

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

JÚLIA CHRIST DA SILVA

O EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE
OXIDATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Porto Alegre

2017

JÚLIA CHRIST DA SILVA

O EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE
OXIDATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Cavagni
Co-orientador: Prof. Ms. Francisco Wilker
Mustafa Gomes Muniz

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

da Silva, Júlia Christ

O efeito da terapia periodontal sobre parâmetros de estresse oxidativo: uma revisão sistemática / Júlia Christ da Silva. -- 2017.
47 f.

Orientador: Juliano Cavagni.

Coorientador: Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Doença periodontal. 2. Estresse oxidativo. 3. Espécies reativas de oxigênio. 4. Antioxidantes. I. Cavagni, Juliano, orient. II. Muniz, Francisco Wilker Mustafa Gomes, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cristiane e Felipe, pelo amor e apoio incondicional em todas as etapas da minha vida. Obrigada por guiarem meus passos com a tranquilidade e a segurança necessária para que eu alcançasse cada um dos meus objetivos. Essa conquista também é de vocês!

À minha irmã, Rafaela, por dividir comigo tanto a rotina diária quanto as expectativas, os desafios e as conquistas existentes na minha caminhada de graduação. Obrigada por acreditar e incentivar todos os meus sonhos.

Aos meus familiares, por estarem sempre presentes, longe ou perto. A presença constante de vocês na minha vida foi essencial para a construção do meu caráter e para o meu crescimento pessoal e profissional.

Ao Leandro, pelo amor, carinho e compreensão durante esse último ano de faculdade. Obrigada por estar ao meu lado compartilhando todos os sentimentos e as expectativas e tranquilizando todos os meus anseios. Tua presença me faz ser mais feliz.

Às minhas colegas de faculdade, Bruna, Gabrielle, Kellyn e Tainara, por dividirem comigo o sonho de tornar-se cirurgiã-dentista. Obrigada pela troca de conhecimento e de experiências e pelo apoio diante de cada insegurança. Vocês tornaram o dia a dia na faculdade mais tranquilo e divertido.

Aos meus amigos de Lajeado ou Porto Alegre, por estarem presentes, de múltiplas formas, em todos os momentos dessa jornada para me tornar cirurgiã-dentista. A convivência com vocês me proporciona momentos inesquecíveis.

Ao Professor Juliano Cavagni, meu orientador, pela amizade criada e pelas oportunidades oferecidas desde os primeiros semestres da faculdade. Obrigada por permitir que a minha formação ultrapassasse os turnos clínicos e as aulas teóricas. Teu apoio e dedicação foram essenciais na construção do meu trabalho de conclusão e, sobretudo, no meu crescimento profissional.

Ao meu co-orientador, Professor Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz, pelo esforço e disponibilidade constante durante a elaboração desse trabalho. Obrigada por partilhar teus conhecimentos e por encarar nossos desafios com tranquilidade. Foi incrível aprender e trabalhar contigo.

A todos os professores, colegas ou amigos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a minha formação como cirurgiã-dentista.

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito dos efeitos do tratamento periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo. Primeiramente, uma consulta nas bases de dados PubMed, EMBASE e Scopus foi realizada em março de 2017. Foram incluídos ensaios clínicos com, no mínimo, seis semanas de acompanhamento após a realização de um tratamento periodontal mecânico cirúrgico ou não cirúrgico. Foram encontrados 2965 estudos, dos quais 18 foram selecionados. Somente três estudos possuíam um delineamento de ensaio clínico randomizado e os outros quinze estudos eram ensaios clínicos não randomizados. Destes, um realizou o tratamento de indivíduos portadores de periodontite agressiva, enquanto os demais incluíram indivíduos com periodontite crônica. Múltiplos parâmetros de estresse oxidativo foram avaliados, em mais de um fluido corporal. Devido à alta heterogeneidade existente entre as unidades e índices de medida utilizados nos estudos, uma meta-análise não pôde ser realizada. Os parâmetros de estresse oxidativo mais abordados foram a 8-hidroxi-desoxiguanosina (8-OHdG) e o estado oxidante total (EOT) associado ao estado antioxidante total (EAT). Após a terapia periodontal, a maioria dos estudos incluídos reportou uma diminuição na concentração de 8-OHdG no fluido crevicular gengival e na saliva. Inclusive, a concentração salivar desse marcador foi semelhante à de indivíduos periodontalmente saudáveis. Além disso, nenhum estudo reportou alterações estatisticamente significativa nos níveis de 8-OHdG existentes no soro de indivíduos submetidos ao tratamento periodontal. Em relação ao estado oxidante total, na maior parte dos estudos, a terapia periodontal foi efetiva na redução desse marcador de estresse oxidativo no fluido crevicular gengival, na saliva e no soro. Para o estado antioxidante total, o efeito do tratamento periodontal variou entre os estudos, dificultando a interpretação dos dados. Conclui-se que a terapia periodontal é capaz de diminuir os níveis de marcadores de estresse oxidativo, inclusive para valores semelhantes aos de indivíduos saudáveis. Entretanto, devido à heterogeneidade dos resultados, uma maior quantidade de estudos é necessária, sobretudo de ensaios clínicos randomizados.

Palavras-Chave: Doença periodontal. Estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio. Radicais livres. Antioxidantes.

ABSTRACT

This study aimed to systematically review the literature about the effect of periodontal treatment in oxidative stress parameters. Three databases (PubMed, EMBASE, and Scopus) were searched up to March 2017. Clinical trials with a follow-up of at least six weeks after surgical or non-surgical mechanical periodontal treatment were included. Overall, 2965 studies were found, of which 18 were selected. Only three studies were randomized clinical trials, and the other fifteen studies were non-randomized clinical trials. One study performed periodontal treatment in individuals with aggressive periodontitis, while the others included only chronic periodontitis patients. Multiple oxidative stress parameters were evaluated in more than one body fluid. Due to the high heterogeneity among the units and indices of measurements used in the studies, a meta-analysis was not performed. The most commonly oxidative stress parameters used were 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS). After periodontal treatment, most of the studies reported a decrease in 8-OHdG concentration in the gingival crevicular fluid and saliva. Additionally, the salivary concentration of this biomarker was similar to the one found in periodontally healthy patients. None of the studies reported statistically significant changes in 8-OHdG levels in serum of subjects after periodontal treatment. Regarding the total oxidant status, in most studies, periodontal therapy was effective in reducing this biomarker of oxidative stress in gingival crevicular fluid, saliva and serum. For the total antioxidant status, the effect of periodontal treatment varied among the studies, making the data interpretation challenging. It was concluded that periodontal therapy is able to reduce the levels of oxidative stress biomarkers, even to values similar to those found in periodontally healthy individuals. However, due to the heterogeneity of the results, further studies are necessary, especially randomized clinical trials.

Keywords: Periodontal disease. Oxidative stress. Reactive oxygen species. Free radicals. Antioxidants.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 ARTIGO CIENTÍFICO	10
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS.....	45

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a preocupação com a saúde bucal vem crescendo e, com isso, diversos estudos vêm sendo realizados para uma melhor compreensão das doenças bucais e de seus fatores etiológicos, suas formas de prevenção e seus métodos de tratamento. Entre as doenças mais estudadas encontramos a periodontite, que consiste em uma doença crônica caracterizada por inflamação dos tecidos periodontais em resposta ao biofilme dental bacteriano. Devido ao processo inflamatório, os tecidos de suporte presentes ao redor do elemento dentário são afetados, ocorrendo destruição do tecido conjuntivo de sustentação e reabsorção do osso alveolar, o que pode levar, em casos graves, à perda do elemento dentário (CHAPPLE; MATTHEWS, 2007; PAGE; KORNMAN, 2000).

Na doença periodontal, embora a presença das bactérias seja necessária para o estabelecimento do processo inflamatório, esta parece não ser suficiente para a quebra da homeostase tecidual, sendo a resposta imunológica e a suscetibilidade do hospedeiro importantes na modulação da condição periodontal. Sendo assim, segundo a literatura, fatores ambientais, comportamentais e biológicos são capazes de atuar no processo saúde-doença, tais como o fumo, a diabetes e a obesidade (AL-ZAHRANI; BISSADA; BORAWSKIT, 2003; BERGSTRÖM; ELIASSON; DOCK, 2000; DALLA VECCHIA et al., 2005; LINDHE; HAMP; LÖE, 1973).

Durante o processo inflamatório da doença periodontal, patógenos bacterianos do biofilme dental estimulam células presentes no organismo do hospedeiro a produzir citocinas pró-inflamatórias capazes de recrutar células polimorfonucleares ao sítio infectado (GRAVES, 1999). Entre as células polimorfonucleares encontramos os neutrófilos que, embora sejam a primeira linha de defesa aos microrganismos presentes no sulco gengival, também são importantes na patogênese da doença periodontal por proporcionarem a produção de uma elevada quantidade de enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio (GRAVES, 1999; PAGE; KORNMAN, 1997).

Constantemente, espécies reativas de oxigênio são produzidas de maneira fisiológica na cadeia respiratória e em processos enzimáticos de células inflamatórias ou de outros tipos de células (GENESTRA, 2007). Apesar de serem considerados essenciais na sinalização e na regulação de processos celulares, como na sinalização da transdução celular e no controle da expressão gênica, em

altas concentrações os radicais livres podem causar danos teciduais através de vários mecanismos, tais como danos às proteínas, danos ao DNA, peroxidação lipídica, oxidação enzimática e estimulação de citocinas pró-inflamatórias (CHAPPLE, 1997; CHAPPLE; MATTHEWS, 2007; GENESTRA, 2007).

Geralmente, os danos relacionados às espécies reativas de oxigênio são controlados, modulados ou removidos por mecanismos capazes de proporcionar uma manutenção de saúde, representados por mecanismos antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos (HALLIWELL, 1995; HALLIWELL, 1996). Sabe-se que os mecanismos antioxidantes enzimáticos são constituídos de enzimas endógenas envolvidas na neutralização direta de espécies reativas de oxigênio, mantendo-as em níveis equilibrados e, conseqüentemente, protegendo o organismo de possíveis danos teciduais. Entre essas enzimas encontramos a catalase, a superóxido-dismutase e a glutathione-peroxidase (BATTINO et al., 1999; CHAPPLE; MATTHEWS, 2007; KAKLAMANOS; TSALIKIS, 2002). Enquanto isso, os mecanismos antioxidantes não-enzimáticos são considerados mecanismos secundários, responsáveis pela redução dos níveis de espécies reativas de oxigênio (CHAPPLE; MATTHEWS, 2007; KAKLAMANOS; TSALIKIS, 2002; PRIOR, 2003). Geralmente, são obtidos de maneira exógena, por meio de uma dieta balanceada contendo uma série de frutas e vegetais importantes, tais como cenoura (PLATEL; SRINIVASAN, 2016), espinafre (BOHLOOLI et al., 2015), tomate (CHANDRA et al., 2012), abacate (KOPEC et al., 2014), uva, morango (ZHAO et al., 2015), goiaba e laranja (ALAGL; BHAT, 2015). Dessa forma, entre os agentes antioxidantes não-enzimáticos encontramos vitaminas lipossolúveis (vitamina A, vitamina E e betacaroteno), vitaminas hidrossolúveis (vitamina C e vitaminas do complexo B), oligoelementos (zinco e magnésio) e bioflavonóides (MUNIZ et al., 2015).

Apesar da existência de mecanismos antioxidantes, quando ocorre uma quebra na homeostase do organismo, devido ao aumento na concentração de radicais livres ou à diminuição no sistema de defesa antioxidante, temos o estabelecimento de uma condição conhecida como estresse oxidativo (SIES, 1985; SIES, 1991). Essa condição parece estar relacionada com diversas doenças sistêmicas, principalmente doenças cardiovasculares, artrite reumatoide e diabetes mellitus (ALAGL; BHAT, 2015). Além disso, recentemente, cada vez mais estudos têm apontado o estresse oxidativo como uma parte importante da patogênese da doença periodontal, onde a elevada quantidade de espécies reativas de oxigênio

produzidas pelas células inflamatórias seria capaz de proporcionar a destruição dos tecidos periodontais (CHAPPLE; MATTHEWS, 2007).

Ao analisar marcadores de estresse oxidativo em indivíduos saudáveis e doentes, verifica-se que a presença de periodontite crônica está relacionada com um aumento nos níveis de espécies oxidantes tanto no fluido crevicular gengival (BOSTANCI et al., 2014; WEI et al., 2010) quanto na saliva (CHAUDHARY et al., 2014; WEI et al., 2010) e no soro (TAMAKI et al., 2011; WEI et al., 2010). Da mesma forma, maiores níveis de 8-hidroxideoxiguanosina (DEDE; ÖZDEN; AVCI, 2013; HENDEK et al., 2015; KURGAN et al., 2015; ÖNDER et al., 2016) e de malondialdeído (ÖNDER et al., 2016; WEI et al., 2010) são encontrados no fluido crevicular gengival e na saliva de pacientes com doença periodontal, indicando um aumento dos danos ao ácido desoxirribonucleico e aos lipídios na presença dessa doença.

Além disso, observa-se que a presença de doença periodontal está associada a uma menor capacidade antioxidante total (GUENTSCH et al., 2008) e a maiores níveis de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (NOVAKOVIC et al., 2014; WEI et al., 2010) e a glutatona peroxidase (GUENTSCH et al., 2008; HENDEK et al., 2015; NOVAKOVIC et al., 2014; PATEL et al., 2014). Apesar disso, nenhuma relação com a periodontite crônica é encontrada ao avaliar o estado antioxidante total de maneira local ou sistêmica (AKPINAR et al., 2013; BOSTANCI et al., 2014).

Sendo assim, acredita-se que a doença periodontal está associada com uma redução na capacidade antioxidante e um aumento nos danos oxidativos presentes na cavidade oral e, por isso, os níveis locais e sistêmicos de determinados marcadores de estresse oxidativo podem explicar o processo existente na inflamação periodontal e podem ser restaurados para níveis semelhantes aos encontrados em pacientes saudáveis, após uma terapia periodontal de sucesso (CHAPPLE, 1996). Entretanto, os dados existentes na literatura sobre os efeitos do tratamento periodontal sobre os parâmetros de estresse oxidativo são conflitantes, uma vez que diferem em relação ao delineamento do estudo.

Considerando a existência de uma relação entre a doença periodontal e o estresse oxidativo e de uma dificuldade de estabelecer os benefícios da terapia periodontal sobre esta condição, o objetivo do presente estudo é realizar uma

revisão sistemática da literatura sobre os efeitos do tratamento periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

O presente trabalho de conclusão de curso está estruturado no formato de um artigo científico intitulado “O efeito da terapia periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo: uma revisão sistemática”, que será submetido à periódico de circulação internacional.

O EFEITO DA TERAPIA PERIODONTAL SOBRE MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Running Title: Estresse oxidativo e tratamento periodontal

Júlia Christ da Silva^(a), Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz^(b), Harry Juan Rivera Oballe^(b), Juliano Cavagni^(c)

(a) Estudante de Graduação, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

(b) Estudante de Pós-Graduação em Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

(c) Professor Adjunto de Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

Autor Correspondente:

Juliano Cavagni

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2492

Porto Alegre/RS, Brazil

ZIP Code: 90035-003

Phone: +55 51 3308 5318

Email: jcavagni@ufrgs.br (email pode ser publicado)

Palavras-Chave: Doença periodontal. Estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio. Radicais livres. Antioxidantes.

INTRODUÇÃO

Apresentando elevadas prevalências na população mundial, a doença periodontal consiste em uma doença crônica caracterizada por inflamação dos tecidos periodontais frente ao biofilme dental bacteriano, com consequente destruição do tecido conjuntivo de sustentação e reabsorção do osso alveolar, o que pode causar, em casos graves, perda do elemento dentário (1-3). Sabe-se que, embora a presença de bactérias seja necessária para o estabelecimento do processo inflamatório existente na doença periodontal, a maior parte da destruição tecidual é causada por uma resposta imunológica inapropriada à esses microrganismos e seus produtos (1, 4).

Durante o processo de inflamação periodontal, patógenos bacterianos do biofilme dental estimulam células presentes no organismo do hospedeiro a produzir citocinas pró-inflamatórias capazes de recrutar células polimorfonucleares ao sítio infectado (5). Apesar de serem considerados a primeira linha de defesa do organismo, os neutrófilos são células polimorfonucleares extremamente importantes na patogênese da doença periodontal por produzirem uma elevada quantidade de enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio, relacionadas à destruição dos tecidos de suporte e sustentação do elemento dentário (1, 5).

Constantemente, espécies reativas de oxigênio são produzidas de maneira fisiológica na cadeia respiratória e em processos enzimáticos (6), sendo consideradas essenciais para diversos processos biológicos, como a sinalização da transdução celular e o controle da expressão gênica (3, 6). Entretanto, em elevadas concentrações, esses radicais livres podem causar danos teciduais através de vários mecanismos, tais como danos às proteínas, danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA), peroxidação lipídica, oxidação enzimática e estimulação de citocinas pró-inflamatórias (3, 6, 7).

Normalmente, os danos relacionados às espécies reativas de oxigênio são controlados, modulados ou removidos por mecanismos antioxidantes enzimáticos ou não-enzimáticos (8, 9). Sabe-se que os mecanismos antioxidantes enzimáticos estão envolvidos na neutralização direta desses radicais livres e são representados por enzimas endógenas, tais como a catalase, a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase (3, 10). Por outro lado, os mecanismos antioxidantes não-enzimáticos são responsáveis pela redução na concentração de espécies reativas de oxigênio e

são representados por vitaminas, bioflavonóides e oligoelementos que, normalmente, são obtidos de maneira exógena através de uma dieta balanceada contendo uma série de frutas e vegetais importantes (3, 11, 12).

Entretanto, quando ocorre uma quebra da homeostase do organismo, devido ao aumento na concentração de espécies reativas de oxigênio ou à diminuição da capacidade de defesa antioxidante, temos o estabelecimento de uma condição chamada de estresse oxidativo (13, 14). Essa condição parece estar relacionada com diversas doenças sistêmicas, como a doença cardiovascular, a artrite reumatoide e o diabetes mellitus, por tratarem-se de doenças crônicas com presença de uma alteração na resposta imunológica do hospedeiro (15). Neste sentido, estudos têm apontado o estresse oxidativo como parte importante da patogênese da doença periodontal, onde a elevada quantidade de espécies reativas de oxigênio produzidas pelas células inflamatórias seria capaz de proporcionar a destruição dos tecidos periodontais (3).

Recentemente, estudos têm demonstrado um aumento nos danos oxidativos (16-18) e uma diminuição nos níveis de antioxidantes (19, 20) em pacientes portadores de doença periodontal em comparação a indivíduos periodontalmente saudáveis. Acredita-se que a concentração local e sistêmica de determinados marcadores de estresse oxidativo possa explicar o processo existente na inflamação periodontal e, portanto, que essas concentrações possam ser restauradas para níveis semelhantes aos encontrados em pacientes saudáveis após a terapia periodontal (21). Entretanto, os dados existentes na literatura em relação aos efeitos do tratamento periodontal sobre parâmetros de estresse oxidativo são conflitantes, sobretudo pelo uso de diversos delineamentos de estudo. Sendo assim, o objetivo do presente estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito dos efeitos do tratamento periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Durante o processo de revisão e descrição, foram seguidas as recomendações do *PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)* (22). Dessa forma, a busca sistemática na literatura foi realizada conforme as seguintes perguntas de pesquisa:

a) A terapia periodontal é capaz de alterar significativamente a concentração de marcadores de estresse oxidativo?

b) Após a terapia periodontal, a concentração de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com doença periodontal tratada é semelhante àquela encontrada em indivíduos saudáveis?

Estratégia de Busca

Para essa revisão sistemática, a busca na literatura foi realizada até Março de 2017 nas bases de dados MEDLINE – PubMed, Scopus e EMBASE. Para a base de dados PubMed, a estratégia de busca foi realizada da maneira descrita abaixo e, para as demais bases de dados, foram realizadas as adaptações necessárias:

#1: oxidative stress [MeSH Terms] OR oxidative stress [Title/Abstract] OR antioxidants [MeSH Terms] OR oxidoreductases [MeSH Terms] OR free radicals [MeSH Terms] OR total antioxidant activity [Title/Abstract] OR total antioxidant capacity [Title/Abstract] OR 8-hydroxydeoxyguanosine [Title/Abstract] OR superoxide dismutase [Title/Abstract] OR myeloperoxidase [Title/Abstract] OR catalase [Title/Abstract] OR peroxidases [Title/Abstract] OR peroxidase [Title/Abstract] OR malondialdehyde [MeSH Terms] OR gamma-glutamyltransferase [MeSH Terms] OR ferric reducing ability of plasma [Title/Abstract] OR glutathione [MeSH Terms] OR glutathione [Title/Abstract] OR protein carbonylation [MeSH Terms].

#2: periodontal diseases [MeSH Terms] OR periodontal disease [Title/Abstract] OR periodontium [MeSH Terms] OR periodontics [MeSH Terms] OR periodontitis [Title/Abstract] OR periodontitis [MeSH Terms] OR wound healing [MeSH Terms].

#3: saliva [MeSH Terms] OR Saliva [Title/Abstract] OR gingival crevicular fluid [MeSH Terms] OR gingival crevicular fluid [Title/Abstract] OR gingival tissue [Title/Abstract] OR blood [MeSH Terms] OR blood [Text Word] OR serum [Title/Abstract].

#4: #1 and #2 and #3.

Crítérios de Seleção

Após a busca descrita acima, os títulos e resumos encontrados foram avaliados de maneira independente por dois revisores (FWMGM e HJRO). Qualquer discrepância a respeito da exclusão ou inclusão de algum dos estudos foi resolvida através de uma extensa discussão entre os dois revisores e, quando alguma dúvida

ainda permaneceu, outro revisor (JC) foi envolvido nesse processo. A partir disso, os títulos e resumos foram selecionados para a leitura completa e a extração de dados quando cumpriam os critérios a seguir:

- Ensaios clínicos com, no mínimo, seis semanas de acompanhamento;
- Pacientes com diagnóstico de doença periodontal destrutiva (periodontite crônica ou periodontite agressiva);
- Ausência de uso de antibióticos, antioxidantes ou qualquer outro adjuvante à terapia periodontal;
- Avaliação de, no mínimo, um parâmetro de estresse oxidativo no fluido crevicular gengival, na saliva ou no sangue;
- Presença de um grupo teste com doença periodontal associada à realização de terapia periodontal mecânica (cirúrgica ou não cirúrgica);
- Presença de um grupo controle periodontalmente saudável ou com doença periodontal submetido a um tratamento diferente do grupo teste;
- Para o grupo teste, avaliação de, pelo menos, um parâmetro periodontal – profundidade de sondagem, perda de inserção ou sangramento subgengival – e um parâmetro de estresse oxidativo em, no mínimo, dois momentos (inicial e final);
- Para o grupo controle, avaliação de, pelo menos, um parâmetro periodontal e de estresse oxidativo em um ou mais momentos.

Além disso, quando algum estudo não possuía resumo, mas o título sugeria a possibilidade do mesmo estar relacionado ao objetivo da revisão sistemática, esse estudo foi selecionado para realização de uma leitura completa, capaz de definir sua elegibilidade. Durante todo o processo, nenhuma restrição à respeito do idioma ou da data de publicação dos estudos foi aplicada. Entretanto, os estudos foram excluídos, após a leitura completa, caso apresentassem alguma das características descritas:

- Estudos observacionais ou estudos experimentais em animais;
- Estudos reportando apenas uma segunda análise de outro estudo incluído previamente;
- Cartas, relatos de caso ou revisões de literatura;
- Inclusão de pacientes menores de 18 anos de idade;
- Ausência de realização de algum tipo de tratamento periodontal mecânico.

Após esse processo de seleção, todas as referências dos estudos incluídos e das revisões sistemáticas da literatura previamente publicadas (12) foram avaliadas, de acordo com sua elegibilidade para participação no processo de revisão sistemática.

Extração de Dados

Todo o processo de extração de dados dos estudos foi realizado de maneira independente por dois revisores (FWMGM e JCS). Para tal, foi utilizada uma planilha no Excel desenvolvida especificamente para esse estudo, contendo variáveis como autores, data de publicação, país, delineamento do estudo, número de indivíduos em cada grupo experimental, características dos grupos experimentais (condição sistêmica, idade média, número de homens e mulheres e número de fumantes), diagnóstico e protocolo de exame periodontal, tipo de tratamento empregado em cada grupo experimental, tempo de acompanhamento, características dos marcadores de estresse oxidativo (tipo, unidade de medida e fluido de coleta) e resultados das avaliações de parâmetros periodontais ou de estresse oxidativo (iniciais e finais).

Quando algum dado necessário não estava mencionado nos estudos originais, um contato com os autores foi realizado através de e-mail. Através desse contato, os autores também foram questionados se conheciam algum outro estudo clínico capaz de preencher os objetivos da revisão sistemática. Apesar de todos os autores necessários terem sido contatados, nenhum deles realizou retorno. Dessa forma, estudos com falta de dados foram mantidos na revisão sistemática mas, devido à alta heterogeneidade existente entre as unidades de medida utilizadas nos estudos, uma meta-análise não pôde ser realizada.

Avaliação do Risco de Viés

Na presente revisão sistemática foram utilizadas duas escalas para avaliação do risco de viés. Para ensaios clínicos não-randomizados, o risco de viés foi verificado conforme os critérios do índice *MINORS* (*Methodological Index for Non-Randomized Studies*) (23). Assim, cada ensaio clínico não-randomizado foi analisado por dois revisores (FWMGM e JCS) de acordo com a existência de um objetivo claramente estabelecido, a inclusão consecutiva de pacientes, a realização de uma coleta prospectiva de dados, a avaliação de desfechos apropriados ao

objetivo do estudo, a avaliação cega dos desfechos, a adoção de um tempo de acompanhamento adequado, a ocorrência de uma perda de acompanhamento inferior à 5%, a realização de um cálculo amostral, a existência de um grupo controle adequado, a avaliação de grupos contemporâneos, a equivalência na composição inicial dos grupos experimentais e o uso de uma análise estatística adequada. Quando as informações necessárias estavam reportadas adequadamente, dois pontos eram atribuídos ao item. Se essas informações estivessem sido mencionadas, mas de maneira inadequada, apenas um ponto era atribuído e, por sua vez, se os dados não fossem encontrados no estudo, nenhuma pontuação era dada. Caso nenhuma das pontuações acima pudesse ser estabelecida, uma vez que determinado critério não poderia ser utilizado devido ao delineamento do estudo, atribuíam-se uma classificação de não aplicável.

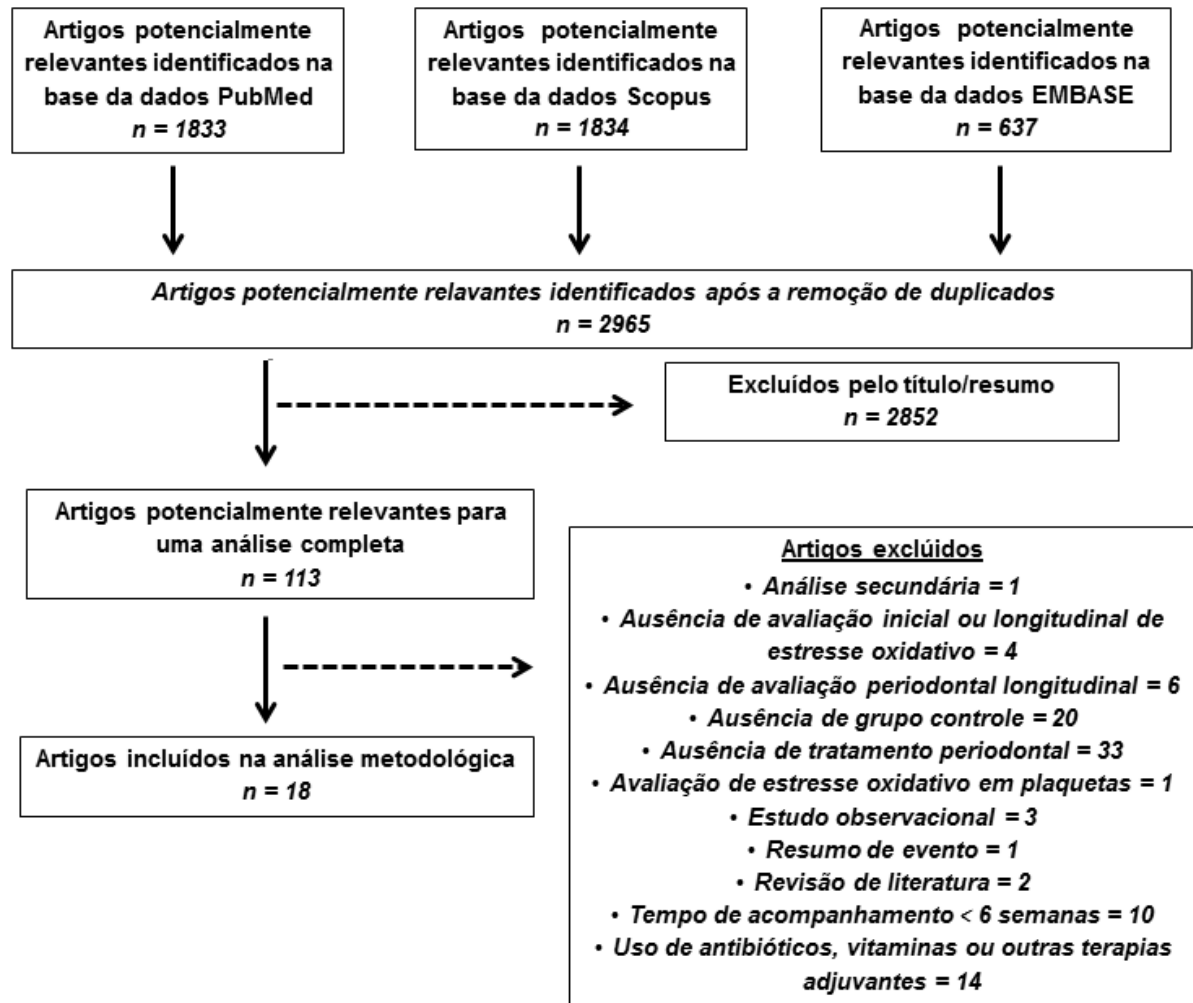
Diferente dos ensaios clínicos não-randomizados, o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi avaliado seguindo os critérios definidos pela *COCHRANE Collaboration* (24). Análises à respeito do processo de randomização dos grupos experimentais, do método de manutenção do sigilo de alocação, do cegamento de participantes e profissionais, do cegamento de avaliadores de desfecho, da existência de dados incompletos dos desfechos, do relato de desfechos seletivos e da existência de outros vieses foram realizadas pelos dois revisores (FWMGM e JCS). Uma marcação positiva era dada para determinado item quando informações suficientes eram fornecidas, indicando baixo risco de viés. Entretanto, em caso de falta de informações, uma marcação negativa era utilizada, indicando alto risco de viés. Quando tanto o baixo quanto o alto risco de viés não pudesse ser avaliado, o item era classificado como não claro. E, se o item não pudesse ser avaliado em determinado estudo, devido ao desenho do mesmo, era classificado como não aplicável.

RESULTADOS

Dois mil novecentos e sessenta e cinco (2965) estudos foram encontrados através da busca inicial e, através de uma análise dos títulos e dos resumos, 2852 foram excluídos, resultando em 113 estudos selecionados para leitura completa. Durante a leitura completa, conforme os critérios de inclusão e exclusão, 18 estudos foram selecionados para a revisão sistemática (Figura 1) (25-42). Destes, quinze são

ensaios clínicos não-randomizados (25, 26, 28-32, 34, 35, 37-42) e apenas três ensaios clínicos randomizados (27, 33, 36). Todos os estudos incluídos estão escritos em inglês.

Figura 1 – Fluxograma do estudo.



Em relação à saúde sistêmica, dezesseis estudos incluíram apenas pacientes sistemicamente saudáveis (25, 27-32, 34-42) e somente dois avaliaram indivíduos com diabetes tipo II (33) e febre mediterrânea familiar (26). Além disso, enquanto seis estudos consideraram os efeitos do fumo sobre o tratamento periodontal (25, 31, 32, 34, 37, 41), doze estudos excluíram indivíduos fumantes (26-30, 33, 35, 36, 38-40, 42). No que se refere à saúde periodontal, apenas um estudo avaliou os efeitos da terapia periodontal sobre pacientes portadores de periodontite agressiva (28), enquanto os demais consideraram apenas a periodontite crônica (25-27, 29-42). Independente do diagnóstico periodontal inicial, após o tratamento, todos os

estudos encontraram uma redução na profundidade de sondagem, uma diminuição no percentual de sangramento à sondagem e/ou um ganho clínico de inserção.

Por fim, a respeito dos marcadores de estresse oxidativo, os efeitos do tratamento periodontal foram avaliados sobre múltiplos marcadores e, normalmente, essas avaliações foram realizadas em mais de um fluido corporal. Dessa forma, para facilitar a compreensão e comparação dos resultados encontrados por cada estudo, apenas aqueles marcadores analisados em dois ou mais estudos estão expostos de maneira detalhada na Tabela 1. Por sua vez, a Tabela 2 sumariza a análise qualitativa dos efeitos do tratamento periodontal sobre todos os marcadores de estresse oxidativo, além de comparações com o grupo controle.

Sobre marcadores de estresse oxidativo gerais, o estado oxidante total foi o parâmetro mais avaliado, por ser abordado em três estudos de maneira concomitante ao estado antioxidante total (25, 26, 41) e em um estudo de forma isolada (42). Além disso, dois estudos avaliaram a capacidade antioxidante total (Tabela 1) (31, 36). Somente um estudo considerou os efeitos do tratamento periodontal sobre o índice de estresse oxidativo (26), o índice oxidativo (40), a *d*-8-isoprostaglandina F_{2A} (33) e a relação glutatona reduzida/oxidada (30).

Em relação aos marcadores de estresse oxidativo específicos e relacionados à danos oxidativos, a 8-hidroxideoxiguanosina foi o marcador mais estudado, em quatro estudos (29, 32, 34, 37), seguido do malondialdeído em três (31, 37, 42) e do 4-hidroxideoxinonenal (32, 37) e da mieloperoxidase (28, 35) em dois casos (Tabela 1). Quando considera-se marcadores de estresse oxidativo específicos e associados à mecanismos antioxidantes, os níveis de glutatona peroxidase (31, 32, 36, 38) e de superóxido dismutase (36, 39, 42) foram abordados em quatro e três estudos, respectivamente (Tabela 1). Além disso, apenas um estudo avaliou a albumina e o ácido úrico (36).

Análise do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Não-Randomizados

Quinze estudos (25, 26, 28-32, 34, 35, 37-42) foram avaliados de acordo com o risco de viés, através do índice *MINORS* (23) e esses dados estão apresentados na Figura 2. Todos os estudos incluídos apresentaram e reportaram adequadamente a existência de um objetivo claramente estabelecido, a realização de uma coleta prospectiva de dados, a avaliação de desfechos apropriados ao objetivo do estudo, a adoção de um tempo de acompanhamento adequado, a ocorrência de uma perda

de acompanhamento inferior à 5%, a existência de um grupo controle adequado, a avaliação de grupos contemporâneos e a equivalência na composição inicial dos grupos experimentais. Por outro lado, nenhum dos estudos pôde ser avaliado a respeito da avaliação cega dos desfechos, devido à impossibilidade de cegamento pela presença de pacientes saudáveis e doentes (25, 26, 28-32, 34, 35, 37-42). Além disso, seis estudos não reportaram se realizaram um cálculo amostral (25, 26, 30, 31, 35, 42), enquanto os demais reportaram adequadamente. Somente um estudo reportou de maneira inadequada a análise estatística (30).

Figura 2 – Análise do risco de viés dos ensaios clínicos não-randomizados, utilizando o índice *MINORS*.

Ensaio Clínicos Não-Randomizados

Akpinar, 2013	2	2	2	2		2	2	0	2	2	2	2
Bostanci, 2014	2	2	2	2		2	2	0	2	2	2	2
Cifcibasi, 2015	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Dede, 2013	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Grant, 2010	2	2	2	2		2	2	0	2	2	2	1
Guentsch, 2008	2	2	2	2		2	2	0	2	2	2	2
Hendek, 2015	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Kurgan, 2015	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Marcaccini, 2010	2	2	2	2		2	2	0	2	2	2	2
Onder, 2016	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Patel, 2012	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Singh, 2014	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Tamaki, 2011	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Toker, 2012	2	2	2	2		2	2	2	2	2	2	2
Wei, 2010	2	2	2	2		2	2	0	2	2	2	2

	Não aplicável
	2 Reportado e adequado
	1 Reportado e inadequado
	0 Não reportado

Análise do Risco de Viés dos Ensaio Clínicos Randomizados

Três estudos (27, 33, 36) foram avaliados de acordo com o risco de viés, pelos critérios da *COCHRANE* (24) e esses dados estão dispostos na Figura 3. Todos os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés em relação à existência de dados incompletos do desfecho e do relato de desfechos seletivos, indicando que estas informações foram fornecidas de forma suficiente. Além disso,

dois estudos mostraram baixo risco de viés em relação ao processo de randomização dos grupos experimentais (33, 36), enquanto um estudo foi classificado como não claro (27). Apenas um estudo possuiu baixo risco de viés no que diz respeito à manutenção do sigilo de alocação (33) e os demais foram considerados não claros (27, 36). Nenhum dos estudos pôde ser classificado em relação ao risco para o cegamento de participantes e profissionais, considerando esse critério como não aplicável (27, 33, 36). Somente um estudo apresentou alto risco de viés para o cegamento de avaliadores de desfecho (36). Por fim, apenas dois estudos apresentaram baixo risco de viés para a existência de outros vieses (27, 36).

Figura 3 – Análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, utilizando os critérios da *COCHRANE*.

Ensaio Clínico Randomizado

Chaudhary, 2014	?	?		+	+	+	+
Koromantzou, 2012	+	+		+	+	+	?
Novakovic, 2014	+	?		-	+	+	+

	Não aplicável
-	Low risk of bias
+	High risk of bias
?	Unclear risk of bias

Random sequence generation							
Allocation concealment							
Blinding of participants and personnel							
Blinding of outcome assessors							
Incomplete outcome data							
Selective outcome reporting							
Other bias							

Tabela 1 – Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática cujos marcadores de estresse oxidativo foram abordados em dois ou mais estudos.

Autor, Ano; País Desenho do Estudo	Grupos Experimentais (<i>n</i> – idade – homem/mulher) <i>Tratamento</i> <i>Periodontal</i>	Estresse Oxidativo (Unidade) <i>Fluido</i>	Principais Resultados (Inicial x Final)		
6 semanas de acompanhamento					
Patel et al., 2012 (38) – Índia Ensaio clínico não- randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (10 – 35.10 ± 2.02 – 5/5) NR Grupo G: saudáveis, não fumantes e gingivite (10 – 34.20 ± 2.53 – 6/4) NR Grupo PC: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (10 – 35.10 ± 2.51 – 5/5) RASUB	GPx (ng/μl no fluido crevicular gingival e ng/ml no soro) Fluido crevicular gingival e soro	Redução significativa nos parâmetros periodontais (PS e PI) após o tratamento periodontal, no grupo PC		
			GPx (Fluido Crevicular Gengival)	Grupo PC: redução estatisticamente significativa (p=0.001)	
			GPx (Soro)		
Toker, 2012 (41) – Turquia Ensaio clínico não- randomizado	Grupo CS-NS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (10 – 38.0 ± 7.2 – 6/4) NR Grupo PC-NS: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (15 – 38.7 ± 5.9 – 7/8) RASUB Grupo PC-S: saudáveis, fumantes e periodontite crônica (15 – 38.4 ± 5.5 – 9/6) RASUB	EAT (mmol Trolox equiv./L) e EOT (μmol H ₂ O ₂ equiv./L) Fluido crevicular gingival	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS, PI e SS) após o tratamento, nos grupos PC-NS e PC-S		
			EAT (Fluido Crevicular Gengival)	Grupo PC-NS e PC-S: sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e concentração semelhante ao CS (p>0.05)	
			EOT (Fluido Crevicular Gengival)		
Akpinar, 2013 (25) – Turquia Ensaio clínico não- randomizado	Grupo CS-NS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (10 – 37 ± 7.4 – 5/5) NR Grupo CS-S: saudáveis, fumantes e ausência de doença periodontal (10 – 38.0 ± 7.2 – 6/4) NR Grupo PC-NS: saudáveis, não fumantes	EAT (mmol Trolox equiv./L) e EOT (μmol H ₂ O ₂ equiv./L)	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS, PI e SS) após o tratamento, nos grupos PC-NS e PC-S		
			EAT (Fluido Crevicular Gengival)	Grupo PC-NS: aumento estatisticamente significativo em bolsas moderadas e profundas (p<0.05) e concentração semelhante ao PC- NS e PC-S (p>0.05) Grupo PC-S: sem alterações significativas (p>0.05) e concentração semelhante ao PC-NS e PC-S (p>0.05)	
			EAT (Soro)		

	e periodontite crônica (15 – 37.7 ± 5.9 – 7/8) RASUB <u>Grupo PC-S</u> : saudáveis, fumantes e periodontite crônica (14 – 38.4 ± 5.5 – 9/5) RASUB	Fluido crevicular gengival e soro	EOT (Fluido Crevicular Gengival)	<u>Grupo PC-NS</u> : redução estatisticamente significativa em bolsas moderadas e profundas (p<0.05) e menor concentração em comparação ao CS-NS e CS-S (p<0.05) <u>Grupo PC-S</u> : redução estatisticamente significativa em bolsas profundas (p<0.05) e menor concentração em comparação ao CS-NS e CS-S (p<0.05)
			EOT (Soro)	<u>Grupos PC-NS e PC-S</u> : redução estatisticamente significativa (p<0.05) e concentração semelhante ao PC-NS e PC-S (p>0.05)
Bostanci, 2014 (26) – Turquia Ensaio clínico não-randomizado	<u>Grupo CS</u> : saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (15 – 37.33 ± 5.67 – 7/8) NR <u>Grupo PC</u> : saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (15 – 38.80 ± 4.87 – 6/9) RASUB <u>Grupo PC-FMF</u> : com febre mediterrânea familiar, não fumantes e periodontite crônica (13 – 35.08 ± 10.93 – 8/5) RASUB	EAT (µmol Trolox equiv./L) e EOT (µmol H ₂ O ₂ equiv./L) Fluido crevicular gengival e soro	Redução significativa nos parâmetros periodontais (PS e PI) após o tratamento periodontal, nos grupos PC e PC-FMF	
			EAT (Fluido Crevicular Gengival)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa (p<0.05) e menor concentração em comparação ao CS (p<0.05) <u>Grupo PC-FMF</u> : sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e concentração semelhante ao CS (p>0.05)
			EAT (Soro)	<u>Grupo PC</u> : aumento estatisticamente significativo (p<0.05) e maior concentração em comparação ao CS (p<0.05) <u>Grupo PC-FMF</u> : sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e maior concentração em comparação ao CS (p<0.05)
			EOT (Fluido Crevicular Gengival)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa (p<0.05) e concentração semelhante ao CS (p>0.05) <u>Grupo PC-FMF</u> : redução estatisticamente significativa (p<0.05) e menor concentração em comparação ao CS (p<0.05)
			EOT (Soro)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa (p<0.05) e maior concentração em comparação ao CS (p<0.05) <u>Grupo PC-FMF</u> : sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e maior concentração em comparação ao CS (p<0.05)
Kurgan, 2015 (34) – Turquia Ensaio clínico não-randomizado	<u>Grupo CS</u> : saudáveis, não fumantes ou fumantes e ausência de doença periodontal (25 – 44.9 ± 6.8 – 10/15 – 19 não fumantes e 6 fumantes) OHO <u>Grupo PC</u> : saudáveis, não fumantes ou fumantes e periodontite crônica (23 – 46.1 ± 5.1 – 15/8 – 13 não fumantes e 10 fumantes) RASUB	8-OHdG (ng/mol) Saliva	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS, PI e SS) após o tratamento, no grupo PC	
			8-OHdG (Saliva)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa (p<0.001) e concentração semelhante ao CS (p= 0.989)

Önder, 2016 (37) – Turquia Ensaio clínico não-randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes ou fumantes e ausência de doença periodontal (20 – 45.1 ± 6.6 – 11/15 – 20 não fumantes e 6 fumantes) OHO Grupo PC: saudáveis, não fumantes ou fumantes e periodontite crônica (25 – 45.8 ± 5.2 – 14/11 – 14 não fumantes e 11 fumantes) RASUB	4-HNE (ug/ml), 8-OHdG (ng/ml) e MDA (pmol/ml) Saliva e soro	Redução significativa nos parâmetros periodontais (PS e PI) após o tratamento periodontal, no grupo PC Ausência de diferenças estatisticamente significativa entre não fumantes e fumantes	
			4-HNE (Saliva)	Grupo PC: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.503) e concentração semelhante ao CS (p>0.05)
			4-HNE (Soro)	Grupo PC: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.093) e maior concentração em comparação ao CS (p<0.05)
			8-OHdG (Saliva)	Grupo PC: redução estatisticamente significativa (p<0.001) e concentração semelhante ao CS (p>0.05)
			8-OHdG (Soro)	Grupo PC: sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e concentração semelhante ao CS (p=0.085)
			MDA (Saliva)	Grupo PC: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.637) e maior concentração em comparação ao CS (p<0.05)
			MDA (Soro)	Grupo PC: sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e concentração semelhante ao CS (p=0.612)
2 meses de acompanhamento				
Novakovic, 2015 (36) – Sérvia Ensaio clínico randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (21 – 35.2 ± 7.1 – 14/7) NR Grupo PC-I: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica, submetido ao tratamento imediato (21 – 39.2 ± 11.5 – 14/7) RASUB Grupo PC-T: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica, submetido ao tratamento tardio (21 – 38.8 ± 12.4 – 14/7) RAP e OHO	CAT (µM), GPx (IU/L) e SOD (IU/L) Saliva	Redução estatisticamente significativa de PS e SS e ausência de alterações na PI após o tratamento no grupo PC-I Ausência de alterações estatisticamente significativas no grupo PC-T	
			CAT (Saliva)	Grupo PC-I: aumento estatisticamente significativo (p<0.005) e maior concentração em comparação ao CS (p=0.001) Grupo PC-T: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.607)
			GPx (Saliva)	Grupo PC-I: aumento estatisticamente significativo (p<0.005) e concentração semelhante ao CS (p=0.203) Grupo PC-T: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.512)
			SOD (Saliva)	Grupo PC-I: redução estatisticamente significativa (p<0.001) e concentração semelhante ao CS (p=0.744) Grupo PC-T: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.411)
3 meses de acompanhamento				
Marcaccini, 2010 (35) – Brazil Ensaio clínico não-randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (15 – 44.8 – 5/10) RAP e OHO Grupo PC: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (27 – 44.13 – 10/17) RASUB	MPO (PMNS/µL) Fluido crevicular gengival	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS e PI) após o tratamento, no grupo PC	
			MPO (Fluido crevicular gengival)	Grupo PC: redução estatisticamente significativa (p=0.03)

Dede, 2013 (29) – Turquia Ensaio clínico não-randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (24 – 24.92 ± 3.5 – 12/12) OHO Grupo PC: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (24 – 42.46 ± 6.70 – 12/12) RASUB	8-OHdG (pg/ml) Fluido crevicular gengival e saliva	Redução estatisticamente significativa no SS e ausência de alterações em PS e PI após o tratamento no grupo PC	
			8-OHdG (Fluido crevicular gengival)	Grupo PC: redução estatisticamente significativa (p<0.05)
			8-OHdG (Saliva)	Grupo PC: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.232)
Singh, 2014 (39) – Índia Ensaio clínico não-randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (22 – 27.50 (22,50) – 6/16) NR Grupo PC: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (19 – 37.50 (17,58) – 4/15) RASUB	SOD (%) Saliva e soro	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS, PI e SS) após o tratamento, no grupo PC	
			SOD (Saliva)	Grupo PC: aumento estatisticamente significativo (p<0.001)
			SOD (Soro)	Grupo PC: aumento estatisticamente significativo (p<0.001)
Cifcibasi, 2015 (28) – Turquia Ensaio clínico não-randomizado	Grupo CS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (22 – 25.86 ± 5.67 – 8/14) NR Grupo PA: saudáveis, não fumantes e periodontite agressiva (19 – 28.84 ± 4.14 – 7/12) RASUB	MPO (pg/sítio no fluido crevicular gengival e pg/ml no soro) Fluido crevicular gengival e soro	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS, PI e SS) após o tratamento, no grupo PA	
			MPO (Fluido crevicular gengival)	Grupo PA: redução estatisticamente significativa (p<0.001) e maior concentração em comparação ao CS (p>0.001)
			MPO (Soro)	Grupo PA: redução estatisticamente significativa (p=0.001) e concentração semelhante ao CS (p>0.05)
Hendek, 2015 (32) – Turquia Ensaio clínico não-randomizado	Grupo CS-NS: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (23 – 33 (8)– 6/17) RAP e OHO Grupo CS-S: saudáveis, fumantes e ausência de doença periodontal (23 – 33 (8) – 11/12) RAP e OHO Grupo PC-NS: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (23 – 44 (15) – 12/11) RASUB	4-HNE (pg/μl no fluido crevicular gengival e pg/ml na saliva e no soro), 8-OHdG (ng/μl no fluido crevicular gengival e ng/ml na saliva e no soro) e GPx (U/μl no fluido crevicular gengival e U/ml na saliva e no soro) Fluido crevicular	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS e PI) após o tratamento, nos grupos PC-NS e PC-S	
			4-HNE (Fluido crevicular gengival)	Grupos PC-NS e PC-S: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.790 para PC-NS e p=0.331 para PC-S)
			4-HNE (Saliva)	Grupos PC-NS e PC-S: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.504 para PC-NS e p=0.486 para PC-S)
			4-HNE (Soro)	Grupos PC-NS e PC-S: sem alterações estatisticamente significativas (p=0.810 para PC-NS e p=0.291 para PC-S)
			8-OHdG (Fluido crevicular gengival)	Grupos PC-NS e PC-S: redução estatisticamente significativa (p>0.001 para PC-NS e PC-S)
			8-OHdG (Saliva)	Grupos PC-NS e PC-S: redução estatisticamente significativa (p<0.001 para PC-NS e p=0.034 para PC-S)

	<u>Grupo PC-S</u> : saudáveis, fumantes e periodontite crônica (24 – 45 (12) – 15/9) RASUB	gingival, saliva e soro	8-OHdG (Soro)	<u>Grupos PC-NS e PC-S</u> : sem alterações estatisticamente significativas ($p=0.504$ para PC-NS e $p=0.191$ para PC-S)
			GPx (Fluido crevicular gengival)	<u>Grupos PC-NS e PC-S</u> : sem alterações estatisticamente significativas ($p=0.128$ para PC-NS e $p=0.504$ para PC-S)
			GPx (Saliva)	<u>Grupos PC-NS e PC-S</u> : sem alterações estatisticamente significativas ($p=0.810$ para PC-NS e $p=0.056$ para PC-S)
			GPx (Soro)	<u>Grupos PC-NS e PC-S</u> : sem alterações estatisticamente significativas ($p=0.076$ para PC-NS e $p=0.291$ para PC-S)
4 meses de acompanhamento				
Wei, 2010 (42) – China Ensaio clínico não-randomizado	<u>Grupo CS</u> : saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (35 – 42.1 ± 7.7 – 19/16) NI <u>Grupo PC</u> : saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (48 – 40.1 ± 7.3 – 27/21) RASUB	MDA (Mm), SOD (U/mg de proteína no fluido crevicular gengival e saliva e U/ml no soro) e EOT (Mm H₂O₂ equiv./L) Fluido crevicular gengival, saliva e soro	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS e PI) após o tratamento, no grupo PC	
			MDA (Fluido crevicular gengival)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			MDA (Saliva)	<u>Grupo PC</u> : sem alterações estatisticamente significativas ($p>0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			MDA (Soro)	<u>Grupo PC</u> : sem alterações estatisticamente significativas ($p>0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			SOD (Fluido crevicular gengival)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			SOD (Saliva)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			SOD (Soro)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			EOT (Fluido crevicular gengival)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
			EOT (Saliva)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)
EOT (Soro)	<u>Grupo PC</u> : redução estatisticamente significativa ($p<0.05$) e concentração semelhante ao CS ($p>0.05$)			

6 meses de acompanhamento				
Guentsch, 2008 (31) – Germany Ensaio clínico não-randomizado	<p><u>Grupo CS-NS</u>: saudáveis, não fumantes e ausência de doença periodontal (15 – 34.1 ± 11.8 – 7/8) NR</p> <p><u>Grupo CS-S</u>: saudáveis, fumantes e ausência de doença periodontal (15 – 30.6 ± 8.7 – 7/8) NR</p> <p><u>Grupo PC-NS</u>: saudáveis, não fumantes e periodontite crônica (15 – 46.3 ± 13.1 – 6/9) RASUB</p> <p><u>Grupo PC-S</u>: saudáveis, fumantes e periodontite crônica (15 – 41 ± 8.8 – 8/7) RASUB</p>	<p>GPx (U/L), MDA (µmol/L) e CAT (µmol/ml)</p> <p>Saliva e soro (no soro, exceto TAOC)</p>	Redução estatisticamente significativa nos parâmetros periodontais (PS e SS) após o tratamento, nos grupos PC-NS e PC-S	
			GPx (Saliva)	Grupos PC-NS e PC-S: redução estatisticamente significativa (p<0.05) e concentração semelhante ao CS-NS ou CS-S (p>0.05)
			GPx (Soro)	Não reporta avaliações finais de GPx no soro <u>Grupo PC-NS</u> : ao início do estudo, concentração semelhante ao CS-NS ou CS-S (p>0.05) <u>Grupo PC-S</u> : ao início do estudo, maior concentração em comparação ao CS-NS (p<0.05) e concentração semelhante ao CS-S (p>0.05)
			MDA (Saliva)	Grupos PC-NS e PC-S: redução estatisticamente significativa (p<0.05) e concentração semelhante ao CS-NS ou CS-S (p>0.05)
			MDA (Soro)	Não reporta avaliações finais de MDA no soro <u>Grupos PC-NS e PC-S</u> : ao início do estudo, concentração semelhante ao CS-NS ou CS-S (p>0.05)
			CAT (Saliva)	<u>Grupo PC-NS e PC-S</u> : sem alterações estatisticamente significativas (p>0.05) e menor concentração em comparação ao CS-NS ou CS-S (p>0.05)

Legenda: PS: profundidade de sondagem; PI: perda de inserção; SS: sangramento subgengival; CS: controles saudáveis; PC: periodontite crônica; NS: não fumantes; F: fumantes; NR: não reporta; RASUB: raspagem e alisamento subgengival; RAP: raspagem, alisamento e polimento supragengival; OHO: orientação de higiene oral; EOT: estado oxidante total; EAT: estado antioxidante total; 8-OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina; 4-HNE: 4-hidroxi-nonenal; MDA: malondialdeído; CAT: capacidade antioxidante total; GPx: glutathione peroxidase SOD: superóxido dismutase; MPO: mieloperoxidase.

Tabela 2 – Principais resultados dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, de acordo com o local de coleta e o marcador de estresse oxidativo.

<u>Marcador de Estresse Oxidativo</u>	<u>Fluido Corporal</u>	<u>Referências</u>	<u>A terapia periodontal é capaz de alterar significativamente a concentração de marcadores de estresse oxidativo?</u>	<u>Referências</u>	<u>Após a terapia periodontal, a concentração de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com doença periodontal tratada é semelhante àquela encontrada em pacientes saudáveis?</u>
<u>Marcadores de Estresse Oxidativo Gerais</u>					
<u>EOT</u>	<i>Fluido Crevicular Gengival</i>	(25)	Redução estatisticamente significativa em bolsas periodontais moderadas e profundas de não fumantes.	(25)	Significativamente menor em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes ou fumantes.
		(25)	Redução estatisticamente significativa apenas em bolsas profundas de fumantes		
		(26), (42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(26), (41), (42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(41)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.		
	<i>Saliva</i>	(42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
	<i>Soro</i>	(25)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes e fumantes.	(25), (42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(26), (42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(26)	Significativamente maior em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes.
<u>EAT</u>	<i>Fluido Crevicular Gengival</i>	(25)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(25), (41)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(25)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em fumantes.		
		(26)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.		
		(41)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(26)	Significativamente menor em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes.
	<i>Soro</i>	(25)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(25)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(26)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(26)	Significativamente maior em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes

CAT	Saliva	(31)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(31)	Significativamente menor em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes ou fumantes.
		(36)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(36)	Significativamente maior em pacientes com periodontite crônica tratada ou não fumantes.
MRO	Soro	(27)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes, submetidos ao tratamento cirúrgico ou não-cirúrgico.	(27)	Significativamente menor em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes submetidos ao tratamento cirúrgico.
ÍNDICE – OX (MRO-TAC)	Soro	(40)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(40)	Não reportou comparações entre os grupos.
IEO (EOT/EAT)	Fluido Crevicular Gengival	(26)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(26)	Significativamente maior em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes.
	Soro	(26)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes.	(26)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
D-8-ISSO	Soro	(33)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em pacientes com diabetes e não fumantes.	(33)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
GSH/GSSG	Fluido Crevicular Gengival	(30)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(30)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
Marcadores de Estresse Oxidativo Específicos – Danos Oxidativos					
8-OHdG	Fluido Crevicular Gengival	(29)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(29), (32)	Não reportou comparações entre os grupos.
		(32)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes e fumantes.		
	Saliva	(29)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes.	(29), (32)	Não reportou comparações entre os grupos.
		(32)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes e fumantes.		
		(34), (37)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes/fumantes.	(34), (37)	
	Soro	(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(32)	Não reportou comparações entre os grupos.
(37)		Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes/fumantes.	(37)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	

4-HNE	Fluido Crevicular Gingival	(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(32)	Não reportou comparações entre os grupos.
	Saliva	(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(32)	Não reportou comparações entre os grupos.
		(37)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes/fumantes.	(37)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
	Soro	(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(32)	Não reportou comparações entre os grupos.
		(37)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes/fumantes.	(37)	Significativamente maior em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes/fumantes.
MDA	Fluido Crevicular Gingival	(42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
	Saliva	(31)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes e fumantes.	(31), (42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(37)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes/fumantes.		
		(42)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes.	(37)	Significativamente maior em pacientes com periodontite crônica tratada e não fumantes/fumantes.
	Soro	(37)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes/fumantes	(37), (42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(42)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes.		
MPO	Fluido Crevicular Gingival	(28), (35)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes com periodontite agressiva ou periodontite crônica.	(35)	Não reportou comparações entre os grupos.
				(28)	Significativamente maior em pacientes com periodontite agressiva tratada e não fumantes.
	Soro	(28)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes com periodontite agressiva.	(28)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
Marcadores de Estresse Oxidativo Específicos – Mecanismos Antioxidantes					

<u>GPx</u>	<i>Fluido Crevicular Gengival</i>	(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(32), (38)	Não reportou comparações entre os grupos.
		(38)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.		
	<i>Saliva</i>	(31)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes e fumantes.	(31), (36)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.		
		(36)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(32)	Não reportou comparações entre os grupos.
	<i>Soro</i>	(32)	Ausência de alterações estatisticamente significativas em não fumantes e fumantes.	(32), (38)	Não reportou comparações entre os grupos.
(38)		Redução estatisticamente significativa em não fumantes.			
<u>SOD</u>	<i>Fluido Crevicular Gengival</i>	(42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
	<i>Saliva</i>	(36), (42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(36), (42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
		(39)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(39)	Não reportou comparações entre os grupos.
	<i>Soro</i>	(39)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(39)	Não reportou comparações entre os grupos.
		(42)	Redução estatisticamente significativa em não fumantes.	(42)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
<u>ALB</u>	<i>Saliva</i>	(36)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(36)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
<u>AU</u>	<i>Saliva</i>	(36)	Aumento estatisticamente significativo em não fumantes.	(36)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Legenda: EOT: estado oxidante total; EAT: estado antioxidante total; CAT: capacidade antioxidante total; MRO: metabólitos reativos de oxigênio; ÍNDICE – OX: índice oxidativo (metabólitos reativos de oxigênio – capacidade antioxidante total); IEO: índice de estresse oxidativo (razão estado oxidante total e estado antioxidante total); D-8-ISO: *d*-8-isoprostaglandina F_{2A}; GSH/GSSG: razão glutatona reduzida e oxidada; 8-OHdG: 8-hidroxideoxiguanosina; 4-HNE: 4-hidroxinonenal; MDA: malondialdeído; MPO: mieloperoxidase; GPx: glutatona peroxidase SOD: superóxido dismutase; ALB: albumina; e AU: ácido úrico.

DISCUSSÃO

Através da presente revisão sistemática, pretendeu-se compreender os efeitos da terapia periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo. Foi considerado que as concentrações locais e sistêmicas de determinados marcadores de estresse oxidativo poderiam explicar o processo inflamatório da doença periodontal e que, portanto, após a realização de um tratamento periodontal, poderiam ocorrer melhoras nessas concentrações, inclusive para níveis semelhantes aos encontrados em indivíduos saudáveis (21).

Os estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram desenhos experimentais diversos, sendo principalmente ensaios clínicos não randomizados. Enquanto apenas um estudo realizou o tratamento de indivíduos portadores de periodontite agressiva (28), os demais abordaram indivíduos com periodontite crônica (25-27, 29-42). Independente do diagnóstico de doença, o tempo de acompanhamento dos ensaios clínicos variou entre seis semanas e seis meses. Nesse caso, um período de acompanhamento de, no mínimo, seis semanas foi escolhido baseado em estudos procurando determinar o tempo apropriado para a realização de reavaliações periodontais, uma vez que não existe um consenso na literatura à respeito do período adequado para a mensuração de marcadores de estresse oxidativo (43).

Além disso, os estudos incluídos diferiram em relação aos marcadores de estresse oxidativo avaliados em indivíduos saudáveis e portadores de doença periodontal. Da mesma forma, cada um dos parâmetros foi avaliado, de maneira simultânea, no fluido crevicular gengival, na saliva e/ou no soro. Ainda, os resultados de concentração inicial e final de cada um dos marcadores de estresse oxidativo foram reportados em múltiplas unidades e índices de medida. Essa grande variação na metodologia dos estudos, associada à heterogeneidade dos resultados, impediu a realização de uma abordagem meta-analítica e, conseqüentemente, a extrapolação dos dados dessa revisão sistemática para a realidade deve ser realizada com extrema cautela. Apesar disso, essa é a primeira revisão sistemática a avaliar os efeitos do tratamento periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo.

Ao longo dos últimos anos, uma série de evidências científicas tem procurado compreender a influência do estresse oxidativo sobre a etiopatogênese da doença periodontal. Em baixos níveis, espécies reativas de oxigênio são essenciais na

manutenção de processos biológicos, promovendo a eliminação de microrganismos e estimulando o crescimento de células epiteliais e fibroblastos (10). Entretanto, durante o estresse oxidativo, os níveis elevados de radicais livres existentes no organismo promovem danos e destruição dos tecidos de suporte e sustentação do elemento dentário (3). Sabe-se que, nos tecidos periodontais, o aumento na concentração de espécies reativas de oxigênio parece estar associado à diversos processos biológicos, tais como a infiltração de neutrófilos e a ativação de fibroblastos e osteoclastos (3, 7, 44). Entretanto, independente do mecanismo, essa alta concentração de radicais livres possui efeitos patológicos sobre os tecidos periodontais, promovendo lise das membranas celulares, fragmentação de DNA, inativação de inibidores de enzimas proteolíticas, ativação de enzimas proteolíticas e, em casos severos, morte celular (19, 45). Conseqüentemente, ocorre quebra do colágeno e degradação de componentes específicos da matriz extracelular, o que pode ser capaz de explicar o processo de destruição dos tecidos periodontais (19, 45).

Considerando o estabelecimento do estresse oxidativo, a mensuração de produtos de danos oxidativos aos lipídios, às proteínas ou ao DNA consiste em uma das maneiras de determinar essa condição patológica no hospedeiro (3, 46). Normalmente, essas mensurações consomem um grande período de tempo, necessitam de um intenso trabalho em laboratório e exigem técnicas complexas (47). Nesse contexto, como um produto dos danos oxidativos ao DNA, a 8-hidroxideoxiguanosina consiste em um marcador de estresse oxidativo derivado da conversão da guanina em 8-hidroxiguanina, amplamente utilizado por apresentar alta estabilidade (48-50). Recentemente, diversos estudos têm reportado uma correlação entre os níveis de 8-hidroxideoxiguanosina nos tecidos corporais e uma série de doenças sistêmicas, incluindo artrite reumatoide (51), câncer (52), diabetes mellitus (53), doenças cardiovasculares (54), doenças neurodegenerativas (55) e, inclusive, doença periodontal (18, 56). Assim, maiores concentrações de 8-OHdG têm sido encontrados na saliva (17, 57) e no soro (58) de indivíduos portadores de doença periodontal, assim como no fluido crevicular gengival de elementos dentários acometidos pela periodontite, em comparação à indivíduos periodontalmente saudáveis (59).

Na presente revisão sistemática, a maior parte dos estudos incluídos observou uma efetividade da terapia periodontal na redução da concentração de 8-

hidroxideoxiguanosina existente no fluido crevicular gengival (29, 32) e na saliva (32, 34, 37). Além disso, os níveis salivares de 8-hidroxideoxiguanosina em pacientes portadores de doença periodontal tratada parecem ser semelhantes aos de pacientes periodontalmente saudáveis (34, 37). Considerando a melhora nos parâmetros periodontais em decorrência do tratamento periodontal mecânico, possivelmente, a redução na concentração de 8-hidroxideoxiguanosina no fluido crevicular gengival e na saliva está associada à diminuição do processo inflamatório existente nos tecidos periodontais. Com isso, ocorre o reestabelecimento dos níveis de espécies reativas de oxigênio para dimensões compatíveis com saúde e, conseqüentemente, ocorre uma redução na quantidade de danos oxidativos e na circulação de produtos associados a esses danos, tais como a 8-hidroxideoxiguanosina. Apesar disso, provavelmente, a ausência de modificações nos níveis de 8-hidroxideoxiguanosina existentes na saliva, reportada por um dos estudos, está relacionada à metodologia utilizada pelos pesquisadores, que incluíram indivíduos portadores de doença periodontal localizada em determinados sítios da cavidade oral (29). Além da metodologia adotada pelo estudo, também é importante considerar que o fluxo, a quantidade e os componentes salivares podem se facilmente alterados por uma série de características do hospedeiro e, dessa maneira, podem ter dificultado a mensuração desse marcador de estresse oxidativo (60).

Diferente do fluido crevicular gengival e da saliva, após o tratamento periodontal, nenhum dos estudos observou alterações estatisticamente significativas na quantidade de 8-hidroxideoxiguanosina existente no soro (32, 37), embora a mesma pareça ser semelhante à de indivíduos periodontalmente saudáveis (37). Apesar dos estudos também reportarem uma melhora nos parâmetros periodontais após a terapia periodontal, a ausência de alterações nos níveis de 8-hidroxideoxiguanosina existentes no soro pode estar associada à existência de uma maior diluição dessas moléculas em tecidos periféricos ou à baixa sensibilidade do ensaio de imunoabsorção enzimática (34, 37).

Além da mensuração de produtos relacionados aos danos oxidativos, o estado oxidativo do hospedeiro pode ser determinado através de parâmetros globais. Frente a isso, a análise dos estados oxidante e antioxidante total dos fluidos corporais é interessante por considerar o efeito combinado de múltiplos parâmetros de estresse oxidativo, o que pode apresentar maior relevância em comparação à

análises isoladas (46). Ademais, esse tipo de avaliação possui maior eficácia, demanda menor tempo de trabalho e apresenta menor custo (61). Nessa revisão sistemática, três estudos incluídos mensuraram o estado oxidante total de maneira simultânea ao estado antioxidante total (25, 26, 41) e somente um estudo avaliou esse marcador de maneira individual (42).

Conforme os resultados dos estudos incluídos, o tratamento periodontal proporciona uma diminuição no sangramento subgengival, uma redução na profundidade de sondagem e/ou um ganho clínico de inserção (25, 26, 41, 42). Além da redução de parâmetros clínicos inflamatórios, a terapia periodontal parece ser efetiva na diminuição do estado oxidante total existente no fluido crevicular gengival, na saliva e no soro, inclusive para dimensões comparáveis à de indivíduos periodontalmente saudáveis (25, 26, 42). Porém, apesar de apresentar uma metodologia semelhante aos demais estudos no que diz respeito ao tamanho de amostra, ao tempo de acompanhamento e ao tipo de ensaio utilizado, apenas o estudo de Toker et al. (41) não observou alterações estatisticamente significativas no estado oxidante total do fluido crevicular gengival, após o tratamento periodontal. Devido à consistência dos resultados obtidos pela maioria dos estudos, a diminuição do estado oxidante total em decorrência da terapia periodontal parece estar associada a uma redução no processo inflamatório e nas espécies reativas de oxigênio existentes nos tecidos periodontais. Entretanto, para compreender e mensurar os efeitos do tratamento periodontal sobre esse marcador de estresse oxidativo, torna-se necessária a realização de ensaios clínicos randomizados com metodologias semelhantes que possibilitem, posteriormente, a realização de uma meta-análise

De maneira distinta ao estado oxidante total, os efeitos do tratamento periodontal sobre o estado antioxidante total foram avaliados somente no fluido crevicular gengival e no soro e apresentaram resultados variáveis (25, 26, 41). Anteriormente, estudos avaliando a capacidade antioxidante total observaram que ensaios diferentes apresentam sensibilidades distintas para determinadas espécies antioxidantes e, dessa forma, podem não serem capazes de refletir a atividade de um antioxidante importante em determinado sistema biológico ou processo patológico (61). Além disso, verificaram que cada fluido corporal apresenta um determinado perfil antioxidante e possui moléculas específicas contribuindo na homeostase e estabilidade tecidual (19). Considerando que, assim como a

capacidade antioxidante total, o estado antioxidante total também é um parâmetro global, a grande variabilidade encontrada pelos estudos pode estar associada a esses fatores. Todos esses estudos utilizaram um tempo de acompanhamento de seis semanas, realizaram as análises através do método colorimétrico de Erel (62) e apresentaram um tamanho amostral similar, mas a realização de uma abordagem meta-analítica não foi possível devido à maneira como os resultados foram reportados. Sendo assim, para uma melhor compreensão das consequências da terapia periodontal no estado antioxidante total é necessária a realização de ensaios clínicos randomizados de maior qualidade e padronização para, posteriormente, ser possível realizar uma meta-análise. Preferencialmente, os dados desses estudos devem ser reportados em média e desvio-padrão.

Juntamente à análise das consequências do tratamento periodontal sobre marcadores de estresse oxidativo, alguns estudos também avaliaram prováveis efeitos adicionais do fumo, considerando a existência de uma correlação entre a prevalência e a severidade da doença periodontal e o hábito de fumar (63, 64). Além disso, estudos recentes têm mostrado que a fumaça do cigarro contém uma série de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (65, 66) e que a nicotina, considerada um dos principais constituintes do cigarro, possui efeitos adversos sobre a proliferação e a quimiotaxia das células do ligamento periodontal e a produção de citocinas pelos fibroblastos gengivais (67, 68). Dessa forma, o fumo poderia estar associado a danos oxidativos devido à ocorrência de um processo inflamatório adicional, à produção de espécies reativas de oxigênio ou, ainda, à diminuição dos mecanismos antioxidantes. Nessa revisão sistemática, nenhum dos estudos encontrou um efeito adicional do fumo sobre a concentração de 8-hidroxideoxiguanosina em indivíduos submetidos à terapia periodontal (32). Também, Toker et al. não observaram diferenças nos estados oxidante e antioxidante total do fluido crevicular gengival de indivíduos fumantes ou não fumantes, após o tratamento periodontal. Entretanto, conforme o estudo de Akpınar et al. (25), a terapia periodontal alterou o estado oxidante total do fluido crevicular gengival apenas em bolsas periodontais profundas, na presença do hábito de fumar. Além disso, o tratamento periodontal não foi capaz de modificar o estado antioxidante total do fluido crevicular gengival de indivíduos com doença periodontal tratada e fumantes (25). Dessa forma, apesar de alguns achados sugerirem um impacto adicional do fumo sobre o estresse oxidativo existente na doença

periodontal, é fundamental a execução de novos estudos para confirmar essa associação, bem como os mecanismos envolvidos na mesma.

Por fim, analisando o risco de viés dos estudos incluídos, em sua maioria, os ensaios clínicos não randomizados apresentaram e reportaram adequadamente os delineamentos de estudo, exceto pela ausência de cálculo amostral existente em alguns estudos. Porém, a existência de uma pequena quantidade de ensaios clínicos randomizados, associada à realização de um inadequado processo de randomização e à inexistência de um sigilo de alocação, são critérios preocupantes nos estudos incluídos. Dessa maneira, conforme os dados da presente revisão sistemática, conclui-se que existe um provável benefício do tratamento periodontal na redução do processo inflamatório e, conseqüentemente, no reestabelecimento dos níveis de espécies reativas de oxigênio e de parâmetros antioxidantes para níveis semelhantes aos encontrados em indivíduos periodontalmente saudáveis. Entretanto, devido ao alto grau de heterogeneidade entre os estudos, estimula-se a realização de ensaios clínicos randomizados apresentando características semelhantes aos estudos existentes, para possibilitar a posterior realização de uma meta-análise.

REFERÊNCIAS

1. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000*. 1997 Jun;14:9-11.
2. Ridgeway EE. Periodontal disease: diagnosis and management. *J Am Acad Nurse Pract*. 2000 Mar;12(3):79-84.
3. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43:160-232.
4. Lindhe J, Hamp SE, Loe H. Experimental periodontitis in the beagle dog. *Int Dent J*. 1973 Sep;23(3):432-7.
5. Graves DT. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. *Clin Infect Dis*. 1999 Mar;28(3):482-90.
6. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal*. 2007 Sep;19(9):1807-19.
7. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*. 1997 May;24(5):287-96.

8. Halliwell B. How to characterize an antioxidant: an update. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:73-101.
9. Halliwell B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. *Pathol Biol (Paris)*. 1996 Jan;44(1):6-13.
10. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(4):458-76.
11. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. *Am J Clin Nutr.* 2003 Sep;78(3 Suppl):570S-8S.
12. Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL, Rosing CK, Moreira MM, de Andrade GM, et al. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2015 Sep;60(9):1203-14.
13. Sies H. Oxidative stress: introductory remarks. In: Sies H, editor. *Oxidative stress*. Cambridge: Academic Press; 1985. p. 1-8.
14. Sies H. Oxidative stress: introduction. In: Sies H, editor. *Oxidative stress: oxidants and antioxidants*. Cambridge: Academic Press; 1991. p. XV-XXII.
15. Alagl AS, Bhat SG. Ascorbic acid: new role of an age-old micronutrient in the management of periodontal disease in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2015 Mar;15(3):241-54.
16. Panjamurthy K, Manoharan S, Ramachandran CR. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with periodontitis. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(2):255-64.
17. Sezer U, Cicek Y, Canakci CF. Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis. *Dis Markers.* 2012;32(3):165-72.
18. Su H, Gornitsky M, Velly AM, Yu H, Benarroch M, Schipper HM. Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radic Biol Med.* 2009 Apr 01;46(7):914-21.
19. Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol.* 2004 Jul;31(7):515-21.
20. Chapple IL, Brock G, Eftimiadi C, Matthews JB. Glutathione in gingival crevicular fluid and its relation to local antioxidant capacity in periodontal health and disease. *Mol Pathol.* 2002 Dec;55(6):367-73.

21. Chapple IL. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *Clin Mol Pathol*. 1996 Oct;49(5):M247-55.
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12.
23. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003 Sep;73(9):712-6.
24. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928.
25. Akpınar A, Toker H, Ozdemir H, Bostancı V, Aydın H. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2013 Jun;58(6):717-23.
26. Bostancı V, Toker H, Senel S, Ozdemir H, Aydın H. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. *J Periodontol*. 2014 May;85(5):706-12.
27. Chaudhary S, Gowda TM, Mehta DS, Kumar TA. Comparative evaluation of plasma ROM levels in chronic periodontitis patients before and after non-surgical and surgical periodontal therapy: A clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Mar;18(2):140-4.
28. Cifcibasi E, Koyuncuoglu C, Ciblak M, Badur S, Kasali K, Firatli E, et al. Evaluation of Local and Systemic Levels of Interleukin-17, Interleukin-23, and Myeloperoxidase in Response to Periodontal Therapy in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *Inflammation*. 2015 Oct;38(5):1959-68.
29. Dede FO, Ozden FO, Avci B. 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol*. 2013 Jun;84(6):821-8.
30. Grant MM, Brock GR, Matthews JB, Chapple IL. Crevicular fluid glutathione levels in periodontitis and the effect of non-surgical therapy. *J Clin Periodontol*. 2010 Jan;37(1):17-23.
31. Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients:

- effect of smoking and periodontal treatment. *Clin Oral Investig*. 2008 Dec;12(4):345-52.
32. Hendek MK, Erdemir EO, Kisa U, Ozcan G. Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva, and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. *J Periodontol*. 2015 Feb;86(2):273-82.
33. Koromantzou PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, et al. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Periodontol*. 2012 Jan;83(1):3-10.
34. Kurgan S, Önder C, Altingoz SM, Bagis N, Uyanik M, Serdar MA, et al. High sensitivity detection of salivary 8-hydroxy deoxyguanosine levels in patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2015 Dec;50(6):766-74.
35. Marcaccini AM, Meschiari CA, Zuardi LR, de Sousa TS, Taba M, Jr., Teofilo JM, et al. Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010 Feb;37(2):180-90.
36. Novakovic N, Todorovic T, Rakic M, Milinkovic I, Dozic I, Jankovic S, et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. *J Periodontal Res*. 2014 Feb;49(1):129-36.
37. Önder C, Kurgan S, Altingoz SM, Bagis N, Uyanik M, Serdar MA, et al. Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. *Clin Oral Investig*. 2016 Nov 02.
38. Patel SP, Rao NS, Pradeep AR. Effect of nonsurgical periodontal therapy on crevicular fluid and serum glutathione peroxidase levels. *Dis Markers*. 2012;32(1):1-7.
39. Singh N, Chander Narula S, Kumar Sharma R, Tewari S, Kumar Sehgal P. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2014 Feb;85(2):242-9.
40. Tamaki N, Tomofuji T, Ekuni D, Yamanaka R, Morita M. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. *Clin Oral Investig*. 2011 Dec;15(6):953-8.
41. Toker H, Akpinar A, Aydin H, Poyraz O. Influence of smoking on interleukin-1beta level, oxidant status and antioxidant status in gingival crevicular fluid from chronic

- periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Periodontal Res.* 2012 Oct;47(5):572-7.
42. Wei D, Zhang XL, Wang YZ, Yang CX, Chen G. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy. *Aust Dent J.* 2010 Mar;55(1):70-8.
43. Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *J Periodontol.* 2006 Sep;77(9):1598-601.
44. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993 Oct;26(5):351-7.
45. Jacoby BH, Davis WL. The electron microscopic immunolocalization of a copper-zinc superoxide dismutase in association with collagen fibers of periodontal soft tissues. *J Periodontol.* 1991 Jul;62(7):413-20.
46. Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol.* 2007 Feb;34(2):103-10.
47. Tarpey MM, Fridovich I. Methods of detection of vascular reactive species: nitric oxide, superoxide, hydrogen peroxide, and peroxynitrite. *Circ Res.* 2001 Aug 03;89(3):224-36.
48. Kasai H, Nishimura S. Hydroxylation of deoxy guanosine at the C-8 position by polyphenols and aminophenols in the presence of hydrogen peroxide and ferric ion. *Gan.* 1984 Jul;75(7):565-6.
49. Sawamoto Y, Sugano N, Tanaka H, Ito K. Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.* 2005 Aug;20(4):216-20.
50. Takane M, Sugano N, Iwasaki H, Iwano Y, Shimizu N, Ito K. New biomarker evidence of oxidative DNA damage in whole saliva from clinically healthy and periodontally diseased individuals. *J Periodontol.* 2002 May;73(5):551-4.
51. Rall LC, Roubenoff R, Meydani SN, Han SN, Meydani M. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a marker of oxidative stress in rheumatoid arthritis and aging: effect of progressive resistance training. *J Nutr Biochem.* 2000 Nov;11(11-12):581-4.

52. Bahar G, Feinmesser R, Shpitzer T, Popovtzer A, Nagler RM. Salivary analysis in oral cancer patients: DNA and protein oxidation, reactive nitrogen species, and antioxidant profile. *Cancer*. 2007 Jan 01;109(1):54-9.
53. Arana C, Cutando A, Ferrera MJ, Gomez-Moreno G, Worf CV, Bolanos MJ, et al. Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients. *J Oral Pathol Med*. 2006 Oct;35(9):554-9.
54. Wolfram R, Oguogho A, Palumbo B, Sinzinger H. Enhanced oxidative stress in coronary heart disease and chronic heart failure as indicated by an increased 8-epi-PGF(2alpha). *Eur J Heart Fail*. 2005 Mar 02;7(2):167-72.
55. Wrona MZ, Dryhurst G. Oxidation of serotonin by superoxide radical: implications to neurodegenerative brain disorders. *Chem Res Toxicol*. 1998 Jun;11(6):639-50.
56. Ekuni D, Tomofuji T, Tamaki N, Sanbe T, Azuma T, Yamanaka R, et al. Mechanical stimulation of gingiva reduces plasma 8-OHdG level in rat periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2008 Apr;53(4):324-9.
57. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent*. 2009 Apr;3(2):100-6.
58. Konopka T, Krol K, Kopec W, Gerber H. Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007 Nov-Dec;55(6):417-22.
59. Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K. A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci*. 2005 Mar;47(1):53-7.
60. Lee JY, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS. Comparison of the composition of oral mucosal residual saliva with whole saliva. *Oral Dis*. 2007 Nov;13(6):550-4.
61. Maxwell SR, Dietrich T, Chapple IL. Prediction of serum total antioxidant activity from the concentration of individual serum antioxidants. *Clin Chim Acta*. 2006 Oct;372(1-2):188-94.
62. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005 Dec;38(12):1103-11.
63. Luzzi LI, Gregghi SL, Passanezi E, Sant'ana AC, Lauris JR, Cestari TM. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *J Appl Oral Sci*. 2007 Dec;15(6):512-7.

64. Gomes SC, Varela CC, da Veiga SL, Rosing CK, Oppermann RV. Periodontal conditions in subjects following orthodontic therapy. A preliminary study. *Eur J Orthod.* 2007 Oct;29(5):477-81.
65. Lu X, Cai J, Kong H, Wu M, Hua R, Zhao M, et al. Analysis of cigarette smoke condensates by comprehensive two-dimensional gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry I acidic fraction. *Anal Chem.* 2003 Sep 01;75(17):4441-51.
66. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyrate, and peroxytrite. *Ann N Y Acad Sci.* 1993 May 28;686:12-27; discussion -8.
67. Giannopoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro. *J Clin Periodontol.* 1999 Jan;26(1):49-55.
68. Giannopoulou C, Roehrich N, Mombelli A. Effect of nicotine-treated epithelial cells on the proliferation and collagen production of gingival fibroblasts. *J Clin Periodontol.* 2001 Aug;28(8):769-75.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos recentes têm suportado a existência de uma associação entre a doença periodontal e uma condição patológica conhecida como estresse oxidativo, existente na presença de uma quantidade excessiva de espécies reativas de oxigênio e/ou uma diminuição na defesa antioxidante do organismo. Em pequenas concentrações, as espécies reativas de oxigênio possuem efeitos benéficos, auxiliando na eliminação de bactérias e estimulando o crescimento de células. Porém, devido ao processo inflamatório existente na doença periodontal, a elevada concentração dessas moléculas afeta os tecidos periodontais através de danos às proteínas, danos ao DNA, peroxidação de lipídios, oxidação de enzimas e estimulação de citocinas pró-inflamatórias. Entretanto, os efeitos do tratamento periodontal no reestabelecimento da homeostase do organismo, com níveis de espécies reativas de oxigênio e de substâncias antioxidantes para dimensões compatíveis com saúde, ainda são controversos.

Frente a isso, a presente revisão sistemática demonstrou que a literatura a respeito dos impactos da terapia periodontal em marcadores de estresse oxidativo é bastante heterogênea, com a análise de diversos marcadores de estresse oxidativo no fluido crevicular gengival, na saliva e no soro. Entre os marcadores, aqueles mais avaliados foram a 8-hidroxideoxiguanosina e o estado oxidante total associado ao estado antioxidante total. Conforme os estudos incluídos, o tratamento periodontal parece ser efetivo na redução do estado oxidante total do fluido crevicular gengival, da saliva e do soro e na diminuição da concentração de 8-hidroxideoxiguanosina na saliva e no fluido crevicular gengival. Porém, a realização de ensaios clínicos apresentando desenhos experimentais semelhantes torna-se necessária, sobretudo ensaios clínicos randomizados, para a posterior realização de uma abordagem meta-analítica capaz de compreender e dimensionar os efeitos do tratamento periodontal sobre os marcadores de estresse oxidativo.

REFERÊNCIAS

- ALAGL, A. S.; BHAT, S. G. Ascorbic acid: new role of an age-old micronutrient in the management of periodontal disease in older adults. **Geriatr. Gerontol. Int.**, Tokyo, v. 15, no. 3, p. 241-54, Mar. 2015.
- AL-ZAHRANI, M. S.; BISSADA, N. F.; BORAWSKIT, E. A. Obesity and periodontal disease in Young, middle-aged and older adults. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 75, no. 5, p. 610-5, 2003.
- AKPINAR, A. et al. The effects of non-surgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 58, no. 6, p. 717-23, 2013.
- BATTINO, M. et al. Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, Alexandria, v. 10, n. 4, p. 458-76, 1999.
- BERGSTRÖM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. A 10-Year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 71, no. 8, p. 1338-47, 2000.
- BOHLOOLI, S. et al. The effect of spinach supplementation on exercise-induced oxidative stress. **J. Sports Med. Phys. Fitness**, Torino, v. 55, no. 6, p. 609-14, June 2015.
- BOSTANCI, V. et al. Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid on oxidant and antioxidant status In patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 85, no. 5, p. 706-12, May 2014.
- CHANDRA, H. M. et al. Influence of genotypic variations on antioxidante properties in different fractions of tomato. **J. Food Sci.**, Malden, v. 77, no. 11, C1174-8, Nov. 2012.
- CHAPPLE, I. L. C. Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal disease. **Clin. Mol. Pathol.**, London, v. 49, no. 5, M247-55, 1996.
- CHAPPLE, I. L. C. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. **J. Clin. Periodontol.**, Malden, v. 24, no. 5, p. 287-96, June 1997.
- CHAPPLE, I. L. C.; MATTHEWS, J. B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v. 43, p. 160-232, 2007.
- CHAUDHARY, S. Comparative evaluation of plasma ROM levels in chronic periodontitis patients before and after non-surgical and surgical periodontal therapy:

a clinical trial. **J. Indian. Soc. Periodontol.**, Mumbai, v. 18, no. 2, p. 140-4, Mar-Apr. 2014.

DALLA VECCHIA, C. F. et al. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 76, no. 10, p. 1721-8, 2005.

DEDE, F. O.; ÖZDEN, F. O.; AVCI, B. 8-Hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 84, n. 6, p. 821-8, June 2013.

GENESTRA, M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. **Cell. Signal.**, Oxford, v. 19, p. 1807-19, May 2007.

GRAVES, D. T. The potential role of chemokines and inflammatory cytokines in periodontal disease progression. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 28, no. 3, p. 482-90, Mar. 1999.

GUENTSCH, A. et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. **Clin. Oral. Invest.**, Berlin, v. 12, no. 4, p. 345-52, May 2008.

HALLIWELL, B. How to characterize an antioxidant: an update. **Biochem. Soc. Symp.**, Cambridge, v. 61, p. 73-101, 1995.

HALLIWELL, B. Mechanisms involved in the generation of free radicals. **Pathol. Biol. (Paris)**, Paris, v. 44, p. 6-13, 1996.

HENDEK, M. K. et al. Effect of initial periodontal therapy on oxidative stress markers in gingival crevicular fluid, saliva and serum in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 86, no. 2, p. 273-82, Feb. 2015.

KAKLAMANOS, E. G.; TSALIKIS, L. A review on peri-implant crevicular fluid assays potential in monitoring and predicting peri-implant tissue responses. **J. Int. Acad. Periodontol.**, London, v. 4, no. 2, p. 49-59, Apr. 2002.

KOPEC, R. E. et al. Avocado consumption enhances human postprandial provitamin A absorption and conversion from a novel high- β -carotene tomato sauce and from carrots. **J. Nutr.**, Rockville, v. 144, no. 8, p. 1158-66, Aug. 2014.

KURGAN, S. et al. High sensitivity detection of salivary 8-hydroxydeoxyguanosine levels in patients with chronic periodontitis. **J. Periodont. Res.**, Malden, v. 50, no. 6, p. 766-74, 2015.

LINDHE, J.; HAMP, S.; LÖE, H. Experimental periodontitis in the beagle dog. **J. Periodont. Res.**, Malden, v. 8, p. 1-10, 1973.

MUNIZ, F. W. M. G. et al. The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: a systematic review. **Arch. Oral. Biol.**, Oxford, v. 60, no. 9, p. 1203-14, May 2015.

NOVAKOVIC, N. et al. Salivary antioxidants as periodontal biomarkers in evaluation of tissue status and treatment outcome. **J. Periodont. Res.**, Malden, v. 49, no. 1, p. 129-36, 2014.

ÖNDER, C. et al. Impact of non-surgical periodontal therapy on saliva and serum levels of markers of oxidative stress. **Clin. Oral Invest.**, Berlin, v. 21, no. 6, Nov. 2016.

PAGE, R. C.; KORNMAN, K. S. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v. 14, p. 9-11, 1997.

PATEL, S. P.; RAO, N. S.; PRADEEP, A. R. Effect of nonsurgical periodontal therapy on crevicular fluid and serum glutathione peroxidase levels. **Dis. Markers**, New York, v. 32, no. 1, p. 1-7, 2012.

PLATEL, K.; SRINIVASAN, K. Bioavailability of micronutrients from plant foods: an update. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, London, v. 56, no. 10, p. 1608-19, July 2016.

PRIOR, R. L. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 78, suppl., 570S-578S, 2003.

SIES, H. Oxidative stress: introductory remarks. In: SIES, H. (Ed.). **Oxidative stress**. Cambridge: Academic Press, 1985. cap. 1, p. 1-8.

SIES, H. Oxidative stress: introduction. In: SIES, H. (Ed.). **Oxidative stress: oxidants and antioxidants**. Cambridge: Academic Press, 1991. p. XV-XXII

TAMAKI et al. Periodontal treatment decreases plasma oxidized LDL level and oxidative stress. **Clin. Oral Invest.**, Berlin, v. 15, no. 6, p. 953-8, 2011.

ZHAO, M. et al. Evaluation of protective effect of freeze-dried strawberry, grape and blueberry powder on acrylamide toxicity in mice. **J. Food Sci.**, Malden, v. 80, n. 4, p. H869-74, Apr. 2015.

WEI, D. et al. Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. **Aust. Dent. J.**, Sydney, v. 55, no. 1, p. 70-8, 2010.