1,75 ± 0,48; 1,30 ± 0,65 Grupo controlo: 1,96 ± 0,27; 1,74 ± 0,50 (p = 0,07)</p> <p>Profundidade de sondagem (início do estudo; 3 meses): Grupo teste: 5,57 ± 0,88; 4,12 ± 1,67 Grupo controlo: 5,21 ± 0,44; 4,38 ± 1,33 (p = 0,000)</p> <p>Nível de inserção clínica (início do estudo; 3 meses): Grupo teste: 5,79 ± 1,32; 4,58 ± 0,72 Grupo controlo: 5,22 ± 0,72; 4,40 ± 1,26 (p = 0,025)</p>

Autores e ano	Tipo de estudo	Objetivo	Estratégia terapêutica testada	Participantes	Follow-up	Principais resultados
Kumar et al., 2021	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia do <i>Lactobacillus reuteri</i> como probiótico na recolonização guiada de bolsas periodontais no tratamento da periodontite crônica	Probiótico <i>Lactobacillus reuteri</i>	48 participantes Grupo teste I (n=16): SRP + Probiótico (aplicação única) Grupo teste II: SRP + Probiótico (várias aplicações) Grupo controle: SRP + Placebo	24 semanas	<p>Profundidade de sondagem (início do estudo; 24 semanas): Grupo teste I: 6,78±0,72; 4,92±0,58 Grupo teste II: 6,63±0,75; 4,91±0,73 Grupo controle: 6,72±0,63; 5,08±0,50</p> <p>Índice de placa (início do estudo; 24 semanas): Grupo teste I: 2,10±0,23; 0,73±0,24 Grupo teste II: 2,20±0,43; 0,46±0,19 Grupo controle: 2,08±0,18; 0,70±0,40</p> <p>Índice gengival (início do estudo; 24 semanas): Grupo teste I: 1,88±0,30; 1,50±0,20 Grupo teste II: 1,98±0,18; 1,45±0,11 Grupo controle: 1,93±0,18; 1,29±0,22</p> <p>% Hemorragia à sondagem (início do estudo; 24 semanas): Grupo teste I: 93,33±11,44; 35,00±22,76 Grupo teste II: 92,86±15,28; 31,21±15,39 Grupo controle: 81,67±19,97; 43,33±22,09</p>
						<p>Hemorragia à sondagem (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: 33,5%; 13% - Grupo controle: 31%; 20,5%</p> <p>Profundidade de sondagem (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: 4,75 mm; 3,5 mm - Grupo controle: 4,25 mm; 3,5 mm</p> <p>Nível de inserção clínica (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: 4 mm; 1,63 mm - Grupo controle: 4 mm; 3 mm</p>
Olszewska-Czyz et al., 2021	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o efeito do ácido hialurônico no tratamento da periodontite	Ácido hialurônico (Hyadent BG®, BioScience GmbH, Dummer, Germany)	100 participantes Grupo teste (n=50): NSPT + Ácido hialurônico - Grupo controle (n=50): NSPT	3 meses	<p>Hemorragia à sondagem (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: 33,5%; 13% - Grupo controle: 31%; 20,5%</p> <p>Profundidade de sondagem (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: 4,75 mm; 3,5 mm - Grupo controle: 4,25 mm; 3,5 mm</p> <p>Nível de inserção clínica (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: 4 mm; 1,63 mm - Grupo controle: 4 mm; 3 mm</p>

<b>Autores e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Estratégia terapêutica testada</b>	<b>Participantes</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Wadhwa et al., 2021</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos da aPDT mediada por ICD como complemento ao tratamento não cirúrgico da periodontite crónica.	Terapia fotodinâmica antimicrobiana mediada por indocianina verde	30 participantes (2 quadrantes alocados a cada um dos grupos) - Grupo teste: SRP + ICD aPDT - Grupo controlo: SRP	6 meses	Índice de placa (início do estudo; 6 meses): - Grupo teste: $2,05 \pm 0,28$ ; $0,14 \pm 0,08$ - Grupo controlo: $2,06 \pm 0,26$ ; $0,60 \pm 0,15$ ( $p < 0,001$ )  Índice gengival (início do estudo; 6 meses): - Grupo teste: $2,18 \pm 0,34$ ; $0,12 \pm 0,04$ - Grupo controlo: $2,10 \pm 0,30$ ; $0,62 \pm 0,24$ ( $p < 0,001$ )
<b>Baishya et al., 2024</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia da combinação de probióticos com o OFD no tratamento da periodontite crónica	Probióticos (cápsulas Bifilac-Hp)	80 participantes Grupo teste (n=40) OFD Grupo controlo (n=40): OFD + probióticos	3 semanas e 3 meses	Profundidade da bolsa (início do estudo; 3 meses): Grupo teste: 5,68 mm; 2,74 mm Grupo controlo: 6,49 mm; 3,20 mm ( $p = 0,108$ )  Índice gengival (início do estudo; 3 meses): Grupo teste: 2,00; 0,37 Grupo controlo: 2,00; 0,34 ( $p = 0,82$ )
<b>Mujić Jahić et al., 2024</b>	Estudo prospetivo	Avaliar a eficácia de um laser dídodo (445 nm) em combinação com tratamento não cirúrgico em doentes com periodontite crónica	Laser dídodo (445 nm)	31 participantes (862 bolsas periodontais) Grupo teste: SRP + LD Grupo controlo: SRP	3 meses	Índice de placa (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: $1,85 \pm 0,03$ ; $0,45 \pm 0,003$ - Grupo controlo: $1,3 \pm 0,04$ ; $0,87 \pm 0,003$  Índice gengival (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: $1,97 \pm 0,02$ ; $0,68 \pm 0,02$ - Grupo controlo: $1,60 \pm 0,03$ ; $1,21 \pm 0,02$  Hemorragia à sondagem (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: $2,45 \pm 0,03$ ; $0,81 \pm 0,03$ - Grupo controlo: $2,15 \pm 0,04$ ; $1,31 \pm 0,03$  Profundidade de sondagem (início do estudo; 3 meses): - Grupo teste: $4,61 \pm 0,06$ ; $2,71 \pm 0,03$ - Grupo controlo: $4,40 \pm 0,05$ ; $3,48 \pm 0,03$

<b>Autores e ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Estratégia terapêutica testada</b>	<b>Participantes</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Principais resultados</b>
<b>Mohamad Rauf et al., 2024</b>	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o impacto do uso de melatonina e vitamina C como adjuvantes no tratamento não cirúrgico da periodontite crônica	Gel de melatonina e sérum de vitamina C	100 participantes Grupo controlo (n=33): NSPT Grupo teste I (n=33): NSPT + Melatonina Grupo teste II (n=34): NSPT + Melatonina e Vitamina C	3 meses	Índice gengival (diferença entre início do estudo e 3 meses): - Grupo teste I: 1,74 - Grupo teste II: 1,74 - Grupo controlo: 1,29  Profundidade de sondagem (diferença entre início do estudo e 3 meses): - Grupo teste I: 1,57 - Grupo teste II: 1,96 - Grupo controlo: 1,08  Nível de inserção clínica (diferença entre início do estudo e 3 meses): - Grupo teste I: 0,19 - Grupo teste II: 0,81 - Grupo controlo: 1,87
<b>Stähli et al., 2024</b>	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia clínica do desbridamento subgengival com GBM ou com a SRP no tratamento da periodontite	Sistema de fluxo de ar à base de eritritol	41 participantes	1 ano	Diminuição da % de Hemorragia à sondagem: - Grupo teste: 12,2% para 9,0% ( $p = 0,191$ ) - Grupo controlo: 14,7% para 7,9% ( $p = 0,004$ )  Profundidade na sondagem (início do estudo; 1 ano) - Grupo teste: 2,42 mm; 2,39 mm - Grupo controlo: 2,44 mm; 2,43 mm

aPDT – Terapia fotodinâmica antimicrobiana; CHX – Clorohexidina; OFD – Desbridamento em retalho aberto; GBM – Gestão guiada do biofilme; ICD – Indocianina verde; LD – Laser dído; NAPP – Plasma de pressão atmosférica não térmica; NSPT – Tratamento periodontal não cirúrgico; PAD – Desinfecção fotoativada; SRP – Raspagem e alisamento radicular; tg-aPDT – Terapia fotodinâmica antimicrobiana transgengival

### 2.2.2. Resumo dos estudos incluídos

Küçük et al. (2020) pretenderam avaliar a eficácia do plasma de pressão atmosférica não-térmica (NAPP), um novo procedimento utilizado na descontaminação de bolsas periodontais como adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico (NSPT). O estudo incluiu 25 pacientes com periodontite e em cada doente, os quadrantes foram alocados aleatoriamente a um de dois regimes de tratamento: SRP combinado com solução salina, lado direito e SRP combinado com solução salina e NAPP, lado esquerdo) ou SRP combinado com solução salina, lado esquerdo e SRP combinado com solução salina e NAPP, lado direito. Os dados clínicos periodontais, o fluido gengival crevicular e as amostras de placa subgengival dos pacientes foram recolhidos antes e durante o primeiro e terceiro meses de tratamento. Os ensaios bioquímicos foram conduzidos por ensaio imunoenzimático (ELISA). A análise bacteriana foi realizada pelo método da reação em cadeia da polimerase (PCR).

No estudo de Schär et al. (2020) foram avaliados os efeitos clínicos da terapia fotodinâmica transgengival (tg-aPDT) utilizada em conjunto com o NSPT. Nesse estudo foram incluídos 40 doentes com periodontite os quais foram aleatoriamente designados para dois grupos. O grupo teste consistiu em 20 doentes tratados com SRPe tg-aPDT e o grupo controlo em 20 doentes tratados apenas com SRP. Parâmetros como índice de placa, Hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica foram avaliados no início do estudo e após três e seis meses.

O estudo de Abuazab et al. (2021) avaliou o efeito clínico e microbiológico do gel probiótico de *Bifidobacterium* como terapia adjuvante à raspagem e alisamento radicular (SRP) em doentes com periodontite crónica, comparando este com o do gel de clorhexidina. Foram envolvidos neste estudo 30 doentes com periodontite crónica, com idades compreendidas entre os 30 e os 50 anos, os quais foram divididos aleatoriamente em 3 grupos: o grupo I composto por 10 doentes tratados com SRP associada à aplicação subgengival de gel probiótico *Bifidobacterium*, grupo II composto por 10 doentes cujo tratamento se baseou na SRP e aplicação subgengival de gel de clorhexidina e grupo III composto por 10 doentes tratados apenas com SRP. O medicamento foi administrado localmente uma vez por semana, durante seis semanas. Todos os doentes foram avaliados clinicamente através da medição dos parâmetros periodontais, nomeadamente índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, e microbiologicamente através da cultura anaeróbia de amostras de placa para contagem

bacteriana total, contagens de *P. gingivalis* e *P. intermedia* no início do estudo e seis semanas após o tratamento periodontal.

O ensaio clínico conduzido por Asroosta et al. (2021) teve como objetivo avaliar os efeitos do Semelil (ANGIPARS™) como adjuvante do tratamento não cirúrgico em doentes com periodontite crônica. Neste estudo foram incluídos 44 indivíduos saudáveis com periodontite crônica moderada a grave. Após a conclusão do tratamento periodontal (SRP) os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 15 no grupo teste, no qual os pacientes receberam cápsulas de Semelil, e 10 no grupo controle no qual os pacientes receberam placebo, tomando duas cápsulas por dia durante três meses. Os parâmetros clínicos (profundidade de sondagem, o nível de inserção clínico, índice de sangramento, índice gengival e índice de placa) e parâmetros bioquímicos (interleucina-1 $\beta$ , 8-hidroxi-2-desoxiguanosina) foram medidos no início do estudo e após a conclusão do tratamento.

Kumar et al. (2021) desenvolveram um ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia do *Lactobacillus reuteri* como probiótico na recolonização guiada de bolsas (GPR) para o tratamento da periodontite crônica como adjuvante da SRP. Neste estudo foram incluídos 48 doentes com periodontite crônica que foram aleatoriamente designados para três grupos de tratamento: grupo 1 (SRP e placebo), grupo 2 (SRP e aplicação única de probiótico) e grupo 3 (SRP e aplicação incremental de probiótico). Os parâmetros clínicos foram avaliados no início do estudo e nas semanas 8, 12 e 24, enquanto os parâmetros bioquímicos foram medidos no início do estudo e após 12 semanas.

O estudo desenvolvido por Olszewska-Czyz et al. (2021) teve como objetivo avaliar o efeito do ácido hialurônico nos principais parâmetros de cicatrização periodontal. Foram incluídos 100 participantes, distribuídos em dois grupos: o grupo teste, composto por 50 indivíduos submetidos a tratamento adjuvante com ácido hialurônico, no qual a NSPT foi seguida da aplicação do composto nas bolsas periodontais; e o grupo controle, igualmente com 50 participantes, tratado apenas com NSPT. Uma formulação específica, comercialmente disponível, concebida e registrada para aplicação dentária profissional, composta por 16 mg/mL de ácido hialurônico reticulado e 2 mg/mL de ácido hialurônico não reticulado, foi utilizada como adjuvante da NSPT, e os parâmetros clínicos foram avaliados após 3 meses.

Wadhwa et al. (2021) avaliaram os efeitos da terapia fotodinâmica antimicrobiana no tratamento da periodontite. Neste estudo foram incluídos 30 pacientes diagnosticados

com periodontite crônica generalizada tratados apenas com SRP (locais controlo) e terapia fotodinâmica antimicrobiana com verde de indocianina, para além da SRP (locais teste). Foi utilizado um laser de diodo de arseneto de gálio e alumínio, de baixa potência e comprimento de onda de 810 nm, para ativar o corante nas bolsas periodontais dos locais a testar. Parâmetros clínicos, como o índice gengival, índice de placa, índice de sangramento, profundidade da bolsa de sondagem e o nível relativo de inserção, e parâmetros microbiológicos, como a contagem total de bactérias anaeróbias viáveis, foram registados no início e 3 e 6 meses após o tratamento.

No estudo de Bayshia et al. (2024) foi avaliada a eficácia da combinação de probióticos com a SRP no tratamento da periodontite crônica, comparando-o apenas com a SRP. Foram incluídos neste ensaio clínico randomizado 80 indivíduos que foram categorizados aleatoriamente em dois grupos: Grupo A (40 indivíduos) como grupo controlo e Grupo B (40 indivíduos) como grupo teste/probiótico. O grupo controlo foi submetido a SRP, enquanto o grupo teste foi tratado com SRP com adição de probióticos em pó. Os doentes avaliados ao fim de três semanas e três meses.

O estudo de Mujic Jahić et al. (2024) teve como objetivo avaliar a eficácia de um laser de diodo (445 nm) em combinação com tratamento não cirúrgico em doentes com periodontite crônica. Neste estudo foram incluídos 31 indivíduos diagnosticados com periodontite crônica, os quais foram aleatoriamente designados para o grupo 1, que foi submetido a SRP e terapia laser, e ao grupo 2, que foi submetido apenas a SRP. Foram registados os parâmetros índice de placa, índice gengival, índice de sangramento à sondagem, profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e mobilidade dentária. As medições clínicas periodontais foram realizadas no início do estudo, e novamente um e três meses após o tratamento. A análise microbiológica focou na deteção de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*, utilizando a técnica de PCR. Para esta análise, foram colhidas amostras no início do estudo, imediatamente após a terapia e três meses depois. Mohamad Rauf et al. (2024) avaliaram o impacto do uso de melatonina e vitamina C como adjuvantes no tratamento não cirúrgico da periodontite crônica. Este ensaio clínico randomizado envolveu 100 participantes com periodontite crônica. Os indivíduos foram aleatoriamente divididos em três grupos: no grupo 1 tratados com NSPT (n = 33), no grupo 2 tratados com NSPT e melatonina (n = 33), e no grupo 3 tratados com NSPT, melatonina e vitamina C (n = 34). Os parâmetros clínicos, incluindo o índice gengival, a profundidade de

sondagem e a perda de inserção clínica, foram avaliados no início do estudo e após uma semana, um mês e três meses do tratamento.

No estudo de Stähli et al. (2024) foi comparada a eficácia clínica da SRP com a gestão guiada do biofilme (GBM) ou com a SRP isoladamente. Foram incluídos 41 doentes, aleatoriamente designados para tratamento com GBM ou SRP a cada 6 meses. O desfecho primário foi a percentagem de sangramento à sondagem ao fim de 1 ano. Além disso, foram também medida a profundidade de sondagem.

### **2.2.3. Análise dos resultados dos estudos selecionados**

#### ***Probióticos***

No estudo de Abuazab et al. (2021), que avaliou o uso de gel probiótico com *Bifidobacterium* como adjuvante à SRP, observou-se uma redução estatisticamente significativa dos valores médios do índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem (PPD) e perda de inserção clínica (CAL) em todos os grupos, entre o momento basal e as seis semanas ( $p < 0,001$ ). No entanto, entre os grupos apenas se registou diferença significativa no índice de placa pós-tratamento, com valores mais baixos no grupo com probiótico em comparação com o grupo com clorhexidina. Nos restantes parâmetros clínicos (índice gengival, PPD e CAL), não houve diferenças significativas entre grupos após a intervenção. Em relação às contagens bacterianas, apesar da redução global pós-tratamento, apenas a contagem de *P. intermedia* e *P. gingivalis* apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no final do estudo, com valores mais baixos nos grupos I e II em comparação com o grupo controlo. Estas diferenças não foram observadas entre os grupos I e II, sugerindo eficácia semelhante entre o gel probiótico e a clorhexidina na redução destas espécies periodontopatogénicas.

O trabalho conduzido por Baishya et al. (2024), que investigou a eficácia do uso de cápsulas probióticas (Bifilac-Hp) como adjuvante no tratamento da periodontite, evidenciou uma redução estatisticamente significativa nos valores médios da profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e índice gengival em ambos os grupos testados (controlo e teste) ao longo do tempo ( $p < 0,001$ ). Entre os grupos, registaram-se diferenças estatisticamente significativas na profundidade de sondagem no início do estudo e às três semanas, com valores consistentemente mais baixos no grupo teste. Às 12 semanas, apesar de o grupo teste manter uma profundidade de sondagem

inferior, a diferença já não foi estatisticamente significativa, sugerindo uma aproximação entre os grupos ao longo do tempo. Para o nível de inserção clínica, observou-se uma diferença significativa entre os grupos apenas às três semanas ( $p = 0,018$ ), com valores mais favoráveis no grupo teste. No entanto, esta diferença não se manteve às 12 semanas, altura em que os valores foram semelhantes entre os grupos. Relativamente ao índice gengival, apesar da melhoria significativa dentro de cada grupo ao longo do tempo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em nenhum dos momentos avaliados. Estes resultados indicam que o uso de cápsulas probióticas pode contribuir para uma melhoria clínica ligeiramente superior nas fases iniciais do tratamento, particularmente ao nível da profundidade de sondagem e inserção clínica, embora a diferença em relação ao tratamento convencional tenda a atenuar-se ao longo do tempo.

Kumar et al. (2021) avaliaram o uso de *Lactobacillus reuteri* como adjuvante à SRP, testando diferentes esquemas de administração (placebo, aplicação única e aplicação incremental). Os resultados demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na profundidade de sondagem e no nível de inserção clínica ao longo do tempo em todos os grupos ( $p < 0,001$ ). Contudo, nas comparações intergrupos não se observaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum momento de seguimento, indicando uma eficácia semelhante entre os grupos. Foram observadas apenas diferenças significativas entre grupos no índice de placa, com valores mais baixos de forma consistente no grupo com aplicação incremental do probiótico em comparação com os grupos outros dois grupos às 8, 12 e 24 semanas. Este grupo também apresentou valores significativamente inferiores no índice gengival em comparação com os grupos os outros grupos em todos os momentos de avaliação após a intervenção. Estes dados sugerem que, embora não se tenham registado melhorias superiores na profundidade de sondagem e na inserção clínica com o uso do probiótico, o regime incremental mostrou benefícios adicionais em parâmetros de saúde oral como o índice de placa e o índice gengival, o que pode indicar um impacto clínico relevante na redução da inflamação e controlo da higiene oral a longo prazo.

Os resultados destes estudos sugerem que o uso de probióticos parece oferecer uma abordagem terapêutica promissora no tratamento da periodontite como adjuvante da SRP.

### ***Produtos fitoterapêuticos***

No estudo de Aslroosta et al. (2021) todas as variáveis clínicas avaliadas apresentaram uma melhoria significativa em ambos os grupos após o tratamento (NSPT + Semelil e SNPT + placebo). As diferenças entre os parâmetros clínicos no pré e pós-tratamento no grupo tratado com Semelil foram significativamente maiores do que no grupo de controlo. No que diz respeito ao índice de placa, quando comparados os dois grupos não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ). Relativamente à profundidade de sondagem, a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p = 0,000$ ). Quanto ao nível de inserção clínica, a diferença foi estatisticamente significativa ( $p = 0,025$ ). Relativamente aos parâmetros bioquímicos (interleucina-1 $\beta$ , 8-hidroxi-2-desoxiguanosina e peroxidação lipídica) observaram uma redução significativa dos níveis nos dois grupos. Embora as alterações no grupo tratado com Semelil tenham sido mais proeminentes em comparação com o grupo controlo, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa. Estes resultados demonstram que o Semelil pode revelar resultados promissores como tratamento adjuvante para a periodontite crónica.

### ***Plasma de pressão atmosférica não-térmica***

No estudo de Küçük et al. (2020), o uso do NAPP como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico não revelou diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos principais (índice de placa, profundidade de sondagem e nível de inserção), em comparação com o grupo controlo, embora tenha havido melhorias significativas no índice gengival e na percentagem de locais com Hemorragia à sondagem, favoráveis ao grupo NAPP, ao longo de 3 meses. Ambos os grupos apresentaram uma redução estatisticamente significativa na quantidade total de IL-1 $\beta$  no fluido gengival crevicular ao fim de 1 mês, bem como uma diminuição significativa na concentração total de fator de crescimento do endotélio vascular ao fim de 1 e 3 meses, em comparação com os respetivos valores basais ( $p < 0,05$ ). No entanto, não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em qualquer momento ( $p > 0,05$ ). Os níveis de IL-10 não apresentaram alterações estatisticamente significativas ao longo do tempo, nem diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

### ***Terapia laser***

Mujić Jahić et al. (2024) avaliaram o uso do laser díodo de 445 nm como adjuvante à NSPT. Antes do tratamento, o grupo teste (SRP + laser) apresentava piores parâmetros clínicos comparativamente ao grupo controle (SRP), com diferenças significativas no índice de placa ( $p = 0,000$ ), índice gengival ( $p = 0,000$ ), profundidade de sondagem ( $p = 0,013$ ), nível de inserção ( $p = 0,001$ ) e mobilidade dentária ( $p = 0,001$ ). Após três meses, ambos os grupos mostraram melhorias clínicas significativas, mas o grupo teste obteve resultados superiores. No grupo teste, verificaram-se reduções significativas no índice de placa ( $p = 0,000$ ), índice gengival ( $p = 0,000$ ), sangramento à sondagem ( $p = 0,000$ ), profundidade de sondagem ( $p = 0,041$ ) e mobilidade dentária ( $p = 0,000$ ). Quanto ao nível de inserção a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,886$ ). No grupo controle, também se registaram melhorias significativas, embora menos acentuadas no que respeita ao índice de placa ( $p = 0,000$ ), índice gengival ( $p = 0,000$ ), sangramento à sondagem ( $p = 0,000$ ), profundidade de sondagem ( $p = 0,000$ ), e mobilidade dentária ( $p = 0,000$ ). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no nível de inserção ( $p = 0,108$ ). Na análise microbiológica, o grupo teste demonstrou uma diminuição significativa de *Porphyromonas gingivalis* ( $p = 0,012$ ) e de *Tannerella forsythia* ( $p = 0,003$ ), com estabilidade aos três meses. No grupo controle, *P. gingivalis* e *T. forsythia* também diminuíram, no entanto, não de forma significativa. Quanto à bactéria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, não se verificaram alterações relevantes em nenhum dos grupos.

### ***Ácido hialurónico***

Olszewska-Czyz et al. (2021) avaliaram o efeito do ácido hialurónico nos parâmetros periodontais em pacientes com periodontite. Antes do tratamento, o grupo tratado com ácido hialurónico apresentou profundidade de sondagem ligeiramente mais elevada que o grupo controle (4,75 mm vs. 4,25 mm;  $p = 0,001$ ), sem diferenças significativas nos outros parâmetros. Após 3 meses, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para Hemorragia à sondagem e nível de inserção clínica, favoráveis ao grupo tratado com ácido hialurónico, enquanto a profundidade de sondagem foi semelhante em ambos os grupos. Ambos os grupos apresentaram melhorias significativas nos parâmetros avaliados após o tratamento, porém, a redução absoluta de sangramento, inserção clínica e profundidade de sondagem foi significativamente maior

no grupo com ácido hialurônico, sugerindo um efeito terapêutico adicional desta substância.

### ***Melatonina e vitamina C***

Mohamad Rauf et al. (2024) avaliaram o impacto da melatonina e da vitamina C como adjuvantes no tratamento não cirúrgico da periodontite crônica, distribuindo os participantes em três grupos: o grupo I foi tratado apenas com NSPT, o grupo II com NSPT e melatonina, e o grupo III com NSPT, melatonina e vitamina C. Antes da intervenção, foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Todos os grupos apresentaram melhorias significativas nos parâmetros clínicos ao longo dos três meses de acompanhamento ( $p \leq 0,001$ ). No entanto, o grupo III demonstrou consistentemente os melhores resultados. A redução média do índice gengival foi superior no grupo III, em comparação com os grupos grupo II e I, sendo as diferenças entre os grupos estatisticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Em relação à profundidade de sondagem, o grupo III apresentou a maior redução aos três meses, com diferenças estatisticamente significativas em comparação com os grupos I e II ( $p < 0,001$ ). Quanto ao nível de inserção clínica, o grupo III registou mais uma vez a maior melhoria, com uma redução significativamente maior que os outros grupos ( $p \leq 0,001$ ). O grupo tratado com a combinação de melatonina e vitamina C destacou-se por alcançar os resultados mais expressivos, sugerindo que esta abordagem adjuvante pode potencializar significativamente os efeitos do NSPT no tratamento da periodontite crônica.

### ***Terapia fotodinâmica***

Schär et al. (2020) avaliaram os efeitos clínicos da tg-aPDT utilizada em conjunto com instrumentação mecânica não cirúrgica durante o tratamento periodontal. A frequência da hemorragia à sondagem no início do estudo foi de 100% tanto no grupo tratado apenas com NSPT (grupo controle) como no grupo tratado com NSPT e tg-aPDT (grupo teste). A hemorragia à sondagem melhorou em ambos os grupos ao longo de seis meses de acompanhamento. Os níveis de hemorragia à sondagem foram significativamente mais baixos nos locais de teste (25%) em comparação com os locais de controle (65%) após seis meses do tratamento ( $p < 0,025$ ). Os níveis de placa, após 3 e 6 meses do tratamento,

melhorou ligeiramente, no entanto, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A profundidade na sondagem melhorou sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos no terceiro mês (grupo teste:  $5,21 \pm 0,92$  mm; grupo controle:  $4,45 \pm 1,36$  mm) no sexto mês (grupo teste:  $5,11 \pm 1,10$  mm; grupo controle:  $4,35 \pm 1,14$  mm). Em ambos os grupos, a redução da profundidade de sondagem atingiu significância estatística entre o valor inicial e 3 meses após tratamento ou o valor inicial e seis meses após tratamento. A inserção clínica melhorou sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos após 3 meses (grupo teste:  $6,79 \pm 1,72$  mm; grupo controle:  $5,30 \pm 2,43$  mm) e após 6 meses (grupo teste:  $6,26 \pm 1,70$  mm; grupo controle:  $5,50 \pm 2,33$  mm). No grupo controle, a melhoria da inserção clínica atingiu significância estatística entre o início do estudo e aos 3 meses ou o início do estudo e aos seis meses.

Wadhwa et al. (2021) avaliaram os efeitos clínicos da terapia fotodinâmica antimicrobiana com verde de indocianina como adjuvante da terapia periodontal não cirúrgica no tratamento de doentes com periodontite crônica. A comparação intragrupo do índice médio de placa, índice gengival, índice médio de sangramento, profundidade média da sondagem, nível médio de inserção relativa e unidades formadoras de colônias nos locais de controlo mostrou uma diminuição estatisticamente significativa nos valores médios do início do estudo para 3 meses, 3 meses a 6 meses e também do início do estudo para 6 meses ( $p < 0,001$ ). Os locais de teste também apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa das pontuações médias do início do estudo para 3 meses, 3 meses a 6 meses e também do início do estudo para 6 meses ( $p < 0,001$ ). A comparação intergrupos dos valores médios do índice de placa, das pontuações médias do índice gengival, do índice de sangramento, da profundidade de sondagem, do nível relativo de inserção e das unidades formadoras de colônias não mostrou diferença estatisticamente significativa dos locais de controlo e dos locais teste no início do estudo, mas aos 3 meses e aos 6 meses de seguimento, os valores médios foram significativamente mais baixos nos locais teste ( $p < 0,001$ ) em comparação com os locais de controlo. Além disso, os autores do estudo referem não terem registados/referidos danos ou sensibilidade ao tecido colateral do hospedeiro imediatamente após o tratamento ou aos 3 ou 6 meses nos locais de controlo ou teste.

***Sistema de fluxo de ar à base de eritritol***

Stähli et al. (2024) compararam a eficácia clínica de um sistema de fluxo de ar à base de eritritol, utilizado como adjuvante no desbridamento subgingival para o tratamento da periodontite. No início do estudo, as percentagens médias de sangramento à sondagem foram de 12,2% no grupo teste e 14,7% no grupo controlo, sem diferença estatisticamente significativa entre eles. Após 1 ano, essas percentagens diminuíram para 9,0% e 7,9%, respetivamente. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa no grupo controlo ( $p = 0,04$ ), enquanto no grupo teste a diferença não atingiu significância estatística. Relativamente à profundidade de sondagem, os valores médios iniciais foram de 2,42 mm para o grupo teste e 2,44 mm para o grupo controlo, sem diferenças significativas. Após 1 ano, os valores foram de 2,39 mm e 2,43 mm, respetivamente. Tanto a variação intragrupo como a comparação entre grupos não revelaram diferenças estatisticamente significativas.

### **2.3. Discussão**

A presente revisão integrativa reuniu evidência recente sobre abordagens terapêuticas inovadoras no tratamento da periodontite, com o objetivo de analisar a sua eficácia clínica. Ao sintetizar os resultados dos estudos incluídos, procurou-se esclarecer o papel destas terapias emergentes no tratamento periodontal e identificar possíveis lacunas no conhecimento que requerem mais estudos para fundamentar a sua aplicação clínica. De um modo geral, os estudos revistos demonstraram resultados promissores quanto à eficácia, segurança e potencial destas novas estratégias como adjuvantes ou alternativas à terapia periodontal convencional, os quais serão analisados nas secções seguintes.

#### ***Probióticos***

A introdução de bactérias benéficas no tratamento das doenças periodontais tem-se destacado como uma abordagem inovadora e promissora (Teughels et al., 2013). Segundo a OMS, os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, promovem benefícios à saúde do hospedeiro. No contexto da periodontite, têm demonstrado a capacidade de inibir microrganismos patogénicos, melhorar indicadores clínicos, reduzir citocinas pró-inflamatórias e reforçar os efeitos da instrumentação subgingival. As estirpes mais utilizadas pertencem sobretudo aos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Este último integra naturalmente a microbiota humana e destaca-se pelas suas propriedades imunomoduladoras e antimicrobianas, sendo, por isso, considerado um candidato relevante na terapêutica adjuvante da periodontite (Toiviainen et al., 2015).

Abuazab et al. (2021) observaram, no grupo de pacientes com periodontite tratados com gel probiótico de *Bifidobacterium* como adjuvante à SRP, uma melhoria estatisticamente significativa dos parâmetros clínicos e microbiológicos em comparação com os valores pré-tratamento. Isto pode ser explicado pelo facto de a estirpe probiótica usada neste estudo conseguir aderir aos biofilmes subgingivais, o que lhe permite exercer uma ação antimicrobiana, antioxidante e de regulação do sistema imunitário. Esta estirpe pode ajudar a equilibrar a microbiota oral, eliminando ou inibindo diretamente o crescimento de bactérias patogénicas, ou ainda através da produção de substâncias com ação antimicrobiana, como o ácido láctico, o peróxido de hidrogénio e as bacteriocinas, que atuam sozinhas ou em conjunto para impedir a ação de agentes patogénicos. Além disso,

tem um efeito benéfico sobre o organismo, pois ajuda a equilibrar as citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, reduz a perda óssea e de inserção, e contribui para a diminuição da inflamação e para a regeneração dos tecidos. Também produz antioxidantes que neutralizam os radicais livres, que estão associados à formação da placa bacteriana e ao aparecimento de manchas. Nos doentes tratados com gel de clorhexidina em conjunto com a SRP, observou-se uma melhoria clínica e microbiológica significativa, quando comparado com os valores antes do tratamento. Este efeito deve-se ao facto de a clorhexidina ser um dos agentes antimicrobianos mais utilizados, com um largo espectro de ação. Além disso, tem uma ação anti-inflamatória, inibição da perda óssea e promoção da adesão dos fibroblastos à superfície radicular. Adicionalmente, apresenta um grande efeito na acumulação de placa bacteriana e no sangramento à sondagem.

Baishya et al. (2024) também avaliaram o uso de probióticos no tratamento da periodontite, e observaram uma melhoria significativa no grupo tratado com probiótico em relação ao grupo controlo. Estas descobertas estão em linha com as de Teughels et al. (2013), que observaram melhorias clínicas semelhantes após o uso de pastilhas probióticas em conjunto com o tratamento periodontal tradicional. No entanto, é importante notar que, embora essas melhorias tenham sido significativas nas fases iniciais, as diferenças entre o grupo de teste e o grupo de controlo diminuíram ao longo do tempo. Na avaliação às 12 semanas, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em termos de nível de inserção e profundidade de sondagem. Uma observação interessante neste estudo é a comparação intragrupo. Tanto o grupo teste como o grupo controlo apresentaram melhorias significativas nos três parâmetros clínicos às três e 12 semanas, em comparação com os valores basais. Estas observações refletem a eficácia do tratamento standard para a periodontite. No entanto, a combinação com probióticos melhorou estes resultados clínicos, particularmente no período pós-operatório inicial, provavelmente devido à capacidade dos probióticos de acelerar a cicatrização e reduzir a inflamação. O estudo de Kumar et al. (2021) demonstrou uma melhoria significativa, desde o início até às 24 semanas, nos parâmetros clínicos (profundidade de sondagem e nível de inserção) nos três grupos testados, sem diferenças significativas entre os grupos. A explicação dos resultados positivos destes três estudos reside no conceito relevante de recolonização guiada das bolsas periodontais, estabelecido por Teughels et al. (2013), em que as bactérias benéficas povoam o sulco e previnem a

recolonização de agentes patogênicos periodontais através da inibição competitiva, impedindo a adesão de bactérias patogênicas, competindo pelos mesmos nutrientes.

### ***Produtos fitoterapêuticos***

A terapia moduladora do hospedeiro é uma nova abordagem utilizada no tratamento das doenças periodontais com o objetivo de atenuar as fases destrutivas e intensificar as fases protetoras e regenerativas do processo patológico (Golub et al., 2024). Os agentes antioxidantes são utilizados para controlar diversas doenças inflamatórias, uma vez que ajudam a controlar a inflamação, através da redução da formação de espécies reativas de oxigênio (Saluja et al., 2021). Neste sentido, vários medicamentos têm sido avaliados quanto ao seu potencial papel no tratamento da periodontite, dado que está envolvido um processo inflamatório.

Nos últimos anos, foi desenvolvido, no âmbito do tratamento da periodontite, um novo medicamento à base de plantas denominado ANGIPARS™ (Semelil). É extraído de uma planta chamada *Melilotus officinalis*, vulgarmente designado de trevo-amarelo, membro da família das leguminosas Fabaceae. O Semelil é composto principalmente por derivados cumarínicos, flavonóides e selênio, que apresentam efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e angiogênicos (Liu et al., 2018). Os derivados cumarínicos são eficazes contra os agentes patogênicos periodontais, aumentam a produção de matriz extracelular pelas células estaminais do ligamento periodontal e reduzem o desenvolvimento de periodontite em ratos (Gao et al., 2013; Muià et al., 2006; Pardo-Castaño et al., 2020). Estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram a segurança do Semelil (Bakhshayeshi et al., 2011; Ebrahimi et al., 2009), tendo sido introduzido pela primeira vez para tratar úlceras do pé diabético e apresentou resultados promissores (Larijani et al., 2008). Para além dos benefícios no tratamento de algumas doenças, a ausência de toxicidade levou a que este extrato fosse amplamente utilizado. Com base nas comprovadas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes dos ingredientes do Semelil, foi colocada a hipótese de que o fármaco poderia modular a resposta do hospedeiro durante as doenças periodontais. O estudo de Aslroosta et al. (2021) foi o primeiro a ser realizado em humanos a avaliar o efeito do Semelil nos parâmetros clínicos e bioquímicos da doença periodontal. O autor deste estudo observou uma maior diminuição dos parâmetros periodontais no grupo tratado com Semelil do que no grupo controlo. Embora esta diferença não tenha sido

estatisticamente significativa, este estudo demonstrou que a administração sistémica de Semelil com efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes pode ser benéfica para o tratamento da periodontite crónica.

### ***Plasma de pressão atmosférica não-térmica***

O NAPP é um tipo de plasma produzido à pressão atmosférica em condições laboratoriais controladas (Fridman et al., 2007). A sua aplicação resulta na produção de espécies reativas de oxigénio e azoto, radicais livres, radiação ultravioleta e ozono. Além disso, origina fenómenos como o bombardeamento de iões e a criação de campos elétricos. Devido a estas características, o NAPP tem demonstrado capacidade para induzir biomodificação de superfícies, exercer atividade antimicrobiana e promover efeitos de bioestimulação (Weltmann & Von Woedtke, 2016). Assim, os NAPPs podem ser utilizados para diversos fins nas áreas da medicina, medicina dentária e engenharia biomédica. No entanto, continuam a ser necessários estudos clínicos mais aprofundados para permitir a transferência segura e eficaz desta tecnologia para a prática clínica.

Para além da sua atividade antimicrobiana, os NAPPs têm sido aplicados na engenharia de tecidos, com vista ao aumento da hidrofiliabilidade e da energia de superfície, bem como à melhoria da adesão de biomateriais, como os adesivos dentários (Dong et al., 2013). Foi também demonstrado que os osteoblastos apresentam melhor adesão e espalhamento em superfícies de titânio tratadas com NAPP (Karaman et al., 2018).

A característica mais marcante desta tecnologia é, contudo, a sua atividade antimicrobiana. Estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos evidenciaram que a aplicação de baixas doses de NAPP permite a desinfeção eficaz de superfícies vivas sem causar danos em células humanas ou animais. Adicionalmente, foi demonstrado que os NAPPs ativam vias de sinalização intracelular, regulam a produção de citocinas, fatores de crescimento e peptídeos antimicrobianos, e promovem a cicatrização de feridas, nomeadamente através da epitelização rápida e da angiogénese (Haertel et al., 2014).

Os primeiros ensaios clínicos realizados em medicina indicam que os NAPPs podem apoiar o processo de cicatrização, sobretudo em feridas crónicas infetadas e de difícil resolução, combinando eficácia antimicrobiana com efeitos de bioestimulação (Isbary et al., 2010).

O estudo de Küçük et al. (2020) constituiu o primeiro ensaio clínico randomizado a avaliar os efeitos clínicos, microbiológicos e bioquímicos da aplicação de NAPP, como adjuvante à SRP, em doentes com periodontite. Os resultados demonstraram que o uso complementar de NAPP promoveu um ganho adicional no nível de inserção clínica, bem como reduções mais acentuadas nos valores do índice gengival e na percentagem de locais com sangramento à sondagem, em comparação com a terapia convencional isolada.

### ***Terapia laser***

Os lasers demonstraram potenciar o tratamento periodontal e são utilizados noutras áreas da medicina dentária. As primeiras pesquisas sobre o uso do laser em medicina dentária começaram na década de 1960 e intensificaram-se desde a década de 1990 (Giannelli et al., 2019). Os lasers demonstraram ter efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios, analgésicos e anti-edema no tecido periodontal, melhorando o quadro clínico das doenças periodontais e reduzindo a presença de microrganismos patogénicos (Theodoro et al., 2021).

O SIROLaser Blue, é um novo laser de diodo que combina luz azul (445 nm) com as tradicionais luzes vermelha (660 nm) e infravermelha (970 nm). Este sistema de três diodos oferece várias vantagens, como maior absorção por pigmentos teciduais, aplicação mais precisa da energia, menor dissipação térmica e redução dos danos colaterais nos tecidos circundantes (Fornaini et al., 2021).

Mujić Jahić et al. (2024) avaliou o potencial deste novo laser no tratamento da periodontite. Este demonstrou melhorias significativas em todos os parâmetros clínicos de em ambos os grupos testados, consistentes com estudos anteriores utilizando lasers de diodo de diferentes comprimentos de onda (660-980 nm) (Bansal et al., 2019; Nammour et al., 2020). Em particular, observou-se uma redução significativa da profundidade de sondagem no grupo teste em comparação com o grupo controlo, sugerindo que a combinação de um laser diodo com a SRP produz melhores resultados clínicos, estando em linha com outros estudos com laser diodo de outros comprimentos de onda (Chambrone et al., 2018; Thalaimalai et al., 2020), demonstrando que o laser azul de 445 nm é particularmente eficaz no tratamento de doenças periodontais. A sua eficiência decorre da sua absorção tecidular superior, propriedades antimicrobianas potentes, dano térmico reduzido e precisão melhorada durante os procedimentos. Além disso, o laser

azul de 445 nm apresenta vantagens notáveis em procedimentos sobre tecidos moles, permitindo cortes mais rápidos e eficientes, com menor dispersão de energia em comparação com os comprimentos de onda tradicionalmente utilizados entre 800 e 980 nm (Reichelt et al., 2017). A infecção bacteriana é o principal desencadeador da resposta inflamatória crônica nos tecidos periodontais; por isso, a eliminação eficaz dos microrganismos periodontopatogênicos é essencial para controlar a inflamação e reduzir a profundidade de sondagem. Diversas pesquisas evidenciaram a capacidade dos lasers de diodo em inibir os microrganismos causadores da periodontite (Dengizek Eltas et al., 2019; Nammour et al., 2020). Mujic Jahić et al. (2024), mostraram uma maior redução significativa do *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia* desde o início até aos três meses no grupo teste em comparação com o grupo controle, sugerindo que o laser azul de 445 nm reduz significativamente a carga microbiana e pode ser um complemento benéfico à SRP no tratamento da periodontite crônica.

### ***Ácido hialurônico***

O ácido hialurônico é uma molécula biológica que se encontra em diversos tecidos do corpo humano e muito utilizada em biomedicina, podendo ser encontrado nas gengivas, nos ligamentos periodontais, no cimento, nos ossos alveolares e na saliva não estimulada, com uma concentração de 148 a 1270 ng/mg de proteína (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Zhai et al., 2020). O ácido hialurônico é um componente importante da matriz extracelular e desempenha um papel significativo na migração e proliferação celular, contribuindo para a cicatrização de feridas, regeneração tecidual e imunomodulação (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020). Além disso, parece ser eficaz no tratamento de diversos problemas médicos, no entanto, a aplicação dentária do ácido hialurônico é relativamente recente (Bao et al., 2021; Bukhari et al., 2018; Cardoso et al., 2021). Considerando que alguns estudos indicam que o ácido hialurônico pode exercer efeito bacteriostático (Zamboni et al., 2021), além de interagir com células estaminais (Agarwal et al., 2020) e apresentar potencial regenerativo tecidual (Zhai et al., 2020), este composto tem sido incorporado em diversos produtos terapêuticos (Bukhari et al., 2018).

Olszewska-Czyz et al. (2021) levantaram a hipótese de que o gel à base de ácido hialurônico, usado como adjuvante local da NSPT, poderia influenciar os resultados no tratamento da periodontite localizada e moderada. Os parâmetros clínicos (hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem e inserção clínica) mostraram melhorias

estatisticamente significativas aos três meses após o tratamento tanto no grupo teste como no grupo controle, comprovando a eficácia do ácido hialurônico. A utilização do ácido hialurônico como adjuvante à terapêutica não cirúrgica da periodontite revela-se promissora, não apenas pela melhoria nos parâmetros clínicos observada, mas também pelo seu perfil biológico favorável. As suas propriedades anti-inflamatórias, bacteriostáticas e de estimulação da regeneração tecidual podem justificar os benefícios detetados no controle da inflamação e na recuperação do tecido de suporte. A ausência de diferenças estatisticamente significativas na profundidade de sondagem final entre grupos, apesar de uma maior redução absoluta no grupo teste, poderá estar relacionada com disparidades nos valores basais. Tal reforça a relevância do nível de inserção clínica como desfecho principal, dada a sua fiabilidade na avaliação da progressão da doença periodontal. Em termos clínicos, a aplicação local de ácido hialurônico poderá representar uma estratégia complementar eficaz à terapia convencional, embora seja ainda necessária investigação adicional, com maior dimensão amostral e seguimento prolongado, para confirmar estes dados e definir protocolos terapêuticos consistentes. Este estudo demonstrou que o ácido hialurônico é um agente biológico seguro e fácil de utilizar e devido à sua vasta gama de propriedades, pode melhorar significativamente os resultados do tratamento periodontal.

### ***Melatonina e vitamina C***

O *stress* oxidativo tem um papel crucial na doença periodontal e a SRP apresenta uma limitação nestes casos, apontando um potencial na utilização de agentes farmacológicos como adjuvantes da terapia mecânica e dos antioxidantes (Wang et al., 2017). Além disso, muitos estudos demonstraram que o tratamento suplementar com antioxidantes, tais como a vitamina C, vitamina E, resulta em melhores resultados clínicos periodontais, no aumento das atividades dos antioxidantes locais e sistémicos e a diminuição dos níveis de espécies reativas de oxigénio locais e sistémicas quando comparado com a terapia periodontal não cirúrgica isolada (Castro et al., 2019; Montero et al., 2017). No entanto, em condições inflamatórias localizadas, é necessária a administração de uma dose sistémica elevada para atingir a área de inflamação, o que pode causar um impacto negativo na saúde geral do paciente. Por outro lado, a aplicação local de um fármaco permite fornecer a quantidade necessária de forma mais eficiente (Yussif et al., 2016),

com menor risco de efeitos adversos, reduzida probabilidade de desenvolvimento de resistência bacteriana e maior adesão ao tratamento (Zamani et al., 2010).

O estudo desenvolvido por Mohamad Rauf et al. (2024) foi planejado para estimar o efeito da melatonina e da vitamina C administradas localmente como adjuvantes da NSPT. Os resultados deste estudo sugerem que a aplicação intra-bolsa de melatonina pode desempenhar um papel relevante na inibição do *stress* oxidativo, possivelmente associada a um aumento dos níveis de vitamina C no tecido periodontal. Isto foi observado significativamente na redução gradual contínua ao longo do tempo do índice gengival, na profundidade de sondagem e na inserção clínica após uma semana, um mês e três meses do tratamento, particularmente entre o grupo de doentes nos quais foi aplicada vitamina C e da melatonina, quando comparado com o grupo da melatonina e com o grupo controlo (apenas NSPT). Estas observações estão em linha com um estudo anterior de Montero et al. (2017), que referiram que a aplicação tópica de melatonina tem uma série de efeitos positivos na saúde periodontal. Os maiores benefícios foram observados no grupo de doentes tratados com a combinação de vitamina C e melatonina, provavelmente devido ao seu efeito sinérgico. Esta associação resultou numa melhoria evidente do nível de inserção clínica ao fim de três meses, evidenciando a potente ação antioxidante da melatonina. Um estudo de 2017, sobre a administração sistémica de melatonina e vitamina C no tratamento da periodontite, apresentaram os mesmos resultados (Chitsazi et al., 2017). Com base nestes achados, o tratamento com melatonina e vitamina C como adjuvante da SRP pode melhorar os índices periodontais em comparação com a SRP isoladamente.

### ***Terapia fotodinâmica***

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) surgiu como uma abordagem terapêutica destinada à eliminação de microrganismos periodontopatogénicos através da combinação de um fotossensibilizador com luz laser de baixa intensidade. Os lasers utilizados para aPDT situam-se no espectro de luz vermelha/infravermelha com um comprimento de onda entre 650–940 nm. Os fotossensibilizadores são substâncias destinadas a absorver a luz laser de um comprimento de onda específico e a transformá-la em energia útil. Quando os fotossensibilizadores são excitados de um estado fundamental para um estado de energia tripleto, geram moléculas de oxigénio singleto, que destroem as membranas celulares das bactérias (Sculean et al., 2015). Uma abordagem recente para a aPDT é a

aplicação transgengival de luz laser, na qual a luz laser pode ser aplicada na face vestibular e lingual da gengiva sem necessidade de a inserir na bolsa periodontal, tornando o tratamento mais fácil e rápido (Mettraux & Hüsler, 2011).

Perante a inexistência de dados de estudos clínicos controlados disponíveis que avaliem os resultados da aPDT com o uso da irradiação transgengival (tg-aPDT), Schär et al. (2020) decidiram explorar o uso desta abordagem no tratamento da periodontite. Em comparação com início do estudo, ambos os tratamentos (SRP e SRP + tg-aPDT) levaram a melhorias estatisticamente significativas nos parâmetros clínicos avaliados aos 3 e 6 meses após o tratamento. A utilização adicional de tg-aPDT resultou em reduções estatisticamente significativamente maiores de Hemorragia à sondagem em comparação com as obtidas apenas com SRP. No entanto, em termos de alterações na profundidade de sondagem e nível de inserção, apesar de ter havido uma maior tendência de melhoria no grupo tratado com tg-aPDT, a diferença entre os 2 grupos não atingiu significância estatística. Estes resultados estão de acordo com dois estudos anteriores do mesmo grupo, sugerindo que a utilização de aPDT adicionalmente à SRP pode levar a uma redução da inflamação do que a grandes alterações em termos de profundidade de sondagem e inserção clínica (Chondros et al., 2009; Christodoulides et al., 2008). Christodoulides et al. (2008) e Chondros et al. (2009), também avaliaram a utilização de aPDT em conjunto com SRP em doentes com periodontite não tratada. Em ambos os estudos, os resultados demonstraram uma redução significativamente maior do sangramento à sondagem após uma única aplicação de aPDT após SRP, em comparação com SRP isoladamente, mas não revelaram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos outros parâmetros avaliados (alterações na profundidade de sondagem e inserção clínica). Estes resultados parecem indicar que a utilização de tg-aPDT como adjuvante à SRP pode representar uma nova modalidade para controlar a inflamação e o sangramento nas bolsas periodontais residuais.

Os fotossensibilizadores azul de metileno e azul de toluidina demonstraram ser eficazes contra os microrganismos frequentemente presentes nos biofilmes orais (Cieplik et al., 2014). No entanto, certas desvantagens associadas a estes agentes, como a coloração incidental, a necessidade de aquisição de unidades laser separadas e o efeito terapêutico mesmo na ausência de laser, entre outras, estabelecem a necessidade de um potencial novo fotossensibilizador que supere estas desvantagens (George et al., 2009). Um corante autorizado pela Food and Drug Administration (FDA) em 1954, o verde de indocianina,

foi inicialmente utilizado em diagnósticos de função hepática e, mais tarde, em cardiologia (Boni et al., 2015). Na década de 1980, o uso de indocianina, especialmente em angiografia fluorescente em oftalmologia, tornou-se padrão, embora relativamente novo em medicina dentária. Demonstrou também resultados promissores num estudo *in vitro* utilizando os lasers de diodo de 810 nm disponíveis comercialmente, eliminando especificamente *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, que são bactérias associadas à patogénese das doenças periodontais (Boehm & Ciancio, 2011). O estudo de Wadhawa et al. (2021) contribui para a avaliação dos efeitos clínicos e microbiológicos da aPDT mediada por indocianina como adjuvante do tratamento não cirúrgico da periodontite crónica. O presente ensaio clínico controlado, randomizado e de boca dividida avaliou a eficácia da aPDT mediada por verde de indocianina (ICD) como adjunto à SRP no tratamento da periodontite crónica. Os resultados deste estudo demonstraram melhorias significativamente superiores nos parâmetros clínicos e microbiológicos nos locais tratados com a combinação aPDT + SRP, em comparação com SRP isoladamente, ao fim de 3 e 6 meses. A eficácia da aPDT baseia-se na ativação seletiva do fotossensibilizador, neste caso ICD, por uma fonte de luz (laser de 810 nm), gerando oxigénio singlete e radicais livres com efeito citotóxico sobre os microrganismos. Este mecanismo permite uma destruição seletiva das bactérias periodontopatogénicas sem causar danos nos tecidos saudáveis (Castano et al., 2004; Meisel & Kocher, 2005). A combinação de aPDT com laser de baixa intensidade mostrou-se mais eficaz do que qualquer uma das terapias isoladamente (Takasaki et al., 2009), uma vez que a terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) promove cicatrização, tem efeitos anti-inflamatórios e bioestimuladores, sem induzir danos térmicos. Os resultados deste estudo estão em consonância com estudos anteriores que demonstraram reduções significativas na profundidade de sondagem, nível de inserção clínica e contagem bacteriana com aPDT (Braun et al., 2008; Christodoulides et al., 2008). Particularmente, o uso de ICD demonstrou ser eficaz na eliminação de *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans in vitro* (Boehm & Ciancio, 2011), o que suporta os resultados microbiológicos positivos observados neste estudo. Em suma, os dados deste estudo indicam que a terapia fotodinâmica com ICD, associada a SRP, proporciona benefícios adicionais significativos no tratamento da periodontite crónica, sendo segura, eficaz e economicamente viável, graças à compatibilidade do ICD com lasers amplamente disponíveis na prática clínica.

### ***Sistema de fluxo de ar à base de eritritol***

Por norma, a remoção do biofilme é realizada com instrumentos manuais e, com o passar do tempo, foram introduzidos dispositivos sónicos e ultrassónicos (Apatzidou & Kinane, 2010). Mais recentemente, um novo sistema de polimento a jato ganhou atenção e foi promovido pela medicina dentária para uso subgingival. O polimento a jato sofreu vários avanços com o objetivo de melhorar as aplicações clínicas e melhorar os resultados. Inicialmente, o bicarbonato de sódio era o principal pó abrasivo utilizado para a profilaxia. No entanto, devido às suas propriedades abrasivas, pós mais suaves, como a glicina, foram desenvolvidos especificamente para o polimento a jato subgingival. Mais recentemente, o eritritol, um poliol de baixo peso molecular, com um tamanho de partícula de 14 µm, tem sido aplicado com sucesso na prática clínica (Georgieva & Tsoneva, 2024).

O estudo de Stähli et al. (2024) comparou a eficácia clínica entre a gestão guiada do biofilme com sistema de fluxo de ar à base de eritritol e a SRP no tratamento da periodontite. Relativamente ao Hemorragia à sondagem, apenas o grupo controlo apresentou uma redução estatisticamente significativa, embora ambos os grupos tenham terminado com valores similares e baixos. Esta ausência de diferença significativa entre os grupos alinha-se com achados de revisões sistemáticas anteriores, que indicam resultados semelhantes entre métodos convencionais e uso de ar-polido com eritritol durante o tratamento da periodontite (Abdulbaqi et al., 2022; Nascimento et al., 2021; Ng et al., 2018). Quanto à profundidade de sondagem, não se verificaram alterações estatisticamente significativas nem ao longo do tempo nem entre grupos. Esta estabilidade pode ser explicada pelo bom estado periodontal inicial dos participantes, com poucas bolsas residuais e nenhuma acima de 5 mm. Em síntese, os resultados deste estudo indicam que tanto a gestão guiada do biofilme com sistema de fluxo de ar à base de eritritol como a SRP são eficazes no tratamento da periodontite, sem diferenças clinicamente relevantes na maioria dos parâmetros. Esta abordagem surge como uma alternativa viável à abordagem convencional. No entanto, são necessários estudos adicionais em populações com maior atividade periodontal para confirmar os benefícios clínicos desta abordagem.



### **3. CONCLUSÃO**

Com base na análise dos estudos incluídos e dos diferentes tratamentos adjuvantes à NSPT, verifica-se que várias abordagens emergentes apresentam benefícios promissores no tratamento da periodontite.

A administração sistêmica do Semelil (produto derivado de plantas) demonstrou efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes relevantes, refletindo melhorias clínicas e bioquímicas. Contudo, a sua adoção clínica requer validação por ensaios controlados com amostras maiores e seguimento prolongado.

Os probióticos destacam-se como uma opção terapêutica natural, segura, acessível e eficaz, com capacidade para modular a microbiota oral, reduzir agentes patogênicos e favorecer a cicatrização. A sua integração na prática clínica pode beneficiar pacientes de todas as idades. No entanto, permanece a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a sua persistência na microbiota oral e os seus efeitos a longo prazo na saúde periodontal.

A aplicação do NAPP, embora recente, demonstrou ganhos adicionais significativos no nível de inserção clínica e na redução de microrganismo patogênicos. Estudos com maior número de participantes e seguimento prolongado, são essenciais para que o NAPP possa ser incluído rotineiramente na descontaminação das bolsas periodontais.

Em relação à terapia laser, o uso do laser azul de 445 nm revelou resultados clínicos favoráveis, nomeadamente na redução da profundidade de sondagem e na carga microbiana. No entanto, as limitações metodológicas dos estudos, como o curto tempo de seguimento e o tamanho reduzido das amostras, indicam a necessidade de investigação adicional.

Outras abordagens como o ácido hialurónico, a fototerapia com ICD verde e os sistemas de jato de ar com eritritol mostraram resultados positivos e podem complementar eficazmente a NSPT. A combinação destas terapias com a SRP poderá representar uma evolução significativa no tratamento da periodontite, mas a sua aplicabilidade generalizada dependerá da robustez da evidência científica futura.

Em suma, as estratégias adjuvantes aqui discutidas oferecem novas perspetivas para a melhoria dos resultados clínicos em periodontologia. A sua implementação na prática clínica e definição de protocolos, deve ser feita de forma cautelosa e pautada por

evidência científica sólida, reforçando a necessidade de mais estudos clínicos com um número maior de participantes e acompanhamento prolongado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdulbaqi, H. R., Shaikh, M. S., Abdulkareem, A. A., Zafar, M. S., Gul, S. S., & Sha, A. M. (2022). Efficacy of erythritol powder air-polishing in active and supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg*, 20(1), 62-74. <https://doi.org/10.1111/idh.12539>
- Abuazab, D. R., El-Shinnawi, U., & El-Daker, M. A. (2021). Efficacy of locally delivered Bifidobacterium Probiotic Gel as an adjunctive therapy in Periodontitis patients (clinical and microbiological study). *Mansoura J Dentistry*, 8, 1-11. <https://10.21608/MJD.2021.200160>
- Agarwal, G., Agiwal, S., & Srivastava, A. (2020). Hyaluronic acid containing scaffolds ameliorate stem cell function for tissue repair and regeneration. *Int J Biol Macromol*, 165(Pt A), 388-401. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.107>
- Al-Khateeb, R., & Olszewska-Czyz, I. (2020). Biological molecules in dental applications: hyaluronic acid as a companion biomaterial for diverse dental applications. *Heliyon*, 6(4), e03722. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03722>
- Apatzidou, D. A., & Kinane, D. F. (2010). Nonsurgical mechanical treatment strategies for periodontal disease. *Dent Clin North Am.*, 54(1), 1-12.
- Aslroosta, H., Paknejad, M., Davari, M., Akbari, S., Taheri, M., & Abdollahi, M. (2021). Semelil as Adjunctive Therapy in Chronic Periodontitis: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Study. *Iran J Pharm Res*, 20(1), 339-347. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.113604.14399>
- Baishya, B., Yadav, S., Mahajan, K., Kumar, P., Ali, H., Rishi, M. S., & Wankhede, P. (2024). A Blissful Role of Probiotic Therapy as an Adjunct to Periodontal Surgery in the Treatment of Periodontitis. *Cureus*, 16(10), e71180. <https://doi.org/10.7759/cureus.71180>
- Bakhshayeshi, S., Madani, S., Hemmatabadi, M., Heshmat, R., & Larijani, B. (2011). Effects of Semelil (ANGIPARST<sup>TM</sup>) on diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind Placebo-controlled clinical trial. *DARU*, 19(1), 65-70.
- Bansal, V., Gupta, R., Dahiya, P., Kumar, M., & Samlok, J. K. (2019). A clinico-microbiologic study comparing the efficacy of locally delivered chlorhexidine chip and diode LASER as an adjunct to non-surgical periodontal therapy. *J Oral Biol Craniofac Res.*, 9(1), 67-72. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2018.09.001>
- Bao, Z., Yu, A., Shi, H., Hu, Y., Jin, B., Lin, D., Dai, M., Lei, L., Li, X., & Wang, Y. (2021). Glycol chitosan/oxidized hyaluronic acid hydrogel film for topical ocular delivery of dexamethasone and levofloxacin. *Int J Biol Macromol.*, 167, 659-666. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.214>
- Boehm, T. K., & Ciancio, S. G. (2011). Diode laser activated indocyanine green selectively kills bacteria. *J Int Acad Periodontol*, 13(2), 58-63.
- Boni, L., David, G., Mangano, A., Dionigi, G., Rausei, S., Spampatti, S., Cassinotti, E., & Fingerhut, A. (2015). Clinical applications of indocyanine green (ICD)

- enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.*, 29(7), 2046-2055. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3895-x>
- Braun, A., Dehn, C., Krause, F., & Jepsen, S. (2008). Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*, 35(10), 877-884. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01303.x>
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.*, 120, 1682-1695. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Cardoso, J. F., Perasoli, F. B., Almeida, T. C., Marques, M. B. D. F., Toledo, C. R., Gil, P. O., Tavares, H. D. S., Da Paz, M. C., Mussel, W. D. N., Magalhães, J. T., Silva, G. N. D., Da Silva-Cunha, A., Granjeiro, P. A., Klibanov, A. M., & Da Silva, G. R. (2021). Vancomycin-loaded N,N-dodecyl,methyl-polyethylenimine nanoparticles coated with hyaluronic acid to treat bacterial endophthalmitis: Development, characterization, and ocular biocompatibility. *Int J Biol Macromol.*, 169, 330-341. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.057>
- Castano, A. P., Demidova, T. N., & Hamblin, M. R. (2004). Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther.*, 1(4), 279-293.
- Castro, M. M. L., Duarte, N. N., Nascimento, P. C., Magno, M. B., Fagundes, N. C. F., Flores-Mir, C., Monteiro, M. C., Rösing, C. K., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2019). Antioxidants as Adjuvants in Periodontitis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev.*, 2019(1), 9187978. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2019/9187978>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45 Suppl 20, S1-s8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Chambrone, L., Ramos, U. D., & Reynolds, M. A. (2018). Infrared lasers for the treatment of moderate to severe periodontitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol*, 89(7), 743-765. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.160504>
- Chitsazi, M., Faramarzie, M., Sadighi, M., Shirmohammadi, A., & Hashemzadeh, A. (2017). Effects of adjective use of melatonin and vitamin C in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 11(4), 236-240. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.041>
- Chondros, P., et al. (2009, 2009/09/01). Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science*, 24(5), 681-688. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0565-z>

- Chondros, P., Nikolidakis, D., Christodoulides, N., Rössler, R., Gutknecht, N., & Sculean, A. (2009). Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.*, *24*(5), 681-688. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0565-z>
- Christodoulides, N., et al. (2008, Sep). Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol.*, *79*(9), 1638-1644. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070652>
- Christodoulides, N., Nikolidakis, D., Chondros, P., Becker, J., Schwarz, F., Rössler, R., & Sculean, A. (2008). Photodynamic Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.*, *79*(9), 1638-1644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1902/jop.2008.070652>
- Cieplik, F., Tabenski, L., Buchalla, W., & Maisch, T. (2014). Antimicrobial photodynamic therapy for inactivation of biofilms formed by oral key pathogens. *Front Microbiol.*, *5*, 405. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00405>
- Dengizek Eltas, S., Gursel, M., Eltas, A., Alptekin, N. O., & Ataoglu, T. (2019). Evaluation of long-term effects of diode laser application in periodontal treatment of poorly controlled type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *International Journal of Dental Hygiene.*, *17*(4), 292-299. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/idh.12384>
- Dong, X., et al. (2013, Aug). Evaluation of plasma treatment effects on improving adhesive-dentin bonding by using the same tooth controls and varying cross-sectional surface areas. *Eur J Oral Sci.*, *121*(4), 355-362. <https://doi.org/10.1111/eos.12052>
- Ebrahimi, M., S, B., Heshmat, R., S, S., Aalaa, M., Peimani, M., G, K., M.R, M., A, S., Kamali, K., Azimaraghi, O., & Larijani, B. (2009). Post marketing surveillance on safety and effectiveness of ANGIPARS in treatment of diabetic foot ulcers. *DARU.*, *17*, 46-50.
- Ferreira, M. C., Dias-Pereira, A. C., Branco-de-Almeida, L. S., Martins, C. C., & Paiva, S. M. (2017). Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodontal Res.*, *52*(4), 651-665. <https://doi.org/10.1111/jre.12436>
- Fornaini, C., Fekrazad, R., Rocca, J.-P., Zhang, S., & Merigo, E. (2021). Use of Blue and Blue-Violet Lasers in Dentistry: A Narrative Review. *J Lasers Med Sci.*, *2021*, e31. <https://doi.org/10.34172/jlms.2021.31>
- Fridman, A., Gutsol, A., & Cho, Y. I. (2007). Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma. In A. Fridman, Y. I. Cho, G. A. Greene, & A. Bar-Cohen (Eds.), *Advances in Heat Transfer* (Vol. 40, pp. 1-142). Elsevier. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0065-2717\(07\)40001-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0065-2717(07)40001-6)
- Gao, L. N., An, Y., Lei, M., Li, B., Yang, H., Lu, H., Chen, F. M., & Jin, Y. (2013). The effect of the coumarin-like derivative osthole on the osteogenic properties of human periodontal ligament and jaw bone marrow mesenchymal stem cell sheets. *Biomaterials.*, *34*(38), 9937-9951. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.09.017>

- George, S., Hamblin, M. R., & Kishen, A. (2009). Uptake pathways of anionic and cationic photosensitizers into bacteria. *Photochem Photobiol Sci.*, 8(6), 788-795. <https://doi.org/10.1039/b809624d>
- Georgieva, I., & Tsoneva, Z. (2024). Low-abrasive air-polishing powders—characteristics and application in clinical practice. A review. *Scr Sci Med Dent.*, 10(1), 33-39.
- Giannelli, M., Lasagni, M., & Bani, D. (2019). Photonic Therapy in Periodontal Diseases an Overview with Appraisal of the Literature and Reasoned Treatment Recommendations. *Int J Mol Sci*, 20(19), 4741. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4741>
- Golub, L. M., Lee, H. M., Bacigalupo, J., & Gu, Y. (2024). Host modulation therapy in periodontitis, diagnosis and treatment-status update. *Front Dent Med*, 5, 1423401. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1423401>
- Haertel, B., et al. (2014, Nov). Non-thermal atmospheric-pressure plasma possible application in wound healing. *Biomol Ther (Seoul)*, 22(6), 477-490. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2014.105>
- Haque, M. M., Yerec, K., Kelekis-Cholakakis, A., & Duan, K. (2022). Advances in novel therapeutic approaches for periodontal diseases. *BMC Oral Health*, 22(1), 492. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02530-6>
- Isbary, G., et al. (2010, Jul). A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients. *Br J Dermatol*, 163(1), 78-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09744.x>
- Jain, N., Dutt, U., Radenkov, I., & Jain, S. (2024). WHO's global oral health status report 2022: Actions, discussion and implementation. *Oral Dis*, 30(2), 73-79. <https://doi.org/10.1111/odi.14516>
- Karaman, O., et al. (2018, Feb). Synergistic Effect of Cold Plasma Treatment and RGD Peptide Coating on Cell Proliferation over Titanium Surfaces. *Tissue Eng Regen Med*, 15(1), 13-24. <https://doi.org/10.1007/s13770-017-0087-5>
- Küçük, D., Savran, L., Ercan, U. K., Yarali, Z. B., Karaman, O., Kantarci, A., Sağlam, M., & Köseoğlu, S. (2020). Evaluation of efficacy of non-thermal atmospheric pressure plasma in treatment of periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*, 24(9), 3133-3145. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03187-2>
- Kumar, V., Singhal, R., Rastogi, P., Lal, N., Pandey, S., & Mahdi, A. A. (2021). Localized probiotic-guided pocket recolonization in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci*, 51(3), 199-212. <https://doi.org/10.5051/jpis.2004140207>
- Larijani, B., Heshmat, R., Bahrami, A., delshad, H., Ranjbar Omrani, G., Mohammad, K., Heidarpour, R., Mohajeri Tehrani, M.R., Kamali, K., Farhadi, M., Gharibdoust, F., & Madani, S. H. (2008). Effects of intravenous Semelil (ANGIPARSTM) on diabetic foot ulcers healing: A multicenter clinical trial. *DARU*, 16, 35-40.

- Liu, Y. T., Gong, P. H., Xiao, F. Q., Shao, S., Zhao, D. Q., Yan, M. M., & Yang, X. W. (2018). Chemical Constituents and Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Activities of *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall. *Molecules*, *23*(2), 271. <https://doi.org/10.3390/molecules23020271>
- Lohiya, D. V., Mehendale, A. M., Lohiya, D. V., Lahoti, H. S., & Agrawal, V. N. (2023). Effects of Periodontitis on Major Organ Systems. *Cureus*, *15*(9), e46299. <https://doi.org/10.7759/cureus.46299>
- Meisel, P., & Kocher, T. (2005). Photodynamic therapy for periodontal diseases: State of the art. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *79*(2), 159-170. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2004.11.023>
- Mettraux, G., & Hüsler, J. (2011). Implementation of transgingival antibacterial photodynamic therapy (PDT) supplementary to scaling and root planing. A controlled clinical proof-of-principle study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, *121*(1), 53-67.
- Mohamad Rauf, K. M., Alzubaidee, A. F., & Hamonari, N. H. (2024). Evaluation of the Effect of Topically Applied Melatonin and Vitamin C in the Non-surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Triple-Blind Randomized Clinical Trial. *Cureus*, *16*(12), e76676. <https://doi.org/10.7759/cureus.76676>
- Montero, J., López-Valverde, N., Ferrera, M. J., & López-Valverde, A. (2017). Changes in crevicular cytokines after application of melatonin in patients with periodontal disease. *J Clin Exp Dent*, *9*(9), e1081-e1087. <https://doi.org/10.4317/jced.53934>
- Muià, C., Mazzon, E., Zito, D., Maiere, D., Britti, D., Crisafulli, C., Oteri, G., Cordasco, G., & Cuzzocrea, S. (2006). Cloricromene, a coumarine derivative, reduced the development of periodontitis in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, *373*(1), 51-59. <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0048-3>
- Mujić Jahić, I., Gojkov Vukelić, M., Hadžić, S., Pašić, E., Muharemović, A., Salihefendić, L., & Konjhodžić, R. (2024). A Novel Blue Light Laser (445 nm) in Non-surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A Clinical and Microbiological Study. *Cureus*, *16*(8), e67252. <https://doi.org/10.7759/cureus.67252>
- Nammour, S., El Mobadder, M., Maalouf, E., Namour, M., Namour, A., Rey, G., Matamba, P., Matys, J., Zeinoun, T., & Grzech-Lesniak, K. (2020). Clinical Evaluation of Diode (980 nm) Laser-Assisted Nonsurgical Periodontal Pocket Therapy: A Randomized Comparative Clinical Trial and Bacteriological Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.*, *39*. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4818>
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Pennisi, P. R. C., López, R., & Paranhos, L. R. (2021). Use of air polishing for supra- and subgingival biofilm removal for treatment of residual periodontal pockets and supportive periodontal care: a systematic review. *Clin Oral Investig.*, *25*(3), 779-795. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03762-y>

- Ng, E., Byun, R., Spahr, A., & Divnic-Resnik, T. (2018). The efficacy of air polishing devices in supportive periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Quintessence Int*, *49*(6), 453-467. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a40341>
- Ng, E., Tay, J. R. H., Boey, S. K., Laine, M. L., Ivanovski, S., & Seneviratne, C. J. (2024). Antibiotic resistance in the microbiota of periodontitis patients: an update of current findings. *Crit Rev Microbiol*, *50*(3), 329-340. <https://doi.org/10.1080/1040841x.2023.2197481>
- Olszewska-Czyz, I., Kralik, K., & Prpic, J. (2021). Biomolecules in Dental Applications: Randomized, Controlled Clinical Trial Evaluating the Influence of Hyaluronic Acid Adjunctive Therapy on Clinical Parameters of Moderate Periodontitis. *Biomolecules*, *11*(10), 1491. <https://doi.org/10.3390/biom11101491>
- Pardo-Castaño, C., Vásquez, D., Bolaños, G., & Contreras, A. (2020). Strong antimicrobial activity of collinin and isocollinin against periodontal and superinfectant pathogens in vitro. *Anaerobe*, *62*, 102163. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102163>
- Radu, C. M., Radu, C. C., Arbănași, E. M., Hoge, T., Murvai, V. R., Chiș, I. A., & Zaha, D. C. (2024). Exploring the Efficacy of Novel Therapeutic Strategies for Periodontitis: A Literature Review. *Life (Basel)*, *14*(4), 468. <https://doi.org/10.3390/life14040468>
- Reichelt, J., Winter, J., Meister, J., Frentzen, M., & Kraus, D. (2017). A novel blue light laser system for surgical applications in dentistry: evaluation of specific laser-tissue interactions in monolayer cultures. *Clin Oral Investig.*, *21*(4), 985-994. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1864-6>
- Saluja, H. M., Sachdeva, S., & Mani, A. (2021). Role of reactive oxygen species and antioxidants in periodontal disease. *J Cell Biotechnol.*, *7*(2), 125-140.
- Schär, D., Ramseier, C. A., Eick, S., Mettraux, G., Salvi, G. E., & Sculean, A. (2020). Transgingival photodynamic therapy (tg-aPDT) adjunctive to subgingival mechanical instrumentation in supportive periodontal therapy. A randomized controlled clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, *32*, 101971. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101971>
- Sculean, A., Aoki, A., Romanos, G., Schwarz, F., Miron, R. J., & Cosgarea, R. (2015). Is Photodynamic Therapy an Effective Treatment for Periodontal and Peri-Implant Infections? *Dent Clin North Am.*, *59*(4), 831-858. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.06.008>
- Stähli, A., Ferrari, J., Schatzmann, A. S., Weigel, L. D., Rocuzzo, A., Imber, J. C., Duong, H. Y., Eick, S., Lang, N. P., Salvi, G. E., & Sculean, A. (2024). Clinical evaluation of a novel protocol for supportive periodontal care: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*, *95*(11), 1025-1034. <https://doi.org/10.1002/jper.23-0527>
- Takasaki, A. A., Aoki, A., Mizutani, K., Schwarz, F., Sculean, A., Wang, C.-Y., Koshy, G., Romanos, G., Ishikawa, I., & Izumi, Y. (2009). Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases. *Periodontology*

- 2000, 51(1), 109-140. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00302.x>
- Teughels, W., Durukan, A., Ozcelik, O., Pauwels, M., Quirynen, M., & Haytac, M. C. (2013). Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.*, 40(11), 1025-1035. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12155>
- Thalaimalai, D. B. R., Victor, D. J., Prakash, P. S. G., Subramaniam, S., & Cholan, P. K. (2020). Effect of Low-Level Laser Therapy and Platelet-Rich Fibrin on the Treatment of Intra-bony Defects. *J Lasers Med Sci.*, 11(4), 456-463. <https://doi.org/10.34172/jlms.2020.71>
- Thangavelu, A., Kaspar, S. S., Kathirvelu, R. P., Srinivasan, B., Srinivasan, S., & Sundram, R. (2020). Chlorhexidine: An Elixir for Periodontics. *J Pharm Bioallied Sci.*, 12(Suppl 1), S57-s59. [https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS\\_162\\_20](https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_162_20)
- Theodoro, L. H., Marcantonio, R. A. C., Wainwright, M., & Garcia, V. G. (2021). LASER in periodontal treatment: is it an effective treatment or science fiction? *Braz Oral Res*, 35(Suppl 2), e099. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0099>
- Toiviainen, A., Jalasvuori, H., Lahti, E., GURSOY, U., Salminen, S., Fontana, M., Flannagan, S., Eckert, G., Kokaras, A., Paster, B., & Söderling, E. (2015). Impact of orally administered lozenges with *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on the number of salivary mutans streptococci, amount of plaque, gingival inflammation and the oral microbiome in healthy adults. *Clin Oral Investig.*, 19(1), 77-83. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1221-6>
- Wadhwa, A., Mallapragada, S., & Sharma, P. (2021). Novel indocyanine green mediated antimicrobial photodynamic therapy in the management of chronic periodontitis - A randomized controlled clinico-microbiological pilot study. *J Oral Biol Craniofac Res.*, 11(1), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.11.005>
- Wang, Y., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2017). Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front Physiol*, 8, 910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
- Weltmann, K., & Von Woedtke, T. (2016). Plasma medicine—current state of research and medical application. *Plasma Physics and Controlled Fusion*, 59(1), 014031.
- Yussif, N. M., Abdul Aziz, M. A., & Abdel Rahman, A. R. (2016). Evaluation of the Anti-Inflammatory Effect of Locally Delivered Vitamin C in the Treatment of Persistent Gingival Inflammation: Clinical and Histopathological Study. *J Nutr and Metab.*, 2016(1), 2978741. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2016/2978741>
- Zamani, M., Morshed, M., Varshosaz, J., & Jannesari, M. (2010). Controlled release of metronidazole benzoate from poly  $\epsilon$ -caprolactone electrospun nanofibers for periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm.*, 75(2), 179-185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.02.002>

- Zamboni, F., Okoroafor, C., Ryan, M. P., Pembroke, J. T., Strozyk, M., Culebras, M., & Collins, M. N. (2021). On the bacteriostatic activity of hyaluronic acid composite films. *Carbohydr Polym.*, *260*, 117803.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117803>
- Zhai, P., Peng, X., Li, B., Liu, Y., Sun, H., & Li, X. (2020). The application of hyaluronic acid in bone regeneration. *Int J Biol Macromol.*, *151*, 1224-1239.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.169>