



ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA

OMEGA-3 AND ASPIRIN AS ADJUNCTS TO PERIODONTAL THERAPY: LITERATURE REVIEW

OMEGA-3 Y ASPIRINA COMO ADYUVANTES AL TRATAMIENTO PERIODONTAL: REVISIÓN DE LITERATURA

Rafael Nascimento de Brito Silva¹, Nidia Castro dos Santos², Magda Feres³

e351295

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i5.1295>

PUBLICADO: 05/2022

RESUMO

Estudos sobre os efeitos de metabólitos das lipoxinas (ácido araquidônico) e de ácidos graxos poli-insaturados do ômega-3 (ω -3) em associação aos efeitos de potencialização do ácido acetilsalicílico (ASA) na modulação e resolução inflamatória da doença periodontal, evidenciaram resultados benéficos como terapia adjuvante ao tratamento da doença periodontal. O presente estudo se propõe a revisar a literatura atual sobre os efeitos do ω -3 e sua combinação com ASA no tratamento da doença periodontal. Estudos clínicos randomizados controlados por placebo de desenhos paralelos e duplo-cegos foram utilizados como base literária para essa revisão de literatura. Os dados obtidos demonstram melhorias nos parâmetros clínicos periodontais, na diminuição dos níveis de biomarcadores pró-inflamatórios e na modulação e resolução da resposta inflamatória da doença periodontal, evidenciando uma favorável intervenção na condição inflamatória. Nota-se que a terapia de imunomodulação do hospedeiro com ω -3 demonstra benefícios nos parâmetros clínicos e inflamatórios de acordo com a literatura atual.

PALAVRAS-CHAVE: Ácidos graxos poli-insaturados. Ácido acetilsalicílico. Tratamento periodontal.

ABSTRACT

Studies on the effects of lipoxin metabolites (arachidonic acid) and omega-3 (ω -3) polyunsaturated fatty acids in association with the potentiating effects of acetylsalicylic acid (ASA) on the modulation and inflammatory resolution of periodontal disease, showed beneficial results as an adjuvant therapy to the treatment of periodontal disease. The present study aims to review the current literature on the effects of ω -3 and its combination with ASA in the treatment of periodontal disease. Double-blind, parallel design, randomized, placebo-controlled clinical trials were used as the literary basis for this literature review. The data obtained demonstrate improvements in periodontal clinical parameters, in the reduction of levels of pro-inflammatory biomarkers and in the modulation and resolution of the inflammatory response of periodontal disease, evidencing a favorable intervention in the inflammatory condition. It is noted that host immunomodulation therapy with ω -3 demonstrates benefits in clinical and inflammatory parameters according to current literature.

KEYWORDS: Polyunsaturated fatty acids. Acetylsalicylic acid. Periodontal treatment.

RESUMEN

Estudios sobre los efectos de los metabolitos de la lipoxina (ácido araquidónico) y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (ω -3) en asociación con los efectos potenciadores del ácido acetilsalicílico

¹ Graduado em Odontologia pela Universidade Guarulhos. Atualmente, é mestrando em periodontia no programa de pós-graduação da Universidade Guarulhos.

² Mestrado em Microbiologia e Imunologia e doutorado em Periodontia pela UNESP. Realizou estágio de doutoramento no Forsyth Institute (Estados Unidos), no Centro de Pesquisa Clínica e Translacional, e pós-doutorado em Periodontia na Universidade Guarulhos. Atualmente é docente permanente do Programa de Pós-graduação em Odontologia na Universidade Guarulhos.

³ Periodontista (especialização e mestrado), Doutora em Biologia Oral pela Universidade de Harvard (EUA) e Pós-doutora em Microbiologia pelo Forsyth Institute (EUA). Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Guarulhos (único programa em Universidade particular com nota de excelência da CAPES) e Associate Professor do Forsyth.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

(ASA) en la modulación y resolución inflamatoria de la enfermedad periodontal. enfermedad, mostró resultados beneficiosos como terapia adyuvante al tratamiento de la enfermedad periodontal. El presente estudio tiene como objetivo revisar la literatura actual sobre los efectos de ω -3 y su combinación con AAS en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Los ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo de diseños paralelos y doble ciego se utilizaron como base literaria para esta revisión de la literatura. Los datos obtenidos demuestran mejoras en los parámetros clínicos periodontales, en la reducción de los niveles de biomarcadores proinflamatorios y en la modulación y resolución de la respuesta inflamatoria de la enfermedad periodontal, evidenciando una intervención favorable en el cuadro inflamatorio. Se observa que la terapia de inmunomodulación del huésped con ω -3 demuestra beneficios en los parámetros clínicos e inflamatorios según la literatura actual.

PALABRAS CLAVE: Ácidos grasos poliinsaturados. Ácido acetilsalicílico. Tratamiento periodontal.

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma condição infecto-inflamatória multifatorial caracterizada como um problema de saúde mundial¹. O início e progressão dessa enfermidade está associada à infecção bacteriana e resposta do hospedeiro² somados às condições de vida do indivíduo³. Estudos sobre a etiologia, a prevenção e o tratamento da doença periodontal se tornaram prioridade pública mundial⁴. Esses estudos comumente abordam as relações e influências da periodontite com a diminuição da expectativa de vida⁵⁻⁶, interagindo com doenças cardiovasculares⁷⁻⁸, doenças autoimunes e demais alterações sistêmicas. A intrincada relação entre o biofilme e a resposta imunoinflamatória do indivíduo resulta na doença, sendo que a resposta imune é responsável por aproximadamente 80% do dano no tecido periodontal³. Esse dano é caracterizado pela estimulação da cascata imunoinflamatória frente à microbiota, caracterizada pela síntese de citocinas, mediadores lipídicos, metaloproteinases matriciais e espécies reativas do oxigênio no periodonto⁹.

A terapia periodontal padrão-ouro é a Raspagem e Alisamento Radicular (RAR). Esta modalidade terapêutica demonstra melhorias nos parâmetros clínicos periodontais no curto prazo. Todavia, a longo prazo, em alguns pacientes com a doença periodontal mais avançada, a RAR é incapaz de modificar o perfil do biofilme subgengival associado à doença para um perfil relacionado à saúde periodontal¹⁰⁻¹². Antibióticos sistêmicos são utilizados a fim de intensificar os efeitos clínicos e microbiológicos da terapia de RAR¹³⁻²⁰. O protocolo antibiótico associado à RAR mais apropriado é a combinação de metronidazol (MTZ) e amoxicilina (AMX)²¹⁻³⁰. Contudo, existe um percentual de pacientes que não respondem bem ao protocolo MTZ + AMX + RAR. Possíveis efeitos colaterais e resistência bacteriana são as principais desvantagens provenientes do uso desse protocolo.

Na busca de novas opções terapêuticas, estudos sobre os efeitos de metabólitos das lipoxinas do ácido araquidônico, dos mediadores pró-resolutivos especializados (SPMs) derivados de ácidos graxos poli-insaturados do ômega-3 (ω -3) associados ao ácido acetilsalicílico (ASA) ganharam destaque por conta dos resultados na regulação e resolução de doenças inflamatórias crônicas. Os resultados benéficos do uso de ω -3 + ASA incluem a modulação de mediadores inflamatórios (prostaglandina E2 e citocinas pró-inflamatórias) promovendo diminuição na permeabilidade, inibição do recrutamento de neutrófilos, polarização de macrófagos M2, aumento da fagocitose de neutrófilos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

apoptóticos, regulação da migração de linfócitos T. Esse conjunto de eventos levam à resolução da inflamação³¹, além da redução de profundidade de sondagem (PS) e nível clínico de inserção (NIC), redução dos níveis de proteínas ligantes do receptor ativador do fator de transcrição nuclear kappa-B (RANK-L) e melatoproteinase-8 (MMP-8) salivares em pacientes com periodontite³². Um estudo recente³ relatou que um maior percentual de pacientes com periodontite e diabetes tratados com ω -3 + ASA alcançaram o *endpoint* clínico para o tratamento periodontal (≤ 4 sítios com PS ≥ 5 mm) (referência Feres et al. 2020) quando comparados aos pacientes que receberam placebo. O uso de ω -3 + ASA pós debridamento promoveu maior ganho de inserção clínica em bolsas profundas e moderadas, assim como a redução de HbA1c 6 meses após o tratamento. Sendo assim, a associação de ω -3 e ASA parece ser uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento das periodontites.

Estudos recentes abordam as hipóteses de que tratamentos moduladores da resposta imunológica do hospedeiro adjuntos ao tratamento padrão-ouro para periodontite – RAR com modelo convencional de dimensionamento por quadrante ou boca toda – podem representar uma provável e eficaz abordagem para pacientes com o perfil hiperinflamatório, como os pacientes com diabetes mellitus³. Foi explorado o potencial de indução promovido pela terapia adjunta com ômega-3, abordando sua utilidade na modificação da cascata inflamatória, além de investigarem a hipótese de melhorias no desfecho clínico do tratamento periodontal, observada em relação aos níveis clínicos dos parâmetros periodontais e aos parâmetros inflamatórios mensurados no fluido crevicular e na saliva³³. O ponto chave dessa proposta de tratamento é reduzir a destruição tecidual, estabilizando a condição periodontal, além de proporcionar uma boa resolução da inflamação e/ou reparo tecidual³². Tratando-se de um conjunto de abordagens terapêuticas promissoras, essa revisão tem o objetivo de unir informações sobre as hipóteses, análises e descobertas do tratamento da periodontite pelo uso da terapia adjuvante de ácidos graxos de ω -3.

O objetivo desta revisão de literatura é descrever os efeitos provenientes da utilização de ω -3 e sua associação com ASA no tratamento da doença periodontal.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Os estudos utilizados como referências literárias utilizaram modelos de pesquisa do tipo estudos clínicos randomizados, controlados por placebo, de desenho paralelo e duplo-cegos. O presente estudo é caracterizado como uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura.

2.2. SELEÇÃO DO MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

Os artigos utilizados foram obtidos nos repositórios de buscas dos sites: *National Center for Biotechnology Information* (PubMed como banco de dados mais utilizado); *ResearchGate*, *Revodonto*, *SciELO* e *Wiley Online Library* (*American Academy of Periodontology Journals*, *Journal of Periodontal Research* e *Periodontology* 2000). Os bancos de dados dos sites *Journal of Indian Society of Periodontology* e *European Federation of Periodontology* também foram consultados para à realização



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

do presente estudo. As palavras utilizadas nas buscas foram “*Omega-3 PUFA*”, “*Aspirin*”, “*adjuncts*”, “*periodontitis*” em conjunto.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. SOBRE O ω -3 E A ASA

Os ácidos graxos do ω -3 são um grupo heterogêneo de ácidos graxos com uma ligação dupla entre o terceiro e o quarto átomos de carbono da extremidade metílica (do átomo de carbono ω -1). Peixes e frutos do mar, algas e cereais são as principais fontes alimentares³⁴. Seus efeitos são observados em doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, depressão, entre outras³⁵. É relatado que uso combinado de ω -3 com ASA proporciona uma proteção ao tecido ósseo afetado pela doença periodontal estimulada por inflamação³⁶. A ASA (ácido acetilsalicílico) possui propriedades analgésica, antipirética e antiagregante, com diversas indicações para uso no tratamento de doenças³⁷. Um dos principais benefícios é o da inativação da COX-1 via acetilação, que interfere na atividade plaquetária³⁸.

3.2. REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

Foram utilizados como material de referência três estudos clínicos randomizados controlados por placebo duplo cego, todos com a finalidade de avaliar as alterações dos parâmetros clínicos e imunológicos^{3-32,33}.

Em Castro dos Santos *et al.*, setenta e cinco pacientes foram divididos em três grupos, cada qual com 25 pacientes alocados de forma aleatória. O grupo 1 recebeu cápsulas de placebo após 2 meses de debridamento periodontal (Grupo Controle - GC), o grupo 2 recebeu 3g de óleo de peixe (900mg de ω -3) e 100mg de ASA diariamente durante 2 meses após o debridamento periodontal (Grupo Teste 1 – GT1) e o grupo 3 recebeu 3g de óleo de peixe (900mg de ω -3) e 100mg de ASA diariamente durante 2 meses antes do debridamento periodontal (Grupo Teste 2 – GT2). As avaliações dos parâmetros clínicos foram feitas em: tempo base/inicial (t0), em 3 meses (t1) e em 6 meses (t2) após o debridamento periodontal, tendo como parâmetros PS, NIC, SS e Índice de Placa Visível (IPV). Amostras de sangue periférico foram coletadas para avaliar os níveis de HbA1C no t0 e t2. Também foram coletadas amostras de Fluido Gengival Crevicular (FGC) de dois sítios com PS \geq 5mm para checar os níveis de citocina pró- e anti-inflamatórias. Os marcadores inflamatórios de Interferon-gama (IFN- γ), interleucina (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF- α), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e proteína inflamatória de macrófagos (MIP) foram analisados.

Em El-Sharkawy *et al.*, trinta pacientes foram selecionados, divididos em dois grupos (n=15/grupo), um nomeado Grupo Placebo (GP) e o outro nomeado Grupo Ômega-3 (G ω -3). O GP foi tratado com RAR com administração de placebo, enquanto o G ω -3 foi tratado com RAR com administração de ω -3 (6,25mg de EPA e 19,19mg de DHA). Os comprimidos foram administrados duas vezes ao dia durante 6 meses. O atendimento era realizado a cada 4 semanas durante os 6 meses (avaliação de adversidades, de tecidos moles e duros, reposição dos medicamentos). As avaliações dos parâmetros clínicos foram feitas nos tempos base/inicial (t0), em 1 mês (t1), em 3 meses (t2) e em



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

6 meses (t3). Os parâmetros clínicos avaliados foram: IPV, índice gengival (ISG), SS, PS e NIC. Quatro a cinco mL de amostras salivares foram coletadas antes do tratamento, administração medicamentosa e durante jejum até uma hora antes do procedimento de coleta. Os níveis de TNF- α e superóxido dismutase (SOD) foram analisados por meio da técnica *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) sanduíche. As variáveis primárias foram compostas pelos parâmetros imunológicos e as secundárias pelos parâmetros clínicos.

Em Keskiner *et al.*, oitenta pacientes foram divididos em dois grupos com 40 pacientes cada (GP-C - Grupo Placebo-Controle - e GT - Grupo Terapia). Foram administradas capsulas diárias de placebo ao GP-C, enquanto o GT recebia à administração de óleo de peixe (3g) e ASA (81mg). Os parâmetros periodontais avaliados foram PS, NIC, SS, IPV. As avaliações foram determinadas para o tempo base/inicial (t0), 3 meses (t1) e 6 meses (t2). As consultas foram realizadas a cada 4 semanas para repor as medicações e avaliar as condições intraorais e possíveis adversidades. As amostras salivares foram coletadas nos t1 e t2, seguindo regras de jejum noturno. Os níveis de MMP-8 e RANK-L foram preconizados na análise.

Tabela 1: Características metodológicas dos estudos selecionados

REFERÊNCIA	Nº PACIENTES	mG/ ω -3	mG/ASA	FORMA DE ADMINISTRAÇÃO	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO
Castro dos Santos <i>et al.</i> 2020	75	900mg	100mg	Ingestão oral	\pm 6 meses
El-Sharkawy <i>et al.</i> 2010	30	900mg	81mg	Ingestão oral	\pm 6 meses
Keskiner <i>et al.</i> 2017	80	900mg	81mg	Ingestão oral	\pm 6 meses



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

Tabela 2: Critérios de inclusão e exclusão dos estudos selecionados

REFERÊNCIA	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Castro dos Santos <i>et al.</i> 2020	Diabetes tipo II Periodontite estágios III e IV Graus B e C 6 sítios com PS e NIC \geq 5mm Sangramento à sondagem \geq 15 dentes, \geq 35 anos HbA1C \geq 6,5% a \leq 11%	Uso de antibióticos nos últimos 6 meses Profilaxia antimicrobiana RAR nos últimos 6 meses Tabagismo, gravidez, lactação Alergia à frutos do mar, alergia à ASA Medicamentos que afetariam a resposta periodontal a longo prazo
EI-Sharkawy <i>et al.</i> 2010	Periodontite crônica \geq 9 dentes posteriores PS \geq 5mm - 7mm \leq NIC \geq 6mm	Terapia periodontal pregressa de um ano RAR nos últimos 6 meses Tabagismo, diabetes, radioterapia, doença inflamatória crônica, inflamações orais Uso de ASA ou AINEs nos últimos 6 meses Quimioterapia, uso de corticosteroides Uso de antibióticos Doenças maléficas ao processo cicatricial
Keskiner <i>et al.</i> 2017	Condição sistêmica saudável Periodontite crônica não tratada Seis dentes com PS \geq 6mm e NIC \geq 4mm Perda óssea radiográfica \geq 1/3 radicular \geq 18 dentes remanescentes	Não inclusos dentes terceiros molares e dentes com tratamento protético/ortodôntico. Doenças sistêmicas (câncer, AIDS, diabetes, metabólicas ósseas e cicatriciais) Terapia imunossupressora e radioterapia Antibioticoterapia pregressa de 2 meses Administração crônica de AINEs Intolerância à ASA Tabagismo, gravidez, lactação Terapia periodontal pregressa de um ano

3.2.1. RESULTADOS CLÍNICOS E MICROBIOLÓGICOS

Os resultados de Castro dos Santos *et al.*, em t1, apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros para o GC e GT1, diferente dos resultados de GT2. No t2, os grupos tiveram diferenças estatisticamente significantes para a média de PS. O GT1 e o GT2 apresentaram mudanças estatisticamente significantes em t1 e t2 nos valores de NIC. O GC e o GT1 apresentaram mudanças significativas em t1 e t2 nos valores de SS, enquanto o GT2 apresentou uma mudança significativa apenas no t2. Sobre o IPV, o GT1 apresentou a maior diferença estatisticamente significativa. O *endpoint* clínico para o tratamento periodontal, com valor referencial de \leq 4 bolsas com



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

PS \geq 5mm, foi alcançado em quatro pacientes do GC, 10 pacientes do GT1 e em nove pacientes do GT2. A diferença dos valores de HbA1c entre os grupos foram estatisticamente significantes ($P = 0,038$). Foi notada uma mudança significativa nos níveis de IL-1 β no t1 do GT1 e no t2 de em todos os grupos. Os níveis concentrados de IL-6 foram reduzidos no GT1 em t1 e t2. As quimiocinas tiveram sua expressão reduzida nos níveis de IL-8 em t1 e t2 para o GT1 e em t2 para o GT2. O MIP-1 α apresentou níveis reduzidos no t2 para o GT2. Houve redução de níveis do IFN- γ no GT1 (t1) e no GT2 (t2). Não foram detectadas mudanças significativas de TNF- α , PCM-1, IL-4 e IL-10.

Os resultados do estudo de Keskiner *et al.*, evidenciaram uma melhora no IPV seguindo o valor referencial estatisticamente significativo de $P < 0,05$ ³³. Os níveis do IG foram mais significativos no G ω -3 do que no GP. Os níveis de SS tiveram diminuição no t1 do G ω -3. No t3, os níveis de TNF- α alcançaram melhores reduções no G ω -3. Os níveis de SOD tiveram diferença significativa na análise intragrupo.

Os resultados de El-Sharkawy *et al.*, demonstraram que o IPV se manteve mínimo ao longo dos tempos e os níveis de SS tiveram melhorias no t1 e t2. Os grupos tiveram melhorias nos valores de PS. A redução de NIC foi melhor avaliada no GT, com maior ganho de NIC e menor PS (percentual de 74,7% sobre bolsas \leq 4mm). Os níveis de RANK-L salivares obtidos indicam uma maior redução no GT no t1 e t2. Os níveis de MMP-8 salivares obtidos indicaram também uma maior redução no GT, em especial no t2.

Tabela 3: Resultados iniciais e finais dos parâmetros clínicos. Adaptado de Castro dos Santos *et al.*,³ Keskiner *et al.*,³³ e El-Sharkawy *et al.*³².

Parâmetro	INICIAIS			FINAIS			
	GT1/GT2*	G ω -3	GT	Parâmetro	GT1/GT2*	G ω -3	GT
PS	3,25mm	3,72mm	4.2mm	PS	2,9mm	2,46mm	2,2mm
NIC	3,85mm	4,59mm	4.5mm	NIC	3,45mm	3,53mm	2,5mm
SS	45,40%	65,51%	67%	SS	26,50%	20,57%	36%
IPV	53,85%	1,9	2.3	IPV	37,40%	1,16	0,5
ISG	--	1,82	1.3	ISG	--	1,23	0,3

*Média entre os grupos GT1 e GT2.

Tabela 4: Resultados iniciais e finais dos parâmetros imunológicos. Adaptado de Castro dos Santos *et al.*,³ Keskiner *et al.*³³ e El-Sharkawy *et al.*³².

Parâmetro	INICIAIS			FINAIS			
	GT1/GT2*	G ω -3	GT**	Parâmetro	GT1/GT2*	G ω -3	GT**
HbA1c	8,11%	--	--	HbA1c	7,80%	--	--
TNF- α	100pg/mL	38,18pg/mL	--	TNF- α	85pg/mL	11,86pg/mL	--
SOD	--	27,47U/mL	--	SOD	--	50,86U/mL	--
RANKL	--	--	100-110pg/mL	RANKL	--	--	60-70pg/mL
MMP-8	--	--	10-12ng/mL	MMP-8	--	--	6-8ng/mL

*Média entre os grupos GT1 e GT2;

**Valores aproximados de acordo com a fonte.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

4. DISCUSSÃO

4.1. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foram notadas melhorias clínicas positivas nos níveis de PS, NIC e SS ao longo do tempo de tratamento³³. Também foram observadas melhorias clínicas estatisticamente significativas ao longo do tempo de tratamento nos parâmetros clínicos de PS, NIC, SS, IPV e ISG³².

4.2. EVIDÊNCIAS IMUNOLÓGICAS

Os dados do FGC mostraram uma eficácia na redução da citocina pró-inflamatória IL-1 β e da IL-6, todavia também mostram a ineficiência em alterar os níveis da citocina pró-inflamatória TNF- α no modelo proposto. De modo geral, a análise de correlação demonstrou uma redução nos níveis concentrados dessas citocinas no FGC, principalmente se a suplementação sugerida for administrada após o debridamento periodontal³.

O aumento da dosagem dos ácidos graxos poli-insaturados ω -3 (DHA e EPA) com uma administração prolongada poderia ocasionar o surgimento de sintomas gastrointestinais, ocorrência hemorrágica e impactos secundários negativos. a administração de ácidos graxos poli-insaturados ω -3 em baixa dosagem auxiliou na melhora dos níveis de TNF- α salivares e os níveis de SOD tiveram um aumento significativo³³.

Foram relatados benefícios do ω -3 quando aplicado em conjunto da ASA (auxiliando no metabolismo do ácido araquidônico), como a geração de mediadores lipídicos anti-inflamatórios e pró-resolutivos (interfere na COX2 – ciclooxigenase-2)³²⁻³³. O ω -3, como ferramenta da resolução inflamatória, mostra-se eficaz em melhorar a resistência contra patógenos extracelulares, além de aumentar os níveis circulantes de resolvinas³²⁻³³. O potencial da terapia de modulação do hospedeiro pode proporcionar uma alteração do curso inflamatório da doença periodontal. O potencial terapêutico do ω -3 + ASA é sugestivo no aumento dos níveis de resolvinas em circulação. Foi analisada uma redução dos biomarcadores MMP-8 e RANK-L após a RAR, potencializada pelo uso de ω -3 + ASA³².

Sugere-se que a MMP-8 possua um papel na regulação do sistema imune inato por conta da existência de uma conexão entre a atividade da MMP-8 com a produção de IL-6 e IL-8³⁹. A destruição do tecido periodontal, ocasionada pelo desequilíbrio entre degradação e produção de colágeno, está relacionado aos altos níveis de MMPs no tecido periodontal⁴⁰. Houve redução estatisticamente significativa nos níveis de MMP-8 em pacientes com periodontite após o debridamento periodontal⁴¹, sendo que esses níveis de MMP-8 (IL-1 β também) são maiores de acordo com a progressão da doença⁴². Evidências indicam que a produção de RANK-L (ligante de RANK) é feita por fibroblastos e osteoblastos do ligamento periodontal⁴³. Níveis altos de RANK-L são marcadores da periodontite, indicando que existe uma redução de osteoprotegerina (OPG)⁴⁴. Além do RANK-L, é observado o aumento dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α influenciam na progressão e patogênese da doença periodontal⁴⁵. Citocinas podem ter ações pró-inflamatórias (Th1), como as IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 e TNF- α , ou anti-inflamatórias (Th2), como as IL-4, IL-10, IL-13 e FTC β na resposta inflamatória (dependera do ambiente ao qual estão dispostas), sendo condutoras e mediadoras da resposta inflamatória aos



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

locais infeccionados e lesionados, melhorando o processo cicatricial. Sabe-se que a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias pode ocasionar distúrbios metabólicos ou instabilidade hemodinâmica (pressão arterial anormal). Não é possível determinar suas células de origem ou suas funções biológicas devido a pleiotropia, por isso são denominadas como interleucinas (diferenciadas pelas numerações), IFN, TNF- α , FTC β e quimiocinas⁴⁶. O SOD é responsável pela proteção celular contra os danos das ROS (Espécies de Oxigênio Reativo)⁴⁷.

4.3. IMPACTO SISTÊMICO EM PACIENTES COM DIABETES

A redução dos níveis médios de HbA1c foram reduzidos durante o uso diário por 2 meses, combinando debridamento periodontal com ω -3 e ASA³. A suplementação com EPA e DHA diminuiu níveis séricos marcadores sistêmicos crônicos (CRP, IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α) após 8 semanas⁴⁸ (ADIPOQ também⁴⁹), aumenta níveis plasmáticos de SPMs, altera os metabólitos de ácidos graxos de células inflamatórias, negativamente a expressão gênica pró-inflamatória (NF- κ B e NLRP3), reduz a produção de mediadores inflamatórios (CAM's, citocinas e quimiocinas), suprime a diferenciação de osteoclastos, diminuindo a probabilidade de ocorrer perda óssea alveolar⁴⁹.

A suplementação dietética com ω -3 é utilizada em doenças inflamatórias crônicas (artrite reumatoide, doenças cardiovasculares e câncer, além da diabetes). Sua eficácia na resposta inflamatória permitiu seu uso no tratamento para COVID-19. O ω -3 está associado a redução na concentração de marcadores inflamatórios relacionados ao diabetes e a doenças cardiovasculares⁴⁹. Sua administração, associada à ASA, beneficia a resposta inflamatória no tecido periodontal, nos parâmetros clínicos periodontais e nos parâmetros imunológicos. Deve-se considerar os possíveis efeitos colaterais que a suplementação com ω -3 + ASA pode ocasionar (diarreia, tempo de sangramento maior, esteatorreia, alergia ao ω -3 ou ASA)⁴⁹.

A suplementação com EPA/DHA aumenta níveis de eicosanoides menos inflamatórios, diminui níveis de eicosanoides mais inflamatórios, aumenta níveis de SPMs, atenuação inflamatória, efeito antiplaquetário e apresenta potenciais efeitos antivirais (COVID-19). Pode apresentar adversidades como suscetibilidade à oxidação não enzimática por ROS, estresse oxidativo, produtos de oxidação potencialmente tóxicos (MDA, 4-HNE, 4HHE e IsoPs) e eliminação demorada das cepas virais⁴⁸.

O tratamento periodontal associado ao ω -3 melhora o controle glicêmico em pacientes diabéticos, melhora a função renal associada ao diabetes, melhora a homeostase metabólica de glicogênio e lipídeos e reduz biomarcadores associados à aterosclerose (PCR, IL-1 β , IL-6 e fibrinogênio)⁵⁰.

4.4. DIRECIONAMENTOS FUTUROS

Informações e dados sobre os efeitos do ω -3 no biofilme subgingival com doença periodontal (antes e depois do debridamento) e dosagens e tempos da suplementação como influência na melhora da resolução inflamatória (ω -3 + ASA) devem ser pesquisados, visto que não há consenso entre os estudos sobre a dosagem e o tempo de administração ideal. A terapia antibiótica (AMX + MTZ)^{21,30}



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

combinada a RAR adjunta de ω -3 + ASA pode beneficiar o alcance do *endpoint* clínico no tratamento periodontal, além de suprimir a probabilidade de bacteremia. Estudos sobre essas interações estão em desenvolvimento.

Estudos sobre a interação do ω -3 + ASA com estatinas em gel e PRF (relatados benefícios no uso de estatinas em gel com PRF para reparação do tecido ósseo periodontal e níveis clínicos periodontais em pacientes com problemas cardiovasculares e com hiperlipidemia), sobre a interação do ω -3 + ASA com pastilhas probióticas (relatados benefícios na supressão de patógenos), sobre a interação do ω -3 + ASA com SPMs tópicos (futuros candidatos)⁴⁹ e sobre a interação do ω -3 + ASA com antioxidantes (para reduzir estresse oxidativo causado por ROS)⁴⁸, com e sem RAR, devem ser realizados. Estudos sobre ω -3 + ASA com Tocilizumabe no tratamento da doença periodontal em pacientes com AR (com associação a COVID-19)⁴⁹ e sobre ω -3 + ASA com Cp40 ou AMY-101 em pacientes com doença periodontal e COVID-19 (para inibição do componente central do sistema complemento - C3), associados ou não a RAR, devem ser realizados⁴⁹. Estudos sobre a influência da doença periodontal e seus tratamentos, possivelmente com ω -3, no quadro causado pela COVID-19 devem ser realizados, visando os mecanismos fomentadores das relações entre as duas doenças⁵⁰. Estudos sobre a combinação de probióticos sistêmicos⁵¹ em terapias periodontais com associação ao ω -3 e ASA devem ser realizados.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados dos estudos sugerem que a intervenção na condição inflamatória da doença periodontal é possível por meio de meios dietéticos e farmacológicos. A suplementação diária de ω -3 é capaz aumentar os níveis de SOD e de diminuir os níveis de TNF- α , MMP-8 e RANK-L após a realização da RAR, auxiliando nos ganhos e diminuições de parâmetros periodontais e nos demais parâmetros imunológicos. Novas pesquisas estão sendo realizadas a fim de proporcionar uma base teórico-prática acerca dos efeitos dessa terapia adjunta em outros perfis sistêmicos e condições periodontais, e, também, associadas a outras terapias adjuntas. O tratamento periodontal associado à ω -3 pode ser um fator chave no auxílio do tratamento dessa doença, além de beneficiar nos quadros de associação com outras DCNT.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. The World Oral Health Report 2003. Community Dentistry and Oral Epidemiology. 2003;31(Suppl 1):3–23. <https://doi.org/10.1046/j.2003.com122.x>.
2. Bartold PM, Van Dyke TE. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. Periodontology. 2000;62(1):203–217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>.
3. Castro dos Santos NC, Andere NMRB, Araujo CF, et al. Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus: Randomized clinical trial. J Periodontol. 2020;1– 10. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0613>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

4. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *Journal of Periodontology*. 2005;76(12):2187–2193. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.12.2187>.
5. Linden GJ, Linden K, Yarnell J, Evans A, Kee F, Patterson CC. All-cause mortality and periodontitis in 60-70-year-old men: A prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012;39(10):940–946. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01923.x>.
6. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016;43(4):333–344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>.
7. Dietrich T, Jimenez M, Kaye EAK, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008;117(13):1668–1674. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.711507>.
8. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(Suppl. 14):24–29. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12089>.
9. Hasturk H, Kantarci A, Ohira T, Arita M, Ebrahimi N, Chiang N, Petasis NA, Levy BD, Serhan C. N, Van Dyke TE. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. *The FASEB Journal*. 2006;20(2):401–403. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4724fje>.
10. Haffajee AD, Cugini MA, Dibart S, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 1997;24(5):324–334. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00765.x>.
11. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000;27(1):30–36. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027001030.x>.
12. Sampaio E, Rocha M, Figueiredo LC, Faveri, M, Duarte PM, Gomes Lira EA, Feres M. Clinical and microbiological effects of azithromycin in the treatment of generalized chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38(9):838–846. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01766.x>.
13. Herrera D, Sanz M, Jepsen S, Needleman I, Roldan S. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*. 2002;29(s3):136–159. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.29.s3.8.x>.
14. Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of Periodontology / the American Academy of Periodontology*. 2003;8(1): 115–181. <https://doi.org/10.1902/annals.2003.8.1.115>.
15. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*. 2012;83(10):1257–1269. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110625>.
16. Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as an Adjunctive Therapy to Full-Mouth Scaling and Root Planing in the Treatment of Aggressive Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Periodontology*. 2012;83(6):731–743. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110432>.
17. Zandbergen D, Slot DE, Cobb CM, Van der Weijden FA. The Clinical Effect of Scaling and Root Planing and the Concomitant Administration of Systemic Amoxicillin and Metronidazole: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*. 2013;84(3):332–351. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120040>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

18. Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughel, W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated aggressive periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(6):689–706. <https://doi.org/10.1111/jre.12252>.
19. Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*. 2015;50(3):294–314. <https://doi.org/10.1111/jre.12221>.
20. Feres M, Figueiredo LC, Soares GMS, Faveri M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. *Periodontology*. 2000;67(1):131–186. <https://doi.org/10.1111/prd.12075>.
21. Matarazzo F, Figueiredo LC, Cruz SEB, Faveri M, Feres M. Clinical and microbiological benefits of systemic metronidazole and amoxicillin in the treatment of smokers with chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(10):885–896. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01304.x>.
22. Cionca N, Giannopoulou C, Ugolotti G, Mombelli A. Amoxicillin and Metronidazole as an Adjunct to Full-Mouth Scaling and Root Planing of Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 2009;80(3):364–371. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080540>.
23. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EAG, Faveri, M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2010;37(4):353–365. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01538.x>.
24. Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Soares G, Teles RP, Fermiano D, Duarte PM, Faveri M. The effects of adjunctive metronidazole plus amoxicillin in the treatment of generalized aggressive periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012;39(10):955–961. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01932.x>.
25. Feres M, Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Figueiredo LC. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: A 1-year double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012;39(12):1149–1158. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12004>.
26. Goodson JM, Haffajee AD, Socransky SS, Kent R, Teles R, Hasturk H, Bogren A, Van Dyke T, Wennstrom J, Lindhe J. Control of periodontal infections: A randomized controlled trial I. the primary outcome attachment gains and pocket depth reduction at treated sites. *Journal of Clinical Periodontology*. 2012;39(6):526–536. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01870.x>.
27. Soares GMS, Mendes JAV, Silva MP, Faveri M, Teles R, Socransky SS, Wang X, Figueiredo L. C, Feres M. Metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts to non-surgical treatment of chronic periodontitis: A secondary analysis of microbiological results from a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(4):366–376. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12217>.
28. Miranda TS, Feres M, Perez-Chaparro PJ, Faveri M, Figueiredo LC, Tamashiro NS, Bastos M. F, Duarte PM. Metronidazole and amoxicillin as adjuncts to scaling and root planing for the treatment of type 2 diabetic subjects with periodontitis: 1-year outcomes of a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(9):890–899. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12282>.
29. Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T, Meyle J, Kaner D, Schlagenhaut U, Doering S, Holtfreter B, Gravemeier M, Harmsen D, Ehmke B. Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2015;42(9):832–842. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12441>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

30. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, Feres M. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017;44(8):822–832. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12721>.
31. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92–101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>.
32. El-Sharkawy H, Aboelsaad N, Eliwa M, Darweesh M, Alshahat M, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis with Daily Dietary Supplementation with Omega-3 Fatty Acids and Low-Dose Aspirin. *Journal of Periodontology*. 2010;81(11):1635–1643. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.090628>.
33. Keskiner I, Saygun I, Bal V, Serdar M, Kantarci A. Dietary supplementation with low-dose omega-3 fatty acids reduces salivary tumor necrosis factor- α levels in patients with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical study. *Journal of Periodontal Research*. 2017;52(4):695–703. doi:10.1111/jre.12434.
34. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(11):1662. doi:10.3390/nu10111662.
35. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*. 2018;9(1):345–381. doi:10.1146/annurev-food-111317-095850.
36. Naqvi AZ, Hasturk H, Mu L, Phillips RS, Davis RB, Halem S, Mukamal KJ. Docosahexaenoic Acid and Periodontitis in Adults. *Journal of Dental Research*. 2014;93(8):767–773. doi:10.1177/0022034514541125.
37. Belhomme N, Doudnikoff C, Polard E, Henriot B, Isly H, Jego P. Aspirine indications et utilisation durant la grossesse. *La Revue de Médecine Interne*. 2017;38(12):825–832. doi:10.1016/j.revmed.2017.10.419.
38. Block RC, Shearer GC, Holub A, Tu XM, Mousa S, Brenna JT, Tintle N. Aspirin and omega-3 fatty acid status interact in the prevention of cardiovascular diseases in Framingham Heart Study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2021;169:102283. doi:10.1016/j.plefa.2021.102283.
39. Thirkettle S, Decock J, Arnold H, Pennington C J, Jaworski DM, Edwards DR. Matrix Metalloproteinase 8 (Collagenase 2) Induces the Expression of Interleukins 6 and 8 in Breast Cancer Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(23):16282–16294. doi:10.1074/jbc.m113.464230.
40. De Souza AP, Line SRP. The biology of matrix metalloproteinases. *Rev. FOB*. 2002 jan./mar;10(1):1-6.
41. Figueredo CMS et al. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing protease activity in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2004;31:615-619. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63711504014>.
42. Lima Manoel Pereira de et al. Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*. Bauru. 2019;38(3):811-820.
43. Xiong J, Piemontese M, Onal M, Campbell J, Goellner JJ, Dusevich V, Bonewald L, Manolagas SC, O'Brien CA. Osteocytes, not osteoblasts or lining cells, are the main source of the RANKL required for osteoclast formation in remodeling bone. *PLoS ONE*. 2015;10(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138189>.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

ÔMEGA-3 e ASPIRINA COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO PERIODONTAL: REVISÃO DE LITERATURA
Rafael Nascimento de Brito Silva, Nidia Castro dos Santos, Magda Feres

44. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012;39:239-48. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01810.x>.
45. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res.* 2011;46:97-104. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2010.01317.x>.
46. Oliveira CMB de, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2011;61(2):260–265. <https://doi.org/10.1590/s0034-70942011000200014>.
47. Akalin FA, Toklu E, Renda N. Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *Journal of Clinical Periodontology.* 2005;32(3):238–243. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2005.00669.x>.
48. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, Pimentel MV de MB, Carlini GCG, da Silveira TFF, Castro IA. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine.* 2020 June;156:190–199. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.005>.
49. Balta MG, Papathanasiou E, Blix IJ, Van Dyke TE. Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *Journal of Dental Research.* 2021. <https://doi.org/10.1177/0022034521995157>.
50. Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, Tamimi F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study. *Journal of Clinical Periodontology.* 2021. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>.
51. Queiroz Tavares R, Nogueira de Figueiredo M, Bustillos Torrez W, Fernandes Plutarco Nogueira C, Ferrari Roberto A, Rossit Silva Kiausinis KM, Feres M, Retamal-Valdes B. Uso de probióticos sistêmicos no tratamento periodontal não cirúrgico: revisão narrativa da literatura. *RECIMA21 – Revista Científica Multidisciplinar.* [Internet]. 12º de novembro de 2020 [citado 21º de setembro de 2021];1(2):280-30. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/42>.