

**Talitha Giovanna da Silva Neres**

**Efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o controle metabólico e biomarcadores em diabéticos tipo 2 – revisão sistemática com meta-análise**

Brasília  
2017



**Talitha Giovanna da Silva Neres**

**Efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o controle metabólico e biomarcadores em diabéticos tipo 2 – revisão sistemática com meta-análise**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cristine Miron Stefani

Brasília  
2017



Aos meus pais e meu marido que, com muito carinho, me apoiaram nesta etapa da minha vida.



## AGRADECIMENTOS

À Deus, Criador de todas as coisas, pela graça e bênçãos a mim concedidas.

À minha família, meu alicerce e exemplo, pela confiança, carinho e apoio.

Ao meu marido e companheiro, Davi Macedo Neres, pela paciência e dedicação.

Aos meus professores por todo conhecimento compartilhado.

À professora Liliana Vicente Melo de Lucas Rezende pela paciência, pelo rico conhecimento transmitido e pela oportunidade de participar do projeto "Trauma dental: prevenção e tratamento", em que acrescentou na minha experiência clínica e científica.

À professora Maria do Carmo Machado Guimarães, pela atenção e por me despertar o interesse clínico e científico pelos pacientes diabéticos.

Às professoras Cristine Miron Stefani e Valéria Martins de Araújo Carneiro pela oportunidade, confiança e orientação em pesquisa científica. À Mylene Monteiro Martins pela colaboração prestada neste trabalho.

Às minhas companheiras de clínica, Francisca Iresdânea Alves Macêdo, Nayara Fonteles Ponte e Raquel Pereira Vítório, pela amizade e paciência.

Aos meus colegas de graduação por ter dividido comigo este processo formação, repleto de conhecimento e respeito.

Aos meus pacientes pela confiança, pela contribuição na minha formação profissional e pelos quais dedicarei minha futura profissão.



## EPIGRAFE

“São os passos que fazem os caminhos”

*Mário Quintana*



## RESUMO

Neres, TGS; Monteiro, MM; Carneiro, VMA; Stefani, CM. Efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o controle metabólico e biomarcadores em diabéticos tipo 2 – revisão sistemática com meta-análise. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

**Introdução:** Este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) sobre níveis séricos de biomarcadores periodontais inflamatórios e controle metabólico em pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite crônica, por meio de revisão sistemática da literatura com meta-análise.

**Metodologia:** As orientações do PRISMA foram seguidas, e o protocolo registrado no PROSPERO (CRD42016051549). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados em que diabéticos tipo 2 com periodontite crônica foram tratados com raspagem e alisamento radicular, comparados com outros que não receberam TPNC, nos quais níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) e biomarcadores inflamatórios periodontais foram avaliados. Os descritores MeSH foram usados para elaborar a estratégia de busca. As bases de dados pesquisadas foram Cochrane Library, LILACS, PUBMED, SCOPUS, Web of Science, e para literatura cinzenta PROQUEST, Google Scholar e Open Grey. Foi utilizado o *software* gerenciador de referências ENDNOTE® X7.01. Na fase I, avaliaram-se títulos e resumos dos artigos e na fase II leitura na íntegra, excluindo artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Os dados principais dos estudos incluídos foram extraídos e tabela-síntese construída. O risco de viés foi avaliado e meta-análise realizada.

**Resultados:** Foram encontrados 633 estudos, dos quais 6 foram incluídos. Destes, quatro apresentaram baixo risco de viés, um alto risco de viés e um risco de viés moderado. Foi realizada

meta-análise do efeito da TPNC sobre a diferença inicial-final da HbA1c, dividindo os estudos em subgrupos (três e seis meses de acompanhamento). Não houve diferença estatística para o nível da HbA1c entre grupos tratado e controle após três ou seis meses de acompanhamento. Quatro estudos apresentaram redução significativa dos níveis séricos de pelo menos um biomarcador no grupo tratado após a TPNC, comparado ao controle. Destes, dois acompanharam os pacientes por três meses e dois por seis meses. Dois estudos, sendo um com três meses e outro com seis meses de acompanhamento, tiveram redução simultânea da HbA1c e da proteína C reativa (hsCRP) para o grupo tratado, enquanto um estudo com seis meses de acompanhamento encontrou redução da HbA1c sem redução concomitante da hsCRP.

**Conclusão:** Concluiu-se que a TPNC em pacientes diabéticos com periodontite crônica não influenciou o controle metabólico e nem reduziu de forma consistente biomarcadores inflamatórios.

## ABSTRACT

Neres, TGS; Monteiro, MM; Carneiro, VMA; Stefani, CM. Effect of non-surgical periodontal therapy on metabolic control and biomarkers in type 2 diabetics - systematic review with meta-analysis. 2017. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

**Background/aim:** The aim of this study was to evaluate the effect of non-surgical periodontal therapy (NSPT) on serum levels of inflammatory periodontal biomarkers and metabolic control in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis, through a systematic review of the literature with meta-analysis.

**Methodology:** The PRISMA guidelines were followed, and the protocol was registered in PROSPERO (CRD42016051549). Randomized clinical trials, in which type 2 diabetics with chronic periodontitis were treated with scaling and root planing were included, compared to those who did not receive NSPT, in that serum levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and periodontal inflammatory biomarkers were evaluated. The MeSH descriptors were used to elaborate the search strategy. The databases searched were Cochrane Library, LILACS, PUBMED, SCOPUS, Web of Science, and for gray literature PROQUEST, Google Scholar, and Open Gray. The ENDNOTE® X7.01 reference manager software was used. Titles and abstracts of the articles were evaluated in phase 1 and read in full in phase 2, excluding articles that did not comply with the inclusion criteria. The main data of included studies were extracted and table-synthesis made. The risk of bias was assessed and meta-analysis was performed.

**Results:** 633 studies were found, of which 6 were included. Four of them had a low risk of bias, one of them had a high risk of bias

and another one had a moderate risk of bias. A meta-analysis of the effect of NSPT on the initial-final difference of HbA1c was performed, dividing the studies into subgroups (three and six months follow-up). There was no statistical difference in the HbA1c level between treated and control groups after three or six months of follow-up. Four studies showed a significant reduction of the serum levels of at least one biomarker in the group treated after the NSPT, compared to the control group. From these studies, two of them followed the patients for three months and two of them for six months. Two studies observed a simultaneous reduction of HbA1c and C-reactive protein (hsCRP) for the treated group, at three months and at six months follow-up, while a six-month follow-up study found a reduction of HbA1c without concomitant reduction of hsCRP.

**Conclusion:** the NSPT in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis did not influence the metabolic control nor the inflammatory biomarkers.

## SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO.....	17
FOLHA DE TÍTULO .....	19
RESUMO .....	21
ABSTRACT .....	23
INTRODUÇÃO.....	25
METODOLOGIA .....	28
RESULTADOS .....	31
<i>Seleção dos estudos</i> .....	31
<i>Características dos estudos</i> .....	32
<i>Risco de viés dos estudos incluídos</i> .....	42
<i>Resultados individuais dos estudos</i> .....	42
<i>Síntese dos resultados</i> .....	45
<i>Qualidade da evidência gerada</i> .....	48
DISCUSSÃO.....	48
CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS .....	53
APÊNDICES .....	58
<i>Apêndice 1. Bases de dados e estratégias de busca</i> .....	58
<i>Apêndice 2. Artigos excluídos e motivos para exclusão</i> ...	71
<i>Apêndice 3. Quadro com os resultados do Sistema GRADE para avaliação da qualidade da evidência gerada</i> .....	78
ANEXOS.....	80
<i>Normas da Revista</i> .....	80



**ARTIGO CIENTÍFICO**

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico: Neres, TGS; Monteiro, MM; Carneiro, VMA; Stefani, CM. . Efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o controle metabólico e biomarcadores em diabéticos tipo 2 – revisão sistemática com meta-análise. Apresentado sob as normas de publicação da Revista da Sociedade Brasileira de Periodontologia



## FOLHA DE TÍTULO

Efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o controle metabólico e biomarcadores em diabéticos tipo 2 – revisão sistemática com meta-análise.

Effect of non-surgical periodontal therapy on metabolic control and biomarkers in type 2 diabetics - systematic review with meta-analysis.

Talitha Giovanna da Silva Neres<sup>1</sup>

Mylene Martins Monteiro<sup>2</sup>

Valéria Martins de Araújo Carneiro<sup>3</sup>

Cristine Miron Stefani<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

<sup>2</sup> Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

<sup>3</sup> Professora Adjunta de Periodontia da Universidade de Brasília.

<sup>4</sup> Professora Adjunta de Periodontia da Universidade de Brasília

Correspondência: Profa. Dra. Cristine Miron Stefani

Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

E-mail: cmstefani@gmail.com



## RESUMO

Efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre o controle metabólico e biomarcadores em diabéticos tipo 2 – revisão sistemática com meta-análise

**Introdução:** Este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) sobre níveis séricos de biomarcadores periodontais inflamatórios e controle metabólico em pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite crônica, por meio de revisão sistemática da literatura com meta-análise.

**Metodologia:** As orientações do PRISMA foram seguidas, e o protocolo registrado no PROSPERO (CRD42016051549). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados em que diabéticos tipo 2 com periodontite crônica foram tratados com raspagem e alisamento radicular, comparados com outros que não receberam TPNC, nos quais níveis séricos de hemoglobina glicada (HbA1c) e biomarcadores inflamatórios periodontais foram avaliados. Os descritores MeSH foram usados para elaborar a estratégia de busca. As bases de dados pesquisadas foram Cochrane Library, LILACS, PUBMED, SCOPUS, Web of Science, e para literatura cinzenta PROQUEST, Google Scholar e *Open Grey*. Foi utilizado o *software* gerenciador de referências ENDNOTE® X7.01. Na fase I, avaliaram-se títulos e resumos dos artigos e na fase II leitura na íntegra, excluindo artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Os dados principais dos estudos incluídos foram extraídos e tabela-síntese construída. O risco de viés foi avaliado e meta-análise realizada.

**Resultados:** Foram encontrados 633 estudos, dos quais 6 foram incluídos. Destes, quatro apresentaram baixo risco de viés, um alto risco de viés e um risco de viés moderado. Foi realizada meta-análise do efeito da TPNC sobre a diferença inicial-final da HbA1c, dividindo os estudos em subgrupos (três e seis meses de

acompanhamento). Não houve diferença estatística para o nível da HbA1c entre grupos tratado e controle após três ou seis meses de acompanhamento. Quatro estudos apresentaram redução significativa dos níveis séricos de pelo menos um biomarcador no grupo tratado após a TPNC, comparado ao controle. Destes, dois acompanharam os pacientes por três meses e dois por seis meses. Dois estudos, sendo um com três meses e outro com seis meses de acompanhamento, tiveram redução simultânea da HbA1c e da proteína C reativa (hsCRP) para o grupo tratado, enquanto um estudo com seis meses de acompanhamento encontrou redução da HbA1c sem redução concomitante da hsCRP.

**Conclusão:** Concluiu-se que a TPNC em pacientes diabéticos com periodontite crônica não influenciou o controle metabólico e nem reduziu de forma consistente biomarcadores inflamatórios.

#### Palavras-chave

diabetes mellitus tipo 2, periodontite crônica, terapia periodontal não cirúrgica, biomarcadores

## ABSTRACT

Effect of non-surgical periodontal therapy on metabolic control and biomarkers in type 2 diabetics - systematic review with meta-analysis

**Background/aim:** The aim of this study was to evaluate the effect of non-surgical periodontal therapy (NSPT) on serum levels of inflammatory periodontal biomarkers and metabolic control in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis, through a systematic review of the literature with meta-analysis.

**Methodology:** The PRISMA guidelines were followed, and the protocol was registered in PROSPERO (CRD42016051549). Randomized clinical trials, in which type 2 diabetics with chronic periodontitis were treated with scaling and root planing were included, compared to those who did not receive NSPT, in that serum levels of glycated hemoglobin (HbA1c) and periodontal inflammatory biomarkers were evaluated. The MeSH descriptors were used to elaborate the search strategy. The databases searched were Cochrane Library, LILACS, PUBMED, SCOPUS, Web of Science, and for gray literature PROQUEST, Google Scholar, and Open Gray. The ENDNOTE® X7.01 reference manager software was used. Titles and abstracts of the articles were evaluated in phase 1 and read in full in phase 2, excluding articles that did not comply with the inclusion criteria. The main data of included studies were extracted and table-synthesis made. The risk of bias was assessed and meta-analysis was performed.

**Results:** 633 studies were found, of which 6 were included. Four of them had a low risk of bias, one of them had a high risk of bias and another one had a moderate risk of bias. A meta-analysis of the effect of NSPT on the initial-final difference of HbA1c was performed, dividing the studies into subgroups (three and six

months follow-up). There was no statistical difference in the HbA1c level between treated and control groups after three or six months of follow-up. Four studies showed a significant reduction of the serum levels of at least one biomarker in the group treated after the NSPT, compared to the control group. From these studies, two of them followed the patients for three months and two of them for six months. Two studies observed a simultaneous reduction of HbA1c and C-reactive protein (hsCRP) for the treated group, at three months and at six months follow-up, while a six-month follow-up study found a reduction of HbA1c without concomitant reduction of hsCRP.

**Conclusion:** the NSPT in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis did not influence the metabolic control nor the inflammatory biomarkers.

#### Keywords

diabetes type 2, chronic periodontitis, non-surgical periodontal therapy, biomarkers

## INTRODUÇÃO

A periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microrganismos ou grupos de microrganismos específicos, resultando na destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com consequente formação de bolsa periodontal e recessão gengival ou ambos (AAP, 1999).

O principal fator para o início e perpetuação da periodontite crônica é o acúmulo de biofilme subgengival compatível com o grau de destruição tecidual. Portanto, mecanismos de defesa do hospedeiro, hábitos, fatores sistêmicos e sociais exercem papel fundamental na patogenia e susceptibilidade à doença (Lindhe *et al.*, 2010).

Presença de patógenos periodontais, excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MMP e PGE2, além de baixos níveis de citocinas inibitórias do processo inflamatório (IL-10 e TGF- $\beta$ ) e inibidores teciduais das MMP (TIMP) são fatores relacionados à progressão da periodontite crônica (Ford *et al.*, 2010).

Diabetes *mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica caracterizada pelo defeito na secreção, na ação da insulina, ou em ambas, que resulta em hiperglicemia crônica. Pode ser classificado em: tipo 1 associado à destruição de células  $\beta$  do pâncreas; tipo 2 adquirido pela resistência a ação de insulina ou ineficaz produção de insulina (ADA, 2010).

Estima-se que há cerca de 382 milhões de pessoas com DM no mundo. Em 2013, estimou-se que 11.933.580 pessoas na faixa etária de 20 a 79 anos apresentavam diabetes no Brasil (Brasil, 2015).

O DM2 é o tipo mais prevalente, com 90-95% do total de casos. Características hereditárias, dieta, estilo de vida, idade e obesidade podem contribuir para o início e desenvolvimento de DM2. A hiperglicemia crônica pode causar complicações micro e macrovasculares como coronariopatias, nefropatias, retinopatias e neuropatias (ADA, 2010). O controle metabólico e glicêmico é fator imprescindível na patogênese e progressões de complicações do diabetes (King, 2008).

Estudos demonstram correlação positiva entre periodontite e diabetes. Diabéticos não compensados são mais susceptíveis a desenvolver doença periodontal grave, que por sua vez pode interferir no controle glicêmico (Tsai *et al.*, 2002).

Algumas características do diabetes estão relacionadas aos mecanismos de destruição periodontal, como: estado de hiperglicemia que favorece o desenvolvimento de patógenos periodontais; aumento dos níveis de mediadores como citocinas pró-inflamatórias e secreção de enzimas destruidoras de colágeno; produtos finais de glicação avançadas que alteram indiretamente a união da matriz extracelular e as atividades celulares, amplificando as reações inflamatórias e diminuindo a viabilidade celular, que leva à deficiência no processo de reparo e a potencial alteração vascular nos tecidos periodontais (Chang e Lim, 2012).

Por outro lado, os mecanismos pelos quais a periodontite favorece a disfunção metabólica ainda não são totalmente conhecidos. Acredita-se que, em resposta às endotoxinas (LPS) produzidas pelos micro-organismos periodontais, ocorra o aumento de citocinas pró-inflamatórias que podem alterar o metabolismo lipídico e a resistência à insulina, levando, conseqüentemente, à hiperlipidemia e hiperglicemia (Chang e Lim, 2012).

Uma revisão sistemática com meta-análise recente (Artese *et al.*, 2015) observou que a terapia periodontal não cirúrgica foi eficiente na redução da hsCRP e TNF- $\alpha$  em pacientes diabéticos tipo 2. Contudo, foram incluídos estudos que utilizaram antibioticoterapia sistêmica ou local associada à terapia periodontal não cirúrgica (TPNC), ou acesso cirúrgico para raspagem, o que pode confundir o efeito da instrumentação periodontal. Também não houve tentativa de correlacionar marcadores inflamatórios com a HbA1c.

Assim, este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da TPNC sobre o controle metabólico e níveis séricos de biomarcadores periodontais inflamatórios em pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite crônica, por meio de revisão sistemática da literatura com meta-análise. A pergunta focada elaborada foi “a terapia periodontal não cirúrgica é capaz de reduzir os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios da periodontite, e conseqüentemente contribuir para o controle metabólico de pacientes diabéticos tipo 2 portadores de periodontite crônica?”

## **METODOLOGIA**

As orientações do PRISMA foram seguidas para realização de revisões sistemáticas e meta-análise de estudos randomizados, conforme descrito em: <http://www.prisma-statement.org/statement.htm.7>. O protocolo de revisão sistemática foi registrado no PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/)), sob o número CRD42016051549.

Uma pesquisa ampla foi realizada no dia 9 de junho de 2016 nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe), PUBMED (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SCOPUS, Web of Science e na literatura cinzenta através do PROQUEST, Google Scholar e Open Grey. Os descritores do Medical Subject Headings (MeSH) foram empregados para desenvolver a estratégia de pesquisa, disponível na íntegra no Apêndice 1. Foi utilizado o software gerenciador de referências ENDNOTE® X7.01 (Bld 7212, Thomson Reuters) para organização da revisão.

A estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho, Tipo de Estudo) foi utilizada para definir os critérios de inclusão e exclusão, de forma a encontrar os trabalhos mais relevantes sobre o tema. Foram considerados: P (Diabéticos tipo 2 portadores de periodontite crônica), I (Terapia periodontal não cirúrgica), C (Pacientes não tratados ou submetidos a raspagem supragengival), O (hemoglobina glicada / biomarcadores inflamatórios), S (ensaio clínico randomizado).

Assim, foram incluídos ensaios clínicos, randomizados, em que pacientes com diabetes tipo 2 portadores de periodontite crônica foram tratados com raspagem e alisamento radicular com instrumentos manuais e/ou ultrassom (terapia periodontal não cirúrgica), e comparados com pacientes com as mesmas condições clínicas, que permaneceram sem tratamento ou receberam apenas raspagem supragengival durante o período do estudo. Os desfechos primários considerados foram hemoglobina glicada e níveis séricos de biomarcadores inflamatórios periodontais.

Foram excluídos: 1- revisões de literatura, editoriais, cartas, conferências, resumos, livros e opiniões; 2- estudos *in vitro* e em modelos animais; 3- estudos qualitativos; 4- estudos observacionais (transversais, caso-controle e coortes), ensaios clínicos não randomizados ou sem delineamento paralelo; 5- estudos considerando diabetes tipo 1 ou qualquer condição periodontal que não a periodontite crônica; 6- estudos sem um ou ambos desfechos primários considerados (hemoglobina glicada e/ou marcadores inflamatórios); 7- estudos que incluíram pacientes com comorbidades graves na amostra; 8- estudos em que condições sistêmicas importantes, como hipertensão arterial, obesidade e tabagismo, não foram balanceadas entre os grupos ou não foram tratadas estatisticamente; 9- estudos que incluíram antibioticoterapia local ou sistêmica ou tratamentos alternativos da periodontite; 10- estudos escritos em alfabeto não latino; 11- quando não foi possível obter o artigo completo para leitura após tentativa de contato com a editora, periódico ou autores.

Dois revisores independentes (TGSN e MMM) atuaram nas principais etapas em cada revisão. Após a busca nas bases de dados, foram removidas as referências duplicadas por meio do *software* ENDNOTE 7.0, seguida de remoção manual. A seleção de artigos foi realizada em duas fases. Na fase I, os dois revisores avaliaram títulos e resumos de todos os artigos, de acordo com os critérios de elegibilidade. Da mesma forma foram avaliados os estudos provenientes da literatura cinzenta. Na fase II, os dois revisores realizaram leitura na íntegra, excluindo os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão adotados. Na ocorrência de discordância entre revisores, não havendo consenso, um terceiro revisor (CMS) foi consultado, em busca de uma decisão final. Buscas manuais de listas de referências de artigos relevantes e de teses e dissertações também foram realizadas.

Uma vez definidos os estudos incluídos, os dados principais (autor, país, ano de publicação, definições, amostra, tratamento, resultados e conclusões) foram extraídos e tabelarizados e síntese construída.

O risco de viés dos artigos incluídos nas revisões foi avaliado por meio do Instrumento de Avaliação de Risco de viés da Cochrane para Ensaio Clínico Randomizado (Higgins *et al.*, 2011).

Foi realizada meta-análise, com cálculo de diferença de médias para cada desfecho (Hb1Ac, hsCRP e TNF- $\alpha$ , com nível de significância 95%). A homogeneidade dos dados foi testada para definição do tipo de efeito (fixo ou randômico) adotado. Foi

utilizado o *software* Review Manager versão 5.3.5 (Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark).

## **RESULTADOS**

### **SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

Na busca eletrônica realizada nas bases de dados (fase 1) foram encontrados 633 estudos. Foi utilizada a remoção automática do *software* de gerenciamento de referências para artigos duplicados, seguida pela remoção manual, resultando em 332 artigos. Na fase I, dois revisores independentes (TGSN e MMM) leram os títulos e resumos dos artigos, selecionando 44 estudos para leitura na íntegra na fase II. Foram encontrados 69 estudos na literatura cinzenta, entretanto, após remoção de duplicados e análise de títulos e resumos, nenhum foi selecionado para a fase II. Após a leitura na íntegra dos 44 estudos, restaram 7 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Dentre os 7 artigos, dois derivavam da mesma pesquisa, sendo uma tese de doutorado (Artese, 2014) e a publicação desta em periódico (Artese *et al.*, 2015). Havendo omissão de dados originais da tese no artigo publicado, optou-se pela inclusão da tese na revisão. Assim, 6 artigos foram incluídos na análise qualitativa e quantitativa.

O diagrama de fluxo do processo de identificação e inclusão dos estudos é apresentado na Figura 1, e a lista dos artigos excluídos na fase 2 com as razões para exclusão podem ser encontrados no apêndice 3.

## CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

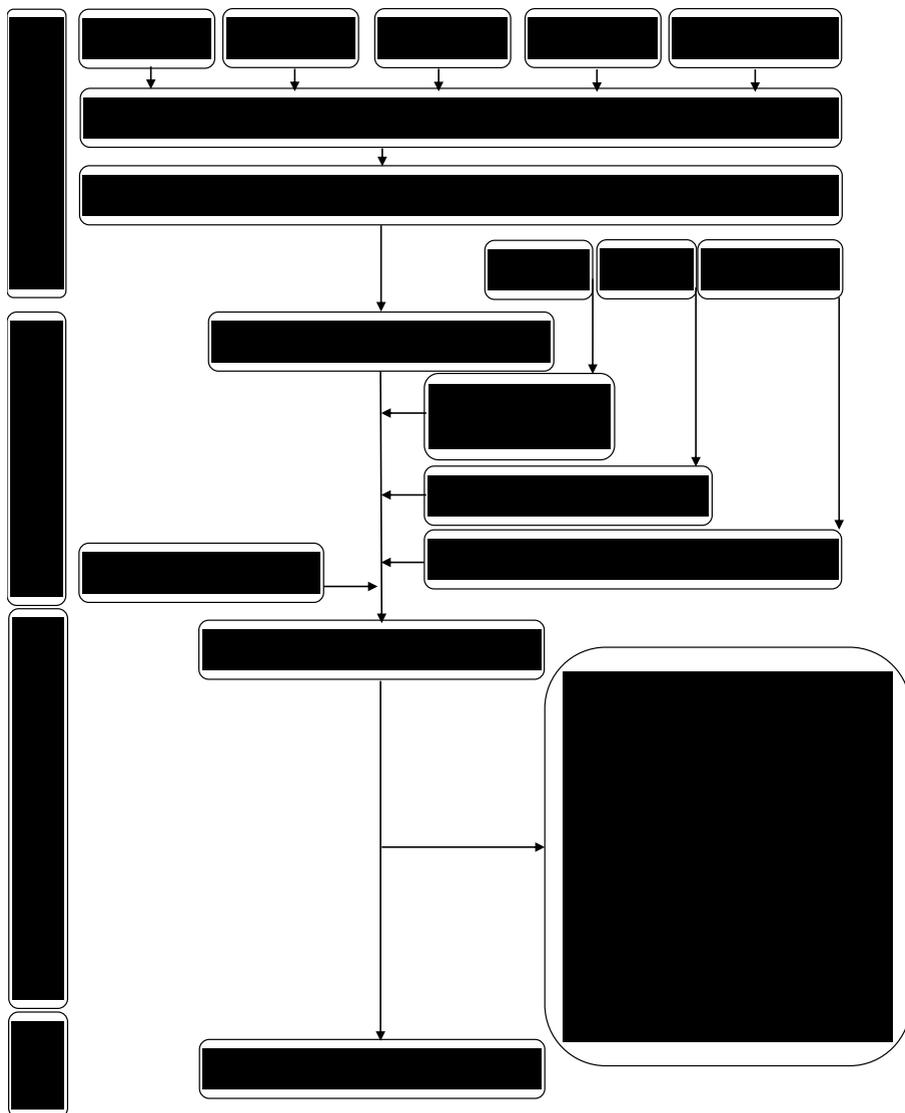
A síntese dos estudos incluídos pode ser encontrada na Tabela 1.

Quatro estudos tiveram duração de seis meses (Artese, 2014; Chen *et al.*, 2012; Geisinger *et al.*, 2016; Koromantzios *et al.*, 2012) e dois estudos duraram três meses (Kapellas *et al.*, 2016; Raman *et al.*, 2014).

Três estudos realizaram a TPNC em uma única sessão (Raman *et al.*, 2014; Kapellas *et al.*, 2016; Geisinger *et al.*, 2016). Três optaram pelo tratamento periodontal em duas sessões (Artese, 2014, Chen *et al.*, 2012, e Koromantzios *et al.*, 2012).

Raman *et al.* (2014) prescreveram bochecho de digluconato de clorexidina 0.12% três vezes ao dia durante 15 dias após a TPNC. Chen *et al.* (2012) incluíram dois grupos tratados, sendo que um deles recebeu uma segunda intervenção após três meses do tratamento inicial. Geisinger *et al.* (2016) realizaram terapia periodontal de suporte no grupo tratado após três meses. Koromantzios *et al.* (2012) realizaram terapia periodontal de suporte quando necessário a cada visita.

Chen *et al.* (2012) e Geisinger *et al.* (2016) não ofereceram qualquer tratamento, inclusive instrução de higiene oral, ao grupo controle durante o estudo. Artese (2014) e Koromantzios *et al.* (2012) fizeram raspagem supra-gengival no grupo controle, enquanto Kapellas *et al.* (2016) e Raman *et al.* (2014) limitaram-se a fornecer instrução de higiene bucal ao grupo controle. Artese (2014) realizou orientação de higiene oral e controle do

**Figura 1 – Fluxograma da estratégia de busca e critérios de inclusão<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Adaptado do PRISMA.

**Tabela 1 – Síntese das características descritivas dos artigos incluídos (n=6).**

<b>Autor, ano, país</b>	<b>Idade em anos Média ± DP e/ou Variação</b>	<b>Definição das doenças (DP e DM)</b>	<b>Grupos (n*) e tratamentos</b>	<b>Marcadores Inflamatórios</b>	<b>Desfecho para comparação entre grupos (valor de P)**</b>	<b>Principais conclusões</b>
Artese, 2014, Brasil	GT: 58,51±9,42 GC:56,1±10,32	DP: Sítios de PS ≥ 30%, NIC > 4 mm, SS ≥ 15 dentes presentes.  DM: HbA1c > 8%	GT (n = 18) TPNC de 120 minutos em 2 sessões.  GC (n = 18) 60 minutos de raspagem supragengival.  Ambos os grupos receberam IHO e controle do biofilme supragengival até o fim do estudo	IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, MCP-1, MIP-1β, G-CSF e TNF-α.	Após 6 meses  HbA1c (%) GT:-0,87±0,16 GC: 0,62±0,05 P>0,05  IL-1β, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, MIP-1β, e TNF-α. P>0,05  IL-6, IL-12, MCP-1, G-CSF P<0,05	TPNC teve efeitos positivos na redução dos níveis séricos de IL-6, IL-12, MCP-1, GCS-F e nos sinais clínicos da inflamação periodontal em pacientes com DM2 em acompanhamento por 6 meses.

Legenda: Grupo tratado (GT); Grupo Controle (GC); Doença Periodontal (DP); Diabetes Mellitus (DM); Fluido Gengival Crevicular (GCF); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento a sondagem (SS); Terapia Periodontal Não Cirúrgica (TPNC); Interleucina (IL); Prostaglandina (PG); Proteína C-reatina (hsCRP); d-8-iso prostaglandina F2a (d-8-iso) Fator de Necrose Tumoral (TNF); Proteína quimiotática de monócito (MCP); Molécula solúvel de adesão intracelular (sICAM); Molécula vascular de adesão celular (VCAM); Glicoproteína-130 solúvel (sGP-130); Matriz de metaloproteinase (MMP); Proteína quimiotática de monócito -1 (MCP-1); Proteína inflamatória de macrófago (MIP); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). n\*: Considerados no último exame clínico, após as desistências. \*\* Expresso como a diferença média entre o início e ao final do estudo

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Idade em anos Média ± DP e/ou Variação	Definição das doenças (DP e DM)	Grupos (n*) e tratamentos	Marcadores Inflamatórios	Desfecho para comparação entre grupos (valor de P)**	Principais conclusões
Chen <i>et al.</i> , 2012, China	38 a 81 anos de idade  GT1:59,86±9,48 GT2:57,9±11,35 GC: 63,2±8,51  P=0,052	DP: definição AAP (≥1 mm de perda de inserção clínica)  DM: sem critério	GT1 (n=42) TPNC no início e aos 3 meses de acompanhamento.  GT2 (n=43) Raspagem e alisamento radicular no início e profilaxia supragengival aos 3 meses.  GC (n=41) Nenhum tratamento até o fim do estudo.	hsCRP e TNF-α.	Após 6 meses  HbA1c (%) GT1:0,22±0,11 GT2:-0,42±0,43 GC:-0,58±0,89 P>0,05  hsCRP (mg/L) GT1:-1,63±3,14 GT2:-1,56±3,37 GC:0,35±1,4 P<0,05  TNF-α (pg/mL) GT1:-0,41±1,0 GT2:-1,4±11,78 GC:0,46±0,95 P>0,05	Os resultados deste ensaio clínico controle randomizado sugere que a TPNC pode efetivamente controlar a inflamação periodontal e reduzir o nível sérico da hsCRP em pacientes com DM 2 com periodontite. Apesar de poucas evidências, alguns resultados tendem a mostrar a melhora do controle glicêmico após a TPNC em pacientes diabéticos.

Legenda: Grupo tratado (GT); Grupo Controle (GC); Doença Periodontal (DP); Diabetes Mellitus (DM); Fluido Gengival Crevicular (GCF); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento a sondagem (SS); Terapia Periodontal Não Cirúrgica (TPNC); Interleucina (IL); Prostaglandina (PG); Proteína C-reatina (hsCRP); d-8-iso prostaglandina F2a (d-8-iso) Fator de Necrose Tumoral (TNF); Proteína quimiotática de monócito (MCP); Molécula solúvel de adesão intracelular (sICAM); Molécula vascular de adesão celular (VCAM); Glicoproteína-130 solúvel (sGP-130); Matriz de metaloproteinase (MMP); Proteína quimiotática de monócito -1 (MCP-1); Proteína inflamatória de macrófago (MIP); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). n\*: Considerados no último exame clínico, após as desistências. \*\* Expresso como a diferença média entre o início e ao final do estudo

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Idade em anos Média ± DP e/ou Variação	Definição das doenças (DP e DM)	Grupos (n*) e tratamentos	Marcadores Inflamatórios	Desfecho para comparação entre grupos (valor de P) **	Principais conclusões
Geisinger et al., 2016, USA	35 a 85 anos de idade  Média de 57 anos  GT: 56,8±10,6 GC: 58,1±9,4 P= 0,17	DP: 2 ≥ sítios em dentes em pelo menos dois quadrantes na boca com NIC e PS≥5mm  DM: HbA1c nível de±7% e <9%	GT (n = 240): Pelo menos 180 minutos de TPNC e terapia periodontal de suporte na visita de 3 meses.  GC (n = 235): Nenhum tratamento até o fim do estudo.	hsCRP, E-selectin, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM, VCAM	Após 6 meses  HbA1c (%) GT: 0,2±1,1 GC: 0,1±1,1 P>0,05  hsCRP (mg/L) GT: 0,65±5,16 GC:-0,02±4,68 P>0,05 E-selectin (ng/mL) GT:-2,33±16,08 GC:-0,10±19,96 P>0,05 TNF-α (pg/mL) GT: 0,00±1,29 GC: 0,00±0,64 P>0,05 VCAM (ng/mL) GT: 17,9±99,5	Sugere-se que pacientes com obesidade e controle glicêmico alterado, a patogenia do DM é o responsável pelas as alterações das citocinas pró e inflamatória sistêmicas em pacientes DM 2 com periodontite. A falta de alterações nos níveis séricos de biomarcadores observados nos pacientes com e sem TPNC pode explicar a falta de alteração na HbA1c observada após a terapia em qualquer grupo de tratamento. Este

Autor, ano, país	Idade em anos Média ± DP e/ou Variação	Definição das doenças (DP e DM)	Grupos (n*) e tratamentos	Marcadores Inflamatórios	Desfecho para comparação entre grupos (valor de P) **	Principais conclusões
					GC:10,5±94,5 P>0,05 IL-6 (pg/mL) GT:-0,03±2,33 GC:-0,10±2,78 P>0,05 IL-8 (pg/mL) GT: 0,08±4,25 GC: 0,54±3,45 P>0,05 ICAM (ng/mL) GT:-0,3±113,1 GC:-0,6±114,3 P>0,05 IL-10 (pg/mL) GT: 0,01±0,46 GC: 0,04±0,39 P>0,05	estudo sugere que o mecanismo de associação entre a DP e DM requer uma investigação mais aprofundada e que o tratamento efetivo da obesidade e DM pode ser fundamental para a saúde periodontal dos pacientes com DM tipo 2. Em contra partida, o tratamento da periodontite pode não ter influência significativa sobre o controle da DM nesses pacientes.

Legenda: Grupo tratado (GT); Grupo Controle (GC); Doença Periodontal (DP); Diabetes Mellitus (DM); Fluido Gengival Crevicular (GCF); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento a sondagem (SS); Terapia Periodontal Não Cirúrgica (TPNC); Interleucina (IL); Prostaglandina (PG); Proteína C-reatina (hsCRP); d-8-iso prostaglandina F2a (d-8-iso) Fator de Necrose Tumoral (TNF); Proteína quimiotática de monócito (MCP); Molécula solúvel de adesão intracelular (sICAM); Molécula vascular de adesão celular (VCAM); Glicoproteína-130 solúvel (sGP-130); Matriz de metaloproteinase (MMP); Proteína quimiotática de monócito -1 (MCP-1); Proteína inflamatória de macrófago (MIP); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). n\*: Considerados no último exame clínico, após as desistências. \*\* Expresso como a diferença média entre o início e ao final do estudo

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Idade em anos Média ± DP e/ou Variação	Definição das doenças (DP e DM)	Grupos (n*) e tratamentos	Marcadores Inflamatórios	Desfecho para comparação entre grupos (valor de P) **	Principais conclusões
Kapellas <i>et al.</i> , 2016 Austrália	GT: 48,8± 10,6 GC: 44,6 ± 9,5	DP: definição da AAP  DM2: HbA1c ≥47,5 mmol mol <sup>-1</sup> (≥6,5%)	GT (n = 24): Única sessão de TPNC e IHO  GC (n = 20): IHO	hsCRP e IL-6	Após 3 meses  HbA1c (%) GT:-0,38±0,24 GC:-0,32±0,19 P>0,05 hsCRP (mgL <sup>-1</sup> ) GT:-2,0±3,1 GC:-1,6±2,8 P>0,05 IL-6 (pg mL <sup>-1</sup> ) GT:0,8±0,6 GC:-1,1±0,00 P<0,05	O presente estudo apoia os achados de outros ensaios de intervenção periodontal de que a TPNC não reduz a hemoglobina glicada em indivíduos diabéticos e obesos.

Legenda: Grupo tratado (GT); Grupo Controle (GC); Doença Periodontal (DP); Diabetes Mellitus (DM); Fluido Gengival Crevicular (GCF); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento a sondagem (SS); Terapia Periodontal Não Cirúrgica (TPNC); Interleucina (IL); Prostaglandina (PG); Proteína C-reatina (hsCRP); d-8-iso prostaglandina F2a (d-8-iso) Fator de Necrose Tumoral (TNF); Proteína quimiotática de monócito (MCP); Molécula solúvel de adesão intracelular (sICAM); Molécula vascular de adesão celular (VCAM); Glicoproteína-130 solúvel (sGP-130); Matriz de metaloproteinase (MMP); Proteína quimiotática de monócito -1 (MCP-1); Proteína inflamatória de macrófago (MIP); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). n\*: Considerados no último exame clínico, após as desistências. \*\* Expresso como a diferença média entre o início e ao final do estudo

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Idade em anos Média ± DP e/ou Variação	Definição das doenças (DP e DM)	Grupos (n*) e tratamentos	Marcadores Inflamatórios	Desfecho para comparação entre grupos (valor de P)	Principais conclusões
Koromantz os <i>et al.</i> , 2012, Grécia	Idade de 40 a 75 anos  Média – DP: 59,52 ± 8,88 anos  GT:59,62±7,9 GC:59,42±9,8	PD: 16 dentes presentes; ≥8 sítios com PS ≥6 mm; 4 sítios com NIC ≥5 mm, em ≥2 diferentes quadrantes  DM2: hemoglobina glicada A1c (A1c) nível de 7% a 10%;	GT (n=30): TPNC em 2 sessões com uma semana de intervalo, IHO em cada visita e terapia periodontal de suporte quando necessário  GC (n=30): Única sessão de raspagem supragengival com pontas de ultrassom e IHO em cada visita.	hsCRP, MMP-2, MMP-9, e d-8-iso	Após 6 meses HbA1c (%)** GT:-0,72±0,93 GC:-0,13±0,46 P<0,05  hsCRP (log) GT:0,34±0,07 GC: -0,08±0,06 P>0,05 d-8-iso (log) GT: 0,07±0,02 GC: 0,03±0,02 P>0,05 MMP-9 (log) GT:0,34±0,02 GC:0,11±0,03 P>0,05 MMP-2 (log) GT: 0,04±0,03 GC: 0,04±0,02 P>0,05	A TPNC de pacientes com doença periodontal e DM tipo 2 não controlado não teve efeito estatisticamente significativo nos níveis de hsCRP, d-8-iso, MMP-9 e MMP-2. Isso foi observado apesar do fato de a TPNC ser clinicamente efetiva e teve efeito estatisticamente significativo no controle glicêmico dos pacientes.

Legenda: Grupo tratado (GT); Grupo Controle (GC); Doença Periodontal (DP); Diabetes Mellitus (DM); Fluido Gengival Crevicular (GCF); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento a sondagem (SS); Terapia Periodontal Não Cirúrgica (TPNC); Interleucina (IL); Prostaglandina (PG); Proteína C-reatina (hsCRP); d-8-iso prostaglandina F2a (d-8-iso) Fator de Necrose Tumoral (TNF); Proteína quimiotática de monócito (MCP); Molécula solúvel de adesão intracelular (sICAM); Molécula vascular de adesão celular (VCAM); Glicoproteína-130 solúvel (sGP-130); Matriz de metaloproteinase (MMP); Proteína quimiotática de monócito -1 (MCP-1); Proteína inflamatória de macrófago (MIP); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). n\*: Considerados no último exame clínico, após as desistências. \*\* Expresso como a diferença média entre o início e ao final do estudo

Tabela 1 (Continuação)

Autor, ano, país	Idade em anos Média ± DP e/ou Variação	Definição das doenças (DP e DM)	Grupos (n*) e tratamentos	Marcadores Inflamatórios	Desfecho para comparação entre grupos (valor de P)	Principais conclusões
Raman <i>et al.</i> , 2014, Malásia	GT: 57,7 ± 9,9 GC: 54,6 ± 6,2  P= 0,28	DP: periodontite crônica, ≥ 12 dentes presentes, ≥5 bolsas ≥5 mm, NIC ≥4 mm pelo menos em 2 diferentes quadrantes com SS  DM: sem critério.	GT (n = 15): IHO, TPNC em única sessão e prescrição de digluconato clorexidina a 0,12% em solução três vezes ao dia por 14 dias. Profilaxia profissional em cada visita.  GC (n = 17): IHO	HbA1c e hsCRP	Após 3 meses  HbA1c (%)** GT: -0,7±0,3 GC: -0,5±0,3 P>0,05  hsCRP GT: -3,5±2,4 GC: 0±0,1 P>0,05	TPNC reduziu significativamente os índices de placa aos 2 meses pós-terapia em comparação ao controle. Tanto o TPNC como o controle demonstraram melhoras semelhantes em outros parâmetros clínicos, bem como em níveis de HbA1c e hsCRP. Os participantes que demonstraram ≥ 50% de redução no PS após instrução de higiene ou TPNC, apresentaram redução significativa nos níveis de HbA1c e hsCRP.

Legenda: Grupo tratado (GT); Grupo Controle (GC); Doença Periodontal (DP); Diabetes Mellitus (DM); Fluido Gengival Crevicular (GCF); Profundidade de Sondagem (PS); Nível de Inserção Clínico (NIC); Sangramento a sondagem (SS); Terapia Periodontal Não Cirúrgica (TPNC); Interleucina (IL); Prostaglandina (PG); Proteína C-reatina (hsCRP); d-8-iso prostaglandina F2a (d-8-iso) Fator de Necrose Tumoral (TNF); Proteína quimiotática de monócito (MCP); Molécula solúvel de adesão intracelular (sICAM); Molécula vascular de adesão celular (VCAM); Glicoproteína-130 solúvel (sGP-130); Matriz de metaloproteinase (MMP); Proteína quimiotática de monócito -1 (MCP-1); Proteína inflamatória de macrófago (MIP); Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). n\*: Considerados no último exame clínico, após as desistências. \*\* Expresso como a diferença média entre o início e ao final do estudo

biofilme supragengival profissional mensalmente até o término do estudo em ambos os grupos.

Geisinger et al. (2016) apresentaram a maior amostra e também analisaram mais tipos de biomarcadores em comparação aos demais. Artese (2014) testou grande número de biomarcadores, porém alguns não foram detectáveis e foram desconsiderados na avaliação final.

Quatro estudos apresentaram redução significativa dos níveis séricos de pelo menos um biomarcador no grupo tratado após a TPNC, comparado ao controle. Destes, dois acompanharam os pacientes por três meses (Kapellas *et al.*, 2016; Raman *et al.*, 2014) e dois por seis meses (Artese, 2014; Chen *et al.*, 2012). O teste de correlação linear de Pearson não apontou relação entre a redução dos níveis séricos de biomarcadores e da hemoglobina glicada ( $r=0$ ,  $P=1$ ).

Dois estudos, sendo um com três meses (Raman *et al.*, 2014) e outro com seis meses de acompanhamento (Chen *et al.*, 2012), observaram redução simultânea da HbA1c e da proteína C reativa (hsCRP) para o grupo tratado, enquanto um estudo com seis meses de acompanhamento encontrou redução da HbA1c sem redução concomitante da hsCRP (Koromantzios *et al.*, 2012). Dois estudos não encontraram redução nem da hsCRP nem da HbA1c após a TPNC, sendo um com seis meses (Geisinger *et al.*, 2016) e outro com três meses de duração (Kapellas *et al.*, 2016). Apenas um estudo não testou a hsCRP como biomarcador (Artese, 2014). O teste de correlação linear revelou correlação positiva moderada entre níveis séricos de

hsCRP e HbA1c, estatisticamente não significativa ( $r=0,67$ ,  $P=0,22$ ).

## **RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Quatro artigos (Artese, 2014; Chen *et al.*, 2012; Geisinger *et al.*, 2016; Koromantzou *et al.*, 2012) foram considerados com baixo risco de viés. Um recebeu avaliação de risco moderado (Raman *et al.*, 2014), em razão da ausência de informações acerca de randomização, proteção da alocação dos grupos e cegamento; e um foi avaliado como alto risco de viés (Kapellas *et al.*, 2016) por ser estudo “*open label*”, enquanto os demais estudos incluídos apresentavam delineamento clínico semelhante e procederam o cegamento. Os quatro estudos considerados de baixo risco de viés tiveram seis meses de duração, enquanto os dois outros duraram três meses. Os resultados da análise de viés podem ser observados na Figura 2.

## **RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS ESTUDOS**

Artese (2014) não encontrou níveis séricos detectáveis de IL-2, IL-7, IL-8, IL-17, GM-CSF E IFN- $\gamma$ . Os biomarcadores IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, MIP-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  não apresentaram diferença estatística significativa no período de 6 meses de acompanhamento em pacientes do grupo controle e tratado. Enquanto IL-6 ( $P=0,01$ ), IL-12 ( $P=0,04$ ), MCP-1 ( $P=0,02$ ) tiveram redução significativa no grupo que recebeu tratamento periodontal não cirúrgico. G-CSF ( $P=0,04$ ) teve redução significativa também no grupo controle. Já para a HbA1c não foi

observada diferença estatística entre grupos tratado e controle após 6 meses.

Chen *et al.* (2012) observaram que o nível de hsCRP diminuiu significativamente ( $P < 0,05$ ) durante os seis meses de acompanhamento nos grupos tratados (TG1 e TG2), mas sem diferença significativa entre eles. Para o grupo controle (CG) não houve diferença estatística significativa ( $P > 0,05$ ) após seis meses. O TNF- $\alpha$  não apresentou diferença estatística significativa para qualquer um dos três grupos após seis meses ( $P > 0,05$ ), nem nas comparações intergrupos ( $P > 0,05$ ) durante o estudo. Os níveis de HbA1c apresentaram redução significativa no TG2 (que recebeu reinstrumentação periodontal após três meses) ( $P < 0,05$ ), enquanto em TG1 e CG não houve redução significativa ( $P < 0,05$ ). A diferença intergrupos para HbA1c, FPG, e perfis lipídicos não foi estatisticamente significativa após a terapia ( $P > 0,05$ ).

Geisinger *et al.* (2016) observaram discreto aumento, porém significativo, nos níveis de VCAM ( $P = 0,006$ ), bem como redução dos níveis de E-selectina ( $P = 0,03$ ) após 6 meses no grupo que recebeu tratamento periodontal não cirúrgico. No grupo controle, os níveis de IL-8 aumentaram ( $P = 0,02$ ). Não houve correlação entre parâmetros clínicos periodontais e biomarcadores séricos após seis meses, para nenhum dos grupos estudados. Nenhum grupo teve alteração significativa para HbA1c durante o estudo, deste modo, não houve diferença significativa entre os grupos.

Kapellas *et al.* (2016) não encontraram redução significativa dos níveis de HbA1c após a terapia periodontal não cirúrgica. Os níveis de IL-6 no grupo tratado em relação ao grupo controle após três meses apresentaram aumento estatístico significativo ( $P=0,02$ ). Os níveis de hsCRP não tiveram alteração significativa.

Koromantzou *et al.* (2012) relataram que os níveis de hsCRP (log-transformado), durante os seis meses de acompanhamento, reduziram no grupo tratado e aumentaram no grupo controle, não significativo estatisticamente em comparação ao início e intergrupos ( $P=0,06$ ). Os níveis séricos de d-8-iso, MMP-2 e MMP-9 apresentaram redução pouco maior para o grupo tratado em relação ao controle, sem diferença estatística significativa em relação ao início ou intergrupos ( $P=0,56$ ,  $P=0,88$  e  $P=0,1$  respectivamente). Por outro lado, os autores observaram redução da HbA1c após TPNC, quando o grupo tratado foi comparado ao controle após seis meses ( $P<0,01$ ).

Raman *et al.* (2014) encontraram redução significativa nos níveis de HbA1c em relação ao início e fim da pesquisa no grupo tratado, o que não foi observado no grupo controle. O nível de CRP aumentou o dobro no grupo tratado em comparação ao grupo controle, porém sem diferença estatística. Os pacientes que apresentaram redução  $\geq 50\%$  na profundidade de sondagem apresentaram reduções significativas dos níveis de HbA1c e hs-CRP ( $P=0,004$  e  $P=0,012$ ), independente do grupo (tratado ou controle).

## SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foi realizada a meta-análise do efeito da terapia periodontal não cirúrgica sobre a diferença dos níveis séricos de hemoglobina glicada no início e ao final do estudo para os grupos tratado e controle, utilizando-se o *software* Review Manager 5.3.5 (Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark).

Para padronização e agrupamento dos dados dos estudos incluídos foi necessário transformar os resultados de hemoglobina glicada expressos em mmol/mol-1 para porcentagem, por meio de conversor automático disponível em <http://www.hba1cnet.com/hba1c-calculator/>. Em seguida, foi calculada a diferença entre o resultado dos níveis séricos de hemoglobina glicada ao início e final do estudo para cada grupo (tratado e controle). Para o estudo de Chen *et al.* (2012), foi utilizado o GT2 (que recebeu uma segunda instrumentação periodontal três meses após) por ter apresentado maior diferença entre o resultado final e inicial.

A heterogeneidade dos estudos foi avaliada e considerada alta pelo Teste  $I^2$  (72%). Assim, modelo de efeito randômico foi adotado, ao nível de significância de 95%. Em se tratando de variável contínua, a Variância Inversa foi utilizada como teste estatístico. Estudos com duração de três meses e seis meses foram analisados separadamente, como subgrupos, mas não foi observada diferença estatística nem após três ( $P=0,80$ ) nem seis meses ( $P=0,10$ ). O resultado da diferença final de médias entre grupo tratado e controle dos seis artigos

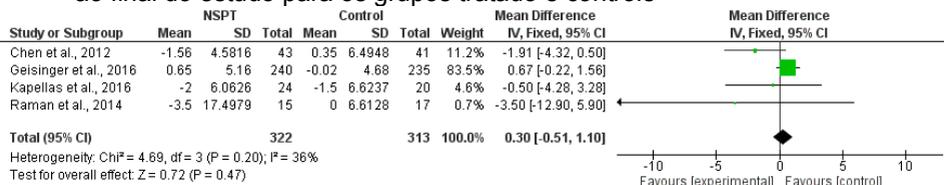
incluídos foi de -0,43%, favorecendo o grupo tratado ( $P=0,10$ ). Estes resultados encontram-se na Figura 2.

Foi realizada também a meta-análise para a hsCRP, com quatro dos estudos incluídos (Chen *et al.*, 2012; Geisinger *et al.*, 2016; Kapellas *et al.*, 2016; Raman *et al.*, 2014). Artese (2014) não foi incluído porque não testou a hsCRP e Koromantzios *et al.* (2012) porque realizou a transformação logística dos resultados. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada e considerada baixa pelo Teste  $I^2$  (36%). Assim, modelo de efeito fixo foi adotado, ao nível de significância de 95%. A Variância Inversa foi utilizada como teste estatístico. Não houve diferença estatística significativa ( $P=0,47$ ). O resultado desta meta-análise pode ser observado na Figura 3.

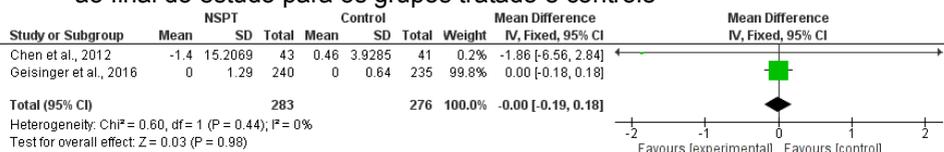
Na meta-análise para o TNF- $\alpha$ , somente dois estudos foram incluídos (Chen *et al.*, 2012; Geisinger *et al.*, 2016). Artese (2014) não foi incluído porque não apresentou resultados numéricos no estudo e os demais porque não testaram TNF- $\alpha$ . A heterogeneidade dos estudos foi considerada baixa pelo Teste  $I^2$  (0%), então modelo de efeito fixo foi adotado, ao nível de significância de 95%. A Variância Inversa foi utilizada como teste estatístico. Não houve diferença estatística significativa ( $P=0,98$ ). O resultado da meta-análise pode ser observado na Figura 4.



**Figura 3:** Forest plot da comparação da diferença da hsCRP no início e ao final do estudo para os grupos tratado e controle



**Figura 4:** Forest plot da comparação da diferença do TNF- $\alpha$  no início e ao final do estudo para os grupos tratado e controle



## QUALIDADE DA EVIDÊNCIA GERADA

Foi aplicado o sistema GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation - <https://gradepro.org/>) para definir a qualidade da evidência gerada. A evidência do efeito da TPNC para a redução da Hb1Ac foi considerada muito baixa, assim como sobre o hsCRP. O efeito da TPNC sobre o TNF- $\alpha$  foi considerada moderada. Os resultados da aplicação do GRADE podem ser observados no Apêndice 3.

## DISCUSSÃO

Esta revisão de literatura com meta-análise se propôs a avaliar o efeito da TPNC sobre os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios e consequente influência sobre o controle metabólico de pacientes diabéticos tipo 2. Os resultados revelaram que a TPNC, apesar de reduzir os parâmetros clínicos

da doença periodontal (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e sangramento à sondagem), não reduziu de forma significativa a hemoglobina glicada nem após 3 meses ( $P=0,80$ ) nem após seis meses ( $P=0,10$ ), bem como não reduziu significativamente dois dos principais biomarcadores inflamatórios, a hsCRP ( $P=0,47$ ) e o TNF- $\alpha$  ( $P=0,98$ ). Também não houve correlação entre a redução de biomarcadores e da Hb1Ac ( $r=0$ ,  $P=1$ ). Quando a hsCRP foi testada, o teste de correlação linear de Pearson revelou correlação positiva moderada, estatisticamente não significativa ( $r=0,67$ ,  $P=0,22$ ) para redução concomitante da hsCRP e da Hb1Ac.

Uma revisão sistemática com meta-análise prévia (Artese *et al.*, 2015) concluiu que a terapia periodontal foi capaz de reduzir a inflamação sistêmica dos pacientes diabéticos tipo 2. Essa afirmação foi baseada na diferença estatística encontrada na meta-análise dos resultados de dois marcadores inflamatórios (CRP e TNF- $\alpha$ ). No presente estudo, entretanto, não foi encontrada diferença estatística para os mesmos biomarcadores. Talvez a discrepância de resultados possa ser explicada pelo fato de Artese *et al.* (2015) terem incluído estudos que usaram terapias adjuntas à TPNC, como antibioticoterapia local e sistêmica e cirurgia de acesso para raspagem, enquanto que, no presente estudo, apenas estudos que realizaram exclusivamente a TPNC foram incluídos, a fim de reduzir o confundimento entre terapias, com possível mascaramento do efeito isolado da TPNC (Koromantzios *et al.*, 2012).

Melhora no controle metabólico foi observada em outra revisão sistemática com meta-análise que incluiu estudos onde a TPNC foi associada a antibioticoterapia ou terapia cirúrgica (Engebretson e Kocher, 2013). Os resultados desses estudos prévios indicam que talvez sejam necessárias abordagens mais intensivas para que diabéticos tipo 2 apresentem redução consistente de níveis séricos de marcadores inflamatórios.

Também Artese *et al.* (2015) incluíram somente estudos cujas amostras foram compostas por pacientes com pobre controle metabólico, enquanto no presente estudo o controle metabólico não foi considerado critério de inclusão, e alguns artigos apresentaram níveis de Hb1Ac limítrofe ou próxima do nível desejável (<7%) (Chen *et al.*, 2012; Geisinger *et al.*, 2016; Kapellas *et al.*, 2016; Raman *et al.*, 2014).

Dos artigos incluídos neste estudo, Geisinger *et al.* (2016) realizaram o ensaio clínico com a maior amostra. E não observaram qualquer relação entre a melhora dos parâmetros clínicos periodontais obtidos após a TPNC com os parâmetros clínicos para o diabetes ou qualquer dos marcadores observados. Porém, mesmo no *baseline* não conseguiram observar relação entre a gravidade da condição periodontal e o nível sérico dos biomarcadores, levando-os a tecer questionamentos acerca da influência da periodontite sobre o nível sistêmico da inflamação, a contribuição de cada doença para os níveis desses biomarcadores e a direcionalidade das doenças estudadas, dando credibilidade à teoria que a periodontite seria a “sexta complicação” do diabetes (Loe, 1993).

De fato, alguns autores não observaram relação entre o nível local dos marcadores inflamatórios (usualmente elevado em pacientes com periodontite) com o nível sérico (Fiorini et al., 2012; Orozco et al., 2006). E a TPNC não tem demonstrado de forma consistente ser capaz de reduzir os níveis séricos de biomarcadores, então talvez a TPNC sem terapias adjuntas, como antibioticoterapia sistêmica, não consiga atingir a magnitude terapêutica necessária para alterar o perfil sistêmico desses biomarcadores (Berghlund et al., 1999).

A resposta clínica e necessidade de reinstrumentação são peculiares a cada paciente e, por esta razão, não há como se estabelecer, genericamente, um mesmo tempo de conclusão da terapia para todos os pacientes. Por esse motivo a terapia periodontal de suporte é fundamental para adequada resposta clínica da doença periodontal (Segelnick e Weinberg, 2006). D'Aiuto *et al.* (2004) e Kamil *et al.* (2011) relataram que pacientes com melhores respostas clínicas à TPNC obtiveram maior redução nos níveis de biomarcadores. Três estudos desta revisão não realizaram terapia periodontal de suporte (Artese, 2014, Kapellas et al., 2016; Raman et al., 2014), enquanto os outros três realizaram por um período de seis meses (Chen et al., 2012; Geisinger et al., 2016; Koromantzios et al., 2012).

Koromantzios *et al.* (2012) realizaram reintervenções periodontais após 1 e 3 meses, o que mais se assemelharia a um tratamento periodontal regular, com fase de reavaliação periodontal após a terapia inicial seguida de terapia periodontal de suporte, e de fato observaram redução significativa da Hb1Ac

para o grupo teste, embora não dos biomarcadores. Mesmo com uma melhora da condição periodontal dos pacientes tratados, muitos deles mantiveram bolsas periodontais residuais, com profundidade a sondagem acima de três milímetros, que podem ser responsáveis por manter os níveis séricos de biomarcadores. (Savage *et al.*, 2009).

Outro aspecto importante refere-se ao índice de massa corporal dos pacientes incluídos. Nos estudos de Geisinger *et al.* (2016), Kapellas *et al.* (2016) e Koromantzos *et al.* (2012) os pacientes incluídos eram na maioria obesos ou apresentavam sobrepeso. Sabe-se que adipócitos brancos é responsável pela secreção de muitos biomarcadores como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e hs-CRP (Kopelman, 2000). Este argumento pode explicar o porquê Chen *et al.* (pacientes com peso normal) encontraram redução significativa na hs-CRP em comparação aos estudos de Geisinger *et al.* (2016), Kapellas *et al.* (2016) e Koromantzos *et al.* Portanto este motivo não explica os resultados de Chen *et al.* e Geisinger *et al.* em relação ao TNF- $\alpha$ , pois ambos não encontraram redução significativa.

Nesta condição clínica a TPNC pode não influenciar nos níveis séricos de biomarcadores e consequente controle metabólico da mesma forma que poderia influenciar em pessoas com peso normal (Kapellas *et al.*, 2016).

## **CONCLUSÃO**

Concluiu-se que a TPNC em pacientes diabéticos com periodontite crônica não reduziu de forma consistente

biomarcadores inflamatórios, nem influenciou o controle metabólico.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY (AAP). International Workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.*, v. 4, p. 1-6, 1999.
2. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
3. Ford PJ, Gamonal J, Seymour, G. Immunological differences and similarities between chronic periodontitis and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010; 53: 111-123.
4. King GL. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. *J Periodontol*. 2008 Aug;79(8 Suppl):1527-34. doi: 10.1902/jop.2008.080246.
5. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010; 33 (Suppl 1): S62–S69
6. Brasil. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sergio Vencio]. São Paulo: AC Farmacêutica: 2015
7. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult

- population. *Commun Dent Oral Epidemiol.* 2002;30:(3):182–192.
8. Chang P, Lim LP. Interrelationships of periodontitis and diabetes: A review of the current literature. *Journal of Dental Sciences.* 2012; 7: 272-282.
  9. Artese HP, Foz AM, Rabelo Mde S, Gomes GH, Orlandi M, Suvan J, D'Aiuto F, Romito GA. Periodontal therapy and systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015 May 26;10(5):e0128344. doi:10.1371/journal.pone.0128344. eCollection 2015.
  10. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
  11. Chen L, Luo G, Xuan D, Wei B, Liu F, Li J, Zhang J.. Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *J Periodontol.* 2012; 83(4): 435-443.
  12. Artese HPC. Avaliação de marcadores inflamatórios séricos em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 após tratamento periodontal intensivo não-cirúrgico: estudo clínico randomizado. 2014. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

13. Geisinger ML, Michalowicz BS, Hou W, Schoenfeld E, Gelato M, Engebretson SP, Reddy MS, Hyman L. Systemic Inflammatory Biomarkers and Their Association with Periodontal and Diabetes-Related Factors in the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT), A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2016;87:900-913.
14. Koromantzos PA, Makrilakis K, Dereka X, Offenbacher S, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. Effect of non-surgical periodontal therapy on C-reactive protein, oxidative stress, and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and MMP-2 levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled study. *J Periodontol* 2012; 83(1): 3-10.
15. Kapellas K, Mejia G, Bartold PM, Skilton MR, Maple-Brown LJ, Slade GD, O'Dea K, Brown A, Celermajer DS, Jamieson LM. Periodontal therapy and glycaemic control among individuals with type 2 diabetes: reflections from the PerioCardio study. *Int J Dent Hyg*. 2016. DOI: 10.1111/idh.12234
16. Raman RP, Taiyeb-Ali TB, Chan SP, Chinna K, Vaithilingam RD. Effect of nonsurgical periodontal therapy verses oral hygiene instructions on type 2 diabetes subjects with chronic periodontitis: a randomised clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014; 14: 79.
17. Engebretson S, Kocher T. Evidence that periodontal treatment improves diabetes outcomes: a Systematic Review

- and Meta-analysis. *J Periodontol*. 2013 April ; 84(4 0): S153–S169. doi:10.1902/jop.2013.1340017.
18. Loe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:329-334.
  19. Fiorini T, Vianna P, Weidlich P, Musskopf ML, Moreira CH, Chies JA, Rösing CK, Oppermann RV, Susin C. Relationship between cytokine levels in serum and gingival crevicular fluid (GCF) in pregnant women. *Cytokine* 2012;58:34–39. PMID: 22261235 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.12.015
  20. Orozco A, Gemmell E, Bickel M, Seymour GJ. Interleukin-1b, interleukin-12 and interleukin-18 levels in gingival fluid and serum of patients with gingivitis and periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2006;21:256-260
  21. Berglundh T, Liljenberg B, Lindhe J. Some effects of periodontal therapy on local and systemic immunological parameters. *J Clin Periodontol* 1999;26:91-98.
  22. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I (2009) A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 36:458–467. doi:10. 1111/j.1600-051X.2009.01408.x
  23. Kopelman PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature* 404: 635–643. doi:10.1038/35007508
  24. Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth:

successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. BJOG. 2011;118:250-56. PMID:20840689 DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02713.x

25. Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of the initial therapy: when is the appropriate time? J Periodontol. 2006;77:1598-1601

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Base de dados	Pesquisa em 09/06/2016	Referências
PubMed	<p><b>#1</b> ("glucose metabolism disorders"[All Fields] OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes mellitus type 2"[All Fields] OR "diabetes type 2"[All Fields] OR "diabetes mellitus, type II"[All Fields] OR "diabetes mellitus, type 2/therapy"[All Fields] OR "diabetes mellitus, type 2"[All Fields] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes mellitus, type 2/blood"[All Fields] OR "diabetes mellitus, type 2/metabolism"[All Fields])</p> <p><b>#2</b> ("periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields]) OR ("Periodontal Diseases"[MeSH Terms] OR "Periodontal Diseases"[All Fields]) OR "periodontal disease"[All Fields] OR "periodontal diseases/metabolism"[All Fields] OR ("Chronic Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Chronic Periodontitis"[All Fields]) OR "chronic periodontitis/therapy"[All Fields] OR "adult periodontitis"[All Fields] OR "loss, periodontal attachment"[All Fields] OR "attachment loss, periodontal"[All</p>	<b>156</b>

	<p>Fields] OR "Periodontitis, Adult"[All Fields] OR "Periodontitis, Chronic"[All Fields])</p> <p><b>#3</b> ("non-surgical periodontal therapy"[All Fields] OR "nonsurgical periodontal therapy"[All Fields] OR "periodontal therapy"[All Fields] OR ("phase 1"[All Fields] AND "periodontal therapy"[All Fields]) OR "periodontal diseases/therapy"[All Fields] OR "chronic periodontitis/therapy"[All Fields] OR "scaling and root planing"[All Fields] OR ("dental scaling"[MeSH Terms] OR "dental scaling"[All Fields]) OR "dental scaling/methods"[All Fields] OR ("root planing"[MeSH Terms] OR "root planing"[All Fields]) OR "root planing/methods"[All Fields] OR "gingival curettage"[All Fields] OR "periodontal treatment"[All Fields] OR "periodontal intervention"[All Fields] OR "subgingival curettage"[All Fields] OR "root scaling"[All Fields] OR "subgingival scaling"[All Fields] OR "supragingival scaling"[All Fields] OR "periodontal therapeutics"[All Fields] OR ("periodontal debridement"[MeSH Terms] OR "periodontal debridement"[All Fields]) OR "nonsurgical periodontal debridement"[All Fields])</p> <p><b>#4</b> ("advanced glycation end products"[All Fields] OR "glycosylated hemoglobin"[All Fields] OR "HbA1c"[All Fields] OR "hemoglobin A1c protein, human"[All Fields] OR "glycohemoglobin A"[All Fields] OR "hemoglobin A, glycosylated"[All Fields] OR "hemoglobin A, glycosylated/metabolism"[All Fields] OR "hemoglobin A, glycosylated/analysis"[All Fields] OR ("hemoglobin a, glycosylated"[MeSH Terms] OR "glycosylated hemoglobin a"[All Fields] OR</p>	
--	---	--

	<p> ("hemoglobins"[All Fields] AND "glycated"[All Fields])) OR "glycated hemoglobin"[All Fields] OR "blood glucose"[All Fields] OR "blood glucose/metabolism"[All Fields] AND "blood glucose/analysis"[All Fields] OR "biomarkers/blood"[All Fields] OR ("chemokines"[MeSH Terms] OR "chemokines"[All Fields]) OR ("interleukins"[MeSH Terms] OR "interleukins"[All Fields]) OR ("interferons"[MeSH Terms] OR "interferons"[All Fields]) OR ("interleukin-8"[MeSH Terms] OR "interleukin-8"[All Fields] OR "interleukin 8"[All Fields]) OR ("interleukin-6"[MeSH Terms] OR "interleukin-6"[All Fields] OR "interleukin 6"[All Fields]) OR ("interleukin-1"[MeSH Terms] OR "interleukin-1"[All Fields] OR "interleukin 1"[All Fields]) OR "inflammatory markers"[All Fields] OR "inflammatory mediators"[All Fields] OR "serum markers"[All Fields] OR ("cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokines"[All Fields]) OR ("cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokines"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields]) OR "crevicular fluid, gingival"[All Fields] OR ("gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "gingival crevicular fluid"[All Fields] OR ("crevicular"[All Fields] AND "fluids"[All Fields] AND "gingival"[All Fields])) OR ("gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "gingival crevicular fluid"[All Fields] OR ("fluid"[All Fields] AND "gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All </p>	
--	--	--

	<p>Fields])) OR ("gingival crevicular fluid"[MeSH Terms] OR ("gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields] AND "fluid"[All Fields]) OR "gingival crevicular fluid"[All Fields] OR ("fluids"[All Fields] AND "gingival"[All Fields] AND "crevicular"[All Fields])) OR "gingival crevicular fluids"[All Fields] OR "interleukin 1beta"[All Fields] OR "interleukin-1 beta"[All Fields] OR "interleukin 1 beta"[All Fields] OR "IL-1 beta"[All Fields] OR "tumor necrosis factor alpha"[All Fields] OR "TNF alpha"[All Fields] OR "TNF-alpha"[All Fields] OR "tumor necrosis factor"[All Fields] OR "markers, biological"[All Fields] OR "biomarkers"[All Fields] OR "marker biological "[All Fields] OR "biological marker"[All Fields] OR "biologic marker"[All Fields] OR ("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR ("marker"[All Fields] AND "biologic"[All Fields])) OR "biological markers"[All Fields] OR "biologic markers"[All Fields] OR ("biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR ("markers"[All Fields] AND "biologic"[All Fields])) OR "C reactive protein"[All Fields] OR "protein, C-reactive"[All Fields] OR "mediators, inflammation"[All Fields] OR "mediators of inflammation"[All Fields])  #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	
Cochrane	<p>"glucose metabolism disorders" OR diabetes OR "diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type 2" OR "diabetes mellitus, type II" OR "diabetes mellitus, type 2/therapy" OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus,</p>	58

	<p>type 2/blood" OR "diabetes mellitus, type 2/metabolism" in Title, Abstract, Keywords AND periodontitis OR "Periodontal Diseases" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases/metabolism" OR "Chronic Periodontitis" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "adult periodontitis" OR "loss, periodontal attachment" OR "attachment loss, periodontal" OR "Periodontitis, Adult" OR "Periodontitis, Chronic" in Title, Abstract, Keywords AND "non-surgical periodontal therapy" OR "nonsurgical periodontal therapy" OR "periodontal therapy" OR ("phase 1" AND "periodontal therapy") OR "periodontal diseases/therapy" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "scaling and root planing" OR "dental scaling" OR "dental scaling/methods" OR "root planing" OR "root planing/methods" OR "gingival curettage" OR "periodontal treatment" OR "periodontal intervention" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement" in Title, Abstract, Keywords AND "advanced glycation end products" OR "glycosylated hemoglobin" OR "HbA1c" OR "hemoglobin A1c protein, human" OR "glycohemoglobin A" OR "hemoglobin A, glycosylated" OR "hemoglobin A, glycosylated/metabolism" OR "hemoglobin A, glycosylated/analysis" OR "hemoglobins, glycated" OR "glycated hemoglobin" OR "blood glucose" OR "blood glucose/metabolism" OR "blood glucose/analysis" OR "biomarkers/blood" OR chemokines OR interleukins OR interferons OR interleukin-8 OR</p>	
--	---	--

	<p>interleukin-6 OR interleukin-1 OR "inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNF alpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation" in Title, Abstract, Keywords in Trials'</p>	
Scopus	<p>( TITLE-ABS-KEY ( "glucose metabolism disorders" OR diabetes OR "diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type 2" OR "diabetes type 2" OR "diabetes mellitus, type II" OR "diabetes mellitus, type 2/therapy" OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2/blood" OR "diabetes mellitus, type 2/metabolism" ) AND TITLE-ABS-KEY ( periodontitis OR "Periodontal Diseases" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases/metabolism" OR "Chronic Periodontitis" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "adult periodontitis" OR "loss, periodontal attachment" OR "attachment loss, periodontal" OR "Periodontitis, Adult" OR</p>	<b>244</b>

	<p>"Periodontitis, Chronic" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "non-surgical periodontal therapy" OR "nonsurgical periodontal therapy" OR "periodontal therapy" OR ( "phase 1" AND "periodontal therapy" ) OR "periodontal diseases/therapy" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "scaling and root planing" OR "dental scaling" OR "dental scaling/methods" OR "root planing" OR "root planing/methods" OR "gingival curettage" OR "periodontal treatment" OR "periodontal intervention" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "advanced glycation end products" OR "glycosylated hemoglobin" OR "HbA1c" OR "hemoglobin A1c protein, human" OR "glycohemoglobin A" OR "hemoglobin A, glycosylated" OR "hemoglobin A, glycosylated/metabolism" OR "hemoglobin A, glycosylated/analysis" OR "hemoglobins, glycated" OR "glycated hemoglobin" OR "blood glucose" OR "blood glucose/metabolism" OR "blood glucose/analysis" OR "biomarkers/blood" OR chemokines OR interleukins OR interferons OR interleukin-8 OR interleukin-6 OR interleukin-1 OR "inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1</p>	
--	--	--

	beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNF alpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological " OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation" ) )	
Web of Science	Tópico: ("glucose metabolism disorders" OR diabetes OR "diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type 2" OR "diabetes mellitus type 2" OR "diabetes mellitus, type II" OR "diabetes mellitus, type 2/therapy" OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2/blood" OR "diabetes mellitus, type 2/metabolism") AND Tópico: (periodontitis OR "Periodontal Diseases" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases/metabolism" OR "Chronic Periodontitis" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "adult periodontitis" OR "loss, periodontal attachment" OR "attachment loss, periodontal" OR "Periodontitis, Adult" OR "Periodontitis, Chronic") AND Tópico: ("non-surgical periodontal therapy" OR "nonsurgical periodontal therapy" OR "periodontal therapy" OR ("phase 1" AND "periodontal therapy") OR "periodontal diseases/therapy" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "scaling and root planing" OR "dental scaling" OR "dental scaling/methods" OR "root planing" OR "root planing/methods" OR "gingival	<b>151</b>

	<p> curettage" OR "periodontal treatment" OR "periodontal intervention" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement") AND Tópico: ("advanced glycation end products" OR "glycosylated hemoglobin" OR "HbA1c" OR "hemoglobin A1c protein, human" OR "glycohemoglobin A" OR "hemoglobin A, glycosylated" OR "hemoglobin A, glycosylated/metabolism" OR "hemoglobin A, glycosylated/analysis" OR "hemoglobins, glycated" OR "glycated hemoglobin" OR "blood glucose" OR "blood glucose/metabolism" OR "blood glucose/analysis" OR "biomarkers/blood" OR chemokines OR interleukins OR interferons OR interleukin-8 OR interleukin-6 OR interleukin-1 OR "inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNF alpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation") </p>	
--	---	--

	Tempo estipulado: Todos os anos.	
Lilacs (Português e Epanhol)	(tw:(periodontite OR periodontitis)) AND (tw:(diabetes)) AND (tw:("tratamento periodontal" OR "tratamiento periodontal" OR "terapia periodontal")) AND (tw:("mediadores da inflamação" OR "mediadores de inflamación" OR biomarcadores OR hemoglobina A))	<b>24</b>
ProQuest	all("glucose metabolism disorders" OR diabetes OR "diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type 2" OR "diabetes type 2" OR "diabetes mellitus, type II" OR "diabetes mellitus, type 2/therapy" OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2/blood" OR "diabetes mellitus, type 2/metabolism") AND all(periodontitis OR "Periodontal Diseases" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases/metabolism" OR "Chronic Periodontitis" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "adult periodontitis" OR "loss, periodontal attachment" OR "attachment loss, periodontal" OR "Periodontitis, Adult" OR "Periodontitis, Chronic") AND all("non- surgical periodontal therapy" OR "nonsurgical periodontal therapy" OR "periodontal therapy" OR ("phase 1" AND "periodontal therapy") OR "periodontal diseases/therapy" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "scaling and root planing" OR "dental scaling" OR "dental scaling/methods" OR "root planing" OR "root planing/methods" OR "gingival curettage" OR "periodontal treatment" OR	<b>8</b>

	<p>"periodontal intervention" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement") AND all("advanced glycation end products" OR "glycosylated hemoglobin" OR "HbA1c" OR "hemoglobin A1c protein, human" OR "glycohemoglobin A" OR "hemoglobin A, glycosylated" OR "hemoglobin A, glycosylated/metabolism" OR "hemoglobin A, glycosylated/analysis" OR "hemoglobins, glycated" OR "glycated hemoglobin" OR "blood glucose" OR "blood glucose/metabolism" OR "blood glucose/analysis" OR "biomarkers/blood" OR chemokines OR interleukins OR interferons OR interleukin-8 OR interleukin-6 OR interleukin-1 OR "inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokines OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNF alpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological " OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation")</p>	
--	---	--

Open Grey	<p> ("glucose metabolism disorders" OR diabetes OR "diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus type 2" OR "diabetes type 2" OR "diabetes mellitus, type II" OR "diabetes mellitus, type 2/therapy" OR "diabetes mellitus, type 2" OR "type 2 diabetes mellitus" OR "diabetes mellitus, type 2/blood" OR "diabetes mellitus, type 2/metabolism") AND (periodontitis OR "Periodontal Diseases" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases/metabolism" OR "Chronic Periodontitis" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "adult periodontitis" OR "loss, periodontal attachment" OR "attachment loss, periodontal" OR "Periodontitis, Adult" OR "Periodontitis, Chronic") AND ("non-surgical periodontal therapy" OR "nonsurgical periodontal therapy" OR "periodontal therapy" OR ("phase 1" AND "periodontal therapy") OR "periodontal diseases/therapy" OR "chronic periodontitis/therapy" OR "scaling and root planing" OR "dental scaling" OR "dental scaling/methods" OR "root planing" OR "root planing/methods" OR "gingival curettage" OR "periodontal treatment" OR "periodontal intervention" OR "subgingival curettage" OR "root scaling" OR "subgingival scaling" OR "supragingival scaling" OR "periodontal therapeutics" OR "periodontal debridement" OR "nonsurgical periodontal debridement") AND ("advanced glycation end products" OR "glycosylated hemoglobin" OR "HbA1c" OR "hemoglobin A1c protein, human" OR "glycohemoglobin A" OR "hemoglobin A, glycosylated" OR "hemoglobin A, glycosylated/metabolism" OR "hemoglobin </p>	1
-----------	---	---

	<p>A, glycosylated/analysis" OR "hemoglobins, glycated" OR "glycated hemoglobin" OR "blood glucose" OR "blood glucose/metabolism" OR "blood glucose/analysis" OR "biomarkers/blood" OR chemokines OR interleukins OR interferons OR interleukin-8 OR interleukin-6 OR interleukin-1 OR "inflammatory markers" OR "inflammatory mediators" OR "serum markers" OR cytokines OR cytokine OR "crevicular fluid, gingival" OR "crevicular fluids, gingival" OR "fluid, gingival crevicular" OR "fluids, gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "interleukin 1beta" OR "interleukin-1 beta" OR "interleukin 1 beta" OR "IL-1 beta" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "TNF alpha" OR "TNF-alpha" OR "tumor necrosis factor" OR "markers, biological" OR "biomarkers" OR "marker biological" OR "biological marker" OR "biologic marker" OR "marker, biologic" OR "biological markers" OR "biologic markers" OR "markers, biologic" OR "C reactive protein" OR "protein, C-reactive" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation")</p>	
<p>Google Scholar</p>	<p>(diabetes OR "diabetes mellitus") AND ("chronic periodontitis" OR "periodontal disease") AND ("periodontal therapy" OR "periodontal treatment") AND ("inflammatory markers" OR "serum markers" OR "glycosylated hemoglobin" OR "HbA1c")</p>	<p><b>60</b></p>

**APÊNDICE 2. ARTIGOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS PARA EXCLUSÃO (N=38).**

<b>Autor, ano</b>	<b>Motivos para exclusão</b>
Aldridge <i>et al.</i> , 1995	3
Artese <i>et al.</i> , 2015	7
Aziz <i>et al.</i> , 2014	1
Borgnakke <i>et al.</i> , 2014	1
Campus <i>et al.</i> , 2007	1
Chapple <i>et al.</i> , 2014	1
Chee <i>et al.</i> , 2006	1
Danner e Freeman, 1994	6
Engebretson <i>et al.</i> , 2013	3
Engebretson <i>et al.</i> , 2013	3
Engebretson <i>et al.</i> , 2014	1
Friedlander <i>et al.</i> , 2010	1
Gay <i>et al.</i> , 2014	3
Han e You, 2010	5
Jones <i>et al.</i> , 2007	4
Jones <i>et al.</i> , 2007	4
Katagiri <i>et al.</i> , 2009	4
Kaur <i>et al.</i> , 2015	3
Kiran <i>et al.</i> , 2005	3
Koromantzios <i>et al.</i> , 2014	1

---

Koromantzios <i>et al.</i> , 2011	3
Kothiwale <i>et al.</i> , 2013	1
Li <i>et al.</i> , 2011	5
Mansouri <i>et al.</i> , 2006	5
Merchant <i>et al.</i> , 2014	1
Moeintaghavi <i>et al.</i> , 2012	3
Palassini <i>et al.</i> , 1989	2
Pereira <i>et al.</i> , 2011	3
Periodontal disease-type 2 diabetes link confirmed	1
Rothstein, 2001	6
Singh <i>et al.</i> , 2008	3
Stewart <i>et al.</i> , 2001	3
Sun <i>et al.</i> , 2010	4
Sun <i>et al.</i> , 2011	4
Telgi <i>et al.</i> , 2013	3
Vergnes <i>et al.</i> , 2014	1
Watts <i>et al.</i> , 2006	1
Wu <i>et al.</i> , 2015	3

---

1- Revisão, cartas, opiniões pessoais, capítulo de livro, painel editorial e resumo de conferência (n= 13), 2- Estudo observacional (Caso-Control e Coorte), desenho de estudo não-randomizado ou não paralelo (n=1), 3- Estudos que não consideraram os desfechos: hemoglobina, condição periodontal ou biomarcadores (n=13), 4- Estudos que a terapia periodontal incluiu antibioticoterapia ou outro tratamento alternativo (n=5); 5- Estudos escritos em alfabeto não-latino (n=3); 6. Artigo completo indisponível (n=2); 7-Artigo duplicado de uma mesma pesquisa, mas com omissão de dados (n=1).

## Referências

1. Aldridge JP, Lester V, Watts TL, Collins A, Viberti G, Wilson RF (1995) Single-blind studies of the effects of improved periodontal health on metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 22, 271-275
2. Artese HPC, Longo PL, Gomes GH, Mayer MPA, Romito GA. Supragingival biofilm control and systemic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz Oral Res* [online]. 2015;29(1):1-7.
3. Aziz AS, Kalekar, MG, Patil, VW, Suryakar, AN, Mol, M, Bijle, MNA., (2014). Short term effectiveness of scaling and root planing on periodontal clinical parameters and serum interleukin-6,-10 in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Diabetes Res Clin Pract* 106: S153-S154.
4. Borgnakke WS, Chapple IL, Genco RJ, Armitage G, Bartold PM, D'Aiuto F, Eke PI, Giannobile WV, Kocher T, Kornman KS, *et al* (2014). The multi-center randomized controlled trial (RCT) published by the journal of the american medical association (JAMA) on the effect of periodontal therapy on glycated hemoglobin (hba1c) has fundamental problems. *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 14(3): 127-132.
5. Campus G, Cagetti MG, Tonolo G. (2007). Clinical effects of mechanical periodontal therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 75(3): 368-369.
6. Chapple ILC, Borgnakke WS, Genco RJ (2014). Hemoglobin A1c levels among patients with diabetes receiving nonsurgical periodontal treatment [2]. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 311(18): 1919-1920.
7. Chee, H. K., et al. (2006). Non-surgical periodontal therapy and serum lipid levels in patients with diabetes mellitus. *Ann R Australas Coll Dent Surg* 18: 46.

8. Danner R, Freeman J. (1994). Periodontal disease associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Okla Dent Assoc* 84(3): 27-29.
9. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz BS, Schoenfeld ER, Gelato MC, Hou W, Seaquist ER, Reddy MS, Lewis CE, Oates TW, Tripathy D, Katancik JA, Orlander PR, Paquette DW, Hanson NQ, Tsai MY. (2013) The effect of nonsurgical periodontal therapy on hemoglobin A1c levels in persons with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *Jama* 310, 2523-2532 DOI: 10.1001/jama.2013.282431
10. Engebretson SP, Hyman LG, Michalowicz B. (2014). Hemoglobin a1c levels among patients with diabetes receiving nonsurgical periodontal treatment - Reply. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 311(18): 1921-1922.
11. Engebretson S, Gelato M, Hyman L, Michalowicz BS, Schoenfeld E. (2013). Design features of the Diabetes and Periodontal Therapy Trial (DPTT): a multicenter randomized single-masked clinical trial testing the effect of nonsurgical periodontal therapy on glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels in subjects with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Contemp Clin Trials* 36(2): 515-526.
12. Friedlander AH. (2010). Scaling, root planing and diabetes. *Journal of the American Dental Association* 141(2): 133.
13. Gay IC, Tran DT, Cavender AC, Weltman R, Chang J, Luckenbach E, Tribble, GD (2014). The effect of periodontal therapy on glycaemic control in a Hispanic population with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 41(7): 673-680.
14. Han B, You L (2010). Effect of initial periodontal therapy on diabetic patients with chronic periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 45(5): 282-286.

15. Jones JA, Miller DR, Wehler CJ, Rich SE, Krall-Kaye EA, McCoy LC, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. (2007). Does periodontal care improve glycemic control? The Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 34(1): 46-52.
16. Jones, J. A., Miller DR, Wehler CJ, Rich S, Krall E, Christiansen CL, Rothendler JA, Garcia RI. (2007). Study design, recruitment, and baseline characteristics: the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Clin Periodontol* 34(1): 40-45.
17. Katagiri S, Nitta H, Nagasawa T, Uchimura I, Izumiyama H, Inagaki K, Kikuchi T, Noguchi T, Kanazawa M, Matsuo A, Chiba H, Nakamura N, Kanamura N, Inoue S, Ishikawa I, Izumi Y. (2009). Multi-center intervention study on glycohemoglobin (HbA1c) and serum, high-sensitivity CRP (hs-CRP) after local anti-infectious periodontal treatment in type 2 diabetic patients with periodontal disease. *Diabetes Res Clin Pract* 83(3): 308-315.
18. Kaur, PK, Narula SC, Rajput R, K Sharma R, Tewari S. (2015). Periodontal and glycemic effects of nonsurgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes stratified by baseline HbA1c. *Journal of Oral Science* 57(3): 201-211 doi: 10.2334/josnusd.57.201.
19. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. (2005). The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 32(3): 266-272.
20. Koromantzios PA, Madianos P (2014). Nonsurgical periodontal treatment can improve HbA1c values in a Mexican-American population of patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and periodontal disease (PD). *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 14(4): 193-194.
21. Koromantzios PA, Makrilakis K, Dereka X, Katsilambros N, Vrotsos IA, Madianos PN. (2011). A randomized, controlled trial on the effect of non-surgical periodontal therapy in patients with type 2 diabetes. Part I: effect on

- periodontal status and glycaemic control. *J Clin Periodontol* 38(2): 142-147.
22. Kothiwale SV, et al. (2013) Effect of non-invasive periodontal therapy on glycaemic control in type 2 diabetes mellitus patients - A randomized control trial. *Diabetes* 62, A229 DOI: 10.2337/db13-859-1394
  23. Li Z. et al. (2011). Effect of community periodontal care intervention on periodontal health and glycemic control in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis Beijing *Da Xue Xue Bao* 43(2): 285-289.
  24. Mansouri SS, Esteghamati A, Yousefi Y. (2006). Evaluation of first phase non-surgical periodontal therapy on diabetes control. *Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders* 6(1).
  25. Merchant, A. T. (2014). Hemoglobin A1c levels among patients with diabetes receiving nonsurgical periodontal treatment [1]. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 311(18): 1919.
  26. Moeintaghavi, A., HR Arab, Y Bozorgnia, K Kianoush, M Alizadeh. (2012). Non-surgical periodontal therapy affects metabolic control in diabetics: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J* 57(1): 31-37.
  27. Pallassini, A., et al. (1989). The crevicular fluid in diabetics before and after initial periodontal treatment *Minerva Stomatol* 38(10): 1087-1093.
  28. Pereira DR *et al.* a influência do tratamento periodontal no controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2 não insulino-dependentes – artigo original. *R. Periodontia, São Paulo*, v.21, n.1, p.34-42, Mar. 2011.
  29. Periodontal disease-type 2 diabetes link confirmed. (2010). *Br Dent J* 208(10): 447.
  30. Rothstein, J. P. (2001). Managing patients with diabetes, Part 2. *Dent Today* 20(7): 62-65.
  31. Singh S, Kumar V, Kumar S, Subbappa A. (2008). The effect of periodontal therapy on the improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus:

- A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 28(2): 38-44.
32. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. (2001). The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 28(4): 306-310.
  33. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Ren YZ, Qin GM. (2010). Changes of adiponectin and inflammatory cytokines after periodontal intervention in type 2 diabetes patients with periodontitis. *Arch Oral Biol* 55(12): 970-974.
  34. Sun WL, Chen LL, Zhang SZ, Wu YM, Ren YZ, Qin GM. (2011). Inflammatory cytokines, adiponectin, insulin resistance and metabolic control after periodontal intervention in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *Intern Med* 50(15): 1569-1574.
  35. Telgi RL, Tandon V, Tangade PS, Tirth A, Kumar S, Yadav V. (2013). Efficacy of nonsurgical periodontal therapy on glycaemic control in type II diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontal and Implant Science* 43(4): 177-182.
  36. Vergnes JN. (2014). Hemoglobin A1c levels among patients with diabetes receiving nonsurgical periodontal treatment. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 311(18): 1920-1921.
  37. Watts T. (2006). Periodontal treatment and glycemic control in diabetic patients: The problem of a possible Hawthorne effect [1]. *J Dent Res* 85(4): 294.
  38. Wu Y, Chen L, Wei B, Luo K, Yan F. (2015). Effect of non-surgical periodontal treatment on visfatin concentrations in serum and gingival crevicular fluid of patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Periodontol* 86(6): 795-800.

### APÊNDICE 3. QUADRO COM OS RESULTADOS DO SISTEMA GRADE PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA GERADA.

Critérios de avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	NSPT	Não-tratado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
Início-Final Variação da Hemoglobina Glicada A1c (seguimento: variação 3 meses para 6 meses)											
6	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	366	358	-	MD 0.43 menor para 0.08 mais alto)	⊕○○○ MUITO BAIXA
hsCRP (seguimento: variação 3 meses para 6 meses)											
4	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	322	313	-	MD 0.3 mais alto (0.51 menor para 1.1 mais alto)	⊕⊕○○ BAIXA
TNF-α (seguimento: variação 3 meses para 6 meses)											
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	283	276	-	MD 0 (0.19 menor para 0.18 mais alto)	⊕⊕⊕○ MODERADA

**CI:** Intervalo de confiança; **MD:** Diferença média

- Risco de viés foi considerado moderado para um estudo e alto para outro, colocando conclusões em risco.
- O resultado do teste I2 foi de 72%, então a inconsistência foi considerada importante.
- Um estudo incluído considerou australiano como população, causando, portanto, alguma evidência indireta.
- O intervalo de confiança foi grande, então a imprecisão foi considerada importante.



## **ANEXOS**

### **NORMAS DA REVISTA**

#### **NORMAS PARA PREPARAÇÃO DE ARTIGOS**

Os artigos para a publicação na REVISTA PERIODONTIA da SOBRAPE deverão ser inéditos e redigidos em português, inglês ou espanhol. Artigos originais de pesquisa terão prioridade para apreciação mas, artigos de revisão e relatos de casos ou técnicas, de interesse na Periodontia, também poderão ser incluídos.

#### **ENVIO DO MATERIAL**

Os seguintes arquivos deverão ser enviados exclusivamente por e-mail ([revistasobrape@unitau.br](mailto:revistasobrape@unitau.br)) no momento da submissão do artigo a Revista Periodontia.

- Artigo (Seguir o item “Apresentação do material”)
- Declaração de conflito de interesses (Disponível no site – Formulários)
- Lista de conferência pré-submissão (Disponível no site – Formulários)

#### **APRESENTAÇÃO DO MATERIAL**

Os artigos deverão ser digitados em Word para Windows, com fonte Arial, tamanho 12, justificado, em folhas de papel A4 numeradas consecutivamente. Deve ser usado espaço duplo com margem de 2,5 centímetros de todos os lados. As laudas deverão ter em média 1.600 toques (26 linhas de toques), perfazendo no máximo 20 páginas (excluindo gráficos, figuras e tabelas).

#### **SELEÇÃO DE ARTIGOS**

A seleção dos artigos enviados à REVISTA PERIODONTIA será realizada pelo Conselho Editorial, que dispõe de autoridade para decidir sobre sua aceitação. No processo de revisão e aprovação, que será realizado em pares, serão avaliados: originalidade, relevância metodologia e adequação às normas de

publicação.

### Considerações Éticas

Estudos que envolvam seres humanos deverão estar de acordo com a RESOLUÇÃO 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e terem sido aprovados pela Comissão de Ética da Unidade /Instituição em que foram realizados. As mesmas considerações são feitas para estudos em animais. O número de aprovação do comitê deverá estar presente no artigo.

### ESTRUTURA DO ARTIGO

O trabalho deverá ser numerado (canto inferior direito) e dividido conforme os itens abaixo:

Primeira página (página 1):

– Página de título (Português e Inglês ou Espanhol e Inglês): deverá conter o título do artigo em negrito, o nome dos autores numerados de acordo com a filiação (instituição de origem, cidade, país), a principal titulação dos autores de forma resumida (sem nota de rodapé) e endereço do autor correspondente (contendo o endereço eletrônico – e-mail). As demais páginas devem ser na forma de texto contínuo.

Exemplo:

Associação do PDGF e IGF na Regeneração Periodontal –  
Revisão de Literatura

Fernando Hayashi<sup>1</sup>, Fernando Peixoto<sup>1</sup>, Chistiane Watanabe  
Yorioka<sup>1</sup>, Francisco Emílio Pustiglioni<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestrandos em Periodontia da FOU SP

<sup>2</sup>Professor titular de Periodontia da FOU SP

Segunda página (página 2):

– Resumo: deve fornecer uma visão concisa e objetiva do trabalho, incluindo objetivos, material e métodos, resultados e as conclusões. Deve conter no máximo 250 palavras (incluindo pontos, vírgulas etc).

– Palavras-chave: são palavras ou expressões que identificam o conteúdo do texto. Para sua escolha, deverá ser consultada a

lista “Descritores em Ciências de Saúde – DECS”, da BIREME. Número de palavras-chave: máximo 6.

Terceira página (página 3):

**Abstract e Keywords:** cópia precisa e adequada do resumo e palavras-chave em Inglês. Deverá ser consultada a lista “Medical subject headings”. Disponível em [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Número de Keywords: máximo 6.

Quarta e demais páginas (página 4 e demais):

– Introdução: é o sumário dos objetivos do estudo, de forma concisa, citando as referências mais pertinentes. Também deve apresentar as hipóteses em estudo e a justificativa do trabalho.

– Material e Métodos: devem ser apresentados com suficientes detalhes que permitam confirmação das observações encontradas, indicando os testes estatísticos utilizados, quando existirem.

– Resultados: as informações importantes do trabalho devem ser enfatizadas e apresentadas em seqüência lógica no texto, nas figuras e tabelas, citando os testes estatísticos. As tabelas e figuras devem ser numeradas (algarismo arábico) e citadas durante a descrição do texto. Cada tabela deve conter sua respectiva legenda, citada acima, em espaço duplo, em página separada, no final do artigo depois das referências. As figuras também devem estar localizadas em páginas separadas, no final do texto, porém, as legendas devem estar localizadas a baixo.

– Discussão: os resultados devem ser comparados com outros trabalhos descritos na literatura, onde também podem ser feitas as considerações finais do trabalho.

– Conclusão: deve responder: objetivamente aos questionamentos propostos.

– Agradecimentos (quando houver): apoio financeiro de agências governamentais, assistências técnicas, laboratórios, empresas e colegas participantes.

– Referências Bibliográficas:Essa seção será elaborada de acordo com as Normas Vancouver (disponíveis em: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)), devendo ser numeradas seqüencialmente conforme aparição no texto. E, as abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/ MEDLINE.

**Todos os autores da obra devem ser mencionados.**

Exemplos – Normas **Vancouver**:

**Artigo de Revista:**

1. Lima RC, Escobar M, Wanderley Neto J, Torres LD, Elias DO, Mendonça JT *et al.* Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea: resultados imediatos. Rev Bras Cir Cardiovasc 1993; 8: 171-176.

**Instituição como Autor:**

1. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 116:41-42.

**Sem indicação de autoria:**

1. Cancer in South Africa. [editorial]. S Af Med J 1994; 84-85.

**Capítulo de Livro:**

1. Mylek WY. Endothelium and its properties. In: Clark BL Jr, editor. New frontiers in surgery. New York: McGraw-Hill; 1998. p.55-64.

**Livro:**

1. Nunes EJ, Gomes SC. Cirurgia das cardiopatias congênitas. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 1961. p.701.

**Tese:**

1. Brasil LA. Uso da metilprednisolona como inibidor da resposta inflamatória sistêmica induzida pela circulação extracorpórea [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1999. 122p.

**Eventos:**

1. Silva JH. Preparo intestinal transoperatório. In: 45° Congresso Brasileiro de Atualização em Coloproctologia; 1995; São Paulo. Anais. São Paulo: Sociedade Brasileira de Coloproctologia; 1995.

p.27-9.

1. Minna JD. Recent advances for potential clinical importance in the biology of lung cancer. In: Annual Meeting of the American Medical Association for Cancer Research; 1984 Sep 6-10. Proceedings. Toronto: AMA; 1984;25:293-4.

#### **Material eletrônico:**

##### **Artigo de revista:**

1. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

##### **Livros:**

1. Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too [monograph online]. New York: Health On the Net Foundation; 1996. [cited 1999 May 27]. Disponível em : URL: <http://www.sinuses.com>

##### **Capítulo de livro:**

1. Tichenor WS. Persistent sinusitis after surgery. In: Tichenor WS. Sinusitis: treatment plan that works for asthma and allergies too [monograph online]. New York: Health On the Net Foundation; 1996. [cited 1999 May 27]. Disponível em: URL: <http://www.sinuses.com/postsurg.htm>

##### **Tese:**

1. Lourenço LG. Relação entre a contagem de microdensidade vasal tumoral e o prognóstico do adenocarcinoma gástrico operado [tese online]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999. [citado 1999 Jun 10]. Disponível em: URL: <http://www.epm.br/cirurgia/gastro/laercio>

##### **Eventos:**

1. Barata RB. Epidemiologia no século XXI: perspectivas para o Brasil. In: 4º Congresso Brasileiro de Epidemiologia [online].; 1998 Ago 1-5; Rio de Janeiro. Anais eletrônicos. Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998. [citado 1999 Jan 17]. Disponível em: <http://www.abrasco.com.br/epirio98>

Informações adicionais podem ser obtidas no seguinte endereço eletrônico: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

**Citações no texto:** Ao longo do texto, deve ser empregado o sistema autor-data. Segundo as normas **Vancouver**, apenas a primeira letra do sobrenome do autor é grafada em maiúscula, sendo o ano da publicação apresentado entre parênteses. Trabalhos com até dois autores, tem ambos os sobrenomes mencionados no texto, separados por “&”. Trabalhos com três ou mais autores, terão ao longo do texto mencionado apenas o primeiro seguido da expressão “et al”.

Se um determinado conceito for suportado por vários estudos, para a citação desses, deverá ser empregada a ordem cronológica das publicações. Nesse caso, o ano de publicação é separado do autor por vírgula (“,”) e as diferentes publicações separadas entre si por ponto e vírgula (“;”).

### **Figuras e Tabelas**

As tabelas e figuras deverão ser apresentadas em folhas separadas após a secção: *Referências Bibliográficas* (uma tabela/figura por folha com a sua respectiva legenda).

Figuras em formato digital (arquivo JPG ou TIFF): Resolução de 300 DPIs.

As imagens serão **publicadas em preto e branco**. Caso haja interesse dos autores há possibilidade de impressão colorida das imagens, havendo custo adicional de responsabilidade dos autores.