LUCAS MACEDO BATITUCCI AMBRÓSIO

**Avaliação clínica periodontal do uso da sinvastatina local em pacientes com
periodontite, um ensaio clínico aleatório paralelo**

São Paulo

2020

LUCAS MACEDO BATITUCCI AMBRÓSIO

**Avaliação clínica periodontal do uso da sinvastatina local em pacientes com
periodontite, um ensaio clínico aleatório paralelo**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo **Programa de Pós-Graduação Odontologia (Ciências Odontológicas)** para obter o título de **Doutor em Ciências**.

Área de Concentração: Periodontia

Orientadora: Profa. Dra. Marinella Holzhausen Caldeira

São Paulo

2020

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ambrósio, Lucas Macedo Batitucci.

Avaliação clínica periodontal do uso da sinvastatina local em pacientes com periodontite, um ensaio clínico aleatório paralelo / Lucas Macedo Batitucci Ambrósio; orientadora Marinella Holzhausen Caldeira. -- São Paulo, 2020.

71 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Periodontite. 2. Bolsa periodontal. 3. Sinvastatina. 4. Raspagem dentária 5. Imunologia. 6. Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases. I. Caldeira, Marinella Holzhausen. II. Título.

Ambrósio LMB. Avaliação clínica periodontal do uso da sinvastatina local em pacientes com periodontite, um ensaio clínico aleatório paralelo. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 12 / 11 /2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _Cláudio Mendes Pannuti_____

Instituição: Faculdade de Odontologia da USP – São Paulo _Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). _Emanuel da Silva Rovai_____

Instituição: Universidade de Taubaté __Julgamento: _Aprovado_____

Prof(a). Dr(a). _Mayra Laino Albiero_____

Instituição: Universidade de Sorocaba _Julgamento: ____Aprovado_____

**A Deus e Nossa Senhora que em toda glória nos céus não cessam de
interceder por nós.**

**Aos meus pais Nilo e Abella, meu irmão Alexandre, pelo carinho, orações,
paciência e companheirismo, sempre apoiando nessa jornada que escolhi
traçar.**

**Aos falecidos da família que por mim aqui estão olhando e torcendo, em
especial a minha tia-avó Lea Paulínia Batitucci**

Aos pacientes que aceitaram participar da presente pesquisa e acreditaram em nosso trabalho sem nem ao menos nos conhecerem. Sem o tempo e dedicação deles não haveria estudo, não haveria mais esse pequeno passo para evolução da ciência. Agradeço de coração essa maneira de demonstrarem amor ao próximo.

A minha orientadora Marinella Holzhausen Caldeira que antes de professora e pesquisadora competentes, é mulher, é mãe dedicada, forte, de ética ímpar. Orientadora e amiga que tenho muito apresso e carinho.

A todos os professores do departamento de Periodontia da Faculdade de Odontologia que sempre me trataram com muito respeito, foram sempre minhas referências no ensino da periodontia.

Aos membros da banca examinadora de defesa que puderam despendar parte do tempo para somar conhecimento ao presente estudo. Sou muito grato por lerem nossa pesquisa, trabalho de alguns anos de minha vida, que tenho o prazer de dividir com vocês. São excelentes pesquisadores e professores na área da periodontia nacional e internacional.

A minha companheira Lara Santos Casarini que impressiona pela beleza exterior, mas apaixona ao conhecer a alma companheira, atenciosa, humilde, muito dedicada ao nosso relacionamento. Mulher sempre muito verdadeira, de força e garra. Amor que transborda pelo seu olhar.

Aos meus amigos que considero irmãos/irmãs de São José dos Campos. Amizades com anos de muitas risadas, viagens, conversas e desabafos. Sei que sempre poderei contar com vocês assim como o oposto é também verdadeiro.

Aos meus amigos da pós-graduação em especial Emanuel Rovai, Emmanuel Albuquerque, Carlos Rubio, Carlos Benitez, Marília Cabral, Bruna di Profio, Bruno França, Danilo Balzarini, Marcela Moro, Letícia Gasparoni, Daniel Sendyk, Tomaz Alves, os quais pude partilhar momentos únicos.

Aos meus amigos de faculdade e república Victor Fukushima, Henrique Fukushima, Pablo Siqueira, Caio Souza, Edgardo Guerrero, os quais tenho grande carinho.

A Marília Camargo, secretária do departamento de periodontia, que sempre me ajudou no período de pós graduação. Pessoa muito querida.

Aos meus amigos e professores da Universidade de Sorocaba em especial Carlos Muzilli, Mayra Laino, Aline Pacheco, Diego Garcia, Thamires Cavazana, Régis Pimenta, Wanessa Zaroni, Maiara Moraes, Samira Ribeiro.

Aos alunos que me auxiliaram no atendimento da pesquisa Romulo Amaral, Julia Grimberg, Tomaz Alves, Danilo Balzarini, Emanuel Rovai, Letícia Gasparoni, Bruno França, Marcela Moro.

A minha aluna de iniciação científica Marília Dantas pela amizade e pela ajuda semanal no projeto. Sempre muito dedicada à pesquisa, proativa, pessoa extremamente confiável.

Aos meus chefes João Jurandir e Vanessa Rocha que sempre me apoiaram na elaboração da minha escala de trabalho possibilitando conciliar a pós-graduação. São grandes amigos, ótimos profissionais, pessoas muito humildes e prestativas.

Aos amigos de trabalho do Centro de Especialidades Odontológico, clínica Jin, clínica Taís Otsubo, Sorridents Suzano, clínica Moura Castro, clínica Patrícia Kapicius e HoffCare saúde.

"Penso noventa e nove vezes e nada descubro; deixo de pensar, mergulho em profundo silêncio - e eis que a verdade se me revela."

Albert Einstein

RESUMO

Ambrósio LMB. Avaliação clínica periodontal do uso da sinvastatina local em pacientes com periodontite, um ensaio clínico aleatório paralelo [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

O uso da sinvastatina local como adjunto ao tratamento periodontal está relacionado a um possível ganho de inserção clínica e diminuição da profundidade de sondagem. No entanto, seja pelas diferentes metodologias empregadas, seja pela escassez de controle de variáveis confundidoras, os resultados dos estudos são conflitantes em magnitude ou em eficácia de tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do uso da sinvastatina local como adjunto ao tratamento periodontal. Realizou-se um ensaio clínico aleatório no qual 52 indivíduos receberam terapia periodontal não-cirúrgica associada à terapia local com aplicação de sinvastatina (n=25) ou placebo (n=27). O desfecho primário do estudo foi a média de ganho de inserção clínica periodontal em sítios com profundidade de sondagem (PS) inicial $\geq 5\text{mm}$ após 24 meses. Todavia, o presente trabalho analisou somente os desfechos secundários coletados após 3 meses de tratamento: ganho de inserção em bolsas com PS inicial $\geq 5\text{mm}$; índice de placa (IP); PS média de boca toda; nível clínico de inserção (NCI) médio de boca toda; sangramento à sondagem (SS); redução da PS em bolsas com PS inicialmente de 4–6mm e $\geq 6\text{mm}$; ganho de inserção em bolsas com PS inicialmente de 4–6mm e $\geq 6\text{mm}$; quantidade de bolsas periodontais residuais com PS $\geq 5\text{mm}$, $\geq 6\text{mm}$ e $\geq 7\text{mm}$; efeitos colaterais objetivos e subjetivos. Os dados foram analisados com o auxílio de teste T ou Mann Whitney para análise das variáveis, com nível de significância em 5% ($p < 0.05$). O tratamento periodontal fez com que houvesse melhoras de todos os parâmetros clínicos periodontais analisados dentro dos respectivos grupos, porém quando analisadas as variáveis entre os grupos não houve diferenças. Portanto, o uso adjunto da sinvastatina local (1.2%) gel aplicada durante o tratamento periodontal de pacientes com periodontite não ofereceu benefícios adicionais em relação ao tratamento periodontal não-cirúrgico com placebo, após 3 meses de observação.

Palavras-chave: Periodontite. Bolsa periodontal. Sinvastatina. Raspagem dentária. Imunologia. Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases.

ABSTRACT

Ambrósio LMB. Periodontal clinical evaluation of local simvastatin's usage in patients with periodontitis, a randomized, parallel-group, clinical trial [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

The usage of local simvastatin as adjunctive of periodontal treatment is related to a possible clinical attachment gain and pocket depth decrease. However, due its different methodologies employed, or to the lack of controlling confounding variables, the studies' results are conflicting in magnitude or treatment efficacy. The objective of the present study was to compare the effect of local simvastatin as adjunctive to periodontal treatment. It was conducted a randomized clinical trial with 52 individuals that received non-surgical periodontal therapy associated with local application of simvastatin (n=25) or placebo (n=27). The primary study's outcome was the clinical attachment gain in sites with initial pocket depth (PD) $\geq 5\text{mm}$ during 24 months follow-up. The present thesis had just collected the secondary outcomes of periodontal data after 3 months of follow up: Clinical attachment gain (CAL) in sites with initial PD $\geq 5\text{mm}$; plaque index (PI); full-mouth clinical probing depth (PD); full-mouth clinical attachment level (CAL); bleeding on probing (BOP); PD changes in sites with initial PD 4–6mm and $\geq 6\text{mm}$; CAL changes in sites with initial PD 4–6mm and $\geq 6\text{mm}$; number of residual periodontal sites with PD $\geq 5\text{mm}$, $\geq 6\text{mm}$ and $\geq 7\text{mm}$; objective and subjective side affects. The data were analyzed with T test or Mann Whitney to assistance for variables analysis, with 5% significance level ($p < 0.05$). Periodontal treatment resulted the improvement of all parameters inside of each analyzed group, but when the variables were analyzed between the groups there were any differences. Therefore, the adjunct use of local simvastatin (1.2%) gel applied during periodontal treatment of patients with periodontitis did not offer additional benefits over non-surgical periodontal treatment with placebo, after 3 months of observation.

Keywords: Periodontitis. Periodontal pocket. Simvastatin. Dental Scaling. Immunology. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Fotos intra-bucais em intercuspidação frontal e lateral34

Figura 4.1 – Fluorograma – Triagem, alocação e acompanhamento39

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1- Variáveis demográficas. Média ($\pm$ desvio – padrão).....	40
Tabela 4.2- Variáveis clínicas periodontais de boca toda ($\pm$ desvio – padrão).....	41
Tabela 4.3- Variáveis clínicas periodontais em sítios com PS inicial 4-6mm, PS inicial ≥ 5 mm, PS inicial ≥ 6 mm e PS inicial ≥ 7 mm média ($\pm$ desvio – padrão) e redução média	42
Tabela 4.4- Número de sítios periodontais com PS inicial ≥ 5 mm, PS inicial ≥ 6 mm e PS inicial ≥ 7 mm ($\pm$ desvio – padrão) e redução média	42
Tabela 4.5- Número e porcentagem de pacientes que alcançaram ou não o desfecho clínico esperado(i.e. 4 $\leq$ sítios com PS ≥ 5 mm)	43
Tabela 4.6- Número de pacientes com efeitos adversos após o tratamento periodontal	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

15-epi-LXA4 Pró-resolvina 5-lipoxigenase derivado do 15-epi-lipoxina A4

Aa *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ALP Fosfatase alcalina

BMP-2 Proteína morfogenética do osso tipo 2

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

FOUSP Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

HIV Vírus da imunodeficiência humana

ICAM-1 Molécula de adesão intercelular do tipo 1

ICC Coeficiente de correlação interclasse

IL Interleucina

INF- γ Interferon gama

IP Índice de placa

LDL-C Lipoproteína de baixa densidade

LPS Lipopolissacarídeo

LtxA Leucotoxina tipo A

MDA Malondialdeído

μ g Micrograma

ml Mililitro

mm Milímetros

MMP Metaloproteinase da matriz

MPO Mieloperoxidase

NCI Nível Clínico de Inserção

NO Óxido nítrico

OCN Osteocalcina

PG *Porphyromonas gingivalis*

PGE2 Prostaglandina E2

PR Paraná

PS Profundidade de sondagem

RACR Raspagem e alisamento corono-radicular

ReBEC Registro Brasileiro de Ensaios clínicos

RUNX2 Fator de transcrição 2 relacionado à runt

RJ	Rio de Janeiro
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
SPIRIT	Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trial
SS	Sangramento a sondagem
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TD	<i>Treponema denticola</i>
TF	<i>Tannerella forsythia</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRAP	Fosfatase ácida resistente ao tartarato
VEGE	Crescimento endotelial vascular

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
$\geq$	Maior – igual
Φ	Diâmetro
®	Registrado
$\leq$	Menor – igual
$>$	Maior
+	Positivo
-	Negativo
=	Igual
$\pm$	Mais ou menos
Δ	Variação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2	PROPOSIÇÃO.....	29
2.1	Objetivo primário.....	29
2.2	Objetivos secundários.....	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
3.1	Desenho e delineamento experimentais.....	31
3.2	Intervenções e procedimentos clínicos.....	32
3.3	Administração da droga local.....	35
3.4	Formulação dos géis.....	35
3.5	Desfecho primário.....	35
3.6	Outros Desfechos.....	36
3.7	Calibração intra-examinador.....	36
3.8	Cálculo da amostra.....	37
3.9	Randomização e alocação.....	37
3.9.1	Cegamento.....	38
3.9.2	Análises estatísticas.....	38
4	RESULTADOS.....	39
4.1	Achados clínicos.....	40
5	DISCUSSÃO.....	45
6	CONCLUSÃO.....	51
	REFERÊNCIAS.....	53
	ANEXOS.....	65

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

A periodontite é uma doença multifatorial iniciada pela disbiose do biofilme dentário, progredindo para a inflamação crônica dos tecidos do periodonto e, finalmente, podendo levar à reabsorção do suporte ósseo alveolar.(1, 2) O resultado clínico observado é a perda óssea alveolar, progressivos aumentos na profundidade clínica de sondagem (PS), nível clínico de inserção (NCI) e sangramento à sondagem (SS).(2) Além de alterações clínicas, a doença periodontal não tratada pode estar associada à halitose, alterações sistêmicas, aumento patológico da mobilidade dentária, migração dentária, perda dentária, desequilíbrio oclusal e deficiências estéticas.(3) Tais fatores podem levar à redução da qualidade de vida do paciente, constrangimento social e importante impacto financeiro.(2, 4)

Estudos epidemiológicos demonstram que a periodontite é a sexta doença mais prevalente no mundo, sendo a América do Sul e leste da África subsaariana as regiões do planeta com 20% da prevalência de periodontite em seu estágio mais severo.(3) Estudo amplo, realizado nos Estados Unidos entre os anos de 2009 e 2012, demonstrou que 46% da população adulta apresentava periodontite.(5) No Brasil, estudo realizado por Haas et al., 2015 demonstrou que 50% dos indivíduos apresentavam periodontite.(6)

As bactérias presentes no biofilme dentário subgingival destacam-se pela virulência,(7, 8) e complexa interação entre os grupos bacterianos, meio externo e hospedeiro.(9, 10) Dentro do grupo de bactérias relacionadas ao desenvolvimento da doença periodontal, estão as definidas como principais periodonto-patógenos: *Tannerella forsythia* (Tf), *Treponema denticola* (Td), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) e *Porphyromonas gingivalis* (Pg).(8, 11, 12) Essas bactérias produzem uma série de metabólitos, tais como: proteases tipo gingipaínas; endotoxinas tipo lipopolissacarídeos (LPS) ou leucotoxina – A (LtxA).(7, 13, 14) O contato desses metabólitos com células endoteliais, células epiteliais, mastócitos, monócitos, osteoclastos, linfócitos e neutrófilos, ativa a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 (interleucina do tipo 1) , IL-6, IL-8, prostaglandina E₂ (PGE₂), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interferon gama (INF-γ) e molécula de adesão intercelular do tipo 1(ICAM-1).(15)

Observados a alta prevalência da periodontite e suas possíveis consequências locais e sistêmicas, o tratamento periodontal mostra-se importante na preservação da saúde do indivíduo.(16) Etapa técnica fundamental para o tratamento é a raspagem e alisamento corono-radicular (RACR),(17-21) a qual visa a obtenção de uma superfície radicular biocompatível, clinicamente traduzida por sítios periodontais com $PS \leq 4\text{mm}$, sem sangramento à sondagem e com preservação do nível clínico de inserção.(22, 23) Entretanto, assim como a prevalência e a severidade da periodontite variam entre os indivíduos da mesma população, o resultado clínico da RACR também pode variar de acordo com: o dente tratado, multi ou unirradicular; a profundidade de sondagem inicial, bolsas médias ou profundas; fatores sistêmicos relacionados, diabetes mal controlada e/ou uso de cigarros.(24, 25) Objetivando-se maior eficácia clínica do tratamento periodontal, há na literatura diversos estudos que fazem uso de substâncias adjuntas à RACR.(26-30) No presente estudo, o efeito clínico do uso adjunto da sinvastatina local associado à terapia periodontal não-cirúrgica foi avaliado em pacientes com periodontite crônica.

As estatinas são uma classe de substâncias com segurança clínica e ótimo custo-benefício com função de diminuir/controlar o colesterol sistêmico (LDL-C e triglicerídeos) através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A redutase, a qual catalisa a produção do colesterol.(31, 32) A relação do uso das estatinas sistemicamente administradas e o efeito protetor na evolução da periodontite foi primeiramente observada por Cunha-Cruz et al.,(33) os quais em estudo retrospectivo de 9 anos demonstraram uma diminuição de 48% na perda dentária desses pacientes em relação aos não tratados com estatinas. Também em estudo retrospectivo, Lindy et al.,(34) demonstraram que pacientes que faziam uso sistêmico de estatinas tinham menor quantidade de bolsas periodontais moderadas (4-6mm) e bolsas profundas ($\geq 6\text{mm}$). Estudos *in vivo* confirmaram uma menor perda óssea alveolar e de NCI durante evolução da periodontite no grupo teste tratado com estatina (rosuvastatina e sinvastatina), quando comparado ao grupo tratado com placebo.(35, 36) Em análise imunológica, Messori et al., demonstraram no grupo placebo,(35) não tratado com rosuvastatina, um perfil mais pró-inflamatório através de menor expressão IL-4 e IL-10, e aumento na atividade osteoclástica medida pela concentração da fosfatase ácida resistente a tartarato (células TRAP positivas). Santos et al., observaram *in vivo* maiores expressões da

metaloproteinase tipo 8 (MMP-8) e reabsorção óssea no grupo controle não tratado com estatina. Dalcico et al.,(37) em estudo *in vivo* observaram papel anti-inflamatório da sinvastatina com diminuição dos níveis de IL-1 β , TNF- α nos tecidos gengivais; menor acúmulo de neutrófilos avaliado pela concentração de mieloperoxidase (MPO); diminuição do estresse oxidativo medido pela concentração de óxido nítrico (NO) e malondialdeído (MDA). Além disso, o potencial efeito benéfico do uso da sinvastatina e lovastatina na taxa de deposição de matriz óssea foi demonstrado na calvária de ratos com o aumento da proteína morfogenética do osso tipo 2 (BMP-2), enzima fosfatase alcalina (ALP), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), osteocalcina (OCN), e supressão da expressão dos genes da MMP-1 e MMP-13 (38, 39) Ainda, Baek et al., ao avaliarem células estromais da medula óssea de humanos tratadas com sinvastatina,(40) observaram aumentos na diferenciação de células osteoblásticas, mineralização, e concentração de ALP e OCN.

Foram demonstrados importantes papéis bactericidas e bacteriostáticos da sinvastatina, concentração a partir de 1 μ g/ml,(41, 42) em consequência da natureza hidrofóbica do medicamento, inibição da síntese de isoprenoide (importante na estabilização da membrana bacteriana) e diminuição do colesterol biodisponível (importante no crescimento bacteriano e formação do biofilme).(43) Outro fator de destaque no combate bacteriano pela sinvastatina dá-se pela indução do lipídio pró-resolvina 5-lipoxigenase derivado do 15-epi-lipoxina A4 (15-epi-LXA4), o qual está relacionado com o aumento fagocitário por macrófagos.(44-47) Dentre as estatinas avaliadas no clearance bacteriano, a sinvastatina apresentou maior eficácia no combate às bactérias periodontopatogênicas: *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (Aa) (48, 49).

Estatinas locais (Rosuvastatina, Sinvastatina, Atorvastatina), aplicadas durante fase básica do tratamento periodontal em bolsas periodontais com PS (≥ 5 mm), levam a importantes benefícios clínicos traduzidos pela diminuição da PS, ganho de NCI, diminuição de SS e preenchimento de defeitos ósseos verticais.(50-61) Em recente revisão sistemática de nosso grupo ficou demonstrado eficácia clínica das estatinas locais como adjuntos ao tratamento da periodontite, havendo uma tendência de melhores resultados clínicos associados à terapia com sinvastatina ou rosuvastatina.(28) Aljudaibi; Duane,(62) em revisão sistemática que incluiu somente ensaios clínicos com pelo menos 1 mês de acompanhamento, evidenciaram uma possível superioridade clínica da sinvastatina local em relação as

outras estatinas. No entanto, em recente revisão realizada por Donos et al., 2020 tal informação de superioridade não é corroborada.(63)

Embora os estudos realizados terem demonstrado segurança, aplicabilidade clínica e baixo custo para o uso das estatinas locais como adjuvantes ao tratamento periodontal em pacientes com periodontite, há ainda limitações em relação ao delineamento dos ensaios clínicos realizados, especificamente em relação ao cegamento, alocação e cálculo amostral, o que poderia contribuir na superestimação dos resultados apresentados. (28, 61, 64) Tais limitações somadas à presença de estudos que não evidenciaram eficácia clínica do uso das estatinas locais,(65, 66) fizeram que Sanz et al., 2020(67) não recomendasse em seu guia para práticas clínicas a utilização das estatinas locais como adjuntas ao tratamento periodontal. Tal negativa, no entanto, vem acompanhada também com a recomendação da necessidade da elaboração de mais estudos controlados, realizados por outros grupos que não o de Pradeep, para melhora na consistência dos dados clínicos e assim se ter recomendações mais claras do uso das estatinas locais.

Observados com os diversos estudos laboratoriais e clínicos: (I) potencial benefício clínico para os tecidos do periodonto com a modulação da resposta imuno-inflamatória com uso das estatinas; (II) papel antibacteriano promovido pelas estatinas; (III) a segurança e aplicabilidade clínica do uso das estatinas; (IV) necessidade de mais estudos sobre o tema, realizou-se o presente ensaio clínico.

O estudo apresentado é um ensaio clínico aleatório paralelo, com pacientes diagnosticados com periodontite generalizada estágio 3 grau B, o qual avaliou o uso da sinvastatina local na melhora dos parâmetros clínicos periodontais aos 3 meses de reavaliação.

Hipotetizamos que o uso da sinvastatina local possa levar benefícios clínicos adicionais durante tratamento periodontal quando comparado à raspagem sem adjuvantes em pacientes com periodontite.

2 PROPOSIÇÃO

2.1 Objetivo primário:

O objetivo primário deste estudo foi avaliar, em pacientes com periodontite generalizada, a eficácia da aplicação local de sinvastatina em comparação com o grupo controle (placebo), em relação ao ganho clínico de inserção em bolsas periodontais (sítios com PS ≥ 5 mm) após 24 meses.

Nessa tese, foram mostrados os desfechos secundários, coletados após 3 meses.

2.2 Objetivos secundários:

Avaliar, após 3 meses, as diferenças entre os grupos estudados em relação a: (I) ganho de inserção clínica em sítios com PS inicial ≥ 5 mm; (II) Índice de placa; (III) profundidade clínica de sondagem; (IV) sangramento à sondagem; (V) redução da PS e ganho de inserção em bolsas com PS inicialmente de 4–6mm; (VI) redução da PS e ganho de inserção em bolsas com PS inicialmente ≥ 6 mm; (VII) quantidade de bolsas periodontais residuais com PS ≥ 5 mm; (VIII) quantidade de bolsas periodontais residuais com PS ≥ 6 mm; (IX) quantidade de bolsas periodontais residuais com PS ≥ 7 mm; (X) % de indivíduos que obtiveram após o tratamento ≤ 4 sítios com PS ≥ 5 mm; (XI) % de indivíduos com auto-relato de efeitos colaterais; (XII) % de indivíduos com sinais objetivos de efeitos colaterais.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo do presente ensaio clínico segue as normas SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trial).(68) Registrado em: ReBEC - Registro Brasileiro de Ensaios clínicos [internet]: Rio de Janeiro (RJ): Instituto de Informação Científica e Tecnológica em Saúde (Brazil); 2010 – RBR-74j2z5 – Avaliação clínica e imunológica dos tecidos de suporte do dente com uso da sinvastatina local um estudo clínico controlado. Acessível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/?q=RBR-74J2Z5>. Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (CEP-FOUSP) número #2.375.425 (Anexo A).

3.1 Desenho e delineamento experimentais

A presente tese apresenta os resultados clínicos após 3 meses de acompanhamento, sendo parte de um estudo clínico aleatório, paralelo, com 24 meses de acompanhamento que objetiva verificar a possível eficácia clínica do uso da sinvastatina local como adjunto ao tratamento periodontal comparada ao uso de placebo.

Os pacientes selecionados foram às dependências da clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, e tiveram que atender aos seguintes critérios de inclusão: (I) idade entre 30 anos e 70 anos; (II) pelo menos 15 dentes em boca excluindo terceiros molares; (III) diagnosticados a partir da coleta de dados clínicos, radiográficos e histórico médico/odontológico com periodontite generalizada estágio 3 grau B de acordo com Armitage et al.,(4) e consenso de 2018 (2); (IV) os pacientes deveriam ter pelo menos 2 dentes não adjacentes com perda de inserção interproximal $\geq 2\text{mm}$; (V) pelo menos 30% dos dentes com PS e NCI $\geq 4\text{mm}$ e sangramento à sondagem (69, 70); (VI) ir às consultas de retorno agendadas; (VII) serem capazes de manter bom controle de biofilme nas reavaliações (idealmente IP $\leq 30\%$). (71)

Os critérios de exclusão foram: (I) pacientes com história médica vinculada a doenças sistêmicas; (II) hipersensibilidade a qualquer tipo de estatina; (III) ter feito uso de antibiótico há pelo menos 3 meses antes do início do estudo; (IV) estar grávida e/ou lactantes; (V) usuários de álcool, fumantes e ex-fumantes (há 5 anos); (VI) pacientes com câncer e/ou em tratamento quimioterápico/radioterápico; (VII) ter feito tratamento periodontal 6 meses antes da avaliação.

Também foram excluídos das análises deste estudo os elementos dentários: (I) com envolvimento patogênicos de origem endodôntica; (II) terceiros molares; (III) implantes dentários.(55, 72)

3.2 Intervenções e procedimentos clínicos

Os pacientes selecionados foram alocados aleatoriamente em 2 grupos:

-O grupo teste: formado por pacientes que além da RACR foram submetidos ao uso do medicamento teste (sinvastatina 1.2%), aplicado subgengivalmente com auxílio de uma seringa com agulha ($\Phi 0.7\text{mm}$) sem bisel.(55)

-O grupo controle: formado por pacientes submetidos à RACR em conjunto com uso do medicamento placebo (com cor, origem farmacêutica, volume aplicado e consistência idênticos ao medicamento do grupo teste) aplicado subgengivalmente com uso de uma seringa e agulha ($\Phi 0.7\text{mm}$) sem bisel.(55)

O examinador calibrado LMBA foi responsável pelo preenchimento da anamnese, com dados médico-odontológicos (Anexo B), exame clínico periodontal com mensuração dos parâmetros PS, NCI, SS e IP (O'Leary) em 6 sítios por dente (mésio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, médio-lingual e disto-lingual) nos seguintes tempos experimentais: (I) baseline; e (II) após 3 meses do tratamento periodontal. Foi utilizada sonda periodontal milimetrada Carolina do Norte (Hu-Friedy®, Jacarepaguá, RJ, Brasil)

Em seguida, a auxiliar MDSO fez a tomada de 3 fotos intra-bucais, por paciente, nos seguintes tempos: (I) baseline; (II) após 1 mês de tratamento periodontal; (III) após 3 meses de tratamento periodontal. Com uso de afastador bucal, foram realizados os registros do paciente em máxima intercuspidação nas posições frontais e laterais (Figura 3.1).

Tais recordações fotográficas foram utilizadas para a análise objetiva de possíveis eventos adversos (Anexo C), feitas pelo investigador LMBA.

Fatores predisponentes à doença periodontal como restaurações em excesso e dentes condenados à extração eram tratados por um outro investigador (DAB).

Os cirurgiões-dentistas RAS, JGK e TASN realizavam em todos os pacientes instruções com padrão de higiene oral, com uso de escova interdental, escova do tipo macia, fita interdental e pasta fluoretada nos seguintes tempos experimentais: (I) baseline; (II) após 1 mês de tratamento periodontal; (III) após 3 meses de tratamento periodontal.

O procedimento de RACR foi realizado pelos periodontistas ESR e LMG seguindo o protocolo de “Full mouth root planing”(73) com uso de ultrassom portátil (Piezon Master PM 200 – EMS®, Nyon, Suíça), curetas manuais (Hu-Friedy, Chicago, IL, EUA) e taças de borracha com pedra pomes. A depender da necessidade de cada caso eram usadas técnicas anestésicas com utilização de cloridrato de lidocaína com epinefrina 1:100.000 (Alphacaine 100 – Nova DFL®, Rio de Janeiro, RJ, Brasil).

A aplicação subgengival da sinvastatina/placebo (0.1ml por sítio periodontal) foi realizada 1x (uma vez) logo após a raspagem e alisamento corono-radicular em bolsas periodontais com PS inicial ≥ 5 mm . Após a aplicação, o paciente era instruído a suspender a escovação, uso de fio dental, escovas interdentais, palitos por 1 semana no local tratado com os géis para evitar que se retirasse o material de maneira precoce.(53, 55)

Após 1 mês, novas fotos intra-bucais dos pacientes eram realizadas, e então os efeitos adversos subjetivos relatados pelo paciente eram apropriadamente anotados por RAS (Anexo C).(74) Nessa mesma sessão os cirurgiões-dentistas RAS, JGK e TASN faziam reforços das técnicas de higiene oral e caso necessário, profilaxia e raspagem supra-gengival com uso de ultrassom e/ou curetas.(75)

Figura 3.1 - Fotos intra-bucais em intercuspidação frontal e lateral. A. Foto intra-bucal intercuspidação vista frontal; B. Foto intra-bucal vista lateral direita; C. Foto intra-bucal vista lateral esquerda

Fonte: O autor.

3.3 Administração de sinvastatina local

Após a RACR, ESR e LMG recebiam a seringa identificada com o número do paciente contendo o medicamento sinvastatina ou placebo do investigador MGM. A medicação, já dentro da ampola da seringa, era previamente separada de acordo com a sequência randomizada das drogas conhecida unicamente pelo investigador MGM. Em seguida, ESR e LMG aplicavam cerca de 0.1ml da substância (teste ou placebo) em cada sítio periodontal com PS selecionado ($PS \geq 5$ mm). Primeiramente a agulha da seringa era colocada no fundo da bolsa e conforme aplicava-se pressão, deslocava-se o conjunto seringa e medicamento no sentido coronal até observar o extravasamento da medicação.(55)

Todos os pacientes tratados eram instruídos a não usar nenhum antisséptico (bochecho) durante todo o estudo.

3.4 Formulação dos géis

Os géis de sinvastatina (1.2%) e placebo foram preparados por Gallen Farmácia de manipulação (Maringá, PR, Brasil) seguindo a formulação utilizada nos estudos de Pradeep et al.,(58) e Tylin et al.(76)

3.5 Desfecho primário

Durante a avaliação inicial (baseline) foram identificados os sítios com PS ≥ 5 mm e então foi mensurado o NCI após 3, 6, 12 e 24 meses do tratamento periodontal. Dessa maneira, o ganho/ perda clínica de inserção foram calculados como a diferença entre o NCI após 24 meses e o NCI do baseline. O desfecho primário deste estudo foi a média do ganho de inserção clínico em sítios com profundidade de sondagem inicial ≥ 5 mm após 24 meses. Nesta tese é apresentada

a média do ganho de inserção clínica em sítios com profundidade de sondagem inicial $\geq 5\text{mm}$ após 3 meses de avaliação.

3.6 Outros desfechos

Avaliação dos seguintes parâmetros periodontais:

1. Ganho/ perda de inserção clínica em bolsas com PS inicial de $\geq 5\text{mm}$ após 3 meses.

2. Índice de placa (IP).(71)

3. Profundidade clínica de sondagem (PS) de seis sítios por dente, medida pela distância entre a margem gengival e o fundo do sulco gengival.

4. Nível clínico de inserção (NCI) de boca toda.

5. Sangramento à sondagem (SS), medido pela porcentagem dos sítios que presença (+) ou ausência (–) de sangramento durante 30 segundos após a primeira inserção da sonda na área do sulco gengival.

6. Redução da PS em bolsas com PS inicialmente de 4–6mm.

7. Ganho clínico de inserção em bolsas com PS inicialmente de 4–6mm.

8. Redução da PS em bolsas com PS inicialmente $\geq 6\text{mm}$.

9. Ganho clínico de inserção em bolsas com PS inicialmente $\geq 6\text{mm}$.

10. Quantidade de bolsas periodontais residuais com PS $\geq 5\text{mm}$.

11. Quantidade de bolsas periodontais residuais com PS $\geq 6\text{mm}$.

12. Quantidade de bolsas periodontais residuais com PS $\geq 7\text{mm}$.

13. % de indivíduos que obtiveram após o tratamento ≤ 4 sítios com PS $\geq 5\text{mm}$.(77)

14. % de indivíduos com auto-relato de efeitos colaterais (Anexo C).

15. % de indivíduos com sinais objetivos de efeitos colaterais, através das tomadas fotográficas intra-bucais (Anexo C).

3.7 Calibração intra-examinador

A calibração intra-examinador foi realizada através do exame de 5 pacientes, 2 quadrantes por paciente, repetido 2 vezes com 1 semana de diferença entre os exames clínicos. É calculado então o coeficiente de correlação interclasse (ICC) entre as medidas duplicatas. (coeficientes de correlação entre as medidas duplicatas, $r=0.95$).

3.8 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo amostral foi realizado considerando um tamanho de efeito de 1mm entre os grupos em relação ao desfecho primário (média do ganho clínico de inserção em sítios com $PS \geq 5mm$ após 24 meses).(78)

O desvio padrão de 1.4mm entre os grupos analisados em bolsas periodontais com $PS > 5mm$ foi feito a partir da revisão de Ambrósio et al., 2018. (28)

Baseado nesses cálculos, foi definido que seriam necessários 24 pacientes por grupo considerando um poder de 80% e α de 0.05. Esperando-se um dropout de 15% dos pacientes, 4 pacientes adicionais por grupo foram necessários, totalizando 28 pacientes por grupo.

3.9 Randomização e alocação

Um investigador CMP que não teve contato com os pacientes gerou uma sequência aleatória com auxílio do programa de computador (Random allocation software® versão 1.0.0). A randomização ocorreu em blocos aleatórios de tamanho de 2 e 4.

O sigilo de alocação foi implementado por meio de envelopes opacos lacrados numerados sequencialmente e endereçados ao investigador MGM que era responsável por preparar as seringas de tratamento de acordo com a sequência

aleatória entregue por CMP. Os envelopes eram abertos apenas no momento em que a aplicação era necessária para o tratamento do paciente agendado no dia.

3.9.1 Cegamento

O investigador LMBA responsável por analisar os desfechos, os cirurgiões-dentistas periodontistas responsáveis pelo tratamento periodontal (ESR e LMG), os auxiliares (DAB, MDSO, RAS, JGK, TASN, MH) e os pacientes estavam cegos para os medicamentos usados, já que os ambos os medicamentos apresentavam a mesma cor e consistência. Somente a investigadora MGM detinha o conhecimento sobre o código de identificação da seringa com o medicamento (teste/ placebo).

3.9.2 Análises estatísticas

As análises estatísticas dos resultados foram realizadas com o auxílio do programa GraphPad Prism 5.01, San Diego, California, EUA. Os dados foram expressos em média e desvio padrão para todos os experimentos quantitativos. Todas as análises foram bicaudais, realizadas com um nível de significância de $p < 0.05$. Para verificação de normalidade foi feito o teste de Kolmogorov-Smirnov. Teste T de student pareado foi utilizado para as análises intra-grupos quando os resultados quantitativos apresentavam distribuição normal. Na ausência de distribuição normal dos dados, utilizou-se teste de Wilcoxon. Para as análises intergrupos, utilizou-se teste T amostras independentes (distribuição normal) ou Mann Whitney. O qui-quadrado foi realizado para análise das variáveis qualitativas.

No caso de pacientes que não retornaram às reavaliações (dados *missing*) foi realizada imputação de dados (*last observation carried forward*). Tal análise é feita com a repetição dos resultados obtidos na última visita do paciente, assim em um exemplo, caso o paciente viesse ao tratamento mas não comparecesse a reavaliação dos 3 meses, os dados do baseline eram copiados aos dos 3 meses.

4 RESULTADOS

Foram examinados 178 pacientes entre fevereiro de 2018 até dezembro de 2019. Foram considerados elegíveis 52 pacientes, 25 pacientes no grupo teste e 27 pacientes no grupo controle. Após a inclusão foram perdidos 2 pacientes, 1 abandonou após periograma inicial e 1 excluído porque tomou antibiótico oral sistêmico por decisão própria. Ainda na contabilização dos resultados faltantes para os 3 meses de acompanhamento, 7 pacientes ainda não tiveram avaliados o tempo de 3 meses por atrasos gerados pelo fechamento da clínica odontológica da FOUSP em função da pandemia de COVID-19. Portanto, dos 52 pacientes elegíveis, obtivemos os resultados de 43 pacientes no tempo de 3 meses (Figura 4.1).

Figura 4.1 - Fluoxograma – Triagem, alocação e acompanhamento. n: número total; HIV: vírus da imunodeficiência humana; TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido; endo perio: endo-periodontal; PS: profundidade de sondagem; NCI: nível clínico de inserção; mm: milímetros

Fonte: O autor.

Não houve diferenças significativas entre os grupos em relação aos dados demográficos (gênero e idade) ($p > 0,05$, tabela 4.1).

Em relação à avaliação clínica periodontal realizada no baseline, não houve diferenças para nenhum dos parâmetros periodontais analisados entre os grupos do presente estudo.

Tabela 4.1 - Variáveis demográficas. Média ($\pm$ desvio – padrão). A diferença entre os grupos tratados para idade foi feito usando o teste t - não pareado. A diferença entre os grupos tratados para gênero foi feito usando o chi-quadrado.

Variável	Teste (n=25)	Controle (n=27)	p-valor
Gênero (%masculino)	40	49	0.55
Idade (anos)	45.8 $\pm$ 8.48	47.5 $\pm$ 9.5	0.49

Fonte: O autor.

4.1 Achados clínicos

O nível clínico de inserção em bolsas com PS inicial ≥ 5 mm está apresentado na Tabela 3. Houve ganho de inserção significativo em ambos os grupos com ganho de inserção: no grupo teste (1.05 ± 0.82 , $p=0.02$); no grupo controle (0.96 ± 0.83 , $p=0.03$). Entretanto não houve diferença entre os grupos avaliados ($p=0.68$).

Após o tratamento periodontal tanto o grupo teste e quanto o grupo controle apresentaram melhora em todos os parâmetros clínicos de boca toda avaliados: PS, NCI, SS e IP. Todavia, quando analisados os resultados entre os grupos não houve diferenças (Tabela 4.2).

Quando estratificados as PS iniciais (PS inicial 4-6mm, PS inicial ≥ 5 mm, PS inicial ≥ 6 mm e PS inicial ≥ 7 mm) houve melhora clínica intra-grupos de todos os parâmetros analisados, no entanto, entre os grupos não foram observadas diferenças (Tabela 4.3).

Quando quantificadas as bolsas periodontais dentro de diferentes estratificações (PS ≥ 5 mm, PS ≥ 6 mm e PS ≥ 7 mm) observa-se melhora após o tratamento periodontal intra-grupo, porém não houve diferença entre os grupos (Tabela 4.4).

Não houve diferenças entre o número e a porcentagem dos pacientes que atingiram o endpoint clínico, de acordo com Feres et al., 2012 entre os grupos avaliados (Tabela 4.5).(77)

Em relação aos possíveis eventos adversos objetivos, não foi observado nenhum caso de alteração de volume ou cor nos tecidos periodontais, bucais e estruturas anexas da boca como bochechas, lábios.

Tabela 4.6 apresenta os eventos adversos subjetivos após o tratamento periodontal, não sendo encontrada nenhuma diferença entre os grupos.

Tabela 4.2 - Variáveis clínicas periodontais de boca toda média ($\pm$ desvio – padrão). IP: índice de placa; PS:profundidade de sondagem; NCI: nível clínico de inserção; SS: sangramento à sondagem; n= número de pacientes avaliados; Δ : delta, diferença entre os tempos baseline e 3 meses. As diferenças significantes encontradas entre os grupos tratados em cada tempo avaliado foi feito usando o teste t-não pareado ou Mann-Whitney (Diferentes letras maiúsculas indicam significantes diferenças entre os grupos). As diferenças significantes encontradas após o tratamento periodontal foi feito usando o teste t-pareado ou Mann-Whitney (Diferentes letras minúsculas indicam significantes diferenças ao longo do tempo)

Variáveis	Tempo	Teste (sinvastatina) (n=25)	Controle (placebo) (n=27)	p-valor
IP (%)	Baseline	61.7 $\pm$ 21.2 ^a	61.6 $\pm$ 23.3 ^a	0.81
	3 meses	26.6 $\pm$ 20.2 ^b	27.1 $\pm$ 22.9 ^b	
	Δ 0-3 meses	35.1 $\pm$ 24.6	34.5 $\pm$ 27.5	
PS	Baseline	3.3 $\pm$ 0.7 ^a	3.5 $\pm$ 0.8 ^a	0.24
	3 meses	2.8 $\pm$ 0.6 ^b	2.9 $\pm$ 0.8 ^b	
	Δ 0-3 meses	0.5 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.5	
NCI	Baseline	3.2 $\pm$ 1.5 ^a	3.6 $\pm$ 1.5 ^a	0.39
	3 meses	3 $\pm$ 1.6 ^b	3.3 $\pm$ 1.5 ^b	
	Δ 0-3 meses	0.1 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.3	
SS	Baseline	56.1 $\pm$ 21.4 ^a	56 $\pm$ 18 ^a	0.98
	3 meses	36.4 $\pm$ 21.6 ^b	33 $\pm$ 19.1 ^b	
	Δ 0-3 meses	19.7 $\pm$ 19	23 $\pm$ 20.9	

Fonte: O autor.

Tabela 4.3 - Variáveis clínicas periodontais em sítios com PS inicial 4-6mm, PS inicial ≥ 5 mm, PS inicial ≥ 6 mm e PS inicial ≥ 7 mm média ($\pm$ desvio – padrão) e redução média. PS: profundidade de sondagem; NCI: nível clínico de inserção; SS: sangramento à sondagem; n= número de pacientes avaliados; Δ : delta, diferença entre os tempos baseline e 3 meses. As diferenças significantes encontradas entre os grupos tratados em cada tempo avaliado foi feito usando o teste t-não pareado ou Mann-Whitney (Diferentes letras maiúsculas indicam significantes diferenças entre os grupos). As diferenças significantes encontradas após o tratamento periodontal foi feito usando o teste t-pareado ou Mann-Whitney (Diferentes letras minúsculas indicam significantes diferenças ao longo do tempo)

Variáveis	PS do sítio periodontal	Tempo	Teste (sinvastatina) (n=25)	Controle (placebo) (n=27)	p-valor
NCI	≥ 5 mm	Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	6.1 ± 1.7^a 5 ± 2.2^b 1 ± 0.8	6.5 ± 1.5^a 5.6 ± 1.8^b 0.9 ± 0.8	0.34 0.68
PS	4 – 6mm	Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	4.4 ± 0.1^a 3.4 ± 0.6^b 1 ± 0.6	4.4 ± 0.1^a 3.4 ± 0.7^b 0.9 ± 0.7	0.41 0.97
NCI		Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	4.5 ± 1.3^a 3.7 ± 1.7^b 0.8 ± 0.7	4.6 ± 1.1^a 3.9 ± 1.5^b 0.7 ± 0.7	0.79 0.68
PS	≥ 6 mm	Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	7 ± 0.5^a 5 ± 1.5^b 1.9 ± 1.3	7 ± 0.8^a 5.3 ± 1.7^b 1.7 ± 1.4	0.41 0.6
NCI		Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	7.2 ± 2.1^a 6 ± 2.6^b 1.2 ± 1.3	7.6 ± 1.7^a 6.7 ± 2.2^b 0.9 ± 1	0.79 0.83

Fonte: O autor.

Tabela 4.4 - Número de sítios periodontais com PS inicial ≥ 5 mm, PS inicial ≥ 6 mm e PS inicial ≥ 7 mm Média ($\pm$ desvio – padrão) e redução média. PS: profundidade de sondagem; n= número de pacientes avaliados; Δ : delta, diferença entre os tempos baseline e 3 meses. As diferenças significantes encontradas entre os grupos tratados em cada tempo avaliado foi feito usando o teste t-não pareado ou Mann-Whitney (Diferentes letras maiúsculas indicam significantes diferenças entre os grupos). As diferenças significantes encontradas após o tratamento periodontal foi feito usando o teste t-pareado ou Mann-Whitney (Diferentes letras minúsculas indicam significantes diferenças ao longo do tempo)

Variáveis	Tempo	Teste (sinvastatina) (n=25)	Controle (placebo) (n=27)	p-valor
PS ≥ 5 mm	Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	27.8 ± 19.5^a 15.3 ± 14.2^b 12.4 ± 12.1	33 ± 22.5^a 17.5 ± 21.5^b 15.4 ± 14.8	0.33 0.43
PS ≥ 6 mm	Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	14.1 ± 13.4^a 7.9 ± 8.9^b 6.2 ± 8.2	19 ± 18.5^a 10.4 ± 17.1^b 8.6 ± 9.5	0.28 0.51
PS ≥ 7 mm	Baseline 3 meses Δ 0-3 meses	8.4 ± 9.1^a 4.8 ± 6.7^b 3.6 ± 5.4	11.8 ± 14.2^a 6.4 ± 12.2^b 5.4 ± 7	0.3 0.47

Fonte: O autor.

Tabela 4.5 –Número e porcentagem de pacientes que conseguiram ou não conseguiram o endpoint clínico (i.e. $4 \leq$ sítios com PS ≥ 5 mm) segundo Feres et al., 2012 (77). PS: profundidade de sondagem; n= número de pacientes avaliados. A diferença entre os grupos foi analisada usando o teste exato de Fisher.

Baixo risco	Teste (sinvastatina) (n=25)	Controle (placebo) (n=27)	<i>p-valor</i>
Sim	6 (24%)	5 (18,51%)	0.73
Não	19 (76%)	22 (81,49%)	

Fonte: O autor.

Tabela 4.6 –Número de pacientes com efeitos adversos subjetivos após o tratamento periodontal. A diferença entre os grupos foi analisada usando o teste Mann Whitney.

	Teste (sinvastatina)			Controle (placebo)			<i>p-valor</i>
Número de pacientes reportando	Leve	Moderada	Severa	Leve	Moderada	Severa	
Dor e sensibilidade nos dentes	6	3	3	3	4	1	0.34
Sensação de queimação na boca	1	-	-	-	-	-	0.99
Prurido	1	-	-	1	-	-	0.99
Alteração no paladar	-	-	1	-	-	-	0.99
Boca seca	1	1	1	1	1	-	0.53
Alteração cor de dente	4	-	1	1	1	-	0.99
Alteração cor de língua	1	-	-	-	-	-	0.99

Fonte: O autor.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo avaliamos o uso adjunto da sinvastatina local (1.2%) durante o tratamento periodontal básico, não sendo encontrado nenhum efeito clínico periodontal adicional.

Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao ganho clínico de inserção em sítios com profundidade de sondagem inicial $\geq 5\text{mm}$ diferentemente do estudo realizado por Agarwal et al., 2016 o qual encontrou em média 1mm de ganho de inserção clínica no grupo teste em relação ao grupo controle.(79) Tal diferença pode estar relacionada a algumas discrepâncias metodológicas entre ambos os estudos: I. somente alguns sítios foram tratados e avaliados no estudo de 2016, enquanto no presente todos foram tratados; II. o estudo passado usou-se do método do split-mouth enquanto o atual foi um estudo paralelo; III. Agarwal aplicou a medicação e colocou uma barreira física no sítio, enquanto a tese não teve tal aplicação; IV. há uma diferença de severidade de doença periodontal, onde a média de inserção clínica dos sítios tratados dos pacientes de Agarwal foi de 8mm, enquanto a presente tese tais sítios tiveram média de 6mm. Todavia, o que deve-se indagar é até quanto essas diferenças justificam a discrepância aqui apontada. Por exemplo, quando comparamos a outras modalidades de tratamentos adjuntos os resultados são menores. Esse é o caso dos antimicrobianos sistêmicos, os quais são indicados para pacientes com estágio 3 generalizado de periodontite,(67) demonstram um ganho de inserção médio adicional de 0.35mm em bolsas moderadas, e 0.79mm em bolsas profundas.(80) Os demais estudos da literatura que avaliaram o uso das estatinas locais como coadjuvantes da terapia periodontal, não analisaram em específico o ganho de inserção clínica de bolsas com $\text{PS} \geq 5\text{mm}$.(50, 52-60, 65, 66, 81-84)

Preferiu-se utilizar do “Full mouth scaling” no tratamento dos pacientes aqui avaliados por conta: (I) experiência dos operadores; (II) economia de tempo proporcionada com menos visitas dos pacientes até a clínica da FOU SP; (III) não correr o risco do medicamento poder causar efeito em sítios distantes que não tivessem sido tratados; (IV) tal modalidade guarda correspondência clínica aos tratamentos de desinfecção de boca toda e raspagem dividida por quadrantes.(85) A eficácia deste tratamento ficou aqui comprovada através de um ganho clínico médio

de 1mm, a qual guarda resultados compatíveis aos reportados na literatura (0.56 – 1.99mm).(86)

A presente tese demonstrou melhora de todos os parâmetros clínicos periodontais avaliados sem diferenças significativas entre os grupos, o que evidenciou algumas semelhanças para com alguns estudos, enquanto a maioria houve discordâncias.

Observou-se ao fim dos 3 meses um índice de placa em média de 27% para ambos os grupos aqui tratados, o qual está dentro do considerado ideal durante a terapia periodontal de suporte (20-40%).(87) Não obtivemos diferenças entre os grupos aqui avaliados, assim como ficou também demonstrado por diversos outros estudos.(50, 52, 54-60, 65, 66, 81-83) Contrariamente, Vemanaradhya et al.,(84) e Pradeep et al.,(53) observaram menor quantidade de biofilme no grupo teste em relação ao controle. Apesar da explicação para menor acúmulo de biofilme ter plausibilidade biológica, como foi demonstrado por estudo *in vivo*, (47) não é sabido o quanto a aplicação subgengival da estatina poderia estar influenciando o desenvolvimento do biofilme supra-gengival. Assim, uma possível explicação, para as disparidades aqui apontada, pode estar relacionada ao fato de que ambos os estudos prévios trataram e avaliaram apenas alguns sítios evidenciando o efeito Hawthorne.

A profundidade de sondagem média de boca toda e o nível clínico de inserção médio de boca toda não têm comparação com outros estudos na literatura que avaliaram as estatinas locais, já que os antecessores avaliaram em específico somente alguns dos dentes tratados com os medicamentos, sem um padrão específico.(50, 52-60, 65, 66, 81-84) Todavia, os presentes dados da tese podem ser comparados com pesquisa que tenha feito tratamento periodontal não cirúrgico com uso adjunto de placebo, desde que tenha tido mesmo critério de inclusão que o atual estudo. Este é o caso da pesquisa realizada por Borges et al.,(70) a qual ao compararmos as variações da profundidade de sondagem e do nível clínico de inserção médios da presente tese mostraram-se similares.

Não observamos diferenças entre os grupos tratados para o sangramento à sondagem médio, o que guarda discordâncias com o reportado por alguns outros estudos. (50, 55, 56, 59, 60, 84) Dentre os que mostram melhora no sangramento, a explicação dada seria em relação ao papel anti-inflamatório das estatinas, com diminuição da IL-1, IL-6 e IL-8.(88) Segundo consenso de 2018,(2) parte do critério

de elegibilidade do paciente clinicamente saudável é estar mantido com sangramento à sondagem abaixo dos 10%. No entanto, Lang (87) demonstra, em seu índice para avaliação de risco periodontal, o valor de 25% de sangramento à sondagem como divisor para o paciente neste critério. A média do SS dos pacientes tratados no presente estudo ficou em 34%. Tal resultado pode ser considerado fora do ideal segundo previamente exposto, e parte disto pode estar relacionado à dificuldade de manter em alguns pacientes próteses devidamente adaptadas que respeitassem os espaços dos tecidos supra-crestais, criando nichos para predisposição da doença com manutenção de inflamação periodontal. A limitação de não se ter uma interdisciplinaridade com clínicas de prótese dentária foi aqui evidenciado. Entretanto, quando observadas as reduções do sangramento à sondagem dentro dos grupos deste estudo, as quais ficaram em cerca de 20%, houve semelhanças às reduções obtidas por Cobb, (10-80%).(89)

O XVI Workshop Europeu de Periodontia evidenciou que avaliações de boca toda pode não ser as mais indicadas para observação dos tratamentos periodontais de menor magnitude, porque podem mascarar possíveis melhoras clínicas em bolsas moderadas e profundas.(80) Ao analisarmos intra-grupos os sítios com PS de 4-6mm houve ganho de inserção de 0.8mm e diminuição da profundidade de sondagem de 1mm, porém sem diferenças entre os grupos. A melhora observada intra-grupos são semelhantes aos obtidos por estudo anterior, onde a terapia periodontal não cirúrgica levou a um ganho clínico de inserção de 0.55mm e diminuição da profundidade de sondagem de 1.29mm.(89) Não pudemos avaliar os presentes resultados com os estudos prévios das estatinas locais por não terem categorizado estes sítios com profundidade de sondagem moderada.

Em relação à profundidade de sondagem $\geq 6\text{mm}$, nós obtivemos diminuição média na profundidade de sondagem de 2mm e ganho clínico de inserção de 1mm dentro dos grupos tratados, no entanto sem diferença entre os grupos. Esta não superioridade no grupo teste da sinvastatina em relação ao placebo mostra evidente desconformidade com o reportado pela maioria dos estudos prévios com estatinas. Em revisão sistemática recente,(28) o grupo da estatina apresentou um efeito médio de 2,40mm adicionais na diminuição da profundidade de sondagem e para ganho de inserção em relação ao grupo placebo. Tais diferenças podem ter sido insufladas de forma artificial pelo menor número de sítios avaliados nos estudos prévios, (em geral 1 sítio por paciente), falta de cálculo amostral e cálculo de poder de amostra, sigilo

de alocação.(28) Ao compararmos com estudos que fizeram uso de antibiótico sistêmico (amoxiciclina, metronidazol, azitromicina, claritromicina, moxifloxacina, tetraciclina), antimicrobianos locais (clorexidina, doxiciclina), subdoses de antimicrobianos sistêmicos (doxiciclina) e lasers (PDT e não PDT), os resultados expostos pelos estudos prévios de estatinas locais, como adjunto ao tratamento periodontal, mostram ainda superioridade significativa.(90) Surve et al.,(65) e Rath et al.,(66) foram os ensaios que guardam correspondência com a presente tese em relação a não diferenças entre os grupos avaliados para bolsas profundas, apesar de que tais estudos prévios tiveram novamente análise de apenas alguns sítios periodontais, com diferentes maneiras de aplicação da droga e veículos no composto aplicado.

Outro fator inédito da tese atual é a avaliação da quantidade dos sítios periodontais estratificados para as diferentes profundidades de sondagem. Estudos realizados por Matuliene et al.,(91) e Lang et al.,(87) demonstram a importância de avaliar a quantidade de sítios com $PS \geq 5mm$ após terapia básica. Indivíduos com até 4 sítios com profundidade de sondagem $\geq 5mm$, são considerados como de baixo risco de progressão da doença periodontal, enquanto indivíduos com mais de 8 sítios são considerados como de alto risco. Estudos atuais têm como endpoint, para avaliar eficácia de tratamento, as diferenças observadas na quantidade de indivíduos entre os grupos avaliados.(70) Na presente tese, não ficou demonstrado diferenças entre os grupos avaliados. Obtivemos para cada um dos grupos aqui tratados uma reduzida porcentagem de pacientes considerados de baixo risco de progressão (20% dos pacientes), semelhante ao grupo controle do estudo feito por Borges et al., 2017 (cerca de 14%).(70)

Ao avaliarmos as melhoras intra-grupos para a quantidade de sítios com $PS \geq 5mm$, o presente estudo demonstrou diminuição de 14% após a terapia básica, estando próxima aos 17% observados por Borges et al.(70)

Em relação aos efeitos adversos pós terapia periodontal, não observamos diferenças entre os grupos tratados. Em específico, o efeito adverso subjetivo mais frequentemente relatado foi aumento da sensibilidade dentária, e este fenômeno é conhecido na literatura devido à perda cementária e dentinária durante a raspagem e alisamento radicular. (92, 93) Em relação aos efeitos adversos objetivos, não foi observado em nenhum paciente algum processo inflamatório caracterizado no anexo C por “irritação dos tecidos do periodonto de proteção”, ou mudanças de cor de

língua e/ou dentes. Assim, a nulidade de efeitos colaterais da terapia com sinvastatina local guarda correspondência com os estudos prévios feitos por Pradeep et al.(51, 53, 55)

A revisão sistemática recente de nosso grupo mostrou importantes vieses de pesquisa nos trabalhos incluídos.(28) Aljudaibe; Duane, também ressaltam essas limitações entre os estudos de estatinas locais.(62) Este fato dificulta a comparação dos resultados do presente estudo com estudos prévios envolvendo estatinas locais no tratamento periodontal adjunto. Em recente guia para prática clínica feita por Sanz et al.,(67) a qual sugere a não adoção das estatinas locais no tratamento adjunto da periodontite, teve como base os achados da revisão feita por Donos et al., que demonstrou importante heterogeneidade dos resultados clínicos periodontais com uso destes medicamentos.(63) Tal discrepância nos achados dos estudos selecionados na revisão de Donos são decorrentes da falta de padronização de análise dos sítios tratados, variação das populações analisadas que têm fatores confundidores como o fumo, tudo isso somado a alguns estudos com poder estatístico baixo, risco de viés moderado a alto, o que acaba dificultando as inferências externas para os achados.

O modo de aplicação da sinvastatina também apresenta variabilidade na literatura. Alguns estudos utilizaram a obliteração do sítio tratado com uso de algum cimento cirúrgico por até 7 dias.(65, 84) Segundo estudo de Pradeep et al., o uso da sinvastatina com uso do veículo metilcelulose, o mesmo utilizado no atual estudo, têm garantida presença da substância ativa no fluido gengival até o trigésimo dia mesmo sem a presença de barreira física.(58) Tal fato é explicado pela polimerização do veículo, a qual diminuindo a viscosidade, aumenta seu volume. Há então o bloqueio da luz da bolsa periodontal com manutenção da medicação, sem a necessidade de uso de barreira física adicional. No entanto, como apontado por Surve et al.,(65) não há estudos com uso desse veículo que mostram as propriedades reológicas, o que poderia afetar o modo e a velocidade de liberação da medicação no meio subgengival.

Ao explorarmos melhor essa liberação da sinvastatina no meio subgengival, ainda não é claro a concentração da estatina minimamente necessária para se ter efeitos clínicos periodontais benéficos nos ensaios clínicos, e até quanto essa concentração não se tornaria prejudicial. Ao utilizar o veículo de metilcelulose o pico de concentração (11.43µg/ml) é dado após 2 horas da aplicação subgengival e cai

pela metade após as 6 horas, até chegar numa concentração baixa de 0.22µg/ml no trigésimo dia. (58) Hyunjin et al.,(94) em estudo *invitro* demonstrou que células tronco de gengiva, em cultura esferoide, aumentam a produção de VEGF a partir do dia 3 com a concentração da sinvastatina a 1µM e 10µM. No entanto, ambas concentrações (1µM e 10µM) a partir do dia 5 diminuem a viabilidade celular. Soma-se ainda, que numa concentração de 10µM dessa droga há aumento da apoptose celular a partir do 3 dia, com diminuição significativa da expressão de colágeno do tipo 1 e RUNX2 a partir do dia 7. A partir desses dados, podemos indagar até quanto os ensaios clínicos estão utilizando géis que realmente mostrem controle real e potencialmente benéfico da estatina na cicatrização e potencial regeneração dos tecidos do periodonto. Sugerimos, portanto, mais estudos detalhados sobre a escolha e manipulação dos géis das estatinas com seus respectivos veículos.

Ressaltamos ainda as limitações do presente estudo que estão relacionadas:

I. a dificuldade de integrar o tratamento periodontal e restaurador protético, o qual pode ter prejudicado a eliminação de fatores predisponentes; II. ao relativo pouco tempo de acompanhamento dos pacientes tratados, os quais poderiam ainda ter apresentado maior consistência na melhora de alguns parâmetros clínicos como foi observado por Kumari et al.,(59) e recomendado por Donos et al.:(100) III. a perda de pacientes durante o follow up creditados pelo início da pandemia do COVID-19.

6 CONCLUSÃO

O uso adjunto da sinvastatina local (1.2%) em forma de gel aplicada no tratamento periodontal de pacientes com periodontite não ofereceu benefícios adicionais em relação ao tratamento periodontal não-cirúrgico, após 3 meses de observação.

REFERÊNCIAS

1. Dezerega A, Maggiolo S, Garrido M, Dutzan N. The TH17 vs. TREG Imbalance in the Pathogenesis of Periodontitis: New Approach for Dichotomy TH1 vs. TH2. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*. 2016 Aug;1(2):70-72. doi: 10.1016/S0718-5391(08)70012-0
2. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S173-s82. doi: 10.1002/JPER.17-0721.
3. Papapanou PN, Susin C. Periodontitis Epidemiology: Is Periodontitis Under-Recognized, Over-Diagnosed, or Both? *Periodontology 2000*. 2017 Oct;75(1):45-51. doi: 10.1111/prd.12200.
4. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999 Dec;4(1):1-6. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1.
5. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015 May;86(5):611-22. doi: 10.1902/jop.2015.140520.
6. Haas AN, Gaio EJ, Wagner MC, Rios FS, Costa RS, Rosing CK, et al. A Population-Based Cohort Study of Oral Health in South Brazil: The Porto Alegre Study. *Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology*. Apr-Jun 2015;18(2):515-9. doi: 10.1590/1980-5497201500020018.
7. Harvey JD. Periodontal Microbiology. *Dental clinics of North America*. 2017 Apr;61(2):253-269. doi: 10.1016/j.cden.2016.11.005.
8. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
9. Mombelli A. Microbial Colonization of the Periodontal Pocket and Its Significance for Periodontal Therapy. *Periodontology 2000*. 2018 Feb;76(1):85-96. doi: 10.1111/prd.12147.

10. Loe H, Anerud A, Boysen H, Smith M. The natural history of periodontal disease in man. The rate of periodontal destruction before 40 years of age. *J Periodontol*. 1978 Dec;49(12):607-20. doi: 10.1902/jop.1978.49.12.607.
11. Feres M, Figueiredo LC, Silva GM, Faveri M. Systemic Antibiotics in the Treatment of Periodontitis. *Periodontology* 2000. 2015 Feb;67(1):131-86. doi: 10.1111/prd.12075.
12. Eley BM, Cox SW. Proteolytic and hydrolytic enzymes from putative periodontal pathogens: characterization, molecular genetics, effects on host defenses and tissues and detection in gingival crevice fluid. *Periodontol* 2000. 2003;31:105-24. doi: 10.1034/j.1600-0757.2003.03107.x.
13. Tsai CC, Ho YP, Chou YS, Ho KY, Wu YM, Lin YC. *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *Actinomycetemcomitans* Leukotoxin and Human Periodontitis - A Historic Review With Emphasis on JP2. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2018 Apr;34(4):186-93. doi: 10.1016/j.kjms.2018.01.014.
14. Sochalska M, Potempa J. Manipulation of Neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017 May 23;7:197. doi: 10.3389/fcimb.2017.00197.
15. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions--consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:44-8. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01682.x.
16. Slots J. Periodontitis: Facts, Fallacies and the Future. *Periodontology* 2000. 2017 Oct;75(1):7-23. doi: 10.1111/prd.12221.
17. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1984 Jan;11(1):63-76. doi: 10.1111/j.1600-051x.1984.tb01309.x.
18. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1981 Feb;8(1):57-72. doi: 10.1111/j.1600-051x.1981.tb02024.x
19. Lang NP. Group B. Reactor report. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities. *J Int Acad Periodontol*. 2015 Jan;17(1 Suppl):31-3.

20. Jepsen S, Deschner J, Braun A, Schwarz F, Eberhard J. Calculus removal and the prevention of its formation. *Periodontol* 2000. 2011 Feb;55(1):167-88. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00382.x.

21. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol*. May-Jun 1965;36:177-87. doi: 10.1902/jop.1965.36.3.177.

22. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol*. 1990 Nov;17(10):714-21. doi: 10.1111/j.1600-051x.1990.tb01059.x.

23. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. 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. *J Periodontol*. 2018 Jun;89 Suppl 1:S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719.

24. Paolantonio M, Centobeni R, Scogna G, Di Murro C. The anatomical characteristics of the root furcations in the molar teeth. *Minerva Stomatol*. 1992 Mar;41(3):105-20.

25. Loos B, Nylund K, Claffey N, Egelberg J. Clinical effects of root debridement in molar and non-molar teeth. A 2-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 1989 Sep;16(8):498-504. doi: 10.1111/j.1600-051x.1989.tb02326.x.

26. Feres M, Faveri M, Figueiredo LC, Teles R, Flemmig T, Williams R, et al. Group B. Initiator paper. Non-surgical periodontal therapy: mechanical debridement, antimicrobial agents and other modalities. *J Int Acad Periodontol*. 2015 Jan;17(1 Suppl):21-30.

27. Ikram S, Hassan N, Raffat MA, Mirza S, Akram Z. Systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials using probiotics in chronic periodontitis. *J Investig Clin Dent*. 2018 Aug;9(3):e12338. doi: 10.1111/jicd.12338.

28. Ambrosio LMB, Rovai ES, Sendyk DI, Holzhausen M, Pannuti CM. Does the adjunctive use of statins provide additional benefits to nonsurgical periodontal treatment? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2018 Feb;53(1):12-21. doi: 10.1111/jre.12480.

29. Moro MG, Silveira Souto ML, Franco GCN, Holzhausen M, Pannuti CM. Efficacy of local phytotherapy in the nonsurgical treatment of periodontal disease: A systematic review. *J Periodontal Res*. 2018 Jun;53(3):288-97. doi: 10.1111/jre.12525.
30. Cobb CM. Lasers and the treatment of periodontitis: the essence and the noise. *Periodontol 2000*. 2017 Oct;75(1):205-95. doi: 10.1111/prd.12137.
31. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., Garcia FA, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2016 Nov 15;316(19):1997-2007. doi: 10.1001/jama.2016.15450.
32. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):2008-24. doi: 10.1001/jama.2015.15629.
33. Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel PP. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol*. 2006 Jun;77(6):1061-6. doi: 10.1902/jop.2006.050280.
34. Lindy O, Suomalainen K, Makela M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008 May 15;8:16. doi: 10.1186/1472-6831-8-16.
35. Messoria MR, Apolinario Vieira GH, Vanderlei JM, Mariguela VC, Fernandes PG, Palioto DB, et al. Rosuvastatin promotes benefits on induced periodontitis in hypertensive rats. *J Periodontal Res*. 2017 Aug;52(4):734-44. doi: 10.1111/jre.12442.
36. Santos BF, Souza EQ, Brigagao MR, Lima DC, Fernandes LA. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *J Appl Oral Sci*. Mar-Apr 2017;25(2):168-76. doi: 10.1590/1678-77572016-0149.
37. Dalcico R, Menezes AMA, Deocleciano OB, Oriá RB, Vale ML, Ribeiro RA, et al. Protective Mechanisms of Simvastatin in Experimental Periodontal Disease. *Journal of periodontology*. 2013 Aug;84(8):1145-57. doi: 10.1902/jop.2012.120114.

38. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999 Dec 3;286(5446):1946-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1946.
39. Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem*. 2004 Jun 1;92(3):458-71. doi: 10.1002/jcb.20074.
40. Baek KH, Lee WY, Oh KW, Tae HJ, Lee JM, Lee EJ, et al. The effect of simvastatin on the proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Korean Med Sci*. 2005 Jun;20(3):438-44. doi: 10.3346/jkms.2005.20.3.438.
41. Whitaker EJ, Alshammari A. Bacteriostatic Effect of Simvastatin on Selected Oral Streptococci in Vitro. *Contemporary clinical dentistry*. Jan-Mar 2017;8(1):59-63. doi: 10.4103/ccd.ccd_848_16.
42. Emani S, Gunjiganur GV, Mehta DS. Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. *Contemp Clin Dent*. 2014 Jul;5(3):377-82. doi: 10.4103/0976-237X.137959.
43. Petit C, Batool F, Bugueno IM, Schwinte P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review. *Mediators Inflamm*. 2019 Feb 27;2019:6367402. doi: 10.1155/2019/6367402.
44. Russel CD, Schwarze J. The Role of Pro-Resolution Lipid Mediators in Infectious Disease. *Immunology*. 2014 Feb;141(2):166-73. doi: 10.1111/imm.12206.
45. Campos-Estrada C, Liempi A, Gonzalez-Herrera F, M Lapier M, Kemmerling U, Pesce B, et al. Simvastatin and Benznidazole-Mediated Prevention of *Trypanosoma cruzi*-Induced Endothelial Activation: Role of 15-epi-lipoxin A4 in the Action of Simvastatin. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015 May 15;9(5):e0003770. doi: 10.1371/journal.pntd.0003770.
46. Chiang N, Fredman G, Backhed F, Sungwhan FO, Vickery T, Schmidt BA, et al. Infection Regulates Pro-Resolving Mediators That Lower Antibiotic Requirements. *Nature*. 2012 Apr 25;484(7395):524-8. doi: 10.1038/nature11042.

47. Chaudhry MZ, Wang JH, Blankson S, Redmond HP. Statin (cerivastatin) protects mice against sepsis-related death via reduced proinflammatory cytokines and enhanced bacterial clearance. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008 Apr;9(2):183-94. doi: 10.1089/sur.2006.077.

48. Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, Al-Azzam S, Alnasser Z. Antibacterial Activity of Statins: A Comparative Study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *An of clin microbiol and antimicrobial*. 2012 May 7;11:13.

49. Ting M, Whitaker EJ, Albandar JM. Systematic Review of the in Vitro Effects of Statins on Oral and Perioral Microorganisms. *European journal of oral sciences*. 2016 Feb;124(1):4-10. doi: 10.1111/eos.12239.

50. Rao NS, Pradeep AR, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J*. 2013 Jun;58(2):156-62. doi: 10.1111/adj.12042.

51. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. Platelet-Rich Fibrin With 1.2% Rosuvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016 Dec;87(12):1468-1473.

52. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B, Chatterjee A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2017 Aug;8(3). doi: 10.1111/jicd.12215.

53. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. 1.2% Rosuvastatin Versus 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016 Jul;87(7):756-62. doi: 10.1902/jop.2016.150706.

54. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2015 Jun;86(6):738-45. doi: 10.1902/jop.2015.140631.

55. Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P, Kumari M. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2013 Jan;84(1):24-31. doi: 10.1902/jop.2012.110721.

56. Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Martande SS, Naik SB. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2013 Jul;84(7):871-9. doi: 10.1902/jop.2012.120393.
57. Pradeep AR, Priyanka N, Kalra N, Naik SB, Singh SP, Martande S. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg simvastatin in the treatment of individuals with Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2012 Dec;83(12):1472-9. doi: 10.1902/jop.2012.110716.
58. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2010 Feb;81(2):214-22. doi: 10.1902/jop.2009.090429.
59. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR. Subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2017 May;8(2). doi: 10.1111/jicd.12213.
60. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR, Naik SB. Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2% Atorvastatin in the Treatment of Chronic Periodontitis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016 Nov;87(11):1278-85. doi: 10.1902/jop.2016.130227.
61. Meza-Mauricio J, Soto-Penaloza D, Penarrocha-Oltra D, Montiel-Company JM, Peruzzo DC. Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2018 Sep;22(7):2413-30. doi: 10.1007/s00784-018-2507-x.
62. Aljudaibi S, Duane B. Do Adjunctive Statins Improve Periodontal Treatment Outcomes in Patients With Chronic Periodontitis? *Evidence-based dentistry*. 2019 Mar;20(1):18-9. doi: 10.1038/s41432-019-0009-6
63. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. 2020 Jul;47 Suppl 22:199-238. doi: 10.1111/jcpe.13232.64.
64. Sinjab K, Zimmo N, Lin GH, Chung MP, Shaikh L, Wang HL. The Effect of Locally-Delivered Statins on Treating Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Periodontol*. 2017 Apr;88(4):357-67. doi: 10.1902/jop.2016.160384.

65. Surve SM, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of subgingivally delivered atorvastatin and simvastatin as an adjunct to scaling and root planing. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*. 2017;30(4):263-9. DOI 10.1515/dmpt-2015-0024
66. Rath A, Mahendra J, Thomas L, Sandhu M, Namasi A, T R. A clinical, radiological and IL-6 evaluation of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of chronic periodontitis. 2012;4(1):70-81.
67. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *Journal of clinical periodontology*. 2020 Jul;47 Suppl 22:4-60. doi: 10.1111/jcpe.13290
68. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Annals of internal medicine*. 2013 Feb 5;158(3):200-7. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.
69. Silva MP, Feres M, Sirotto TA, Soares GM, Mendes JA, Faveri M, et al. Clinical and microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011 Sep;38(9):828-37. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01763.x.
70. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2017 Aug;44(8):822-32. doi: 10.1111/jcpe.12721.
71. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE. The plaque control record. *J Periodontol*. 1972 Jan;43(1):38. doi: 10.1902/jop.1972.43.1.38.
72. Armitage GC, Cullinan MP. Comparison of the clinical features of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010 Jun;53:12-27. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00353.x.
73. Quirynen M, Mongardini C, Soete M, Pauwels M, Coucke W, van Eldere J, et al. The Role of Chlorhexidine in the One-Stage Full-Mouth Disinfection Treatment of Patients With Advanced Adult Periodontitis. Long-term Clinical and Microbiological Observations. *Journal of clinical periodontology*. 2000 Aug;27(8):578-89. doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027008578.x.

74. Gurgan CA, Zaim E, Bakirsoy I, Soykan E. Short-term side effects of 0.2% alcohol-free chlorhexidine mouthrinse used as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a double-blind clinical study. *J Periodontol*. 2006 Mar;77(3):370-84. doi: 10.1902/jop.2006.050141.

75. Tsalikis L, Sakellari D, Dagalis P, Boura P, Konstantinidis A. Effects of doxycycline on clinical, microbiological and immunological parameters in well-controlled diabetes type-2 patients with periodontal disease: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014 Oct;41(10):972-80. doi: 10.1111/jcpe.12287.

76. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, et al. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol*. 2002 Oct;73(10):1141-8. doi: 10.1902/jop.2002.73.10.1141.

77. Feres M, Soares GM, Mendes JA, Silva MP, Faveri M, Teles R, et al. Metronidazole Alone or With Amoxicillin as Adjuncts to Non-Surgical Treatment of Chronic Periodontitis: A 1-year Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical periodontology*. 2012 Dec;39(12):1149-58. doi: 10.1111/jcpe.12004.78.

78. Matesanz-Perez P, Garcia-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martinez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2013;40(3):227-41. doi: 10.1111/jcpe.12026

79. Agarwal S, Chaubey KK, Chaubey A, Agarwal V, Madan E, Agarwal MC. Clinical Efficacy of Subgingivally Delivered Simvastatin Gel in Chronic Periodontitis Patients. *Journal of Indian Society of Periodontology*. Jul-Aug 2016;20(4):409-416. doi: 10.4103/0972-124X.194270.

80. Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive Effect of Systemic Antimicrobials in Periodontitis Therapy. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical periodontology*. 2020 Jul;47 Suppl 22:257-281. doi: 10.1111/jcpe.13264.

81. Garg S, Pradeep AR. 1.2% Rosuvastatin and 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017 Mar;88(3):259-265. doi: 10.1902/jop.2016.160399.

82. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK. Comparative Evaluation of Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *Journal of den research, dental clinics, dental prospects*. 2017;11(1):18-25. doi: 10.15171/joddd.2017.004.
83. Priyanka N, Abhilash A, Saquib S, Malgaonkar N, et al. Clinical Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2 Mg Simvastatin in the Treatment of Patients With Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *The Int journal of periodontic & restorat dentistry*. Mar/Apr 2017;37(2):e135-e141. doi: 10.11607/prd.2936.
84. Vemanaradhya GG, Emani S, Mehta DS, Bhandari S. Effect of 1.2% of Simvastatin Gel as a Local Drug Delivery System on Gingival Crevicular Fluid interleukin-6 & interleukin-8 Levels in Non Surgical Treatment of Chronic Periodontitis Patients. *Arch of oral biology*. 2017 Oct;82:55-61. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.05.022.
85. Fang H, Han M, Li QL, Cao CY, Xia R, Zhang ZH. Comparison of Full-Mouth Disinfection and Quadrant-Wise Scaling in the Treatment of Adult Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of periodontal research*. 2016 Aug;51(4):417-30. doi: 10.1111/jre.12326.
86. Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth Treatment Modalities (Within 24 Hours) for Chronic Periodontitis in Adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015 Apr 17;(4):CD004622. doi: 10.1002/14651858.CD004622.pub3
87. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal Risk Assessment (PRA) for Patients in Supportive Periodontal Therapy (SPT). *Oral health & prev dentistry*. 2003;1(1):7-16.
88. K Sakoda, M Yamamoto, Y Negishi, J K Liao, K Node, Y Izumi. Simvastatin Decreases IL-6 and IL-8 Production in Epithelial Cells. *Journal of dental research*. 2006;85(6). DOI: 10.1177/154405910608500608
89. Cobb CM. Clinical Significance of Non-Surgical Periodontal Therapy: An Evidence-Based Perspective of Scaling and Root Planing. *Journal of clinical periodontol*. 2002 May;29 Suppl 2:6-16.

90. Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Nonsurgical Treatment of Chronic Periodontitis by Means of Scaling and Root Planing With or Without Adjuncts. *Journal of the Am Dent Assoc* (1939). 2015 Jul;146(7):508-24.e5.doi: 10.1016/j.adaj.2015.01.028.

91. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Bragger U, et al. Influence of Residual Pockets on Progression of Periodontitis and Tooth Loss: Results After 11 Years of Maintenance. *Journal of clinical periodontol*. 2008 Aug;35(8):685-95. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x.

92. Muller S, Huber H, Goebel G, Wimmer G, Kapferer-Seebacher I. Pain Perception During Debridement of Hypersensitive Teeth Elicited by Two Ultrasonic Scalers. *Clinical oral investigations*. 2017 Jun;21(5):1559-1564. doi: 10.1007/s00784-016-1971-4

93. Fischer C, Wennberg A, Fischer RG, Attstrom R. Clinical Evaluation of Pulp and Dentine Sensitivity After Supragingival and Subgingival Scaling. *Endodontics & dental traumatology*. 1991 Dec;7(6):259-65. doi: 10.1111/j.1600-9657.1991.tb00214.x.

94. Hyunjin L, Hyuna L, Chae-Bin N. Effects of Simvastatin on the Viability and Secretion of Vascular Endothelial Growth Factor of Cell Spheroids Cultured in Growth Media. *Implant Dentistry*. 2018 Aug ;27 (4):480-487. doi: 10.1097/ID.0000000000000774

ANEXO A Parecer do Comitê de Ética da FOU SP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS IMUNOLÓGICOS E CLÍNICOS PERIODONTAIS DO USO DA SINVASTATINA LOCAL EM PACIENTES COM PERIODONTITE CRÔNICA. UM ENSAIO CLÍNICO ALEATÓRIO, PARALELO E DUPLO CEGO.

Pesquisador: Marinella Holzhausen Caldeira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 79354417.4.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.375.425

Apresentação do Projeto:

A periodontite crônica (PC) é resultado da quebra da homeostasia dos tecidos do periodonto de suporte, causada pela ativação do sistema imune do hospedeiro quando exposto ao desafio microbiano. É considerada uma doença crônica de alta prevalência, acometendo cerca de 46% da população adulta, dentre os quais 8,9% apresentam a forma mais severa da doença. Como etapa técnica fundamental para o tratamento há a raspagem e alisamento corono-radicular (RACR), entretanto o resultado clínico da RACR é amplo, com diferentes respostas a depender dos tipos de dentes tratados em um mesmo paciente. As bactérias responsáveis pelo desafio microbiano aos tecidos periodontais são capazes de iniciar e perpetuar a resposta imuno-inflamatória do tipo inata (TH1) e adaptativa do hospedeiro (TH2). Essas bactérias são gram negativas e capazes de liberar no meio subgengival uma série de metabólitos como leucotoxinas, proteases e endotoxinas. Tais substâncias em contato com células endoteliais, células epiteliais, mastócitos, monócitos, osteoclastos, linfócitos e neutrófilos, podem ativar a produção de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, interleucina do tipo 1 (IL-1), IL-6, IL-8, prostaglandina E2 (PGE2), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ) e molécula de adesão intercelular do tipo 1 (ICAM-1). Em oposição à cascata pró-inflamatória, exercendo função pró-reparadora aos tecidos do periodonto, há as chamadas citocinas anti-inflamatórias que têm como exemplos a IL-4, IL-10 e citocina pleiotrópica (TGF β). Essas citocinas tem como função estimular

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** ceplo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.375.425

a proliferação de fibroblastos e diferenciação de osteoblastos, tendo como respectivas consequências a síntese de colágeno e deposição de matriz óssea inorgânica. Estudo clínico realizado em 2014, demonstrou que o tratamento periodontal não cirúrgico é capaz de diminuir significativamente a expressão em células no fluido gengival de MMP-2, IL-6, IL-8, TNF-, INF-. O tratamento da periodontite crônica têm como fator principal o controle dos seus agentes determinantes, o biofilme dental. Tendo em vista a obtenção de melhores resultados clínicos após a terapia básica periodontal, em uma série de estudos que fazem uso de substâncias adjuvantes à RACR, esta o uso das estatinas, sendo este o enfoque do presente estudo, uso local das estatinas. O objetivo primário será avaliar os efeitos clínicos e imunológicos do uso adjunto da sinvastatina local (1,2%) no tratamento periodontal não cirúrgico em pacientes com periodontite crônica e sistemicamente saudáveis nos tempos baseline, 3, 6, 12 e 24 meses. Serão avaliados 56 portadores de periodontite crônica generalizada, com idade entre 30 e 70 anos, com pelo menos 15 dentes em boca, excluindo terceiros molares e serão realizadas a coleta dos achados clínicos periodontais, onde os pacientes deverão ter pelo menos 30% dos sítios periodontais com PCS e NCI 4mm e sangramento à sondagem; radiográficos - com evidência de perda óssea em torno dos dentes viáveis e verificação do histórico médico e odontológico. Serão excluídos pacientes com história médica vinculada a doenças sistêmicas; os que apresentarem hipersensibilidade a qualquer tipo de estatina; os que tiverem feito uso de qualquer tipo de antibiótico há pelo menos 3 meses antes do início do estudo; mulheres grávidas e/ou lactantes; usuários de álcool, fumantes e ex-fumantes (há 5 anos); pacientes com câncer e/ou que passem por tratamento quimioterápico/radioterápico; pacientes diagnosticados com periodontite agressiva. Também serão excluídos das análises propostas no estudo os elementos dentários que tenham envolvimento patogênicos endodônticos, terceiros molares e implantes dentários.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo será avaliar através de um ensaio clínico aleatório duplo cego os efeitos clínicos e imunológicos do uso adjuvante da sinvastatina local (1,2%). Os possíveis efeitos benéficos clínicos adicionais, no tratamento periodontal não cirúrgico, quando comparado à raspagem sem adjuvantes, em pacientes com periodontite crônica e sistemicamente saudáveis nos tempos baseline, 3, 6, 12 e 24 meses.

Avaliando-se em paralelo, a possível influência do uso da sinvastatina local na modulação da inflamação através da análise das citocinas pró e anti-inflamatórias em células do fluido gengival e

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: ceplo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.375.425

saliva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Durante os procedimentos básicos do tratamento periodontal rotineiro, leves desconfortos poderão ser sentidos. O risco é mínimo e inerente a todo o tratamento periodontal convencional. Como benefício todos os pacientes realizarão tratamento periodontal, além das restaurações em resina composta e as exodontias que forem indicadas.

Um melhor entendimento sobre o uso da sinvastatina durante o tratamento periodontal poderá refletir-se no futuro em benefícios a toda a comunidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem delineada e relevante, que a depender dos resultados poderá indicar mais uma forma de tratamento para os portadores de doença periodontal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados: Informações básicas, Projeto detalhado, Folha de rosto, TCLE

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Há necessidade de reler o TCLE para corrigir alguns erros de digitação e de concordância.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	18/10/2017		Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO

Continuação do Parecer: 2.375.425

Básicas do Projeto	ETO_985671.pdf	09:41:30		Aceito
Outros	Termo_de_copia_fotografica_Anexo_D.docx	18/10/2017 09:40:17	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLElucas.docx	18/10/2017 09:39:47	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	11/10/2017 10:58:54	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Lucas_final.docx	06/10/2017 17:40:09	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.xlsx	18/09/2017 22:50:53	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	18/09/2017 22:45:11	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
Outros	Questionario_de_efeitos_adversos_anexo_C.docx	18/09/2017 22:41:58	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito
Outros	Anamnese_anexo_B.docx	18/09/2017 22:41:11	Lucas Macedo Batistucci Ambrósio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Novembro de 2017

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazovic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: ceplo@usp.br

ANEXO B Dados médico-odontológicos

Anamnese – Anexo B**Paciente:****Idade:****Identificação:****Data:**

1. Têm alguma alergia? A alguma estatina?

9. Está grávida?

2. Já teve hemorragia?

10. É lactante?

3. Alguma doença cardíaca?

12. Você fuma? Já fumou a quanto tempo atrás?

4. Faz uso de marcapasso?

13. Têm diabetes?

5. Têm desmaios ou tonturas com frequência?

14. Faz uso de antibiótico? Quanto tempo usou na última vez?

6. Está fazendo algum tratamento médico?

15. Já passou por tratamento periodontal? Há quanto tempo?

6. Já recebeu anestesia de dentista? Detalhe

16. Quando foi sua última ida ao dentista?

7. Medicamentos em uso

17. Faz uso de algum enxaguatório bucal?

8. Passou por Radioterapia ou quimioterapia?

ANEXO C Efeitos Adversos Subjetivos e Objetivos

Paciente:
Identificação:
Data:

1. Subjetivo

Categoria	Nenhuma	Leve	Moderada	Severa
Dor/sensibilidade dos dentes				
Sensação de queimação na boca				
Prurido				
Alteração do paladar				
Secura da boca				
Alteração de cor do dente				
Alteração de cor da língua				

2. Objetivo

Categoria	Nenhuma	Alteração de cor	Descamação	Presença de afta
Severidade da irritação do tecido periodontal de proteção				

Categoria	Nenhuma	Leve	Moderada	Severa
Descoloração dos dentes				
Descoloração da língua				