



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

JOHNNY ALEXANDRE OLIVEIRA TAVARES

**EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NA GENGIVITE E DO
PRÓPOLIS NA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA: ANÁLISES DA
EVIDÊNCIA CIENTÍFICA**

ARACAJU

2023

JOHNNY ALEXANDRE OLIVEIRA TAVARES

**EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NA GENGIVITE E DO
PRÓPOLIS NA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA: ANÁLISES DA
EVIDÊNCIA CIENTÍFICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dra. Francilene Amaral da Silva

ARACAJU

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

T231e Tavares, Johnny Alexandre Oliveira
Eficácia da *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) na gengivite e do
própolis na hipersensibilidade dentária : análise da evidência científica
/ Johnny Alexandre Oliveira Tavares ; orientadora Francilene Amaral da
Silva. – Aracaju, 2023.
81 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de
Sergipe, 2023.

1. Ciências da saúde. 2. Plantas medicinais. 3. Matéria médica
vegetal. 4. Dentes - Doenças. 5. Produtos naturais. 6. abelhas – Produtos
– Uso terapêutico. 7. Própolis. 8. *Calendula officinalis*. I. Silva, Francilene
Amaral da, orient. II. Título.

CDU 615.:633.88:616.314

JOHNNY ALEXANDRE OLIVEIRA TAVARES

**EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NA GENGIVITE E DO
PRÓPOLIS NA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA: ANÁLISES DA
EVIDÊNCIA CIENTÍFICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de
Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientadora: Prof. Dra. Francilene Amaral da Silva
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof. Dra. Tamires Cardoso Lima de Carvalho
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Dra. Gabriela Mancia de Gutiérrez
Universidade de Sorocaba

3º Examinador: Prof. Dra. Claudia Cristina Kaiser Pinto
Universidade Federal de Sergipe

4º Examinador: Prof. Dra. Isabella Maria Porto de Araujo
Universidade de São Paulo

RESUMO

O uso de produtos naturais é amplamente estudado na odontologia, por diversas vantagens, como a grande diversidade de plantas medicinais encontradas no Brasil, atividade biológica, menor efeito colateral, menor resistência bacteriana, além de potencializar o efeito local e evitar a toxicidade sistêmica. Diante disso, o objetivo desta tese foi avaliar a eficácia de dois produtos naturais, sendo uma espécie vegetal e um produto derivado de abelhas em patologias odontológicas através de uma análise da evidência científica. Nos objetivos específicos avaliou a eficácia da *Calendula officinalis* L. na gengivite e do própolis na hipersensibilidade dentinária, através de duas revisões sistemáticas. Para facilitar a compreensão dos dados e por se tratar de dois produtos diferentes em patologias odontológicas distintas foi realizada a divisão dos resultados em formato de capítulos. O segundo capítulo mostra a primeira revisão sistemática que avaliou a eficácia da *Calendula officinalis* L. no tratamento da gengivite, através da busca realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase, visando identificar ensaios clínicos e foram incluídos quatro estudos, para extração dos dados, podendo ser observado que a *Calendula officinalis* apresenta efeitos benéficos no tratamento da gengivite, devido as suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras e pode até ser uma opção futura no tratamento da gengivite, porém novos estudos são encorajados. O terceiro capítulo mostra a segunda revisão sistemática que avaliou a eficácia do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária, através da busca realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase, *Brazilian Library in Dentistry* (BBO), e Cochrane Library, foram incluídos seis estudos para extração dos dados e foi observado que o própolis é um método eficaz, seguro para redução da hipersensibilidade dentinária. Dessa forma, a realização desta tese mostra que os produtos naturais apresentam resultados promissores em patologias odontológicas, de uma forma geral. Evidências científicas mostram resultados eficazes do uso da *Calendula officinalis* no tratamento da gengivite e do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária. Nesta perspectiva, esta tese teve como base encorajar a aplicabilidade de dois produtos naturais em patologias odontológicas, como novas opções terapêuticas, assim como desenvolvimento de estudos para produção de novas formulações e fortalecimento da evidência científica, para tomada de decisão clínica.

Descritores: Produtos naturais; plantas medicinais; fitoterapia; apiterapia; patologias odontológicas; sensibilidade; revisão sistemática.

ABSTRACT

The use of natural products is widely studied in dentistry, due to several advantages, such as the great diversity of medicinal plants found in Brazil, biological activity, lower side effects, lower bacterial resistance, in addition to enhancing the local effect and avoiding systemic toxicity. Therefore, the objective of this thesis was to evaluate the effectiveness of two natural products, a plant species and a product derived from bees, in dental pathologies through an analysis of scientific evidence. The specific objectives evaluated the effectiveness of *Calendula officinalis* L. in gingivitis and propolis in dentin hypersensitivity, through two systematic reviews. To facilitate understanding of the data and because these are two different products for different dental pathologies, the results were divided into chapter format. The second chapter shows the first systematic review that evaluated the effectiveness of *Calendula officinalis* L. in the treatment of gingivitis, through a search carried out in the databases Pubmed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase, aiming to identify clinical trials and four were included studies, for data extraction, and it can be observed that *Calendula officinalis* has beneficial effects in the treatment of gingivitis, due to its anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory properties and may even be a future option in the treatment of gingivitis, however new studies are encouraged. The third chapter shows the second systematic review that evaluated the effectiveness of propolis in reducing dentin hypersensitivity, through a search carried out in the databases Pubmed, Scopus, Web of Science, Lilacs, Embase, Brazilian Library in Dentistry (BBO), and Cochrane Library, six studies were included for data extraction and it was observed that propolis is an effective, safe method for reducing dentin hypersensitivity. Therefore, the completion of this thesis shows that natural products present promising results in dental pathologies, in general. Scientific evidence shows effective results from the use of *Calendula officinalis* in the treatment of gingivitis and propolis in reducing dentin hypersensitivity. From this perspective, this thesis was based on encouraging the applicability of two natural products in dental pathologies, as new therapeutic options, as well as developing studies to produce new formulations and strengthening scientific evidence for clinical decision making.

Descriptors: Natural products; medicinal plants; phytotherapy; apitherapy; dental pathologies; sensitivity; systematic review.

LISTA DE TABELAS E QUADRO

CAPÍTULO I- INTRODUÇÃO, REVISÃO DE LITERATURA E OBJETIVOS

Quadro 1 Classificação botânica da espécie *Calendula officinalis* L.....18

CAPÍTULO II - EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NO TRATAMENTO DA GENGIVITE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 1 Base de dados eletrônicas e estratégia de busca.....26

Tabela 2 Características gerais dos quatro ensaios clínicos selecionados.....32

Tabela 3 Avaliação da metodologia dos ensaios clínicos de acordo com o instrumento adaptado do CONSORT.....35

CAPÍTULO III – A EFICÁCIA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS NA REDUÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 1 Base de dados eletrônicas e estratégia de busca.....51

Tabela 2 Extração de dados dos estudos selecionados.....56

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I- INTRODUÇÃO, REVISÃO DE LITERATURA E OBJETIVOS

Figura 1 Características clínicas da gengivite.....	17
Figura 2 <i>Calendula officinalis</i> L.....	18
Figura 3 Túbulos dentinários e presença de fluido tissular.....	19
Figura 4 Oclusão dos túbulos dentinários após aplicação do extrato de própolis.....	21

CAPÍTULO II - EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NO TRATAMENTO DA GENGIVITE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Figura 1 Fluxograma da seleção dos estudos.....	29
Figura 2 Resultados do risco de viés dos estudos incluídos.....	36

CAPÍTULO III – A EFICÁCIA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS NA REDUÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

Figura 1 Fluxograma da seleção dos estudos.....	54
Figura 2 Resultados do risco de viés dos estudos incluídos.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - *American Dental Association*

BBO - *Brazilian Library in Dentistry*

EUA – Estados Unidos da América

EV – Escala Verbal

EVA – Escala Visual Analógica

HD – Hipersensibilidade dentinária

IG – Índice Gengival

IGM – Índice Gengival Modificado

IHO-SE – Índice de Higiene Oral Simplificado

IP – Índice de Placa

ISS – Índice de Sangramento do sulco

LILACS - *Latin American and Caribbean Database of Health Sciences Literature*

NR – Não Reportado

PRISMA - Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises

PS – Profundidade de Sondagem

QMH – Índice de Quigley-Hein Modificado

RDD – Relação Droga Derivado

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

SG – Sangramento Gengival

SS – Sangramento a Sondagem

SUMÁRIO

CAPÍTULO I- INTRODUÇÃO, REVISÃO DE LITERATURA E OBJETIVOS

1.INTRODUÇÃO.....	14
1.2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
1.2.1. DOENÇA PERIODONTAL.....	15
1.2.2. <i>Calendula officinalis</i> E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO NA ODONTOLOGIA..	17
1.2.3. HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA.....	19
1.2.4. PRÓPOLIS.....	20
1.3. TEMA E OBJETIVOS.....	21
1.3.1. TEMA.....	21
1.3.2. OBJETIVO GERAL	22
1.3.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
1.4. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	22
1.5. RESULTADOS.....	22

CAPÍTULO II - EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NO TRATAMENTO DA GENGIVITE: REVISÃO SISTEMÁTICA

2.1. INTRODUÇÃO.....	24
2.2. METODOLOGIA.....	25
2.2.1. DESENHO DO ESTUDO.....	25
2.2.2. PERGUNTA DE PESQUISA	25
2.2.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	25
2.2.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	26
2.2.5. PROCESSO DE BUSCA.....	27

2.2.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	27
2.2.7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	28
2.3. RESULTADOS.....	28
2.3.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	28
2.3.2. RESULTADOS PRINCIPAIS.....	29
2.3.3. AVALIAÇÃO DOS ITENS DO CONSORT.....	34
2.3.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	36
2.4. DISCUSSÃO.....	36
2.5. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	41

CAPÍTULO III – A EFICÁCIA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS NA REDUÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

3. INTRODUÇÃO.....	48
3.1. METODOLOGIA.....	49
3.1.1. PROTOCOLO E REGISTRO.....	49
3.1.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	49
3.1.3. FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	50
3.1.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	53
3.1.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	53
3.2. RESULTADOS.....	53
3.2.1. SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	53
3.2.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	54
3.3.3. RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS.....	58

3.4. DISCUSSÃO.....	58
3.5. CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS.....	60
4. DISCUSSÃO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA	65
5. CONCLUSÃO.....	67
REFERÊNCIAS.....	67
ANEXO A – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO RESULTANTE DO CAPÍTULO II.....	76
ANEXO B – COMPROVANTE DA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO NO PERIÓDICO ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY RESULTANTE DO CAPÍTULO III.....	78
ANEXO C – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF THE TOP 100 MOST-CITED PAPERS CONCERNING THE USE OF PROPOLIS IN DENTISTRY.....	80

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO, REVISÃO DE LITERATURA E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO

A saúde bucal desempenha um papel importante no bem estar e qualidade de vida, ganhando cada vez mais notoriedade nos últimos anos devido a ampliação da definição de saúde pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (BAIJU et al., 2017). Com esse aumento dimensional, no conceito, as patologias odontológicas de uma forma geral apresentam um grande desafio para a saúde pública, devido a sua alta prevalência, trazendo impactos sociais e financeiros para realização de tratamentos odontológicos (LISTL et al., 2015).

Nesse contexto, uma alternativa para o tratamento odontológico utilizando métodos convencionais são os produtos naturais, que vem sendo amplamente estudados e introduzidos nos últimos anos (MOGHADAM et al., 2020). Devido, as vantagens apresentadas como extensa atividade natural, menores efeitos colaterais, menor resistência bacteriana, além de potencializar o efeito local e evitar a toxicidade sistêmica (EID ABDELMAGYD et al., 2019; MORO et al., 2018). Os produtos naturais apresentam propriedades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antifúngicas e analgésicas (SINHA & SINHA, 2014). Porém, é fundamental o conhecimento sobre o mecanismo de ação e a interação do produto natural com o organismo, para a correta indicação e aplicação (MARTÍINEZ et al., 2017; TAHERI et al., 2011).

Na odontologia, um número considerável de produtos obtidos de plantas medicinais mostraram resultados promissores em diversas patologias como mucosite (KUO et al., 2018; LIMA et al., 2021), estomatite protética (SHUI et al., 2021) e halitose (MAMGAIN et al., 2017). Estudos *in vitro*, pré-clínicos, clínicos e revisões sistemáticas já evidenciaram a eficácia de plantas medicinais no tratamento da doença periodontal, a exemplo da gengivite (BUAKAEW et al., 2021; CAI et al., 2020) e periodontite (DE SOUSA et al., 2021).

A gengivite é caracterizada por uma resposta inflamatória ocasionada pela formação de biofilme dental na superfície radicular (MURAKAMI et al., 2018), tendo como características clínicas eritema, edema e sangramento espontâneo (CHAPPLE et al., 2018; MURAKAMI et al., 2018). A sua prevalência é elevada em países onde o acesso aos serviços preventivos de saúde são escassos (ERCHICK et al., 2019). *Calendula officinalis* L. é uma planta amplamente utilizada na Europa, China, Estados Unidos e Índia e apresentou resultados promissores em estudos clínicos na redução de sinais clínicos da inflamação gengival, comparados aos obtidos pela clorexidina (KHAIRNAR et al., 2013; MAHYARI et al., 2016) e não foi encontrada, até

então, uma revisão sistemática na literatura nesse tema, sendo a primeira desenvolvida nessa tese, a fim de avaliar as evidências científicas disponíveis.

Além do uso das plantas medicinais nas patologias orais, elas já foram descritas na literatura que podem ser utilizadas como fotossensibilizador na terapia fotodinâmica (ETEMADI et al., 2021), efeito anticariogênico (HAJIAHMADI et al., 2021) e como antioxidantes, a fim de viabilizar a realização de restaurações imediatas em dentes clareados (RANA et al., 2019).

A hipersensibilidade dentinária é caracterizada por uma dor aguda e de curta duração devido a estímulos térmicos, químicos, táteis e osmóticos em dentes com exposição dentinária (FAVARO ZEOLA et al., 2019; MARTO et al., 2019). O tratamento conservador está relacionado com dois mecanismos de ação o neural e obliterador (MACHADO et al., 2018; MARTO et al., 2019). O própolis é uma resina natural e com ausência de toxicidade amplamente utilizado na medicina tradicional, possui atividade biológica sem efeitos colaterais e é uma alternativa natural no tratamento da hipersensibilidade dentinária que age pelo mecanismo obliterador, ou seja, reduzindo a permeabilidade (ASKARI & YAZDANI, 2019) e apresentando resultados promissores mostrados em estudos clínicos (ASKARI & YAZDANI, 2019; MADHAVAN et al., 2012; PURRA et al., 2014). Mesmo assim, nenhuma revisão sistemática, até o momento, foi realizada para avaliar a eficácia do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária, sendo essa a primeira a ser realizada.

A revisão sistemática é um recurso valioso para gerar evidência científica, melhorando as práticas clínicas e esclarecendo controvérsias com maior poder, do que um estudo individual. Além disso, pode propor teorias inovadoras e direcionamento de futuros estudos na temática definida (GUPTA et al., 2018). Dessa forma, essa tese realiza uma análise da evidência científica, através de duas revisões sistemáticas.

1.2. REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1. DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal abrange uma variedade de condições inflamatórias que afetam os tecidos de suporte dos dentes, tais como gengiva, osso alveolar, cemento e ligamento periodontal (BOSTANCI et al., 2019; KINANE et al., 2017), estando entre as seis doenças mais prevalentes no mundo (JIN et al., 2016). A formação de biofilme dental na superfície radicular gera uma resposta inflamatória aos tecidos de suporte (MURAKAMI et al., 2018). Inicialmente,

essa inflamação é restrita ao tecido gengival, gerando gengivite (CHAPPLE et al., 2018; TROMBELLI et al., 2018), sendo caracterizada por eritema, edema e sangramento espontâneo (CHAPPLE et al., 2018; MURAKAMI et al., 2018), como observado na **figura 1**.

Dependendo da resposta imune do hospedeiro, a gengivite pode evoluir para a formação de uma bolsa periodontal, afetando as demais estruturas de suporte dentário, resultando na periodontite (TONETTI et al., 2018). Como consequência dessa progressão, pode eventualmente haver perda dentária isolada ou até mesmo edentulismo (RAMSEIER et al., 2017) e até a plausibilidade biológica de repercussões sistêmicas (PARASKEVAS et al., 2008) podendo ser explicada pelos três mecanismos bacteremia, resposta imunológica na presença de patógenos orais e disseminação hematológica da cascata infecção/resposta imune (OPPERMANN; WEIDLICH; MUSSKOPF, 2012).

Atualmente, a gengivite é a afecção bucal de maior prevalência e incidência, constituindo um dos maiores problemas de saúde pública na odontologia brasileira. Dados do Ministério da Saúde, obtidos pela pesquisa nacional de saúde bucal apontam, que cerca de 82% dos adultos e 98% dos idosos com algum tipo de doença periodontal (BRASIL, 2012). Esses dados são a referência para a condição de saúde pública até o presente momento, pois o SB Brasil de 2020, foi adiado devido a pandemia da COVID-19. Esse levantamento epidemiológico acontece a cada 10 anos.

Essas condições afetam diretamente a qualidade de vida do paciente devido ao impacto direto na mastigação, fonação e estética (LLANOS et al., 2018), mas podem ser melhoradas com o tratamento periodontal (GRAZIANI et al., 2019). No entanto, na perspectiva atual ocorreu uma mudança de paradigma na abordagem do tratamento, pois é importante reconhecer que qualquer medida adotada não deve ser apenas isolada, ou seja, avaliar apenas a presença ou ausência da doença, mas também os aspectos sociais e emocionais da saúde do paciente, a fim de garantir qualidade de vida (WONG; YAP; ALLEN, 2021).

O tratamento periodontal não cirúrgico é um procedimento previsível com relação ao controle da infecção, redução da profundidade de sondagem e ganho no nível de inserção clínica. A saúde gengival pode ser restaurada após o tratamento da gengivite e da periodontite, porém o indivíduo tratado e controlado da periodontite permanece sob maior risco da doença se restabelecer, sendo necessário acompanhamentos periódicos (CHAPPLE et al., 2018). Por isso que o controle da inflamação gengival é essencial para manutenção da saúde periodontal de forma geral e consequentemente a prevenção primária da periodontite (CHAPPLE et al., 2018; MURAKAMI et al., 2018).

Figura 1- Características clínicas da gengivite



Fonte: Google imagens

1.2.2. *Calendula officinalis* L. E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO NA ODONTOLOGIA

A *Calendula officinalis* Linnaeus, Carl Von Linné, pertence a família Asteraceae (Compositae), botanicamente classificada, segundo CRONQUIST (1988) (**quadro 1**) é uma planta medicinal de grande importância originária da Europa meridional, principalmente, Portugal e Ilhas Canárias é muito cultivada na região Sul do Brasil, para fins ornamentais, **figura 2**. No Brasil é conhecida popularmente como “calêndula”, “maravilha”, “malmequer”, “mal-me-quer-dos-jardins”, “margarida-dourada”, “calêndula do jardim”, “calêndula do campo”, “calêndula de panela” e popularmente no inglês como Marigold. O material vegetal de interesse farmacológico são as flores liguladas e compostas secas (TANIDEH et al., 2020).

Calêndula apresenta uma ampla atividade biológica, devido aos seus compostos bioativos como triterpenos pentacíclicos, saponinas, quinonas, carotenoides, sesquiterpenos, flavonoides, polissacarídeos (NICOLAUS et al., 2017). A planta pode ser utilizada na forma de infusão, pomada/creme, extrato, tintura, tendo utilização para a parte cosmética em pele e cabelo. O seu efeito anti-inflamatório está relacionado aos triterpenoides, que realiza a inibição da ciclooxigenase-2 que é o principal constituinte das prostaglandinas (GIVOL et al., 2019), o efeito antioxidante acontece devido aos carotenoides e polifenóis (ĆETKOVIĆ et al., 2004).

Na odontologia, a literatura mostra resultados promissores em patologias odontológicas. Na área de cirurgia oral, mostrou que o seu uso reduz o número de microrganismos aderidos ao fio de sutura, a fim de prevenir infecções pós exodontia, além do efeito anti-inflamatório

(CRUZ et al., 2013; FARIA et al., 2011). Na periodontite, foram observados resultados efetivos, devido a redução da reabsorção óssea inflamatória, pela sua capacidade terapêutica de inibir citocinas pró-inflamatórias e efeitos no metabolismo ósseo (ALEXANDRE et al., 2018), atividade antifúngica eficaz na candidíase oral comparada a nistatina (GAZIM et al., 2008), na gengivite parâmetros clínicos inflamatórios foram reduzidos devido ao efeito anti-placa e anti-inflamatório (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013; MAHYARI et al., 2016).

Quadro 1- Classificação botânica da espécie *Calendula officinalis* L.

Reino	Plantae
Filo	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Subclasse	Asteridae
Ordem	Asterales
Família	Astearaceae
Subfamília	Asteroideae
Tribo	<i>Calenduleae</i>
Gênero	<i>Calendula</i>
Espécie	<i>Calendula officinalis</i> L.
Nome binomial	<i>Calendula officinalis</i> L.
Nome comum	Maravilha, Bem-me-quer, Calêndula

Fonte: CRONQUIST (1988).

Figura 2- *Calendula officinalis* L.



Fonte: Google imagens.

1.2.3. HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA

A hipersensibilidade dentinária é um sintoma comum relatado na prática odontológica, sendo caracterizada por uma dor aguda e de curta duração. Essa patologia causa impactos em hábitos comuns, tais como alimentação, escovação, podendo comprometer a qualidade de vida (GOH et al., 2016). Apresenta prevalência de 33,5%, na população de forma geral (FAVARO ZEOLA et al., 2019). A hipótese mais aceita para justificar a hipersensibilidade dentinária é a teoria hidrodinâmica, que consiste na ativação das fibras nervosas tipo A, que são responsáveis pela dor devido a movimentação do fluído tissular no interior dos túbulos dentinários, a partir de estímulos térmicos, evaporativos, osmóticos, táteis e químicos (BRÄNNSTRÖM, 1992), como apresentado na **figura 3**.

Figura 3 - Túbulos dentinários e presença de fluido tissular



Fonte: Google imagens.

O tratamento conservador da hipersensibilidade dentinária acontece por duas vias diferentes. A primeira está relacionada com a teoria hidrodinâmica e consiste na obliteração dos túbulos dentinários, impedindo a movimentação do fluido, a exemplo de oxalatos, fluoretos, estrôncio, glutaraldeído, laser de alta potência. A segunda é neural, ou seja, ocorre o bloqueio da transmissão do impulso nervoso dos túbulos dentinários para o sistema nervoso central, a exemplo do nitrato de potássio, laser de baixa potência (MACHADO et al., 2018). Uma alternativa natural e com mecanismo obliterador é o própolis que tem sido amplamente estudado e apresentou resultados eficazes comprovados em estudos laboratoriais e clínicos (KRIPAL et al., 2019).

1.2.4. PRÓPOLIS

O própolis é um produto resinoso produzido pelas abelhas *Apis mellífera* (abelhas africanas) principalmente para fechar fendas e impedir a entrada de invasores na colmeia, reduzindo crescimento microbiano, controlando o fluxo de ar e impermeabilizando (ZULHENDRI et al., 2021). Na biodiversidade brasileira é encontrada diferentes tipos de própolis que são classificados de acordo com a região de produção e coleta (SAWAYA et al., 2004).

O Brasil é um dos maiores produtores do mundo, porém devido a sua dimensão continental e sua diversidade vegetal podem ser encontrados uma grande variedade de 14 tipos de própolis, sendo classificados pela cor, origem botânica e perfil fitoquímico. Os principais encontrados são o vermelho, proveniente da região nordeste, que possui como fonte botânica as espécies *Dalbergia ecastaphyllum* (L.) Taub. (Fabaceae), predominante no estado de Alagoas e *Symphonia globulifera* Lf (Clusiaceae) o verde produzido principalmente em Minas Gerais tem como fonte primária *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae) já o marrom possui diferentes perfis químicos, devido à grande diversidade botânica, produzido em todo o território nacional (RIBEIRO et al., 2023).

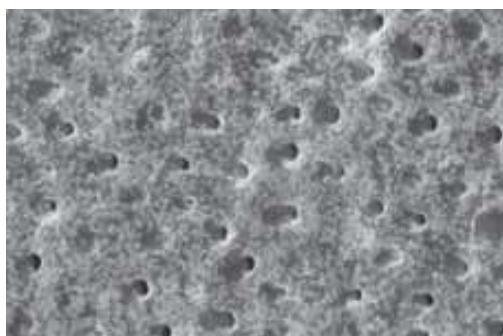
A proporção das substâncias encontradas no própolis também depende do local e da época da coleta. Porém, os principais constituintes encontrados são resina (50%), cera (30%), óleos essenciais (10%), pólen (5%), minerais, vitaminas e metabólitos secundários (flavonoides, terpenos, fenóis) (AHANGARI et al., 2018). Devido a essa abundância de metabólitos, o própolis apresenta ampla variedade de atividades biológicas, sendo caracterizado pelas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, analgésicas, antifúngicas e até antivirais (CARVALHO et al., 2019).

Considerando o seu grande potencial terapêutico, o própolis tem sido alvo de vários estudos na prática odontológica. Pode-se observar resultados promissores na doença periodontal, pois reduz o biofilme e atividade antimicrobiana, estabilizando índices gengivais e periodontais (LÓPEZ-VALVERDE et al., 2021). No tratamento da mucosite oral também é eficaz, pois tem atividade anti-inflamatória, atribuída a presença de flavonoides em sua composição, inibindo oxigênio reativo e nitrogênio (KUO et al., 2018). Pode ser utilizado também como meio de armazenamento em casos de avulsão dental, que é a perda completa de um dente do alvéolo resultante de um trauma, que pode ser ocasionado por quedas, esportes,

acidentes, agressões, dentre outras atividades, por garantir viabilidade celular do ligamento periodontal (ADNAN et al., 2018).

O própolis também mostra resultados eficazes na redução da hipersensibilidade dentinária. Isso pode ser explicado pela presença de flavonoides em sua composição, que tem a capacidade de estimular a formação de dentina reparadora, mecanismo de ação semelhante ao do oxalato. Em resumo, o própolis tem seu mecanismo de ação com base no princípio da teoria hidrodinâmica, obliterando o túbulo dentinário e reduzindo sua permeabilidade, em aproximadamente 62% (KRIPAL et al., 2019), pode-se observar na **figura 4**. Apesar de ser um tema inovador, estudos clínicos comprovam a sua eficácia e impulsionam a sua aplicabilidade no consultório odontológico (HONGAL et al., 2014).

Figura 4 - Oclusão dos túbulos dentinários após aplicação do extrato de própolis



Fonte: Google imagens.

1.3.TEMA E OBJETIVOS

1.3.1. TEMA

O tema de pesquisa desta tese contempla as áreas de periodontia e dentística restauradora da odontologia e a área de fitoterapia. A presente tese concentrou-se em avaliar a evidência científica de dois produtos naturais (*Calendula officinalis* e própolis) em patologias odontológicas que são um grande desafio para a saúde pública, devido a sua alta prevalência e custos elevados para realização de tratamentos preventivos, a fim de impulsionar a sua prescrição e aplicação, além de conhecer e compreender a formulação e concentração eficaz para o tratamento.

1.3.2. OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia de dois produtos naturais, sendo uma espécie vegetal e um produto derivado de abelhas em patologias odontológicas através de uma análise da evidência científica.

1.3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a eficácia da *Calendula officinalis* na gengivite através de revisão sistemática
- b) Avaliar a eficácia do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária através de revisão sistemática
- c) Avaliar as formulações e concentrações ideais do produto natural para o tratamento da gengivite e hipersensibilidade dentinária

1.4. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para alcançar os objetivos, essa tese ocorreu em duas etapas, que são apresentados em formato de capítulos. Cada capítulo apresenta um objetivo específico, a fim de consolidar o objetivo geral da tese. Para cada etapa foi realizada uma metodologia específica; as revisões sistemáticas foram conduzidas de acordo com o PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) e a Cochrane Collaboration.

1.5. RESULTADOS

Para que os resultados da tese fossem obtidos, foram utilizadas metodologias específicas. Como trata-se de dois produtos naturais diferentes e patologias específicas da odontologia e, conseqüentemente, duas perguntas de pesquisa diferentes, ocorreu a divisão dos resultados em formato de capítulos. O capítulo II apresenta todo o desenvolvimento do estudo referente ao objetivo específico da avaliação da eficácia da *Calendula officinalis* na gengivite, enquanto o capítulo III versa sobre a avaliação da eficácia do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária.

CAPÍTULO II

EFICÁCIA DA *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) NO TRATAMENTO DA GENGIVITE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Esse estudo foi realizado no Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Assistência Farmacêutica (NUPPNAF/UFS), em parceria com a Profa. Dra. Marina Gullo Augusto, do Centro Universitário de Cascavel (UNIVEL/PR)

O artigo resultante desse capítulo foi submetido no periódico Archives of Iranian Medicine (QUALIS A2)

Apresentação

A gengivite é uma doença periodontal inflamatória, ocasionada pela formação de biofilme. Esta revisão sistemática avaliou a eficácia da espécie *Calendula officinalis* na gengivite. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, LILACS/BIREME e Embase, coletadas até janeiro de 2023, sem limite de tempo e com restrições de idioma (inglês, português e espanhol). A busca foi atualizada até a finalização do manuscrito. Dois revisores independentes selecionaram os artigos para identificação dos estudos relevantes de acordo com os critérios de inclusão pré-definidos. Os itens do CONSORT foram usados para avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos selecionados. A ferramenta Cochrane Collaboration foi usada para avaliar o risco de viés. Dos 65 artigos encontrados na busca, quatro ensaios clínicos foram selecionados para extração de dados e inclusão nesta revisão. Nenhum dos estudos selecionados apresentou uma extensão adequada da lista de verificação CONSORT. Os resultados desta revisão mostram que *C. officinalis* pode ser uma alternativa futura no controle da inflamação gengival. No entanto, futuros ensaios clínico são incentivados para garantir segurança, qualidade e reprodutibilidade dos produtos à base de calêndula.

2.1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são infecções complexas e multifatoriais causadas pela presença e multiplicação de microrganismos com potencial patogênico no biofilme subgengival. Afetam o periodonto e, conseqüentemente, pode levar a danos na cavidade oral (AL-MUBARAK, CIANCIO, & BASKARADOSS, 2014; HOW, SONG, & CHAN, 2016). De acordo com a nova Classificação de Doenças e Condições Periodontais e Periimplantares (2017), as doenças periodontais são classificadas em três categorias gerais: (i) saúde periodontal, condições e doenças gengivais, (ii) periodontite e (iii) outras condições que afetam o periodonto (CATON et al., 2018).

A gengivite é uma doença inflamatória associada ao biofilme dental, caracterizada por eritema, edema e sangramento gengival espontâneo sem perda detectável de osso ou tecido conjuntivo (BATISTA et al., 2014; FABRI et al., 2014). Essa doença periodontal apresenta alta prevalência, afetando mais de 90% da população, independente de idade, gênero, etnia ou quaisquer outras características sociais (KHAIRNAR et al., 2013; Nazir, 2017). Apesar de ser um tipo não destrutivo de doença periodontal, a gengivite pode evoluir para periodontite. Para isso, a realização da terapia periodontal visa reduzir o processo inflamatório do tecido gengival através do controle dos fatores etiológicos (MURAKAMI et al., 2018).

A clorexidina é um colutório muito utilizado, sendo eficiente na redução do biofilme e inflamação gengival (ZANATTA et al., 2010). Porém, quando utilizado por um período prolongado, pode causar alguns efeitos colaterais, tais como alteração do paladar, manchamento dental e desequilíbrio da microbiota residente (AL-MAWERI et al., 2019). Assim, nas últimas décadas, os produtos naturais têm sido utilizados como uma alternativa eficaz e de baixo custo para o tratamento de doenças orais inflamatórias (DE PAULA, DE RESENDE, & MIALHE, 2012). Vários ensaios clínicos foram realizados para explorar a atividade de plantas medicinais em bactérias da cavidade oral, e diferentes óleos/extratos de plantas e seus metabólitos secundários revelaram eficácia no controle do biofilme dental e gengivite (BATISTA et al., 2014; HELLSTRÖM & RAMBERG, 2013; MARA et al., 2011; NÓBREGA et al., 2015; PEREIRA et al., 2013; VAZIRI, et al., 2016).

Calendula officinalis L. pertence à família Asteraceae e é uma planta comumente encontrada na Ásia, centro e sul da Europa e Estados Unidos da América (EUA). Popularmente conhecida como “margarida”, esta espécie apresenta efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios devido aos seus fitoconstituintes bioativos, tais como terpenoides, cumarinas,

quinonas, carotenoides, flavonoides e óleos essenciais (ARORA, RANI, & SHARMA, 2013; GIVOL et al., 2019; MULEY, KHADABADI, & BANARASE, 2009).

Há evidências científicas de que a “calêndula” é um agente promissor para reduzir a formação de biofilme e gengivite (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013; MAHYARI et al., 2016). No entanto, até onde se sabe, nenhuma revisão sistemática foi realizada para avaliar essa evidência científica. Portanto, a presente revisão sistemática objetivou avaliar a eficácia da *Calendula officinalis* L. na gengivite.

2.2. METODOLOGIA

2.2.1. DESENHO DO ESTUDO

A revisão sistemática foi realizada seguindo as diretrizes dos Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) (MOHER et al. 2016), as diretrizes da Cochrane Collaboration (HIGGINS & GREEN 2011) e *Check Review guidelines* (MAIA & ANTONIO, 2012).

Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados prospero sob o protocolo CRD42022335427 (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

2.2.2. PERGUNTA DE PESQUISA

“A espécie *Calendula officinalis* L. é eficaz no tratamento da gengivite em comparação ao placebo ou clorexidina?”

2.2.3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, LILACS/BIREME e Embase. Os dados foram coletados até janeiro de 2023 e não houve limite de tempo. A estratégia de busca foi realizada utilizando múltiplas combinações de termos MeSH e palavras-chave (**tabela 1**). Além disso, também foi realizada uma busca manual na lista de referências dos estudos selecionados para verificar outros artigos relevantes. A literatura cinza foi consultada usando o banco de dados *System for Information*

on *Gray Literature in Europe* (OpenGrey; www.opengrey.eu) e a busca foi atualizada até a finalização do manuscrito.

Tabela 1- Base de dados eletrônicas e estratégia de busca

Pubmed	(gingival inflammation OR gingival health OR gingivitis OR gingival disease OR dental plaque OR periodontal disease OR antiplaque OR antigingivitis) AND (calendula OR Calendula officinalis)
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (gingival AND inflammation OR gingival AND health OR gingivitis OR gingival AND disease OR dental AND plaque OR periodontal AND disease OR antiplaque OR gingivitis) AND TITLE-ABS-KEY (calendula OR calendula AND officinalis))
Web of Science	(TS=((gingival inflammation OR gingival health OR gingivitis OR gingival disease OR dental plaque OR periodontal disease OR antiplaque OR antigingivitis))) AND TS=((calendula OR Calendula officinalis))
Lilacs	gingival inflammation OR gingival health OR gingivitis OR gingival disease OR dental plaque OR periodontal disease OR antiplaque OR antigingivitis [Palavras] and calendula OR Calendula officinalis [Palavras]
Embase	(((((gingival AND inflammation OR gingival) AND health OR gingivitis OR gingival) AND disease OR dental) AND plaque OR periodontal) AND disease OR antiplaque OR antigingivitis) AND (('calendula'/exp OR calendula OR 'calendula officinalis gingival inflammation' OR (('calendula'/exp OR calendula) AND officinalisgingival AND ('inflammation'/exp OR inflammation)) OR 'gingival health' OR (gingival AND ('health'/exp OR health)) OR 'gingivitis'/exp OR gingivitis OR 'gingival disease' OR (gingival AND ('disease'/exp OR disease)) OR 'dental plaque'/exp OR 'dental plaque' OR (('dental'/exp OR dental) AND ('plaque'/exp OR plaque)) OR 'periodontal disease'/exp OR 'periodontal disease' OR (periodontal AND ('disease'/exp OR disease)) OR antiplaque OR antigingivitis) AND ('calendula'/exp OR calendula) OR 'calendula officinalis'/exp OR 'calendula officinalis' OR (('calendula'/exp OR calendula) AND officinalis))

2.2.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade foram baseados na estratégia PICOS, conforme descrito abaixo:

- P - população: participantes adultos saudáveis com diagnóstico clínico de gengivite;
- I - intervenção: uso de produtos contendo calêndula para tratamento da gengivite;
- C - comparação: grupos placebo e/ou controle positivo para avaliação da terapia;
- O - desfecho: melhora dos parâmetros clínicos da gengivite;

S - estudos: ensaios clínicos randomizados. Foram excluídos ensaios clínicos sem randomização, estudos observacionais, relatos de casos, revisões, estudos *in vivo*, *in vitro*.

Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos que avaliassem a eficácia da *Calendula officinalis* L. na gengivite, sem limite de tempo e com restrições de idioma (inglês, português e espanhol), foram excluídos artigos com informações insuficientes, estudos *in vitro* ou pré-clínicos, relatos de casos, revisões de literatura ou revisões sistemáticas.

2.2.5. PROCESSO DE BUSCA

A análise crítica dos títulos, resumos e artigos na íntegra foi realizada por dois revisores (JAOT e IAF) de forma independente. Três categorias foram utilizadas na seleção dos títulos e resumos: “sim”, “não” e “talvez”. Nos casos em que houveram discordâncias (categoria “talvez”), o artigo foi selecionado para leitura na íntegra e as discrepâncias foram resolvidas através da avaliação de um terceiro revisor (FAS).

Após identificar os estudos potencialmente elegíveis nas bases de dados utilizadas, esses estudos foram importados para o *software* Endnote ^{×7} (Thompson Reuters, Filadélfia, PA, EUA) para remover as duplicatas.

2.2.6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Os itens da lista de verificação CONSORT são recomendados para relatar ensaios clínicos de intervenções de produtos à base de plantas medicinais e, por isso também foi usado (GAGNIER et al., 2006). Os itens CONSORT foram divididos em três categorias:

- **Características da planta medicinal/fitoterápico:** identificação da espécie vegetal (nome científico), número do lote da matéria-prima, autorização (licença, registro) para uso do produto no país em que o estudo foi realizado, parte da planta utilizada para produzir o medicamento, se a planta foi fresca ou seca para obter o derivado vegetal, tipo de secagem, quando aplicada, descrição do derivado vegetal (extrato, óleo) tipo de solvente utilizado para a obtenção do derivado, método de extração (técnica, tempo, temperatura) utilizado para obtenção do derivado vegetal, relação droga: derivado (RDD), padronização do derivado vegetal quanto ao perfil cromatográfico, teor de marcadores químicos e forma farmacêutica do produto acabado.

- **Regime posológico e descrição quantitativa:** dosagem do produto fitoterápico, duração da administração, determinação e quantificação dos constituintes ativos/marcadores químicos por forma unitária de dosagem (este último apenas para produtos padronizados);
- **Testes qualitativos:** perfil químico e métodos usados (equipamentos e padrões químicos de referência), descrição de qualquer teste, seja teste de pureza (teste de metais pesados ou outros contaminantes).

2.2.7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Dois revisores independentes (JAOT e IAF) realizaram a avaliação da qualidade dos estudos incluídos seguindo as diretrizes da Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2011) usando o *software* RoB 2 (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão 6.0 - atualizado em agosto de 2019). Os itens avaliados foram processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, mensuração dos resultados, seleção dos resultados relatados. Todos os domínios foram avaliados no nível do estudo e as discordâncias entre os revisores foram resolvidas por um terceiro revisor (FAS). Em cada aspecto da avaliação, o julgamento incluiu o registro “sim”, indicando baixo risco de viés; “provavelmente sim”, “não”, indicando alto risco de viés; “provavelmente não” e “sem informação”.

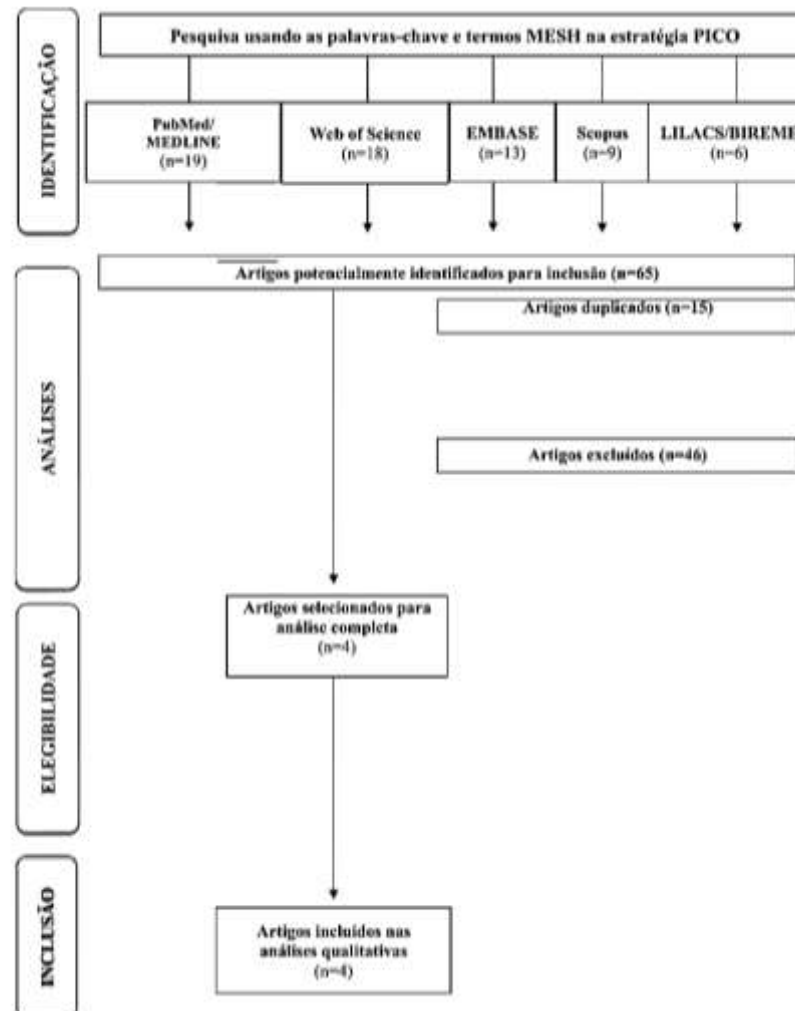
2.3. RESULTADOS

2.3.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, LILACS/BIREME e Embase resultou num total de 65 artigos com potencial para inclusão nesta revisão sistemática. Dentre esses registros, 15 artigos foram encontrados em duplicata e, por esse motivo, foram excluídos. Em seguida, os títulos e resumos dos 50 artigos restantes foram selecionados e, após análise crítica, 46 artigos foram removidos por diferentes motivos (informações insuficientes, estudos *in vitro* ou pré-clínicos, relatos de casos, revisões de literatura ou revisões sistemáticas). Assim, quatro artigos foram avaliados quanto à

elegibilidade e inclusão na revisão. Os resultados da pesquisa e a seleção dos estudos estão representados na **figura 1**.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos estudos.



Fonte: Autor (2023).

2.3.2. RESULTADOS PRINCIPAIS

As características gerais dos estudos selecionados estão resumidas na **tabela 2**. Quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos envolvendo 357 voluntários foram incluídos nesta revisão sistemática (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013; LAUTEN et al., 2005; MAHYARI et al., 2016). Três estudos reportaram o gênero dos pacientes, e a proporção de mulheres para homens foi variável. Dois estudos foram realizados no Irã (AMOIAN et al., 2010; MAHYARI et al., 2016), um na Índia (KHAIRNAR et al., 2013) e o outro nos Estados

Unidos da América (EUA) (LAUTEN et al., 2005). O número de pacientes variou entre 17 e 240, e as idades variaram de 17 a 65 anos. Em relação aos protocolos de aplicação dos produtos contendo calêndula, três estudos recomendaram o uso duas vezes ao dia. Apenas um estudo empregou uma frequência de três vezes ao dia. O tempo de uso variou de 30 a 120 segundos e apenas um estudo não mencionou o tempo de uso. O período de seguimento foi bastante heterogêneo, variando de 14 dias a 6 meses.

Com relação aos grupos placebo e controle positivo, todos os estudos foram controlados por placebo, mas apenas um estudo (MAHYARI et al., 2016) utilizou um grupo controle positivo comparativo, e este foi com clorexidina. Três estudos utilizaram as flores de “calêndula” para obtenção do produto fitoterápico e um não mencionou o órgão vegetal utilizado. Além disso, os métodos de extração empregados (percolação, maceração) para obtenção do fitocomplexo, os tipos de preparações obtidas (tintura, extrato hidroalcoólico, extrato alcoólico, extrato líquido) e a composição de cada produto fitoterápico foram diferentes. Algumas preparações tinham adição de álcool, outras misturas hidroalcoólicas, outras água. As formulações empregadas nos ensaios foram colutórios, dentifrício ou tintura.

As medidas de eficácia avaliadas nos ensaios foram parâmetros clínicos como biofilme dental e inflamação gengival. Para tanto, os métodos de registro da saúde gengival variaram entre os estudos incluídos: um estudo utilizou Índice de Placa (IP) e Índice Gengival (IG) (LAUTEN et al., 2005); um usou IP, IG e Sangramento à Sondagem (SS) (Amoian et al., 2010); outro usou IG, IP, Índice de Sangramento de Sulco (ISS) e Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) (Khairnar et al., 2013); e o último utilizou Índice de Quigley-Hein Modificado (QHM), Índice gengival modificado (IGM) e Sangramento gengival (SG) (MAHYARI et al., 2016).

Os produtos contendo calêndula de três estudos (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013; MAHYARI et al., 2016) mostraram uma boa eficácia na redução da inflamação gengival e do biofilme. Além disso, em dois estudos, a espécie *C. officinalis* foi avaliada isoladamente (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013), enquanto nos outros dois estudos foi investigada em associação com diferentes tipos de plantas: *C. officinalis* (extrato das flores) + *Melaleuca alternifolia* Cheel (óleo essencial) + *Leptospermum scoparium* JR Forst. & G. Forst. (óleo essencial) + *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (extrato) (LAUTEN et al., 2005); e *C. officinalis* (extrato hidroalcoólico) + *Zingiber officinale* Roscoe (extrato hidroalcoólico dos rizomas) + *Rosmarinus officinalis* L. (extrato hidroalcoólico de partes aéreas) (MAHYARI et al., 2016). O único ensaio clínico que utilizou controle positivo avaliou o

colutório contendo a associação de *C. officinalis* + *Z. officinale* + *R. officinalis* e não apresentou diferença significativa entre os grupos experimental e a clorexidina (MAHYARI et al., 2016).

Tabela 2- Características gerais dos quatro ensaios clínicos selecionados

Autor, ano, país	Número de pacientes	Média de idade (anos)	Grupos (tamanho da amostra)	Diagnóstico de gengivite	Protocolo de aplicação do produto natural	Critérios de avaliação (Índice)	Acompanhamento	Resultados
Lauten et al. (2005), EUA	17 pacientes	(n.r) ≥18 anos	Placebo = 9 pacientes Colutório contendo <i>C. officinalis</i> e outras plantas = 8 pacientes	Média IG ≥1.0 e IP ≥1.5	Uso 15 mL, 30 segundos, 2 vezes ao dia	IG, IP	0, 6, 12 semanas	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos
Amoian et al. (2010), Irã	40 pacientes	28.8±3.28 17-37 anos	Placebo = 20 pacientes Dentifrício de calendula 2% = 20 pacientes	Média IP >1.5 e presença de gngivite	Escovar os dentes três vezes ao dia usando a técnica de Bass por 2 minutos	IG, IP, SS	0, 2, 3, 4 semanas	O dentifrício foi eficaz na redução da inflamação gengival
Khairnar, et al. (2013), Índia	240 pacientes	(n.r) 20-40 anos	Placebo = 120 pacientes Tintura de “calêndula” = 120 pacientes	PS ≤3 mm, com sangramento gengival	2 ml da tintura diluída em 6 ml de água para bochechar 2 vezes ao dia durante 6 meses	IG, IP, ISS, IHO-S	0, 3, 6 meses	A tintura de calêndula foi eficaz na redução da gengivite
Mahyari et al. (2016), Irã	60 pacientes	(n.r) 18-65 anos	Placebo = 20 pacientes Colutório contendo <i>C. officinalis</i> e	IGM pontuação entre 1,3 e 2,75 e 1 pontuação de placa	Uso de 10 mL, por 30 segundos, 2 vezes ao dia	IGM, SG, QHM	0, 7, 14 dias	O colutório à base de plantas medicinais foi eficaz no tratamento da gengivite

outras plantas = 20 pacientes	QHM de pelo menos 1,5
Clorexidina = 20 pacientes	

Legendas da tabela:

IG: Índice Gengival, IGM: Índice Gengival Modificado, IHO-S: Índice de Higiene Oral Simplificado, IP: Índice de Placa, ISS: Índice de Sangramento do Sulco, PS: Profundidade de Sondagem, QHM: Índice de Quigley-Hein Modificado, SG: Sangramento Gengival, SS: Sangramento a Sondagem, n.r: não reportado.

2.3.3. AVALIAÇÃO DOS ITENS DO CONSORT

A avaliação da qualidade dos quatro ensaios clínicos aqui incluídos é apresentada na **tabela 3**. Nenhum dos estudos apresentou uma extensão adequada da lista de verificação CONSORT. Não houve detalhamento sobre a dose utilizada, padronização do produto, descrição de qualquer teste de pureza, equipamento e padrão químico de referência. O estudo realizado por (KHAIRNAR et al., 2013) foi o único que não descreveu as características da planta medicinal. Ao realizar os testes, os autores não descreveram a caracterização química do produto, os métodos utilizados (equipamentos e padrões químicos de referência) e onde ou quem realizou os ensaios (por exemplo, o nome do laboratório utilizado). Além disso, também não informaram se uma amostra do produto (por exemplo, amostra de retenção) foi mantida e, em caso afirmativo, onde foi guardada ou depositada.

Tabela 3- Avaliação da metodologia dos ensaios clínicos de acordo com o instrumento adaptado do CONSORT

Autor, ano, país	Limitações dos estudos	Plantas medicinais	Pontuação da lista de verificação do Consort	Tipo de preparação
Lauten et al. (2005), EUA	Os autores não descrevem como foram determinadas a dose utilizada, padronização do produto ¹ , realização de testes de pureza ² , e caracterização química do produto ³	<i>M. alternifolia</i> , <i>L. scoparium</i> <i>C. officinalis</i>	66.66%	Colutório
Amoian et al. (2010), Irã	Os autores não descrevem como foram determinadas a dose utilizada, concentração de solvente para o extrato, padronização do produto ¹ , realização de testes de pureza e caracterização química do produto	<i>C. officinalis</i>	50%	Dentífrício
Khairnar et al. (2013), Índia	Os autores não descrevem como foram determinadas a dose utilizada, características da planta medicinal (parte da planta utilizada), concentração de solvente para o extrato, realização de testes de pureza, padronização de fitoterápicos e caracterização química do produto	<i>C. officinalis</i>	58.33%	Tintura
Mahyari et al. (2016), Irã	Os autores não descreveram como foram determinadas a dose utilizada, autoridade botânica, caracterização química do produto, realização de testes de pureza e padronização do produto ¹	<i>Z. officinale</i> <i>R. officinalis</i> <i>C. officinalis</i>	58.33%	Colutório

¹ Padronização do produto: qualidade/quantidade de constituintes ativos/marcadores ativos por unidade de dosagem.

² Descrição de qualquer teste de pureza: presença de metais pesados ou outros testes contaminantes.

³ Caracterização química do produto: equipamento e referência química.

2.3.4. RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os resultados da avaliação do risco de viés dos quatro estudos incluídos são apresentados na **figura 2**. Em dois estudos (LAUTEN et al., 2005; MAHYARI et al., 2016), todos os itens avaliados foram julgados como de baixo risco de viés. Enquanto isso, os outros dois estudos (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013) apresentaram algumas preocupações sobre o processo de randomização, pois não explicaram como foi realizado.

Figura 2- Resultados do risco de viés dos estudos incluídos



Fonte: Autor (2023)

2.4. DISCUSSÃO

A análise crítica dos quatro estudos incluídos revelou futuros efeitos promissores da calêndula como adjuvante para redução tanto do biofilme quanto da inflamação gengival. Além disso, esse efeito não dependeu do tipo de preparação testada (colutório, dentifrício ou tintura) e se os produtos à base de calêndula eram formulações únicas ou misturas de plantas medicinais.

Os efeitos benéficos da calêndula no tratamento da gengivite provavelmente estão relacionados às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras (KHAIRNAR et al., 2013). A ação anti-inflamatória da calêndula é atribuída, pelo menos em parte, aos triterpenoides e flavonoides via inibição da expressão de Cox-2 e diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL 1 β , IL-6, TNF- α e INF- α) (CORDOVA et al., 2002; PREETHI et al., 2006; SCHERER et al., 1998). Polifenóis e carotenoides são antioxidantes

conhecidos e com amplo potencial terapêutico da calêndula. Esses metabólitos possuem atividades quelante e anti-radicais contra os radicais OH⁻, NO⁻, DPPH⁺ e ABTS⁺ (ĆETKOVIĆ et al., 2004; PREETHI et al., 2006). Já o efeito imunomodulador da “calêndula” é atribuído principalmente à presença de polissacarídeos. No estudo realizado por SCHMIDGALL, SCHNETZ, & HENSEL, (2000), o extrato de flores de calêndula enriquecido com polissacarídeos revelou uma potente mucoadesão com a membrana bucal úmida de suínos, corroborando seu uso na terapia de membranas bucais irritadas (SCHMIDGALL, SCHNETZ, & HENSEL, 2000).

Os resultados obtidos também demonstraram que os produtos à base de calêndula são seguros e bem tolerados, sem/ou com efeitos colaterais mínimos relatados. Apenas em um dos estudos (LAUTEN et al., 2005) um paciente apresentou tontura após 30 minutos do uso do colutório e, por isso, foi retirado do estudo. A avaliação da incidência e previsibilidade de efeitos adversos é um passo importante para o desenvolvimento de ensaios clínicos subsequentes, como a fase II, pois permite o desenvolvimento de produtos fitoterápicos mais seguros e eficazes.

Os quatro ensaios clínicos avaliaram um número heterogêneo de pacientes. Enquanto um dos estudos (LAUTEN et al., 2005) utilizou apenas 17 pacientes, o ensaio realizado por KHAIRNAR et al. (2013) acompanhou 240 pacientes. Embora o cálculo do tamanho da amostra seja um item importante, nenhum dos estudos incluídos fez essa atribuição. É importante enfatizar que caso o tamanho da amostra seja muito grande, pode haver um desperdício de recursos como tempo e dinheiro, enquanto amostras muito pequenas podem não ser capazes de detectar um efeito importante existente ou levar a resultados imprecisos (NOORDZIJ et al., 2010; PANNUTI et al., 2020).

A inflamação gengival pode ser avaliada por meio de diversos índices gengivais disponíveis na literatura, baseados em um ou mais parâmetros clínicos. Como exemplos de métodos para registro da saúde gengival, podemos destacar o Índice de Placa (IP), Índice Gengival (IG), Sangramento à Sondagem (SS), Índice de Sangramento do Sulco (ISS), Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S), Índice de Quigley-Hein Modificado (QHM), Índice Gengival Modificado (IGM), Sangramento Gengival (SG). Em relação aos estudos incluídos nesta revisão, observamos uma variação entre a mensuração e a utilização desses índices, sendo o IG (LOE & SILNESS, 1963) o método mais utilizado. Seria interessante desenvolver diretrizes para estabelecer quais índices gengivais devem ser padronizados para uso em ensaios

clínicos de gengivite, facilitando, assim, a mensuração da gengivite, as comparações entre os estudos e a análise dos achados (CARVAJAL et al., 2016).

Todos os estudos incluídos na revisão foram ensaios controlados por placebo. O grupo controle desempenha um papel crucial nos ensaios clínicos, sendo considerado o padrão “ouro” para averiguar a eficácia de novos tratamentos. Os dados mostram que na pesquisa clínica, os estudos duplo-cegos randomizados controlados por placebo fornecem a melhor evidência para novos tratamentos (GUPTA & VERMA, 2013).

Em relação ao controle positivo, apenas o estudo desenvolvido por MAHYARI et al. (2016) utilizaram um grupo controle positivo comparativo, o digluconato de clorexidina, o colutório mais utilizado na odontologia (LIM & KAM, 2008). Neste ensaio clínico, a eficácia do colutório bucal contendo *C. officinalis* + *Z. officinale* (gengibre) + *R. officinalis* (alecrim) foi comparável à clorexidina e, durante o desenvolvimento do estudo, nenhum paciente se queixou de quaisquer efeitos adversos (por exemplo, alteração gustativa, manchamento dental) do colutório em análise. Este dado é interessante porque embora seja considerado o padrão “ouro” para o tratamento da gengivite (JONES, 1997; SUPRANOTO et al., 2014) a clorexidina tem sido associada a muitos efeitos adversos, como manchamento dental, aumento de depósitos de cálculo, alteração temporária na percepção do paladar e genotoxicidade das células epiteliais bucais (AL-MAWERI et al., 2019; DURBAKULA, PRABHU, & JOSE, 2017; OSSO & KANANI, 2013). Assim, os produtos à base de calêndula podem ser uma alternativa natural e segura para pacientes sensíveis aos efeitos colaterais da clorexidina ou não responsivos a esse antisséptico.

O período de seguimento foi outro item que também variou bastante entre os estudos, sendo de 14 dias (MAHYARI et al., 2016) a 6 meses (KHAIRNAR et al., 2013). O período de avaliação é um item importante para avaliar a eficácia das preparações no tratamento de doenças bucais. De acordo com a *American Dental Association* (ADA), um período de 6 meses é o tempo recomendado para confirmar a eficácia e segurança de colutórios e cremes dentais, bem como a adesão do paciente ao tratamento. Nos ensaios clínicos incluídos, no entanto, apenas um estudo apresentou o período de seguimento recomendado pela ADA (KHAIRNAR et al., 2013).

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos na área da saúde é um passo essencial para fornecer informações precisas sobre os efeitos terapêuticos, uma vez que variações na qualidade dos ensaios podem afetar a interpretação clínica da pesquisa sobre as evidências existentes (VERHAGEN et al., 1998). Avaliamos a qualidade metodológica dos

estudos incluídos usando os itens da Declaração CONSORT e o risco de viés foi avaliado de acordo com as diretrizes da Cochrane.

Em 2006, GAGNIER e colaboradores desenvolveram a Declaração CONSORT para apoiar os melhores relatórios de autores e editores sobre ensaios clínicos de intervenções com plantas medicinais (GAGNIER et al., 2006). A falta de ensaios clínicos com alta qualidade metodológica é um grande obstáculo para produzir boas revisões sistemáticas de dados clínicos sobre a qualidade, segurança, eficácia e reprodutibilidade de plantas medicinais e produtos derivados (MOREIRA et al., 2014). Os ensaios clínicos devem fornecer descrições claras e completas da intervenção, atribuindo detalhes sobre composição química, testes qualitativos, padronização, etc. e uso adequado desta ferramenta. Nenhum dos estudos, por exemplo, descreveu o uso de perfis de caracterização química e marcadores para a identificação dos compostos e padronização dos fitoterápicos. O processo de padronização é um pré-requisito básico e essencial para garantir a reprodutibilidade, eficácia, segurança e qualidade dos medicamentos fitoterápicos (WEI et al., 2020).

Em metade dos estudos incluídos (LAUTEN et al., 2005; MAHYARI et al., 2016), todos os itens avaliados (processo de randomização, desvios do processo pretendido, dados de resultado ausentes, medição do resultado e seleção do resultado relatado) foram julgados como de baixo risco de viés. Enquanto isso, os outros dois estudos (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013) apresentaram um risco pouco claro de viés, pois não explicaram como o processo de randomização foi realizado. Em geral, os ensaios clínicos randomizados são uma ferramenta essencial para testar a eficácia de um novo tratamento, pois permitem o uso da teoria da probabilidade para expressar a probabilidade de um determinado evento ocorrer de maneira logicamente correta, bem como eliminar o viés acidental (SURESH, 2011).

Três estudos utilizaram o mesmo farmacógeno da *C. officinalis* (flores) para obter os extratos brutos e a tintura. Apenas um estudo (KHAIRNAR et al., 2013) não relatou qual órgão vegetal foi utilizado. A escolha das flores como objeto de estudo pode ser explicada pela abordagem etnofarmacológica, uma vez que as flores de calêndula têm sido historicamente utilizadas para diversos fins curativos. Na Idade Média, as flores eram tradicionalmente usadas para curar a obstrução do fígado, picadas de cobra e fortalecer o coração. Já no século XVIII, as flores eram empregadas como remédio para dores de cabeça, icterícia, sarampo e tratamento de feridas na guerra civil (ARORA, RANI, & SHARMA, 2013; PAGE, 1998). Vários estudos realizados com “calêndula” demonstraram que o extrato das flores possui atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas (EFSTRATIOU et al., 2012; FARIA et al., 2011; PREETHI,

KUTTAN, & KUTTAN, 2006). Em estudos anteriores, o extrato da flor apresentou um efeito antimicrobiano contra dezoito diferentes cepas de microrganismos periodontopatogênicos (TURESKY, GILMORE, & GLICHMAN, 1970), bem como mostrou uma forte mucoadesão com a membrana bucal úmida de suínos (SCHMIDGALL et al., 2000), indicando uma potencial aplicação terapêutica no tratamento da gengivite.

Outra característica observada em dois dos estudos incluídos foi a associação da calêndula com outras plantas medicinais. Um estudo (LAUTEN et al., 2005) associou os óleos essenciais de *M. alternifolia* (melaleuca) e *L. scoparium* (manuka) com os extratos brutos de *C. officinalis* e *C. sinensis* (chá verde). Neste estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e experimental (LAUTEN et al., 2005). Em contrapartida, no estudo desenvolvido por MAHYARI et al. (2016), o colutório contendo *C. officinalis* + *Z. officinale* + *R. officinalis* apresentou uma melhora significativa em todas as medidas de eficácia avaliadas e esse efeito foi semelhante ao controle positivo, clorexidina.

Esses resultados podem ser explicados por alguns motivos, como tamanho da amostra, tempo de acompanhamento, concentrações dos extratos brutos e óleos essenciais testados, desequilíbrio de gênero entre as amostras, além do que pacientes do gênero feminino possuem alterações hormonais, que afetam diretamente o periodonto, ausência de orientação de higiene oral, efeitos interativos (sinergia ou antagonismo) entre os metabólitos secundários, diferenças na composição química dos formulações avaliadas, etc. É importante destacar que as formas processadas da planta (óleo essencial, tintura, extrato bruto, frações, etc.), bem como os métodos de extração para obtenção do fitocomplexo, podem influenciar na atividade biológica dos fitopreparados.

As preparações à base de calêndula são usadas em diferentes sistemas de medicina complementar e alternativa, principalmente na forma de infusões, tinturas, pomadas e extratos fluidos (LEACH, 2008). Foi relatado que o extrato de flores de “calêndula” contém uma variedade de metabólitos secundários (flavonoides, triterpenoides, cumarinas, polissacarídeos, carotenoides, quinonas, saponinas), justificando sua ampla gama de benefícios à saúde (ARORA, RANI, & SHARMA, 2013; GIVOL et al., 2019). Estudos realizados com calêndula mostraram atividades cicatrizante, antiviral, espasmolítica, hepatoprotetora, antipirética, anti-inflamatória, antiedematosa, antimicrobiana, antioxidante, anti-HIV, anticancerígena, protetora de néfrons, prevenção de mucosite orofaríngea, hipoglicemiante e gastroprotetora sem efeito tóxico (ARORA, RANI, & SHARMA, 2013; JAN, ANDRABI, & JOHN, 2017).

2.5. CONCLUSÃO

Ao resultados apresentados evidenciam que a *C. officinalis* pode ser uma futura estratégia eficaz e interessante para o controle da gengivite. No entanto, futuros ensaios clínicos bem desenhados (grandes tamanhos de amostra, preparações padronizadas, período de acompanhamento adequado) são altamente encorajados para garantir a eficácia, segurança, qualidade e reprodutibilidade dos produtos contendo “calêndula”, bem como esclarecer sua utilidade na saúde bucal.

REFERÊNCIAS

AL-MUBARAK, S., CIANCIO, S., & BASKARADOSS, J. K. Epidemiology and diagnosis of periodontal diseases: Recent advances and emerging trends. **International Journal of Dentistry**, 2014, Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/953646>

AL-MAWERI, S. A., NASSANI, M. Z., ALAIZARI, N., KALAKONDA, B., AL-SHAMIRI, H. M., ALHAJJ, M. N., AL-SONEIDAR, W. A., ALAHMARY, A. W. Efficacy of aloe Vera mouthwash versus chlorhexidine on plaque and gingivitis: A systematic review. **International Journal of Dental Hygiene**, 18(1), 44-51, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/idh.12393>

AMOIAN, B., MOGHADAMNI, A., MAZANDARAN, M., AMOIAN, M., MEHRMANESH, S. The effect of calendula extract toothpaste on the plaque index and bleeding in gingivitis. **Research Journal of Medicinal Plant**, 4(3), 132-140, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3923/rjmp.2010.132.140>

ARORA, D., RANI, A., SHARMA, A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus calendula. **Pharmacognosy Reviews**, 7(14), 179, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.120520>

BASKARAN K. **Pharmacological Activities of *Calendula officinalis***. International Journal of Science and Research; 6: 43-47, 2015

BATISTA, A. L., DIÓGENES ALVES UCHÔA LINS, R., DE SOUZA COELHO, R., DO NASCIMENTO BARBOSA, D., MOURA BELÉM, N., ALVES CELESTINO, F. J. Clinical efficacy analysis of the mouth rinsing with pomegranate and chamomile plant extracts in the gingival bleeding reduction. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 20(1), 93-98, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2013.08.002>

CATON, J. G., ARMITAGE, G., BERGLUNDH, T., CHAPPLE, I. L., JEPSEN, S., KORNMAN, K. S., MEALEY, B. L., PAPAPANOU, P. N., SANZ, M., TONETTI, M. S. A new classification scheme for periodontal and Peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. **Journal of Periodontology**, 89, S1-S8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jper.18-0157>

CORDOVA, C. A., SIQUEIRA, I. R., NETTO, C. A., YUNES, R. A., VOLPATO, A. M., FILHO, V. C., CURI-PEDROSA, R., CRECZYNSKI-PASA, T. B. Protective properties of butanolic extract of the *Calendula officinalis* L. (marigold) against lipid peroxidation of rat liver microsomes and action as free radical scavenger. **Redox Report**, 7(2), 95-102, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1179/135100002125000325>

CARVAJAL, P., GÓMEZ, M., GOMES, S., COSTA, R., TOLEDO, A., SOLANES, F., ROMANELLI, H., OPPERMAN, R., RÖSING, C., GAMONAL, J. Prevalence, severity, and risk indicators of gingival inflammation in a multi-center study on south American adults: A cross sectional study. **Journal of Applied Oral Science**, 24(5), 524-534, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-775720160178>

ČETKOVIĆ, G. S., DJILAS, S. M., ČANADANOVIĆ-BRUNET, J. M., TUMBAS, V. T. Antioxidant properties of Marigold extracts. **Food Research International**, 37(7), 643-650, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2004.01.010>

DURBAKULA, K., PRABHU, V., JOSE, M. Genotoxicity of non-alcoholic mouth rinses: A micronucleus and nuclear abnormalities study with fluorescent microscopy. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, 9(2), e12309, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jicd.12309>

EFSTRATIOU, E., HUSSAIN, A. I., NIGAM, P. S., MOORE, J. E., AYUB, M. A., RAO, J. R. Antimicrobial activity of calendula officinalis petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 18(3), 173-176, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2012.02.003>

FARIA, R. L., CARDOSO, L. M., AKISUE, G., PEREIRA, C. A., JUNQUEIRA, J. C., JORGE, A. O., SANTOS JÚNIOR, P. V. Antimicrobial activity of calendula officinalis, camellia sinensis and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. **Journal of Applied Oral Science**, 19(5), 476-482, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1678-77572011000500007>

GAGNIER, J. J., BOON, H., ROCHON, P., MOHER, D., BARNES, J., & BOMBARDIER, C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: An elaborated consort statement. **Annals of Internal Medicine**, 144(5), 364, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-5-200603070-00013>

GIVOL, O., KORNHABER, R., VISENTIN, D., CLEARY, M., HAIK, J., & HARATS, M. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, 27(5), 548-561, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/wrr.12737>

Guidelines for acceptance of chemotherapeutic products for the control of supragingival dental plaque and gingivitis. **The Journal of the American Dental Association**, 112(4), 529-532, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0002-8177\(86\)24021-0](https://doi.org/10.1016/s0002-8177(86)24021-0)

GUNSOLLEY, J. C. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. **The Journal of the American Dental Association**, 137(12), 1649-1657, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0110>

GUPTA, U., VERMA, M. Placebo in clinical trials. **Perspectives in Clinical Research**, 4(1), 49, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/2229-3485.106383>

HELLSTRÖM, M., RAMBERG, P. The effect of a dentifrice containing magnolia extract on established plaque and gingivitis in man: A six-month clinical study. **International Journal of Dental Hygiene**, 12(2), 96-102, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/idh.12047>

HOW, K. Y., SONG, K. P., CHAN, K. G. Porphyromonas gingivalis: An overview of Periodontopathic pathogen below the gum line. **Frontiers in Microbiology**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>

HIGGINS, J., & GREEN, S. (Eds.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. The Cochrane Collaboration, 2011.

JAN, N., ANDRABI, I. K., JOHN, R. Calendula officinalis-an important medicinal plant with potential biological properties. **Proceedings of the Indian National Science Academy**, 83(4), 769-787, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.16943/ptinsa/2017/49126>

JONES, C. G. Chlorhexidine: Is it still the gold standard? **Periodontology**, 15(1), 55-62, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x>

KASIRAM, K., SAKHARKAR, P., PATIL, A. Antifungal activity of *Calendula officinalis*. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 62, 464-466, 2000

KHAIRNAR, M., PAWAR, B., MARAWAR, P., MANI, A. Evaluation of calendula officinalis as an anti-plaque and anti-gingivitis agent. **Journal of Indian Society of Periodontology**, 17(6), 741-747, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-124x.124491>

LAUTEN, J. D., BOYD, L., HANSON, M. B., LILLIE, D., GULLION, C., & MADDEN, T. E. A clinical study: Melaleuca, manuka, calendula and green tea mouth rinse. **Phytotherapy Research**, 19(11), 951-957, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.1763>

LEACH, M. J. Calendula officinalis and Wound Healing: A Systematic Review. **Wounds: a compendium of clinical research and practice**, 20(8), 236-243, 2008.

LIM, K. S., & KAM, P. C. A. Chlorhexidine-pharmacology and clinical applications. **Anaesthesia and intensive care**, 36(4), 502-512, 2008.

LÖE, H., SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. **Acta Odontologica Scandinavica**, 21(6), 533-551, 1963.

MAHYARI, S., MAHYARI, B., EMAMI, S. A., MALAEKEH-NIKOUEI, B., JAHANBAKHSH, S. P., SAHEBKAR, A., MOHAMMADPOUR, A. H. Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing zingiber officinale, Rosmarinus officinalis and calendula officinalis extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 22, 93-98, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.001>

MCGOWAN, J., SAMPSON, M., SALZWEDEL, D. M., COGO, E., FOERSTER, V., LEFEBVRE, C. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. **Journal of Clinical Epidemiology**, 75, 40-46, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

MURAKAMI, S., MEALEY, B. L., MARIOTTI, A., & CHAPPLE, I. L. Dental plaque-induced gingival conditions. **Journal of Periodontology**, 89, S17-S27, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jper.17-0095>

MOREIRA, D. DE L., TEIXEIRA, S. S., MONTEIRO, M. H. D., DE-OLIVEIRA, A. C. A. X., & PAUMGARTTEN, F. J. R. Traditional use and safety of herbal medicines. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 24(2), 248–257, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.006>

MOHER, DAVID, LARISSA SHAMSEER, MIKE CLARKE, DAVINA GHERSI, ALESSANDRO LIBERATI, MARK PETTICREW, PAUL SHEKELLE, et al. “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 Statement.” **Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.

MULEY, B.P., KHADABADI, S.S., BANARASE, N.B. Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae). A review; **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 8(5) 455-465, 2009.

NAZIR M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. **International journal of health sciences**, 11(2), 72–80, 2017.

NÓBREGA, D. R M., SANTOS, R. L., SOARES, R. D. S. C., ALVES, P. M., MEDEIROS, A. C. D., PEREIRA, J. V. A randomized, controlled clinical trial on the clinical and microbiological efficacy of *Punica granatum* Linn mouthwash. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, 15(1), 301-308, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4034/PBOCI.2015.151.32>

NOORDZIJ, M., TRIPEPI, G., DEKKER, F. W., ZOCCALI, C., TANCK, M. W., JAGER, K. J. Sample size calculations: Basic principles and common pitfalls. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 25(5), 1388–1393, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp732>

OSSO, D., KANANI, N. Antiseptic mouth rinses: an update on comparative effectiveness, risks and recommendations. **Journal of Dental Hygiene : JDH / American Dental Hygienists' Association**, 87(1), 10–18, 2013.

PAGE L. CARMEL C. VALLEY V., California, United States of America: **Healthy Healing Publications; 1998**. Detoxification: All You Need to Know to Recharge, Renew and Rejuvenate Your Body, Mind and Spirit; California, United States of America. 191–192, 1998

PAULA, J. S., RESENDE, A. M., MIALHE, F. L. Factors associated with the use of herbal medicines for oral problems by patients attending the clinics of the School of dentistry, federal University of Juiz de fora, Brazil. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, 11(4), 445-450, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1677-32252012000400004>

PANNUTI, C. M., SENDYK, D. I., DAS GRAÇAS, Y. T., TAKAI, S. L., SABÓIA, V. DE P. A., ROMITO, G. A., MENDES, F. M. Clinically relevant outcomes in dental clinical trials: Challenges and proposals. **Brazilian Oral Research**, 34, 1–10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0073>

PEREIRA, S. L. DA S., PRAXEDES, Y. C. M., BASTOS, T. C., ALENCAR, P. N. B., DA COSTA, F. N. Clinical effect of a gel containing *Lippia sidoides* on plaque and gingivitis control. **European Journal of Dentistry**, 7(1), 28–34, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1698992>

PREETHI, K., KUTTAN, G., KUTTAN, R. Antioxidant potential of an extract of *Calendula officinalis* flowers in vitro and in vivo. **Pharmaceutical Biology**, 44(9), 691-697, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13880200601009149>

PREETHI C. G., KUTTAN G., KUTTAN, R. Anti-inflammatory activity of flower extract of *Calendula officinalis* Linn. and its possible mechanism of action. **Indian Journal of Experimental Biology**, 47(2), 113-120, 2009.

Research, Science and Therapy Committee Guidelines of the American Academy of Periodontology. Treatment of Plaqueinduced Gingivitis, Chronic Periodontitis, and Other Clinical Conditions. **Journal Periodontol**; 72(12), 1790-1800, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2001.72.12.1790>

SCHERER, W., GULTZ, J., LEE, S. S., & KAIM, J. The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. **The Journal of clinical dentistry**, 9(4), 97–100, 1998

SCHMIDGALL, J., SCHNETZ, E., HENSEL, A. Evidence for Bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo Bioadhesion assay on buccal membranes. **Planta Medica**, 66(1), 48-53, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-2000-11118>

SUPRANOTO, S. C., SLOT, D. E., ADDY, M. A., VAN DER WEIJDEN, G. A. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: A systematic review. **International Journal of Dental Hygiene**, 13(2), 83–92, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/idh.12078>

SURESH, K. An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in clinical research. **Journal of Human Reproductive Sciences**, 4(1), 8–11, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82352>

TURESKY, S., GILMORE, N. D., & GLICKMAN, I. Reduced plaque formation by the Chloromethyl analogue of Victamine C. **Journal of Periodontology**, 41(1), 41-43, 1970. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.1970.41.41.41>

VAZIRI, S., MOJARRAB, M., FARZAEI, M. H., NAJAFI, F., & GHOBADI, A. Evaluation of anti-aphthous activity of decoction of *nicotiana tabacum* leaves as a mouthwash: A placebo-controlled clinical study. **Journal of Traditional Chinese Medicine**, 36(2), 160-164, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(16\)30022-x](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(16)30022-x)

VERHAGEN, A. P., DE VET, H. C. W., DE BIE, R. A., KESSELS, A. G. H., BOERS, M.,

KNIPSCHILD, P. G. Balneotherapy and quality assessment: Interobserver reliability of the Maastricht criteria list and the need for blinded quality assessment. **Journal of Clinical Epidemiology**, 51(4), 335–341, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00297](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00297)

WEI, X. C., CAO, B., LUO, C. H., HUANG, H. Z., TAN, P., XU, X. R., ZHANG, D. K. Recent advances of novel technologies for quality consistency assessment of natural herbal medicines and preparations. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, 15(1), 1–24, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00335-9>

ZANATTA, F. B., ANTONIAZZI, R. P., RÖSING, C. K., HIIHFWV, V., VWUHQJWKHQ, U., QHFHVVLW, W. K. H., VWDUW, W. K. H. Covered Surfaces : a Randomized Trial. **Program**, 4(1979), 515–521, 2010.

CAPÍTULO III

EFICÁCIA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS NA REDUÇÃO DA HIPERSENSIBILIDADE DENTINÁRIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

Esse estudo foi realizado no Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais e Assistência Farmacêutica (NUPPNAF/UFS), em parceria com a Profa. Dra. Marina Gullo Augusto, do Centro Universitário de Cascavel (UNIVEL/PR) e a Profa. Dra. Taciana Marco Ferraz Caneppele da UNESP/SÃO JOSÉ DOS CAMPOS.

O artigo resultante desse capítulo foi publicado no periódico *Archives of Oral Biology* (QUALIS A1)

Apresentação

A hipersensibilidade dentinária é uma condição clínica frequente na prática odontológica. Esta revisão sistemática foi realizada para avaliar a eficácia do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária. A busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scopus, Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Embase, Biblioteca Brasileira de Odontologia (BBO) e Biblioteca Cochrane com o objetivo de identificar ensaios clínicos randomizados relevantes que avaliassem o efeito da própolis na hipersensibilidade dentinária. A ferramenta *Cochrane Collaboration* foi usada para avaliar o risco de viés. Do total de 63 artigos encontrados na busca, foram selecionados seis ensaios clínicos para compor a revisão. Todos os estudos relataram que o própolis foi mais eficaz na redução da hipersensibilidade do que o placebo. Não foram observados efeitos colaterais. No geral, o extrato de própolis se mostrou uma alternativa eficaz, segura e de baixo custo para reduzir a hipersensibilidade dentinária.

3.INTRODUÇÃO

A hipersensibilidade dentinária (HD) é uma condição clínica frequente e desafiadora na prática odontológica (FAVARO ZEOLA et al., 2019). Ocorre quando um estímulo evaporativo, térmico, tátil, osmótico ou químico atinge a dentina exposta, movimentando o fluido dentinário. Esse movimento estimula o processo odontoblástico, causando uma dor aguda e de curta duração (DAVARI et al., 2013). Considerando que a HD pode restringir as pessoas nas práticas cotidianas e afetar negativamente sua qualidade de vida (BEKES & HIRSCH, 2013), diferentes estratégias têm sido propostas para reduzir seus efeitos.

Os dessensibilizantes atualmente disponíveis para reduzir a HD podem ser classificados pelo seu mecanismo de ação, que são (1) interrupção da transmissão dos impulsos nervosos e (2) oclusão dos túbulos dentinários expostos. O nitrato de potássio é o principal agente usado para bloquear a propagação do estímulo nervoso. Os sais de potássio atuam por difusão ao longo dos túbulos dentinários para despolarizar as células nervosas para que elas não respondam a estímulos excitatórios (HONG et al., 2016). O laser de baixa potência também pode ser utilizado para interferir na polaridade da membrana celular, bloqueando a transmissão de estímulos dolorosos e proporcionando o efeito terapêutico desejado (MACHADO et al., 2018).

A segunda estratégia é aplicar um agente obliterador na superfície dentinária exposta, como oxalatos, arginina, glutaraldeído e estrôncio. Eles podem obliterar a entrada dos túbulos dentinários e, conseqüentemente, evitar a movimentação do fluido tissular (MARTO et al., 2019). Além disso, agentes remineralizantes, como fluoretos, podem criar depósitos ou precipitados de partículas finas que irão obstruir a entrada dos túbulos dentinários. O laser de alta potência é outra opção, pois pode fundir a superfície dentinária exposta através da transmissão de calor, obliterando e reduzindo o diâmetro dos túbulos dentinários (LAN et al., 2004; LOPES et al., 2017).

Apesar do grande número de estudos com dessensibilizantes, ainda não há consenso sobre um tratamento “padrão ouro” (ORCHARDSON & GILLAM, 2006). Nesse contexto, um produto natural, como o própolis, mostra-se uma alternativa promissora. O própolis é uma resina natural, produzida pelas abelhas *Apis mellifera* L.. Contém uma grande quantidade de flavonoides, que são responsáveis pela maior parte de suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes, antivirais, antifúngicas, anestésicas, anti-inflamatórias (ABBASI et al., 2018). Pode ser usado no tratamento de lesões por vírus de herpes (MÜNSTEDT, 2019), úlceras aftosas recorrentes (ARAFA et al., 2018), cicatrização de feridas (FANA et al., 2021),

regeneração tecidual (DE GROOT, 2013), asma (YILDIZ & YAVUZ, 2021) e até mesmo como terapia de suporte para SARS-Cov-2 (SCORZA et al., 2020).

Na odontologia, o própolis pode ser usado no tratamento de doenças periodontais (HALBOUB et al., 2020; LÓPEZ-VALVERDE et al., 2021), mucosite oral induzida por terapia de câncer (KUO et al., 2018) e para reduzir a permeabilidade dentinária (SALES-PERES et al., 2011). Além disso, há evidências de que o própolis é um agente promissor para reduzir a HD (ASKARI & YAZDANI, 2019; MADHAVAN et al., 2012; MAITY et al., 2020; MEHTA et al., 2013; PURRA et al., 2014; TORWANE et al., 2013; TORWANE et al., 2013). No entanto, até onde sabemos, nenhuma revisão sistemática foi realizada para compilar as evidências científicas sobre o potencial terapêutico do própolis na hipersensibilidade dentinária. Portanto, o objetivo deste estudo foi relatar os achados de uma revisão sistemática focada na seguinte questão: O extrato de própolis é eficaz na redução da hipersensibilidade dentinária em comparação ao placebo?

3.1. METODOLOGIA

3.1.1. PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi registrada no banco de dados Prospero sob o protocolo CRD42020190706 (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) e foi realizada de acordo com as diretrizes PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) (LIBERATI et al., 2009).

3.1.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A revisão foi definida de acordo com a questão de pesquisa: O própolis é eficaz na redução da hipersensibilidade dentinária em comparação ao placebo? Os descritores controlados foram utilizados na busca seguindo a estratégia PICOS: Participantes (P): participantes adultos saudáveis com idade entre 18 e 70 anos com diagnóstico clínico de hipersensibilidade dentinária; Intervenção (I): uso de extrato de própolis em qualquer concentração; Comparação (C): placebo; Resultado (O): medidas clínicas de hipersensibilidade dentinária. Estudo (S): ensaios clínicos randomizados. Ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais, relatos de casos, revisões, estudos *in vivo* e *in vitro* foram excluídos.

3.1.3. FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi realizada utilizando múltiplas combinações de termos MeSH e palavras-chaves (**tabela 1**). A busca dos artigos foi realizada no MEDLINE via PubMeb, Scopus, *Web of Science Core Collection*, *Latin American and Caribbean Database of Health Sciences Literature* - LILACS, Embase, *Brazilian Library in Dentistry* (BBO) e *Cochrane Library*, e bancos de dados de estudos em andamento, incluindo Clinical. Trials.gov (www.clinicaltrials.gov) e Rebec (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos; www.rebec.gov.br). A literatura cinza foi consultada usando o banco de dados *System for Information on Gray Literature in Europe* (OpenGrey; www.opengrey.eu). Foi criado um alerta de busca com a estratégia de busca para o PubMed, bases de dados de citações (Scopus e Web of Science), Embase e Cochrane Library. A busca foi atualizada desde o início da revisão até março de 2021. Para identificar possíveis estudos relevantes, as listas de referências dos estudos elegíveis foram verificadas manualmente. A data de publicação e as restrições de idioma não foram aplicadas.

Tabela 1: Base de dados eletrônica e estratégia de busca

Pubmed	((((propolis[MeSH Terms]) OR propolis[Title/Abstract]) OR bee glue[Title/Abstract]) OR bee bread[Title/Abstract])) AND (((((dentin sensitivity[MeSH Terms]) OR Dentin Sensitivity[Title/Abstract]) OR Dentine Sensitivity[Title/Abstract]) OR Dentin Hypersensitivity[Title/Abstract]) OR Dentine Hypersensitivity[Title/Abstract]) OR Tooth Sensitivity[Title/Abstract])
Scopus	TITLE-ABS-KEY(Propolis OR "Bee Glue" OR "Bee Bread") AND TITLE-ABS-KEY("Dentin Sensitivity" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Tooth Sensitivity")
Web of Science	#1 TS=("Propolis" OR "Bee Glue" OR "Bee Bread") #2 TS=("Dentin Sensitivity" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Tooth Sensitivity") #1 AND #2
Lilacs and BBO	(mh:(Propolis)) OR (tw:(Propolis)) OR (tw:(Própolis)) OR (tw:(Própole)) AND (mh:(Dentin Sensitivity)) OR (tw:(Dentin Sensitivity)) OR (tw:(Sensibilidade da Dentina)) AND (tw:(Sensibilidad de la Dentina))
Embase	('propolis'/exp OR 'propolis':ab,ti OR 'bee glue':ab,ti OR 'bee bread':ab,ti) AND ('dentin sensitivity'/exp OR 'dentin sensitivity':ab,ti OR 'dentine sensitivity':ab,ti OR 'dentin hypersensitivity':ab,ti OR 'dentine hypersensitivity':ab,ti OR 'tooth sensitivity':ab,ti)

3.1.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após identificar os estudos potencialmente elegíveis nas bases de dados relatadas anteriormente, eles foram importados para o *software* Endnote ×7 (Thompson Reuters, Filadélfia, PA, EUA) para remover as duplicatas. Após a busca, dois revisores (JAOT e TMLS) realizaram de forma independente a seleção dos estudos. A primeira triagem de dados foi feita por título e resumo para decidir a consideração dos textos completos. A discordância entre a seleção dos estudos foi decidida por um terceiro revisor (MGA). De cada estudo incluído, os seguintes dados foram coletados em um arquivo piloto de extração de dados: ID do estudo, número de participantes, idade média dos participantes, número de dentes tratados por grupo, critérios de avaliação, resultados do tratamento e acompanhamento.

3.1.5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

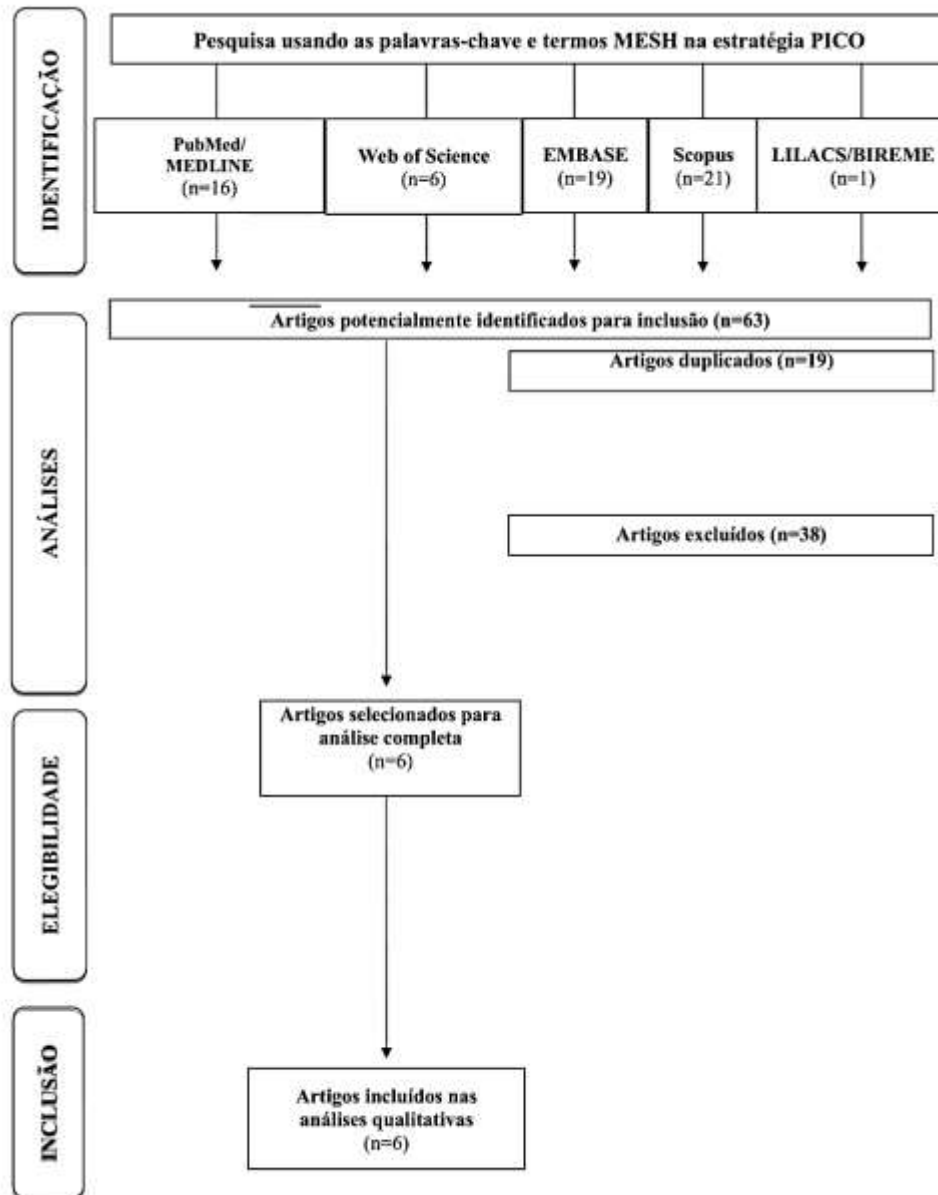
Dois revisores independentes (JAOT e TMLS) realizaram a avaliação da qualidade dos estudos incluídos seguindo as diretrizes Cochrane (Higgins & Green, 2011) usando o *software* RoB 2 (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão beta 7 - atualizado em agosto de 2019). Os itens avaliados foram processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, mensuração do resultado, seleção do resultado relatado. Em cada aspecto da avaliação, o julgamento incluiu o registro para “sim” (S), “provavelmente sim” (PS), “não” (N), “provavelmente não” (PN) e “sem informação” (SI). Um algoritmo foi usado para propor risco de julgamento de viés: “baixo risco”, “algumas preocupações” e “alto risco”. Todos os domínios foram avaliados no nível do estudo e as discordâncias entre os revisores foram resolvidas por um terceiro revisor (MGA).

3.2. RESULTADOS

3.2.1. SELEÇÃO DE ESTUDOS

A busca nas bases de dados resultou em 63 artigos. Após a remoção das duplicatas restaram 19 artigos. Por triagem de título e resumo, foram excluídos artigos não relacionados ao tema investigado. Ao final 6 artigos foram avaliados quanto à elegibilidade e incluídos na análise qualitativa (**figura 1**).

Figura 1- Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: Autor (2021).

3.2.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

As características dos estudos incluídos estão resumidas na Tabela 2. O número de participantes em cada estudo variou de 10 a 120, com 72 a 156 dentes tratados nesses estudos. A idade dos participantes variou de 18 a 55 anos. Os critérios de avaliação utilizados foram

Escala Visual Analógica (EVA), escala de classificação verbal e resposta do paciente à temperatura. Todos os estudos mostraram que a aplicação do extrato de própolis foi mais eficaz do que o placebo na redução da hipersensibilidade dentinária. Os estudos apresentaram significativa heterogeneidade metodológica, impossibilitando a realização de uma metanálise.

Tabela 2- Extração de dados dos estudos selecionados

ID estudo	Número de participantes e dentes avaliados	Média de idade dos participantes (anos)	Número de dentes tratados por grupo	Diagnóstico clínico de hipersensibilidade dentinária (HD)	Aplicação do extrato de própolis	Critérios de avaliação	Acompanhamento (dias)	Resultados
Madhavan et al. (2012)	120 pacientes (n.r dentes)	n.r (20-40)	Propolis n.r% = 30 pacientes Placebo = 30 pacientes	A sensibilidade foi avaliada através de estímulos táteis e evaporativos	O própolis foi aplicado em consultório no 1º, 7º, 15º, 28º, 60º e 90º dias. Aplicado e friccionado na superfície do dente e deixado por 60 segundos	Escala visual analógica (EVA) após estímulos táteis e evaporativos	1, 7, 15, 28, 60, 90	O extrato de própolis foi eficaz na redução da hipersensibilidade dentinária.
Torwane, Hongal, Goel, Chandrashekar, et al. (2013)	13 pacientes (74 dentes)	37 (18-40)	Propolis 30% = 25 dentes Placebo = 24 dentes	Pacientes que pontuaram os códigos do Índice de Desgaste Dental '2' ou '3' e tiveram pelo menos 3 lesões cervicais com HD	O própolis foi aplicado em consultório no 1º, 7º, 14º, 21º dia. A aplicação foi feita diretamente no local da HD e deixando por 60 segundos	A escala verbal foi usada na resposta a estímulos táteis e evaporativos	1, 7, 14, 21	O própolis mostrou uma redução geral significativa (78%) na HD após 21 dias
Torwane, Hongal, Goel, Chandrashekar, et al. (2013)	13 pacientes (73 dentes)	37 (18-40)	Propolis 30% = 25 dentes Placebo = 24 dentes	Pacientes que pontuaram os códigos do Índice de Desgaste Dental '2' ou '3' e tiveram pelo menos 3 lesões cervicais lesões com HD	O própolis foi aplicado em consultório no 1º, 7º, 14º, 21º dia. A aplicação foi feita diretamente no local da HD e deixando por 60 segundos	A escala verbal foi usada na resposta a estímulos táteis e evaporativos	1, 7, 14, 21	O própolis mostrou uma redução geral significativa (78%) na HD após 21 dias

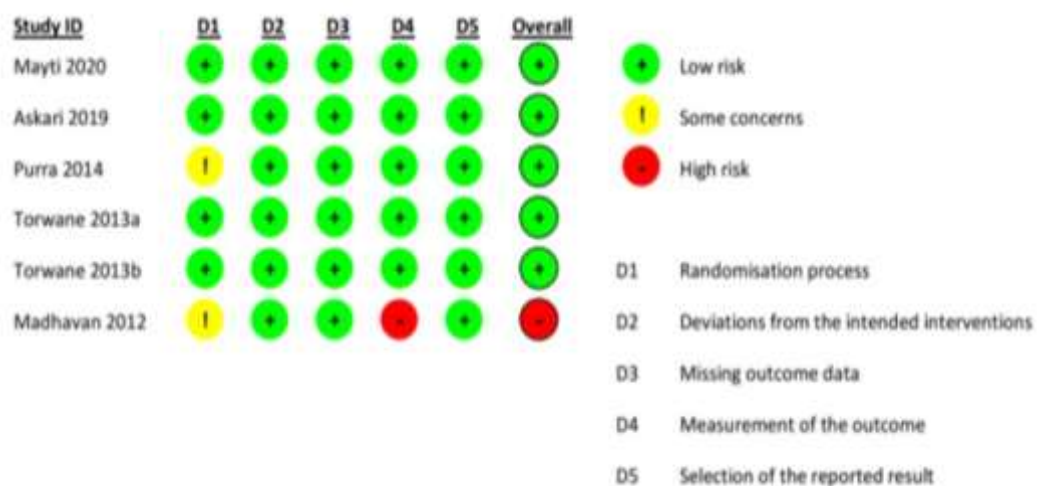
Purra et al. (2014)	10 pacientes (156 dentes)	n.r (20-40)	Propolis n.r% = 52 dentes Placebo = 52 dentes	Dentes sensíveis com diagnóstico clínico satisfazendo a definição da HD	O própolis foi aplicado em consultório no 1º, 7º, 14º, 30º e 90º dia. Em todas as aplicações, foi deixado por 5 minutos	Resposta do paciente à variação de temperatura	1, 7, 14, 30, 90	O própolis foi eficaz no alívio da HD e teve efeito imediato
Askari & Yazdani (2019)	96 pacientes (120 dentes)	47 (38-55)	Propolis 30% = 30 dentes Propolis 10% = 30 dentes Placebo = 30 dentes	O diagnóstico clínico da HD foi feito de forma convencional usando um espelho dental, um explorador e uma sonda periodontal	A primeira aplicação foi realizada em consultório, as demais foram realizadas em casa, 2 vezes ao dia, durante 4 semanas, após secagem dos dentes com microbrush	Escala visual analógica (EVA) após estímulos táteis e evaporativos	1, 7, 14, 21, 60, 90	O própolis mostrou uma redução geral significativa (10% própolis = 78%, 30% própolis = 82%) na HD após 90 dias
Maity et al. (2020)	13 pacientes (72 dentes)	n.r (20-40)	Propolis n.r% = 24 dentes Placebo = 24 dentes	A HD foi avaliada por estímulos táteis e evaporativos	Aplicação em consultório no 1º, 7º, 14º e 21º dia, com microbrush. Deixa secar por 60 s e aguardar por 5 minutos. O procedimento foi realizado uma segunda vez	Escala visual analógica (EVA) após estímulos táteis e evaporativos	1, 7, 14, 21, 30, 60	Em todos os intervalos de tempo avaliados, o extrato de própolis foi eficaz na redução da HD

Abreviação: n.r = não reportado

3.3.3. RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Os resultados da avaliação do risco de viés dos 6 estudos incluídos são apresentados na **figura 2**. Em quatro estudos, todos os itens foram julgados como de baixo risco de viés (ASKARI & YAZDANI, 2019; MAITY et al., 2020; TORWANE et al., 2013; TORWANE et al., 2013). Um estudo foi julgado como de alto risco de viés devido à falta de informações sobre cegamento durante a mensuração do desfecho (MADHAVAN et al., 2012) e dois estudos (MADHAVAN et al., 2012; PURRA et al., 2014) apresentaram algumas preocupações sobre o processo de randomização, pois não explicaram como o processo de randomização foi realizado.

Figura 2- Resultados do risco de viés dos estudos incluídos



Fonte: Autor (2021).

3.4. DISCUSSÃO

Até o momento, esta é a primeira revisão sistemática realizada para avaliar a eficácia do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária. De maneira geral, os resultados da análise qualitativa dos estudos sugerem que o própolis é eficaz na redução da hipersensibilidade dentinária. Nenhum efeito adverso foi reportado nos estudos.

Os estudos mostraram uma alta heterogeneidade entre eles. Em relação ao número de participantes, alguns estudos avaliaram mais de 15 dentes sensíveis por paciente (PURRA et

al., 2014), outros avaliaram mais de 5 dentes sensíveis por paciente (MAITY et al., 2020; TORWANE et al., 2013; TORWANE et al., 2013), enquanto um estudo avaliou menos de 2 dentes sensíveis por paciente (ASKARI & YAZDANI, 2019). A avaliação de vários dentes sensíveis em um mesmo paciente pode influenciar negativamente no resultado do estudo, uma vez que estímulos dolorosos repetidos podem causar uma alteração na percepção de sensibilidade do paciente (HOLLAND, 1997). Estudos futuros devem considerar recrutar um número maior de pacientes e avaliar o menor número possível de dentes sensíveis.

A média de idade dos pacientes incluídos na maioria dos estudos avaliados variou de 18/20 a 40 anos. Apenas um estudo selecionou pacientes entre 38 e 55 anos (ASKARI & YAZDANI, 2019). É importante destacar que a deposição de dentina secundária e terciária durante o envelhecimento protege a polpa de estímulos externos, ajudando a reduzir a prevalência de HD em pacientes idosos (FAVARO ZEOLA et al., 2019). Assim, as diferentes médias de idade dos participantes podem influenciar os resultados observados.

Quatro estudos não descreveram com precisão os critérios adotados para diagnosticar a HD (ASKARI & YAZDANI, 2019; PURRA et al., 2014; TORWANE et al., 2013; TORWANE et al., 2013). O diagnóstico desta condição pode ser realizado avaliando a resposta do paciente a estímulos termoevaporativos à superfície dentinária exposta (*Canadian Advisory Board on Dentin Hypersensitivity*, 2003; HOLLAND, 1997). Diferenças no método utilizado para diagnosticar a hipersensibilidade dentinária podem levar a resultados contraditórios, bem como dificuldades na reprodutibilidade de estudos futuros.

No geral, o extrato de própolis foi aplicado diretamente na dentina exposta, mas a forma de aplicação e a duração variaram significativamente entre os estudos. A maioria deles realizou uma aplicação em consultório, friccionando o própolis com um microbrush. Um estudo solicitou que os pacientes realizassem uma aplicação em casa duas vezes ao dia, durante quatro semanas (ASKARI & YAZDANI, 2019). Considerando que o extrato de própolis é um produto não tóxico mesmo em alta concentração como 40% (ELKHENANY et al., 2019), pode-se sugerir que o extrato pode ser aplicado com segurança pelo paciente em regime domiciliar. A utilização de formulações de própolis que possam ser aplicadas por pacientes em casa é desejável, pois os produtos de venda livre são comumente utilizados em todo o mundo, com aumento significativo de seu consumo nas últimas décadas (JARDIM et al., 2009).

Nos estudos que realizaram a aplicação em consultório do extrato de própolis, este foi deixado por 5 minutos (MAITY et al., 2020; PURRA et al., 2014), 2 minutos (ASKARI & YAZDANI, 2019) e 1 minuto (MADHAVAN et al., 2012; TORWANE et al., 2013;

TORWANE et al., 2013). A aplicação de 1 minuto apresentou resultados satisfatórios, incentivando aplicações mais curtas. Três estudos apresentaram seguimento de 90 dias, enquanto outros apresentaram períodos menores. O acompanhamento mais longo seria interessante para ver resultados a longo prazo. Alguns estudos fizeram um tempo de avaliação muito curto, o que é uma limitação e deixa a evidência fraca.

Quanto aos critérios de avaliação, os estudos mostraram variação nas escalas utilizadas. A Escala Visual Analógica (EVA) é considerada o método mais adequado para avaliar a hipersensibilidade dentinária, uma vez que é amplamente utilizada e relata a intensidade da dor melhor do que uma escala numérica e verbal (HOLLAND, 1997).

O própolis é composto por mais de 180 tipos diferentes de substâncias e varia de acordo com a época e local de sua coleta (ANJUM et al., 2019). Em geral, contém 50% resina, 30% cera, 10% óleos essenciais, 5% pólen e 5% outros constituintes (GOVERNA et al., 2019). Os resultados promissores observados na presente revisão para a terapia com o própolis são atribuídos principalmente aos bioflavonóides, que podem formar cristais no interior dos túbulos dentinários, obliterando sua entrada (SABIR et al., 2005). Além disso, o pólen de abelha e os óleos essenciais podem ter algum efeito anti-inflamatório (DENISOW & DENISOW-PIETRZYK, 2016), contribuindo para reduzir a hipersensibilidade dentinária. Estudos relataram que uma variação na concentração de própolis entre 10% e 30% não melhorou a eficácia do tratamento (ASKARI & YAZDANI, 2019; SALES-PERES et al., 2011), indicando que concentrações ainda menores podem ser eficazes. Mais estudos usando diferentes concentrações de própolis, tamanhos de amostra maiores e períodos de acompanhamento mais longos são incentivados.

3.5. CONCLUSÃO

A aplicação do extrato de própolis é uma alternativa eficaz, segura e de baixo custo para reduzir a hipersensibilidade dentinária.

REFERÊNCIAS

ABBASI, A. J., MOHAMMADI, F., BAYAT, M., GEMA, S. M., GHADIRIAN, H., SEIFI, H., BAYAT, H., & BAHRAMI, N. Applications of Propolis in Dentistry: A Review. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.16>

ANJUM, S. I., ULLAH, A., KHAN, K. A., ATTAULLAH, M., KHAN, H., ALI, H., BASHIR, M. A., TAHIR, M., ANSARI, M. J., GHRAH, H. A., ADGABA, N., DASH, C. K.. Composition and functional properties of propolis (bee glue): **A review. Saudi Journal of Biological Sciences**, 26(7), 1695–1703, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>

ARAF, M. G., GHALWASH, D., EL-KERSH, D. M., & ELMAZAR, M. M. (2018). Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: A randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers. **Scientific Reports**, 8(1), 18056, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37157-7>

ASKARI, M., YAZDANI, R. Comparison of two desensitizing agents for decreasing dentin hypersensitivity following periodontal surgeries: A randomized clinical trial. **Quintessence International**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3290/j.qi.a42096>

BEKES, K., HIRSCH, C. What is known about the influence of dentine hypersensitivity on oral health-related quality of life? **Clinical Oral Investigations**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0888-9>

Canadian Advisory Board on Dentin Hypersensitivity.. Consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. *Journal (Canadian Dental Association)*, 69(4), 221–226, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12662460>

DAVARI, A., ATAIE, E., ASSARZADEH, H. Dentin hypersensitivity: etiology, diagnosis and treatment; a literature review. **Journal of Dentistry**, 2013.

DE GROOT, A. C. Propolis: A review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. **Dermatitis**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000011>

DENISOW, B., DENISOW-PIETRZYK, M. Biological and therapeutic properties of bee pollen: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 96(13), 4303–4309, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jsfa.7729>

ELKHENANY, H., EL-BADRI, N., DHAR, M. Green propolis extract promotes in vitro proliferation, differentiation, and migration of bone marrow stromal cells. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108861>

FANA, S. E., AHMADPOUR, F., RASOULI, H. R., TEHRANI, S. S., MANIATI, M. The effects of natural compounds on wound healing in Iranian traditional medicine: A comprehensive review. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 42, 101275, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101275>

FAVARO ZEOLA, L., SOARES, P. V., CUNHA-CRUZ, J. Prevalence of dentin hypersensitivity: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Dentistry**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.12.015>

GOVERNA, P., CUSI, M. G., BORGONETTI, V., SFORCIN, J. M., TERROSI, C., BAINI,

G., MIRALDI, E., BIAGI, M. Beyond the Biological Effect of a Chemically Characterized Poplar Propolis: Antibacterial and Antiviral Activity and Comparison with Flurbiprofen in Cytokines Release by LPS-Stimulated Human Mononuclear Cells. **Biomedicines**, 7(4), 73, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines7040073>

HALBOUB, E., AL-MAWERI, S. A., AL-WESABI, M., AL-KAMEL, A., SHAMALA, A., AL-SHARANI, A., & KOPPOLU, P. (2020). Efficacy of propolis-based mouthwashes on dental plaque and gingival inflammation: A systematic review. **BMC Oral Health**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01185-5>

Higgins, J., Green, S. (Eds.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]**. The Cochrane Collaboration, 2011.

HOLLAND, G. R. Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. **Journal of Clinical Periodontology**, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb01194.x>

HONG, J. Y., LIM, H. C., HERR, Y. Effects of a mouthwash containing potassium nitrate, sodium fluoride, and cetylpyridinium chloride on dentin hypersensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Periodontal and Implant Science**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5051/jpis.2016.46.1.46>

JARDIM, J. J., ALVES, L. S., MALTZ, M. The history and global market of oral home-care products. **Brazilian Oral Research**, 23(Suppl 1), 17–22, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-83242009000500004>

KUO, C. C., WANG, R. H., WANG, H. H., LI, C. H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4344-5>

KUROPATNICKI, A. K., SZLISZKA, E., & KROL, W. Historical Aspects of Propolis Research in Modern Times. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 1–11, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/964149>

LAN, W. H., LEE, B. S., LIU, H. C., LIN, C. P. Morphologic study of Nd:YAG laser usage in treatment of dentinal hypersensitivity. **Journal of Endodontics**, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004770-200403000-00001>

LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GÖTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P. A., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J., MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ (Clinical Research Ed.)**, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>

LOPES, A. O., DE PAULA EDUARDO, C., ARANHA, A. C. C. Evaluation of different treatment protocols for dentin hypersensitivity: an 18-month randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2203-0>

LÓPEZ-VALVERDE, N., PARDAL-PELÁEZ, B., LÓPEZ-VALVERDE, A., FLORES-

FRAILE, J., HERRERO-HERNÁNDEZ, S., MACEDO-DE-SOUSA, B., HERRERO-PAYO, J., RAMÍREZ, J. M. Effectiveness of propolis in the treatment of periodontal disease: Updated systematic review with meta-analysis. **Antioxidants**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10020269>

MACHADO, A. C., VIANA, Í. E. L., FARIAS-NETO, A. M., BRAGA, M. M., DE PAULA EDUARDO, C., DE FREITAS, P. M., ARANHA, A. C. C. Is photobiomodulation (PBM) effective for the treatment of dentin hypersensitivity? A systematic review. **Lasers in Medical Science**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2403-7>

MADHAVAN, S., NAYAK, M., SHENOY, A., SHETTY, R., PRASAD, K. Dentinal hypersensitivity: A comparative clinical evaluation of CPP-ACP F, sodium fluoride, propolis, and placebo. **Journal of Conservative Dentistry**, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-0707.101882>

MAITY, S., PRIYADHARSHINI, V., BASAVARAJU, S. A comparative evaluation of propolis and light-cured ormocer-based desensitizer in reducing dentin hypersensitivity. **Journal of Indian Society of Periodontology**, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_500_19

MARTO, C. M., BAPTISTA PAULA, A., NUNES, T., PIMENTA, M., ABRANTES, A. M., PIRES, A. S., LARANJO, M., COELHO, A., DONATO, H., BOTELHO, M. F., MARQUES FERREIRA, M., CARRILHO, E. Evaluation of the efficacy of dentin hypersensitivity treatments—A systematic review and follow-up analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joor.12842>

MEHTA, P., VIMALA, N., & MANDKE, L. An insight into dentin desensitizing agents - In vivo study. **Indian Journal of Dental Research**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.123369>

MÜNSTEDT, K. Bee products and the treatment of blister-like lesions around the mouth, skin and genitalia caused by herpes viruses—A systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, 43, 81–84, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.014>

ORCHARDSON, R., GILLAM, D. G. Managing dentin hypersensitivity. **Journal of the American Dental Association**, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0321>

PURRA, A., MUSHTAQ, M., ACHARYA, S., SARASWATI, V. A comparative evaluation of propolis and 5.0% potassium nitrate as a dentine desensitizer: A clinical study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-124X.138695>

SABIR, A., TABBU, C. R., AGUSTIONO, P., SOSROSENO, W. Histological analysis of rat dental pulp tissue capped with propolis. **Journal of Oral Science**, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.2334/josnusd.47.135>

SALES-PERES, S. H. DE C., DE CARVALHO, F. N., MARSICANO, J. A., MATTOS, M. C., PEREIRA, J. C., FORIM, M. R., DA SILVA, M. F. G. F. Effect of propolis gel on the in vitro reduction of dentin permeability. **Journal of Applied Oral Science**, 2011. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S1678-77572011005000004>

SCORZA, C. A., GONÇALVES, V. C., SCORZA, F. A., FIORINI, A. C., DE ALMEIDA, A.-C. G., FONSECA, M. C. M., FINSTERER, J. Propolis and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from nature. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 41, 101227, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101227>

TORWANE, N. A., HONGAL, S., GOEL, P., CHANDRASHEKAR, B. R., JAIN, M., SAXENA, E. A clinical efficacy of 30% ethenolic extract of Indian propolis and Recaldent™ in management of dentinal hypersensitivity: A comparative randomized clinical trial. **European Journal of Dentistry**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1305-7456.120675>

TORWANE, N. A., HONGAL, S., GOEL, P., CHANDRASHEKHAR, B. R., JAIN, M., SAXENA, E., GOURAHA, A., YADAV, S. Effect of two desensitizing agents in reducing dentin hypersensitivity: An in-vivo comparative clinical trial. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6005.3401>

YILDIZ, Y., YAVUZ, A. Y. Complementary and alternative medicine use in children with asthma. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 43, 101353, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101353>

4. DISCUSSÃO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS E CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA

Esta discussão sintetiza os principais resultados da presente tese e suas contribuições científicas na avaliação do efeito de produtos naturais em algumas patologias odontológicas através da análise da evidência científica, baseada em revisões sistemáticas. Nesta perspectiva pode-se observar uma ampla quantidade de produtos naturais disponíveis e com efeitos comprovados em diversos estudos científicos disponíveis na literatura, porém muitas vezes surgem dúvidas ou falta de conhecimento sobre forma farmacêutica, dose, posologia, tempo de tratamento.

Esta tese avaliou o uso de dois produtos naturais, em patologias odontológicas prevalentes. Pode-se observar na evidência científica disponível resultados promissores para ambos os produtos, porém é necessário a realização de ensaios clínicos mais bem desenhados, com realização de cálculo amostral, maior controle e padronização da amostra, padronização dos produtos utilizados, para não obter resultados equivocados. Desta forma, apresentaria resultados mais seguros, a fim de impulsionar a prescrição de produtos naturais alternativos aos convencionais, com ausência de efeitos colaterais.

A gengivite é uma condição inflamatória, ocasionada pela formação de biofilme na superfície radicular, apresentando características clínicas como eritema, edema e sangramento espontâneo, apresentando uma alta prevalência (CHAPPLE et al., 2018; MURAKAMI et al., 2018). Um colutório bucal muito utilizado por seus resultados eficazes na redução do biofilme e parâmetros clínicos da doença é a clorexidina (VAN STRYDONCK et al., 2012).

Porém, quando utilizado por um tempo maior de tratamento, efeitos colaterais são observados (HALBOUB et al., 2020). Novas alternativas, podem ser utilizadas, como produtos naturais, a exemplo da *Calendula officinalis* que apresenta efeitos anti-inflamatório, devido a presença de triterpenoide que inibe a ciclooxigenase-2 (GIVOL et al., 2019). Estudos clínicos mostram resultados promissores para este produto natural (AMOIAN et al., 2010; KHAIRNAR et al., 2013; MAHYARI et al., 2016), que também foram incluídos na revisão sistemática do capítulo II.

A hipersensibilidade dentinária é caracterizada por uma dor aguda e de curta duração devido a movimentação do fluido no interior dos túbulos dentinários frente a estímulos térmicos, evaporativos, osmóticos (BRÄNNSTRÖM, 1992). Existem dois mecanismos para o tratamento, porém não foi estabelecido até o momento um “padrão ouro” (ORCHARDSON & GILLAM, 2006). Havendo uma alternativa natural, o própolis, que tem mecanismo de ação

obliterador, devido a presença de flavonóides em sua composição (ABBASI et al., 2018; MADHAVAN et al., 2012), resultados promissores para essa terapia são relatados em ensaios clínicos (ARJUN TORWANE et al., 2013; ASKARI & YAZDANI, 2019; MADHAVAN et al., 2012; MAITY et al., 2020; PURRA et al., 2014; TORWANE et al., 2013) incluídos na revisão sistemática do capítulo III.

Na análise da evidência científica dos produtos naturais nas patologias odontológicas, resultados em comum podem ser encontrados através das características dos ensaios clínicos incluídos. De forma geral, ocorre significativa heterogeneidade metodológica, impossibilitando a realização de metanálise. Parâmetros como divergência no tamanho da amostra, que variou de 10 a 240 pacientes, a idade entre 18 a 65 anos, avaliação dos parâmetros clínicos, a fim de aferir a eficácia da terapia com produtos naturais, variaram principalmente no estudo com a *Calendula officinalis*, a exemplo do uso de índice gengival, índice de placa e sangramento gengival. No estudo do própolis variações também ocorreram, no método de avaliação da sensibilidade, utilizou-se escala verbal e resposta ao estímulo térmico, porém a Escala Visual Analógica (EVA) foi a mais utilizada, pois é considerada a forma mais adequada para avaliar a hipersensibilidade dentinária, uma vez que é amplamente utilizada e relata a intensidade da dor melhor do que uma escala numérica e verbal (HOLLAND, 1997).

Efeitos adversos também devem ser observados, pois é um passo importante para o desenvolvimento de ensaios clínicos subsequentes. Em ambas as revisões não foram observados efeitos adversos, com exceção de um estudo (LAUTEN et al., 2005), que o paciente apresentou tontura após 30 min de enxágue e foi retirado do estudo.

Com relação ao risco de viés foi realizada a avaliação da qualidade dos estudos incluídos seguindo as diretrizes Cochrane (HIGGINS JPT, 2011) usando o *software* RoB 2 (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* versão beta 7 - atualizado em agosto de 2019). De forma geral, os estudos apresentam baixo risco de viés, porém estudos apresentaram preocupação com relação ao processo de randomização pois não explicaram como foi realizado. Outra característica também foi o tempo de acompanhamento, pois para observar resultados mais seguros, tempos maiores de observação seriam necessários.

De uma forma geral, são necessários ensaios clínicos mais bem desenhados, com realização de cálculo amostral bem definido, maior acompanhamento dos pacientes, padronização dos parâmetros clínicos de avaliação, processo de randomização bem executado, preparação de produtos naturais padronizados, que podem ser observados para ensaios clínicos com fitoterápicos a avaliação do CONSORT. No estudo da *Calendula officinalis*, por exemplo,

nenhum dos ensaios apresentou uma extensão adequada da lista de verificação. Não houve detalhamento sobre a dose utilizada, padronização do produto, descrição de qualquer teste de pureza, equipamento e padrão químico de referência.

Evidências Científicas mostram que produtos naturais são eficazes no tratamento de patologias odontológicas. Nesta tese foram mostradas duas, muito prevalentes. Os produtos naturais apresentam vantagens como extensa atividade natural, menor custo, menores efeitos colaterais, menor resistência bacteriana, além de potencializar o efeito local e evitar a toxicidade sistêmica (EID ABDELMAGYD et al., 2019; MORO et al., 2018).

Com base nas análises realizadas, nas duas revisões, esta tese encoraja o uso e ampliação de produtos naturais nas patologias odontológicas. Existem inúmeras possibilidades de aplicação, com resultados efetivos em outras patologias, observadas em revisão sistemática (KUO et al., 2018; NORMANDO et al., 2019; SHUI et al., 2021). Nesta tese, evidencia própolis e *Calendula officinalis*, como alternativa promissora aos tratamentos convencionais.

5. CONCLUSÃO

Os produtos naturais apresentam resultados promissores em patologias odontológicas, de uma forma geral. Evidências científicas mostram resultados eficazes do uso da *Calendula officinalis* no tratamento da gengivite e do própolis na redução da hipersensibilidade dentinária. Porém, novos estudos, com maior padronização da amostra e do produto, maiores tempos de acompanhamento são impulsionados, além do fortalecimento e prescrição de produtos naturais pelos cirurgiões dentistas. Além do fortalecimento de políticas públicas, no tratamento de patologias, que são um desafio para a saúde pública.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, A. J., MOHAMMADI, F., BAYAT, M., GEMA, S. M., GHADIRIAN, H., SEIFI, H., BAYAT, H., BAHRAMI, N. Applications of Propolis in Dentistry: A Review. **Ethiopian Journal of Health Sciences**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.16>
- ADNAN, S. et al. Which is the most recommended medium for the storage and transport of avulsed teeth? A systematic review. **Dental Traumatology**, v. 34, n. 2, p. 59–70, abr. 2018.
- AHANGARI, Z., NASERI, M., VATANDOOST, F. Propolis: Chemical composition and its applications in endodontics. **Iranian Endodontic Journal**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22037/iej.v13i3.20994>
- ALEXANDRE, J. T. M., SOUSA, L. H. T., LISBOA, M. R. P., FURLANETO, F. A. C., DO

VAL, D. R., MARQUES, M., VASCONCELOS, H. C., DE MELO, I. M., LEITÃO, R., BRITO, G. A. C., GOES, P. Anti-inflammatory and antiresorptive effects of calendula officinalis on inflammatory bone loss in rats. **Clinical Oral Investigations**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2308-7>

AMOIAN, B., MOGHADAMNIA, A. A., MAZANDARANI, M., AMOIAN, M. M., MEHRMANESH, S. The effect of calendula extract toothpaste on the plaque index and bleeding in gingivitis. **Research Journal of Medicinal Plant**, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3923/rjmp.2010.132.140>

ARAF, M. G., GHALWASH, D., EL-KERSH, D. M., ELMAZAR, M. M. Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: A randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers. **Scientific Reports**, 8(1), 18056, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37157-7>

ARJUN TORWANE, N., HONGAL, S., GOEL, P., CHANDRASHEKHAR, B. R., JAIN, M., SAXENA, E., GOURAHA, A., YADAV, S. Effect of two desensitizing agents in reducing dentin hypersensitivity: An in-vivo comparative clinical trial. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/6005.3401>

ASKARI, M., YAZDANI, R. Comparison of two desensitizing agents for decreasing dentin hypersensitivity following periodontal surgeries: A randomized clinical trial. **Quintessence International**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3290/j.qi.a42096>

BAIJU, R., PETER, E., VARGHESE, N., SIVARAM, R. Oral health and quality of life: Current concepts. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25866.10110>

BEKES, K., HIRSCH, C. What is known about the influence of dentine hypersensitivity on oral health-related quality of life? **Clinical Oral Investigations**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0888-9>

BOSTANCI, N., BAO, K., GREENWOOD, D., SILBEREISEN, A., & BELIBASAKIS, G. N. Periodontal disease: From the lenses of light microscopy to the specs of proteomics and next-generation sequencing. **Advances in Clinical Chemistry**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.006>

BRÄNNSTRÖM, M. **Etiology of dentin hypersensitivity**. In *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslääkäriseuran toimituksia*, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Projeto SB Brasil 2010. **Pesquisa Nacional de Saúde Bucal. Resultados Principais**. Brasília, 2012

BUAKAEW, W., SRANUJIT, R. P., NOYSANG, C., SANGOUAM, S., SUPHROM, N., THONGSRI, Y., POTUP, P., USUWANTHIM, K. Evaluation of mouthwash containing citrus hystrix dc., moringa oleifera lam. and azadirachta indica a. juss. leaf extracts on dental plaque and gingivitis. **Plants**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/plants10061153>

CAI, H., CHEN, J., PANAGODAGE PERERA, N. K., LIANG, X. Effects of Herbal Mouthwashes on Plaque and Inflammation Control for Patients with Gingivitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/2829854>

CARVALHO, C. DE, FERNANDES, W. H. C., MOUTTINHO, T. B. F., SOUZA, D. M. DE,

MARCUCCI, M. C., D'ALPINO, P. H. P. Evidence-Based Studies and Perspectives of the Use of Brazilian Green and Red Propolis in Dentistry. **European Journal of Dentistry**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700598>

ČETKOVIĆ, G. S., DJILAS, S. M., ČANADANOVIĆ-BRUNET, J. M., TUMBAS, V. T. Antioxidant properties of marigold extracts. **Food Research International**, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2004.01.010>

CHAPPLE, I. L. C., MEALEY, B. L., VAN DYKE, T. E., BARTOLD, P. M., DOMMISCH, H., EICKHOLZ, P., GEISINGER, M. L., GENCO, R. J., GLOGAUER, M., GOLDSTEIN, M., GRIFFIN, T. J., HOLMSTRUP, P., JOHNSON, G. K., KAPILA, Y., LANG, N. P., MEYLE, J., MURAKAMI, S., PLEMONS, J., ROMITO, G. A., YOSHIE, H. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Periodontology**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>

Consensus-based recommendations for the diagnosis and management of dentin hypersensitivity. **Journal (Canadian Dental Association)**, 2003.

CRONQUIST A. **The evolution and classification of flowering plants**. 2ª ed. New York, Botanical Garden Published, 1998.

CRUZ, F., LEITE, F., CRUZ, G., CRUZ, S., REIS, J., PIERCE, M., & CRUZ, M. Sutures coated with antiseptic pomade to prevent bacterial colonization: A randomized clinical trial. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.12.016>

DAVARI, A., ATAIE, E., ASSARZADEH, H. Dentin hypersensitivity: etiology, diagnosis and treatment; a literature review. **Journal of Dentistry**, 2013.

DE GROOT, A. C. Propolis: A review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. **Dermatitis**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000011>

DE SOUSA, E. T., DE ARAÚJO, J. S. M., PIRES, A. C., LIRA DOS SANTOS, E. J. Local delivery natural products to treat periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03774-2>

EID ABDELMAGYD, H. A., RAM SHETTY, D. S., MUSA MUSLEH AL-AHMARI, D. M. Herbal medicine as adjunct in periodontal therapies- A review of clinical trials in past decade. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2019.05.001>

ELKHENANY, H., EL-BADRI, N., DHAR, M. Green propolis extract promotes in vitro proliferation, differentiation, and migration of bone marrow stromal cells. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108861>

ERCHICK, D. J., RAI, B., AGRAWAL, N. K., KHATRY, S. K., KATZ, J., LECLERQ, S. C., REYNOLDS, M. A., MULLANY, L. C. Oral hygiene, prevalence of gingivitis, and associated risk factors among pregnant women in Sarlahi District, Nepal. **BMC Oral Health**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0681-5>

ETEMADI, A., HAMIDAIN, M., PARKER, S., CHINIFORUSH, N. Blue Light Photodynamic Therapy With Curcumin and Riboflavin in the Management of Periodontitis: A Systematic

Review. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34172/JLMS.2021.15>

FANA, S. E., AHMADPOUR, F., RASOULI, H. R., TEHRANI, S. S., MANIATI, M. The effects of natural compounds on wound healing in Iranian traditional medicine: A comprehensive review. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 42, 101275, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101275>

FARIA, R. L., CARDOSO, L. M. L., AKISUE, G., PEREIRA, C. A., JUNQUEIRA, J. C., JORGE, A. O. C., SANTOS, P. V. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. **Journal of Applied Oral Science**, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1678-77572011000500007>

FAVARO ZEOLA, L., SOARES, P. V., CUNHA-CRUZ, J. Prevalence of dentin hypersensitivity: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Dentistry**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.12.015>

GAZIM, Z. C., REZENDE, C. M., FRAGA, S. R., SVIDZINSKI, T. I. E., CORTEZ, D. A. G. Antifungal activity of the essential oil from *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) growing in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822008000100015>

GIVOL, O., KORNHABER, R., VISENTIN, D., CLEARY, M., HAIK, J., HARATS, M. A systematic review of *Calendula officinalis* extract for wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/wrr.12737>

GOH, V., CORBET, E. F., LEUNG, W. K. Impact of dentine hypersensitivity on oral health-related quality of life in individuals receiving supportive periodontal care. **Journal of Clinical Periodontology**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12552>

GRAZIANI, F., MUSIC, L., BOZIC, D., TSAKOS, G. Is periodontitis and its treatment capable of changing the quality of life of a patient? **British Dental Journal**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0735-3>

GUPTA, S., RAJIAH, P., MIDDLEBROOKS, E. H., BARUAH, D., CARTER, B. W., BURTON, K. R., CHATTERJEE, A. R., MILLER, M. M. Systematic Review of the Literature: Best Practices. **Academic Radiology**, 2018

HAJIAHMADI, M., FAGHRI, J., SALEHI, Z., HEIDARI, F. Comparative Evaluation of Antibacterial Effect of Propolis and Aloe Vera, Xylitol, and Cpp-Acp Gels on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* in Vitro. **International Journal of Dentistry**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/5842600>

HALBOUB, E., AL-MAWERI, S. A., AL-WESABI, M., AL-KAMEL, A., SHAMALA, A., AL-SHARANI, A., & KOPPOLU, P. Efficacy of propolis-based mouthwashes on dental plaque and gingival inflammation: A systematic review. **BMC Oral Health**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01185-5>

HIGGINS JPT, G. S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0**. The Cochrane Collaboration, 2011.

HIGHFIELD, J. Diagnosis and classification of periodontal disease. **Australian Dental Journal**, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x>

HOLLAND, G. R. (1997). Guidelines for the design and conduct of clinical trials on dentine hypersensitivity. **Journal of Clinical Periodontology**, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1997.tb01194.x>

HONG, J. Y., LIM, H. C., HERR, Y. Effects of a mouthwash containing potassium nitrate, sodium fluoride, and cetylpyridinium chloride on dentin hypersensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Periodontal and Implant Science**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5051/jpis.2016.46.1.46>

HONGAL, S., TORWANE, N. A., GOEL, P., CHANDRASHEKAR, B. The effect of 30% ethanolic extract of Indian propolis on replica of human dentin compared against commercially available desensitizing agent: A methodological SEM study in vitro. **Pharmacognosy Research**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0974-8490.129026>

JARDIM, J. J., ALVES, L. S., MALTZ, M.. The history and global market of oral home-care products. **Brazilian Oral Research**, 23(Suppl 1), 17–22, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-83242009000500004>

JIN, L. J., LAMSTER, I. B., GREENSPAN, J. S., PITTS, N. B., SCULLY, C., WARNAKULASURIYA, S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. **Oral Diseases**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.12428>

KHAIRNAR, M. S., PAWAR, B., MARAWAR, P. P., MANI, A. Evaluation of Calendula officinalis as an anti-plaque and anti-gingivitis agent. **Journal of Indian Society of Periodontology**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-124X.124491>

KINANE, D. F., STATHOPOULOU, P. G., PAPAPANOU, P. N. Periodontal diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

KRIPAL, K., CHANDRASEKARAN, K., CHANDRASEKARAN, S., KUMAR, V., CHAVAN, S., DILEEP, A. Treatment of dentinal hypersensitivity using propolis varnish: A scanning electron microscope study. **Indian Journal of Dental Research**, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_400_18

KUO, C. C., WANG, R. H., WANG, H. H., LI, C. H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4344-5>

LAN, W. H., LEE, B. S., LIU, H. C., & LIN, C. P. Morphologic study of Nd:YAG laser usage in treatment of dentinal hypersensitivity. **Journal of Endodontics**, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004770-200403000-00001>

LAUTEN, J. D., BOYD, L., HANSON, M. B., LILLIE, D., GULLION, C., MADDEN, T. E. A clinical study: Melaleuca, Manuka, Calendula and green tea mouth rinse. **Phytotherapy Research**, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.1763>

LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GØTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P. A., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J., & MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ (Clinical Research Ed.)**, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>

LIMA, I. C. G. DA S., DE FÁTIMA SOUTO MAIOR, L., GUEIROS, L. A. M., LEÃO, J. C.,

- HIGINO, J. S., CARVALHO, A. A. T. Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03743-1>
- LISTL, S., GALLOWAY, J., MOSSEY, P. A., MARCENES, W. Global economic impact of dental diseases. **Journal of Dental Research**, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0022034515602879>
- LLANOS, A. H., BENÍTEZ SILVA, C. G., ICHIMURA, K. T., REBEIS, E. S., GIUDICISSI, M., ROMANO, M. M., SARAIVA, L. Impact of aggressive periodontitis and chronic periodontitis on oral health-related quality of life. **Brazilian Oral Research**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0006>
- LOPES, A. O., DE PAULA EDUARDO, C., ARANHA, A. C. C. Evaluation of different treatment protocols for dentin hypersensitivity: an 18-month randomized clinical trial. **Lasers in Medical Science**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2203-0>
- LÓPEZ-VALVERDE, N., PARDAL-PELÁEZ, B., LÓPEZ-VALVERDE, A., FLORES-FRAILE, J., HERRERO-HERNÁNDEZ, S., MACEDO-DE-SOUSA, B., HERRERO-PAYO, J., RAMÍREZ, J. M. Effectiveness of propolis in the treatment of periodontal disease: Updated systematic review with meta-analysis. **Antioxidants**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10020269>
- MACHADO, A. C., VIANA, Í. E. L., FARIAS-NETO, A. M., BRAGA, M. M., DE PAULA EDUARDO, C., DE FREITAS, P. M., ARANHA, A. C. C. Is photobiomodulation (PBM) effective for the treatment of dentin hypersensitivity? A systematic review. **Lasers in Medical Science**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2403-7>
- MADHAVAN, S., NAYAK, M., SHENOY, A., SHETTY, R., PRASAD, K. Dentinal hypersensitivity: A comparative clinical evaluation of CPP-ACP F, sodium fluoride, propolis, and placebo. **Journal of Conservative Dentistry**, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-0707.101882>
- MAHYARI, S., MAHYARI, B., EMAMI, S. A., MALAEKEH-NIKOUEI, B., JAHANBAKHSH, S. P., SAHEBKAR, A., MOHAMMADPOUR, A. H. Evaluation of the efficacy of a polyherbal mouthwash containing Zingiber officinale, Rosmarinus officinalis and Calendula officinalis extracts in patients with gingivitis: A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.001>
- MAITY, S., PRIYADHARSHINI, V., BASAVARAJU, S. A comparative evaluation of propolis and light-cured ormocer-based desensitizer in reducing dentin hypersensitivity. **Journal of Indian Society of Periodontology**, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_500_19
- MAMGAIN, P., KANDWAL, A., MAMGAIN, R. K. Comparative Evaluation of Triphala and Ela Decoction With 0.2% Chlorhexidine as Mouthwash in the Treatment of Plaque-Induced Gingivitis and Halitosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2156587216679532>
- MARTÍNEZ, C. C., GÓMEZ, M. D., OH, M. S. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in mexican dentistry: A review. **Pharmaceutical Biology**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1347188>

MARTO, C. M., BAPTISTA PAULA, A., NUNES, T., PIMENTA, M., ABRANTES, A. M., PIRES, A. S., LARANJO, M., COELHO, A., DONATO, H., BOTELHO, M. F., MARQUES FERREIRA, M., CARRILHO, E. Evaluation of the efficacy of dentin hypersensitivity treatments—A systematic review and follow-up analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/joor.12842>

MEHTA, P., VIMALA, N., MANDKE, L. An insight into dentin desensitizing agents - In vivo study. **Indian Journal of Dental Research**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0970-9290.123369>

MOGHADAM, E. T., YAZDANIAN, M., TAHMASEBI, E., TEBYANIAN, H., RANJBAR, R., YAZDANIAN, A., SEIFALIAN, A., TAFAZOLI, A. Current herbal medicine as an alternative treatment in dentistry: In vitro, in vivo and clinical studies. **European Journal of Pharmacology**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173665>

MORO, M. G., SILVEIRA SOUTO, M. L., FRANCO, G. C. N., HOLZHAUSEN, M., PANNUTI, C. M. Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. **Journal of Periodontal Research**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jre.12525>

MÜNSTEDT, K. Bee products and the treatment of blister-like lesions around the mouth, skin and genitalia caused by herpes viruses—A systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, 43, 81–84, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.014>

MURAKAMI, S., MEALEY, B. L., MARIOTTI, A., CHAPPLE, I. L. C. Dental plaque-induced gingival conditions. **Journal of Clinical Periodontology**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>

NICOLAUS, C., JUNGHANNS, S., HARTMANN, A., MURILLO, R., GANZERA, M., MERFORT, I. In vitro studies to evaluate the wound healing properties of Calendula officinalis extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.006>

NORMANDO, A. G. C., DE MENÊSES, A. G., DE TOLEDO, I. P., BORGES, G. Á., DE LIMA, C. L., DOS REIS, P. E. D., GUERRA, E. N. S. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. **Phytotherapy Research**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.6326>

OPPERMANN, R. V.; WEIDLICH, P.; MUSSKOPF, M. L. Periodontal disease and systemic complications. **Brazilian Oral Research**, v. 26, n. spe1, p. 39–47, 2012.

ORCHARDSON, R., GILLAM, D. G. Managing dentin hypersensitivity. **Journal of the American Dental Association**, 2006.

PARASKEVAS, S., HUIZINGA, J. D., LOOS, B. G. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. **Journal of Clinical Periodontology**, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01173.x>

PURRA, A., MUSHTAQ, M., ACHARYA, S., SARASWATI, V. A comparative evaluation of propolis and 5.0% potassium nitrate as a dentine desensitizer: A clinical study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-124X.138695>

RAMSEIER, C. A., ANERUD, A., DULAC, M., LULIC, M., CULLINAN, M. P., SEYMOUR, G. J., FADDY, M. J., BÜRGIN, W., SCHÄTZLE, M., LANG, N. P. Natural history of

periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. **Journal of Clinical Periodontology**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12782>

RANA, R., KAUSHIK, M., SHARMA, R., REDDY, P., MEHRA, N. Comparative evaluation of effects of natural antioxidants on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel. **Indian Journal of Dental Research**, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR-397-17>

RIBEIRO, V. P. et al. Brazilian Brown Propolis: an Overview About Its Chemical Composition, Botanical Sources, Quality Control, and Pharmacological Properties. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 33, n. 2, p. 288–299, 24 fev. 2023.

SAWAYA, A. C. H. F., SOUZA, K. S., MARCUCCI, M. C., CUNHA, I. B. S., SHIMIZU, M. T. Analysis of the composition of Brazilian propolis extracts by chromatography and evaluation of their In vitro activity against gram-positive bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822004000100017>

SHUI, Y., LI, J., LYU, X., & WANG, Y. Phytotherapy in the management of denture stomatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Phytotherapy Research**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.7073>

SINHA, D., SINHA, A. Natural medicaments in dentistry. **AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)**, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0974-8520.146198>

TAHERI, J. B., AZIMI, S., RAFIEIAN, N., AKHAVAN ZANJANI, H. Herbs in dentistry. **International Dental Journal**, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00064.x>

TANIDEH, N., GHAFARI, V., EBRAHIMI, R., HABIBAGAH, R., KOOHI-HOSSEINABADI, O., IRAJI, A. Effects of Calendula Officinalis and Hypericum Perforatum on Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Histopathology Indices of Induced Periodontitis in Male Rats. **Journal of Dentistry**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2020.83660.1056>

TONETTI, M. S., GREENWELL, H., KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Periodontology**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>

TORWANE, N. A., HONGAL, S., GOEL, P., CHANDRASHEKAR, B. R., JAIN, M., SAXENA, E. A clinical efficacy of 30% ethenolic extract of Indian propolis and Recaldent™ in management of dentinal hypersensitivity: A comparative randomized clinical trial. **European Journal of Dentistry**, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1305-7456.120675>

TROMBELLI, L., FARINA, R., SILVA, C. O., TATAKIS, D. N. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. **Journal of Periodontology**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0576>

VAN STRYDONCK, D. A. C., SLOT, D. E., VAN DER VELDEN, U., VAN DER WEIJDEN, F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: A systematic review. **Journal of Clinical Periodontology**, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01883.x>

WONG, L. B.; YAP, A. U.; ALLEN, P. F. Periodontal disease and quality of life: Umbrella

review of systematic reviews. **Journal of Periodontal Research**, v. 56, n. 1, p. 1–17, 23 jan. 2021.

ZULHENDRI, F., FELITTI, R., FEARNLEY, J., RAVALIA, M. The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine: A review. **Journal of Oral Biosciences**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.01.001>

ANEXO A

COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO RESULTANTE DO CAPÍTULO II.



Archives of Iranian Medicine

Academy of Medical Sciences, I.R. Iran



[Home](#)

[Login](#)

[Editorial Board](#)

[Current Issue](#)

[Archive](#)

[Contact Us](#)

Archives of Iranian Medicine: Your Manuscript was Submitted

Dear Dr. Mr. Johnny Alexandre Oliveira Tavares,

Your manuscript entitled Efficacy from *Calendula officinalis* L. (Asteraceae) in the treatment of gingivitis: a systematic review of clinical trials was submitted to Archives of Iranian Medicine and its unique ID is aim-27920. Please use this ID in all of your future correspondences.

Thank you for selection of Archives of Iranian Medicine as your scientific platform.

Sincerely, Professor Reza Malekzadeh,

Editor-in-Chief of Archives of Iranian Medicine

Academy of Medical Sciences of I.R. Iran

ANEXO B

**COMPROVANTE DA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO NO PERIÓDICO
ARCHIVES OF ORAL BIOLOGY RESULTANTE DO CAPÍTULO III.**



Contents lists available at ScienceDirect

Archives of Oral Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/archoralbio



Review

The effectiveness of propolis extract in reducing dentin hypersensitivity: A systematic review



Johnny Alexandre Oliveira Tavares^a, Francilene Amaral da Silva^a, Tito Marcel Lima Santos^a,
Taciana Marco Ferraz Caneppele^b, Marina Gullo Augusto^{c,*}

^a Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, Rua Cláudio Batista, Sanatório, Aracaju, Sergipe 49060-100, Brazil

^b Institute of Science and Technology of São José dos Campos, São Paulo State University, Av. Eng. José Longo, 777, Jardim São Dimas, São José dos Campos, SP 12245-000, Brazil

^c School of Dentistry, Centro Universitário de Cascavel – UNIVEL, Av. Tito Muffato, 2317 - Santa Cruz, Cascavel, PR 85806-080, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Propolis
Dentin hypersensitivity
Dentin sensitivity
Systematic review

ABSTRACT

Objective: This systematic review was performed to evaluate the effectiveness of propolis on dentin hypersensitivity reduction.

Design: The search was conducted in Pubmed, Scopus, Web of science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature data base (Lilacs), Brazilian Library in Dentistry (BBO), Embase, and Cochrane Library aiming to identify relevant randomized clinical trials that evaluated the effect of propolis on dentin hypersensitivity. The Cochrane Collaboration tool was used for assessing the risk of bias.

Results: From the total of 63 articles found in the search, six clinical trials were selected. All studies reported that propolis was more effective in reducing hypersensitivity than the placebo. No side effects were observed.

Conclusions: Overall, propolis extract can be considered an effective, safe and low-cost alternative to reduce the dentin hypersensitivity.

ANEXO C

**COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO CIENTÍFICO: A BIBLIOMETRIC
ANALYSIS OF THE TOP 100 MOST-CITED PAPERS CONCERNING THE USE OF
PROPOLIS IN DENTISTRY**



This is an automated message.

Journal: Archives of Oral Biology

Title: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF THE TOP 100 MOST-CITED PAPERS CONCERNING THE USE OF PROPOLIS IN DENTISTRY

Corresponding Author: Mr Aurélio de Oliveira Rocha

Co-Authors: Johnny Alexandre Oliveira Tavares; Lucas Menezes dos Anjos; Mariane Cardoso; Francilene Amaral da Silva

Manuscript Number: AOB-D-23-00736

Dear Johnny Alexandre Oliveira Tavares,

The corresponding author Mr Aurélio de Oliveira Rocha has listed you as a contributing author of the following submission via Elsevier's online submission system for Archives of Oral Biology.

Submission Title: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF THE TOP 100 MOST-CITED PAPERS CONCERNING THE USE OF PROPOLIS IN DENTISTRY

Elsevier asks all authors to verify their co-authorship by confirming agreement to publish this article if it is accepted for publication.

Please read the following statement and confirm your agreement by clicking on this link: [Yes, I am affiliated.](#)

I irrevocably authorize and grant my full consent to the corresponding author of the manuscript to: (1) enter into an exclusive publishing agreement with Elsevier on my behalf (or, if the article is to be published under a CC BY license, a non-exclusive publishing agreement), in the relevant form set out at www.elsevier.com/copyright; and (2) unless I am a US government employee, to transfer my copyright or grant an exclusive license of rights (or for CC BY articles a non-exclusive license of rights) to