

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A. C. SIMÕES
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA

MAÍSA CARLA LINS MOURA
YANDRA LUANE DOS SANTOS SILVA

**INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO PERIODONTAL NO CONTROLE
METABÓLICO DE PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E
PERIODONTITE – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Maceió
2023

MAÍSA CARLA LINS MOURA
YANDRA LUANE DOS SANTOS SILVA

**INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO PERIODONTAL NO CONTROLE
METABÓLICO DE PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E
PERIODONTITE – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Odontologia da Universidade Federal
de Alagoas, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharelado em Odontologia.

Orientador: Profa. Dra. Cristine D’Almeida
Borges.

Maceió

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Girlaine da Silva Santos – CRB-4 – 1127

- M929i Moura, 'Maísa Carla Lins.
Influência de pacientes com síndrome metabólica e periodontite: revisão sistemática / Maísa Carla Lins Moura, Yandra Luane dos Santos Silva. – 2023.
35 f. : il.
- Orientadora: Cristine D'Almeida Borges.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Odontologia. Maceió, 2023 .
- Bibliografia: f. 32- 35.
- I. Doença periodontal. 2.Periodontite. 3. Síndrome metabólica. I. Silva, Yandra Luane dos Santos. II. Título.

CDU: 616.314

Folha de Aprovação

MAÍSA CARLA LINS MOURA
YANDRA LUANE DOS SANTOS SILVA

Influência do tratamento periodontal no controle metabólico de pacientes com síndrome metabólica e periodontite – Revisão Sistemática

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à banca examinadora do curso de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 18 de setembro de 2023.



Documento assinado digitalmente
CRISTINE D ALMEIDA BORGES BRUM
Data: 27/09/2023 11:56:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Orientadora – Dra. Cristine D’Almeida Borges, UFAL)

Banca examinadora:



Documento assinado digitalmente
LAIS CHRISTINA PONTES ESPINDOLA
Data: 27/09/2023 16:28:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Examinadora Interna – Dra. Laís Christina Pontes Espíndola, UFAL)



Documento assinado digitalmente
MARIANA CAVALCANTE COSTA MORAES
Data: 27/09/2023 17:24:07-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

(Examinadora Interna – Me. Mariana Cavalcante Costa, UFAL)

AGRADECIMENTOS

Eu, Yandra, desejo expressar minha profunda gratidão a Deus e a todas as pessoas que desempenharam papéis essenciais em minha jornada acadêmica.

Em primeiro lugar, quero homenagear minha mãe Rejaneide, que, desde o momento em que manifestei meu desejo de cursar odontologia, nunca mediu esforços para me apoiar e incentivar, desde o início até a conclusão do curso. Sem o seu apoio, certamente eu não teria conseguido. Minha tia Luciana também merece um agradecimento especial por me motivar a realizar a matrícula no último dia, quando eu estava enfrentando dificuldades. Meu pai Luciano e meu irmão Lucas que, apesar da distância, sempre estiveram dispostos a me auxiliar, e por isso, sou profundamente grata. A todos os membros da minha família, quero deixar os meus sinceros agradecimentos.

Quero agradecer especialmente minhas amigas Alícia, Raiane e Wanessa por estarem sempre disponíveis para ouvir minhas angústias e me apoiarem em qualquer situação que eu precisasse. Não posso deixar de expressar minha gratidão aos meus colegas de turma: Eliana, Juliana, Bruna, Natália, Ádla, Edla, Igor, Paulo, Kayck, Kenneth, Marília, Camelo e Gabriela. Durante esses 5 anos e meio, compartilhamos angústias, inseguranças, frustrações, mas também aprendizados, momentos de felicidade e até algumas fofocas durante as clínicas. Vocês tornaram essa jornada mais agradável, agradeço do fundo do meu coração.

Eu, Maísa, agradeço a todos que tornaram possível, direta ou indiretamente, a realização deste trabalho de conclusão de curso. Hoje, ao apresentar este trabalho de conclusão de curso, quero expressar minha profunda gratidão a todos vocês. Embora eu ainda não tenha concluído formalmente o curso, esta etapa representa um passo significativo em minha jornada acadêmica, e não posso deixar de reconhecer o apoio fundamental que recebi até aqui.

Aos meus familiares, Mirtes, Monik e Genival, quero agradecer por serem minha constante fonte de apoio e incentivo. Vocês acreditaram em mim desde o início e estiveram ao meu lado nos momentos mais desafiadores. O amor e incentivo são as razões pelas quais estou aqui hoje, trabalhando para alcançar meus objetivos acadêmicos.

Ao meu querido namorado André, você tem sido uma parte essencial desta jornada. Seu apoio emocional, compreensão e paciência foram fundamentais para me manter motivada e focada em meus estudos. Suas palavras de encorajamento me deram confiança quando eu duvidava de

mim mesma, e sua presença ao meu lado tornou cada desafio mais fácil de enfrentar. Eu sou imensamente grata por ter você na minha vida.

Não posso deixar de mencionar meus colegas Letícia, Luanny, Kaio, Vinícius, Clarice, Thamyres e Lívia, que têm sido companheiros incansáveis nessa jornada. Juntos, enfrentamos desafios, compartilhamos conhecimento e criamos laços preciosos. O apoio mútuo e a colaboração que experimentamos são reflexos da força de nossa comunidade acadêmica.

Nós duas, Máisa e Yandra, queremos agradecer imensamente à nossa orientadora Cristine, por ter nos guiado de maneira tão atenciosa ao longo de todo o processo de PIBIC e TCC. Seus ensinamentos e orientações foram fundamentais em nossa trajetória acadêmica e, com certeza, serão levados adiante em nosso futuro profissional.

RESUMO

Embora o fator etiológico primário da doença periodontal seja o biofilme bacteriano, a resposta do hospedeiro e a presença de doenças sistêmicas parecem estar associadas com seu desenvolvimento. A redução da inflamação sistêmica através da eliminação da doença periodontal em indivíduos com síndrome metabólica, pelo cirurgião-dentista, poderá reduzir o risco para doenças cardiovasculares e diabetes. O objetivo desta revisão sistemática é responder a seguinte pergunta foco: Em pacientes com SM e periodontite, a TPNC associada a antimicrobianos sistêmicos é mais eficiente do que a TPNC sozinha no auxílio da redução da inflamação sistêmica? Foram incluídos estudos clínicos controlados randomizados que comparem a TPNC associada ou não a antimicrobianos sistêmicos no tratamento da periodontite. As pesquisas foram retiradas das seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e Web of Science. Foram selecionados 5 artigos para leitura integral e apenas 2 foram eleitos para a revisão. O resultado de um estudo revelou que a antibioticoterapia associada à TPNC reduziu parâmetros inflamatórios sistêmicos no grupo teste em relação ao grupo controle, em contrapartida, o outro ensaio evidenciou a TPNC como principal fator redutor da inflamação, visto que ambos os grupos obtiveram uma redução significativa dos parâmetros inflamatórios. É imperativa a condução de mais ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para determinar se essa associação deve ou não ser recomendada.

Palavras-chave: doenças periodontais; raspagem dentária; síndrome metabólica.

ABSTRACT

Although the primary etiological factor of periodontal disease is the bacterial biofilm, the host response and the presence of systemic diseases seem to be associated with its development. The reduction of systemic inflammation through the elimination of periodontal disease in individuals with metabolic syndrome, by the dental surgeon, may reduce the risk for cardiovascular disease and diabetes. The aim of this systematic review is to answer the following focus question: In patients with MetS and periodontitis, is NCPT associated with systemic antimicrobials more efficient than NCPT alone in helping to reduce systemic inflammation? Randomized controlled clinical studies comparing NCPT with or without systemic antimicrobials in the treatment of periodontitis were included. Searches were taken from the following electronic databases: PubMed, Scopus and Web of Science. Five articles were selected for full reading and only 2 were elected for review. The result of one study revealed that antibiotic therapy associated with NCPT reduced systemic inflammatory parameters in the test group compared to the control group, on the other hand, the other assay showed NCPT as the main reducing factor of inflammation, since both groups obtained a significant reduction in inflammatory parameters. It is imperative to conduct more randomized clinical trials and systematic reviews to determine whether or not this association should be recommended.

Keywords: periodontal diseases; dental scaling; metabolic syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Fluxograma de seleção dos artigos.....	19
Figura 2	- Análise do risco de viés de Montero <i>et al.</i>	25
Figura 3	- Análise do risco de viés de López <i>et al.</i>	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Extração de dados dos estudos incluídos	21
Tabela 2 - Análise da qualidade da evidência	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PCR	Proteína C-reativa
SM	Síndrome metabólica
DP	Doença periodontal
IL-1 β	Interleucina-1 Beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral - alfa
TPNC	Terapia periodontal não cirúrgica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
TG	Triglicerídeos
WC	Circunferência abdominal
IMC	Índice de massa corpórea
PS	Profundidade de sondagem
NIC	Nível de inserção clínico
HbA1c	Hemoglobina glicada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	MÉTODO CIENTÍFICO	15
2.1	Critérios utilizados para inclusão de estudos	15
2.1.1	Tipos de estudo	15
2.1.2	Participantes	15
2.1.3	Tipos de intervenção	15
2.1.4	Variáveis	15
2.1.5	Período de avaliação	16
2.1.6	Idioma	16
2.2	Métodos de busca	16
2.2.1	Estratégias de busca	16
2.3	Processo de seleção dos estudos	16
2.4	Extração dos dados	17
2.5	Método de análise do risco de viés	17
2.6	Método de análise da qualidade da evidência	17
2.7	Síntese de dados	18
3	RESULTADOS	19
4	DISCUSSÕES	28
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) afeta mais de 50% da população mundial e, apesar dos avanços científicos alcançados, ainda é considerada um problema de saúde pública global (1). Em sua forma mais severa, conhecida como periodontite, apresenta características clínicas como sangramento gengival, formação de bolsa periodontal, perda de inserção, perda óssea e até mesmo perda dentária (2). Embora o fator etiológico primário da doença periodontal seja o biofilme bacteriano, a resposta do hospedeiro e a presença de doenças sistêmicas parecem estar associadas com o seu desenvolvimento (3). Por ser caracterizada como uma doença inflamatória crônica, a doença periodontal tem potencial para gerar entrada de agentes microbianos e fatores de virulência na corrente sanguínea, o que é evidenciado através dos níveis de proteína C-reativa (PCR) no sangue e outros marcadores de estresse oxidativo (4).

A síndrome metabólica (SM) é composta por um grupo de anormalidades no metabolismo e é conhecida como potencial fator de risco para doenças cardiovasculares e diabetes. Intolerância à glicose, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, circunferência abdominal elevada e hipertensão fazem parte do grupo de anormalidades metabólicas. A hipótese mais provável que descreve a patogênese da SM é a resistência à insulina, a qual é influenciada pela grande quantidade de ácidos graxos circulantes (5). Assim, poderá ocorrer o desenvolvimento de um estado inflamatório através de superprodução de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e PCR pelo tecido adiposo (6).

A associação entre SM e doença periodontal tornou-se uma importante área de investigação em pesquisas científicas na medicina periodontal. Essa associação pode estar relacionada ao estado inflamatório sistêmico gerado pelas duas condições (7). Por um lado, a periodontite gera inflamação sistêmica que pode contribuir para o desenvolvimento da SM (8). Já por outro lado, o baixo grau de inflamação característico da obesidade e regulação da glicose que pode alterar negativamente a condição periodontal (9).

Gobin *et al.* em uma recente revisão sistemática e metanálise avaliaram 39 artigos científicos com o objetivo de avaliar a relação entre SM e doença periodontal. Apesar das limitações na interpretação dos estudos devido a diferenças na definição e diagnóstico das duas condições, observaram que a presença de SM pode aumentar o risco para periodontite (10). Daudt *et al.* através de metanálise perceberam que indivíduos com SM apresentaram 38% mais risco de desenvolver periodontite quando comparados a indivíduos sem SM (11).

Por isso, a redução da inflamação sistêmica através da eliminação da doença periodontal em indivíduos com SM, pelo cirurgião-dentista, poderá reduzir o risco para doenças

cardiovasculares e diabetes (12). O tratamento convencional da doença periodontal corresponde em remoção de cálculo e biofilme bacteriano através de raspagem e alisamento radicular, bem como instrução e educação em higiene bucal para redução de inflamação e bolsa periodontal, a chamada terapia periodontal não cirúrgica (TPNC) (13). Porém, a remoção mecânica do biofilme subgengival através da TPNC pode não ser completamente efetiva para garantir o equilíbrio microbiano, devido a fatores como tipo de dente, grau de destruição periodontal e envolvimento de lesões de furca (14) e a invasão tecidual por periodontopatógenos, como a *Porphyromonas gingivalis*, que pode invadir as células epiteliais e, subsequentemente, atingir o tecido conjuntivo subjacente (15). Por isso, terapias adjuvantes têm sido estudadas com o intuito de melhorar os resultados do tratamento periodontal (16).

Dentre os antimicrobianos sistêmicos testados como adjuvante ao tratamento periodontal, amoxicilina e metronidazol demonstram forte evidência científica (17). Estudos clínicos controlados e randomizados (18,19), bem como revisões sistemáticas (20,21) demonstraram os benefícios clínicos deste protocolo. Porém, outros autores acreditam que os antimicrobianos sistêmicos devem ser utilizados com cautela em grupos específicos de pacientes com periodontite, para evitar resistência bacteriana e efeitos adversos (22). Sendo assim, ainda não há consenso na literatura em relação ao tipo de terapia adjuvante mais indicada para pacientes com SM e periodontite.

As revisões sistemáticas auxiliam na formação da base para o desenvolvimento de diretrizes práticas e fornecem informações sobre lacunas de conhecimento, informando possíveis áreas para pesquisas futuras (23). Sendo assim, devido à escassez de revisões sistemáticas sobre o tema e a necessidade de avaliação de lacunas de conhecimento, o objetivo da presente revisão sistemática é responder a seguinte pergunta foco: Em pacientes com SM e periodontite, a TPNC associada a antimicrobianos sistêmicos é mais eficiente do que a TPNC sozinha no auxílio da redução da inflamação sistêmica?

2 MÉTODO CIENTÍFICO

O presente estudo seguiu criteriosamente as orientações contidas no guia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (23). A pergunta foco baseada na estratégia PICO (*Participants, Intervention, Comparison and Outcomes*) foi: “Em pacientes com SM e periodontite, a TPNC associada a antimicrobianos sistêmicos é mais eficiente do que a TPNC sozinha no auxílio da redução da inflamação sistêmica?”.

2.1 Critérios utilizados para inclusão de estudos

2.1.1 Tipos de estudo

Foram incluídos estudos clínicos controlados randomizados que compararam a TPNC associada ou não a antimicrobianos sistêmicos no tratamento da periodontite. Estudos de relatos de caso clínico não foram incluídos.

2.1.2 Participantes

Foram incluídos estudos com participantes adultos com idade acima de 18 anos, independente de gênero e grupo étnico, com diagnóstico de SM e periodontite.

2.1.3 Tipos de intervenção

Foram incluídos estudos em que no grupo de intervenção foi realizada a TPNC associada a antimicrobianos como amoxicilina e/ou metronidazol, ou tetraciclina, ou doxiciclina, ou azitromicina, de uso interno, em qualquer concentração, para tratamento da periodontite. Para o grupo comparativo, foi considerada a TPNC sozinha ou associada à placebo, para tratamento da periodontite.

2.1.4 Variáveis

A variável primária foi o impacto das intervenções testadas nos níveis de PCR. As variáveis secundárias foram níveis de citocinas, hemoglobina glicada, marcadores pró-trombócitos, metabolismo de lipídeos e carboidratos, pressão sanguínea, níveis de colesterol, triglicerídeos, índice de massa corpórea e circunferência abdominal.

2.1.5 Período de avaliação

Foi considerado qualquer período de avaliação para inclusão de estudos.

2.1.6 Idioma

Sem restrição de idioma.

2.2 Métodos de busca

As pesquisas foram retiradas das seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e Web of Science. Também foram realizadas buscas na literatura cinza pelos repositórios da Universidade de São Paulo (USP), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade Estadual Paulista (UNESP) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), além de buscas nos resumos publicados nos anais da SBPqO (Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica), até maio de 2023.

2.2.1 Estratégia de busca

Como estratégia de busca foram utilizados os seguintes termos MESH (Medical Subject Headings): (“periodontitis” OR “periodontal disease”) AND (“periodontal treatment” OR “periodontal therapy” OR “scaling and root planing” OR “plaque control” OR “antibiotic” OR “adjunctive systemic antibiotics”) AND (“metabolic syndrome” OR “metabolic syndrome x” OR “plurimetabolic”).

2.3 Processo de seleção dos estudos

Os títulos e resumos dos estudos adquiridos foram rastreados por duas examinadoras (Moura, M. C. L. e Silva, Y. L. S.) de forma independente, e estudos irrelevantes foram excluídos nesta etapa. Na ocorrência de discordos, foi consultada a terceira examinadora (Borges, C. D.). Em virtude da necessidade, autores dos estudos incluídos foram contactados para eventuais dúvidas.

2.4 Extração dos dados

Os dados foram extraídos e organizados em planilhas pelas examinadoras (Moura, M. C. L. e Silva, Y. L. S.) de forma independente, orientadas por uma examinadora experiente (Borges, C. D.), de acordo com os seguintes critérios: autores e ano do estudo, desenho do estudo, país, número de participantes, média de idade dos participantes, gênero, definição de SM, definição de periodontite, tipo de antimicrobiano, concentração do antimicrobiano, uso e descrição do placebo, tempo de uso do antimicrobiano, período de análise, efeitos colaterais, níveis de citocinas, marcadores pró-trombócitos, metabolismo de lipídeos e carboidratos, pressão sanguínea, níveis de colesterol, triglicérides, dados antropométricos, parâmetros clínicos periodontais e avaliações centradas no paciente.

2.5 Método de análise do risco de viés

Os estudos clínicos randomizados incluídos foram avaliados por uma única examinadora (Moura, M. C. L.), de acordo com as recomendações da ferramenta *The Cochrane RoB tool 2.0* (24) para avaliar o risco de viés. Os seguintes critérios foram avaliados: viés decorrente do processo de randomização, que avalia o método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, para alocá-los, e os critérios para determinar as características de cada grupo viés devido a desvios nas intervenções, que diz respeito ao cegamento dos participantes e da equipe; viés devido à falta de dados, o qual analisa a perda de seguimento de participantes do estudo e, no caso de perdas, o motivo da sua ocorrência; viés na medição do resultado, avalia o cegamento dos avaliadores do desfecho; e, viés na seleção do resultado relatado, que diz respeito à possibilidade de os autores terem avaliado os desfechos por múltiplas avaliações e apenas terem relatado o de maior conveniência.

2.6 Método de análise da qualidade da evidência

Para analisar a qualidade da evidência, os estudos clínicos randomizados foram avaliados por uma única examinadora (Silva, Y. L. S.) seguindo as recomendações da ferramenta GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (25). Nesse processo, cinco critérios foram aplicados. O primeiro critério abordou o risco de viés, avaliado por meio da ferramenta *The Cochrane RoB tool 2.0*. Em seguida, a inconsistência foi examinada, buscando investigar qualquer heterogeneidade inexplicável de resultados entre

os estudos (26). A terceira consideração foi a evidência indireta, que analisa se os estudos se encontram alinhados com a questão de interesse em termos de população, intervenção e resultados, ou se comparações diretas não puderam ser realizadas (27). O quarto critério avaliou a imprecisão, com foco na confiança nas estimativas de efeito dos estudos incluídos (28). Por fim, o quinto critério concentrou-se no viés de publicação, que investiga a possibilidade de resultados tendenciosos nos estudos devido à preferência pela publicação de evidências com resultados positivos (29).

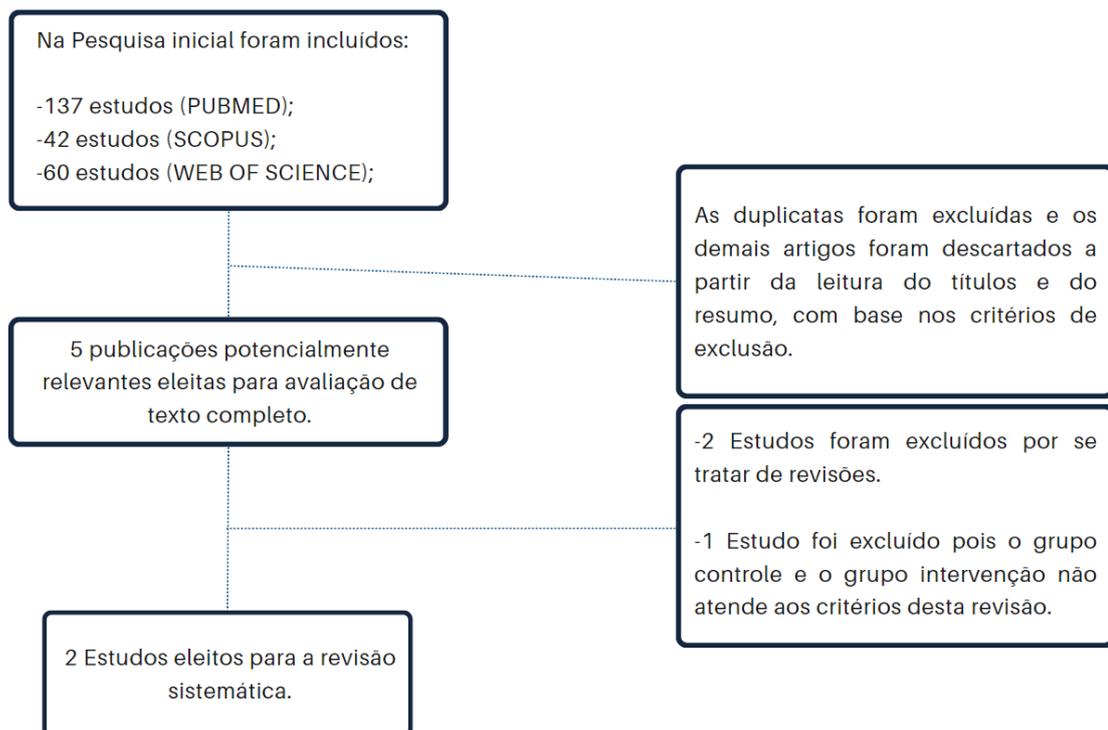
2.7 Síntese de dados

Os resultados dos estudos incluídos foram descritos em texto narrativo e tabelas para resumir e explicar características e resultados dos estudos incluídos, de acordo com os dados obtidos na etapa de extração dos dados.

3 RESULTADOS

A pesquisa eletrônica proporcionou a identificação de 137 artigos no PubMed, 42 na Scopus e 60 na Web of Science. Durante esse processo, surgiram problemas com a base de dados da Cochrane ao utilizar o periódico Capes para busca, o que impediu a avaliação dessa fonte. As duplicatas foram excluídas manualmente e, mediante a aplicação dos critérios de elegibilidade na leitura dos títulos e resumos, cinco artigos demonstraram-se adequados para prosseguir à etapa de leitura completa. Após a leitura integral dos artigos selecionados, dois foram descartados por se tratar de revisões e, posteriormente, mais um estudo foi excluído pois, apesar de constituir um estudo clínico randomizado, os participantes incluídos só receberam o diagnóstico de Síndrome Metabólica após o início do estudo, dessa forma, não cumpriu o critério estabelecido para esta revisão sistemática. Assim, apenas 2 dos artigos foram considerados aptos para inclusão na revisão (12,30) (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: elaborado pelas autoras (2023).

No que tange à busca manual na literatura cinzenta, nenhum dos artigos identificados atendeu aos critérios preestabelecidos de elegibilidade.

Atualmente, o projeto de pesquisa se encontra aguardando aprovação para registro na plataforma PROSPERO.

A Tabela 1 descreve os estudos incluídos nesta revisão. Os artigos foram publicados nos anos de 2012 e 2020, conduzidos na Espanha e no Chile. O protocolo de tratamento diferiu entre os estudos, sendo um deles de maneira profilática, administrando Amoxicilina 500mg + Metronidazol 250mg sete dias antes do tratamento periodontal, enquanto o outro preferiu a antibioticoterapia após o tratamento periodontal, optando por Azitromicina 500mg. Os parâmetros utilizados para diagnóstico de Síndrome Metabólica se assemelham entre os estudos. Por outro lado, o critério para a definição de Doença Periodontal difere entre eles, já que Montero *et al.* (2020) utilizaram a classificação das doenças periodontais de 2018 (13), enquanto López *et al.* (2012) caracterizam a doença periodontal pela presença de quatro ou mais dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem ≥ 4 mm e perda de inserção concomitante de ≥ 3 mm. Os resultados de Montero *et al.* (2020) revelaram que a antibioticoterapia associada à TPNC reduziu significativamente alguns parâmetros inflamatórios sistêmicos no grupo teste em relação grupo controle, em contrapartida, o ensaio de López *et al.* (2012) evidenciaram a TPNC como principal fator redutor da inflamação, visto que ambos os grupos, teste e controle, obtiveram uma redução significativa dos parâmetros inflamatórios. Algumas lacunas da Tabela 1 estão descritas com “dados insuficientes”, uma vez que López *et al.* (2012) não disponibilizam em seu estudo os valores individuais (numéricos) de média e desvio padrão, dessa forma, não foi possível calcular a diferença intragrupos nos períodos de avaliação de 3, 6, 9 e 12 meses em comparação com os dados iniciais.

Tabela 1 – Extração de dados dos estudos incluídos (continua)

AUTOR E ANO	DESENHO DO ESTUDO	PAÍS	Nº DE PARTICIPANTES	MÉDIA DE IDADE DOS PARTICIPANTES	GÊNERO	DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA (SM)	DEFINIÇÃO DE DOENÇA PERIODONTAL (DP)	TIPO DE ANTIMICROBIANO
MONTERO <i>et al.</i> 2020	Ensaio clínico randomizado	Espanha	63	Grupo teste = 56,7 (6,5); Grupo controle = 58,3 (5,8).	Grupo teste = Masculino 22 (68,8%) e Feminino 10 (31,2%); Grupo controle = Masculino: 22 (70,9%) e Feminino: 9 (29,1%).	De acordo com os critérios estabelecidos por Alberti <i>et al.</i> (2009), baseado na presença de pelo menos 3 dos fatores de risco abaixo: - Circunferência abdominal elevada; - Triglicérides elevados; - Colesterol HDL reduzido; - Pressão sanguínea elevada; - Glicose plasmática em jejum elevada.	- Baseado na Classificação de Doenças Periodontais, de acordo com Papanou (2018).	Azitromicina (pós TPNC)
LÓPEZ <i>et al.</i> 2012	Ensaio clínico randomizado	Chile	165	Grupo teste = 54,13 (8,8); Grupo controle = 56,33 (8,9).	Grupo teste = Masculino 24 (29,3%) e Feminino 58 (70,7%); Grupo controle = Masculino 22 (26,5%) e Feminino 61 (73,5%).	De acordo com o Terceiro Relatório do Painel de Especialistas do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP) sobre Detecção, Avaliação e Tratamento do Colesterol Alto no Sangue em Adultos (Painel de Tratamento de Adultos III), baseado na presença de 3 ou mais fatores de risco determinantes abaixo: 1. Obesidade central ou IMC elevado. 2. Triglicérides elevados. 3. Colesterol HDL reduzido. 4. Pressão arterial elevada. 5. Glicose em jejum elevada.	Presença de quatro ou mais dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem (PD) \geq 4mm e perda de inserção clínica concomitante de \geq 3 mm. (López <i>et al.</i>)	Amoxicilina e Metronidazol (profilática)

Tabela 1 – Extração de dados dos estudos incluídos (continua)

DEFINIÇÃO DE DOENÇA PERIODONTAL (DP)	TIPO DE ANTIMICROBIANO	CONCENTRAÇÃO DE ANTIMICROBIANO	TEMPO DE USO E DESCRIÇÃO DO PLACEBO	TEMPO DE USO DO ANTIMICROBIANO	PERÍODO DE ANÁLISE	EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS AO ANTIMICROBIANO	NÍVEIS DE PCR MAIOR OU IGUAL A 3
Baseado na Classificação de Doenças Periodontais, de acordo com Papanou (2018).	Azitromicina (pós TPNC)	500mg	Cápsulas contendo lactose 500mg, por 3 dias, administradas na última sessão de raspagem e alisamento radicular.	Por 3 dias, administrados na última sessão de raspagem e alisamento radicular.	3 e 6 meses	Ausente.	DIFERENÇA ENTRE OS GRUPOS EM 3 MESES (OR): 5.4 EM 6 MESES: 2.6
Presença de quatro ou mais dentes com um ou mais sítios com profundidade de sondagem (PD) \geq 4mm e perda de inserção clínica concomitante de \geq 3 mm. (López <i>et al.</i>)	Amoxicilina e Metronidazol (profilática)	Amoxicilina 500 mg e Metronidazol 250 mg	Dois comprimidos de placebo (não especificado), 3 vezes ao dia, por 7 dias.	Ambos 3 vezes ao dia, por 7 dias, 1 semana antes de iniciar o alisamento radicular.	3, 6, 9 e 12 meses	Ausente.	Dados insuficientes.

Tabela 1 – Extração de dados dos estudos incluídos (continua)

NÍVEIS DE PCR	NÍVEIS DE CITOCINAS (TNF-ALFA)	NÍVEIS DE CITOCINAS (IL-1B)	MARCADORES PRÓ-TROMBÓCITOS	NÍVEIS DE HEMOGLOBINA GLICADA	PRESSÃO SANGUÍNEA (SISTÓLICA)	PRESSÃO SANGUÍNEA (DIASTÓLICA)
PCR intragrupos em 3 meses: grupo teste: 1,2 mg/L * grupo controle: 0 mg/L PCR intragrupos em 6 meses: grupo teste: 1,0 mg/L * grupo controle: -0,1 mg/L DIFERENÇA ENTRE OS GRUPOS EM 3 MESES: 1.4 mg/L DIFERENÇA ENTRE OS GRUPOS EM 6 MESES: 1.2mg/L	TNF-ALFA EM 3 meses: grupo teste: 1,5pg/ml* grupo controle: -1,3pg/ml TNF-ALFA EM 6 meses: grupo teste: 1,6pg/ml grupo controle: 0,5pg/ml.	IL-1B em 3 meses: grupo teste: 0,6pg/ml* grupo controle: -0,4pg/ml IL-1B em 6 meses: grupo teste: 0pg/ml grupo controle: 0,4pg/l	Fibrinogênio em 3 meses: grupo teste: -2,1mg/dl grupo controle: 0,2 mg/dl Fibrinogênio em 6 meses: grupo teste: 0,1 mg/dl grupo controle: -2mg/dl Sem diferenças estatísticas.	HbA1c em 3 meses: grupo teste: 0,4% grupo controle: -0,1% HbA1c em 6 meses: grupo teste: 0,3% grupo controle: -0,1% Sem diferenças estatísticas.	Sistólica em 3 meses: grupo teste: 11,7mmHg grupo controle: -0,8 mmHg Sistólica em 6 meses: grupo teste: 11,7mmHg grupo controle: -5,8mmHg Sem diferenças estatísticas.	Diastólica em 3 meses: grupo teste: 6,5 mmHg grupo controle: 5,5 mmHg Diastólica em 6 meses: grupo teste: 9,5mmHg grupo controle: -6,8mmHg Sem diferenças estatísticas.
Dados insuficientes.	Não foi avaliado.	Não foi avaliado.	Dados insuficientes.	Não foi avaliado.	Dados insuficientes.	Dados insuficientes.

Tabela 1 – Extração de dados dos estudos incluídos (concluído)

NÍVEIS DE LDL	NÍVEIS DE HDL	TRIGLICERÍDEOS	DADOS ANTROPOMÉTRICOS (WC):	DADOS ANTROPOMÉTRICOS (IMC)	PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS (PROFUNDIDADE DE SONDAGEM)	PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS (NÍVEL DE INSERÇÃO CLÍNICO)	AValiação CENTRADA NO PACIENTE	PRINCIPAIS RESULTADOS
LDL em 3 meses: grupo teste: 4,7 mg/dL grupo controle: 2,2 mg/dL LDL em 6 meses: grupo teste: 6,7mg/dL grupo controle: -1,8 mg/dL Sem diferenças estatísticas.	HDL em 3 meses: grupo teste: -0,1 mg/dL grupo controle: -0,2 mg/dL HDL em 6 meses: grupo teste: -1,1 mg/dL grupo controle: -1,5 mg/dL Sem diferenças estatísticas.	TGem 3 meses: grupo teste: -7 mg/dL grupo controle: -18,8 mg/dL TG em 6 meses: grupo teste: 3,9mg/dL grupo controle: 4,9 mg/dL Sem diferenças estatísticas.	WC em 3 meses: grupo teste: 0 cm grupo controle: -0,2cm WC em 6 meses: grupo teste: 0cm grupo controle: -0,2cm	IMC em 3 meses: grupo teste: 0 kg/m ² grupo controle: 0kg/m ² IMC em 6 meses: grupo teste: -0,1 kg/m ² grupo controle: 0kg/m ²	PS em 3 meses: grupo teste: 1,1mm(0,6)* grupo controle: 0,3mm(0,8) PS em 6 meses: grupo teste: 1,2mm(0,6)* grupo controle: 0,3mm(0,8)	NIC em 3 meses: grupo teste: 0,9mm(0,7)* grupo controle: 0,3mm(0,5) NIC em 6 meses: grupo teste: 1,0(0,8)* grupo controle: 0,3mm(0,6)	Não foi avaliado.	Redução significativa de PCR, IL-1b, TNF-alfa após 3 meses de tratamento e PCR após 6 meses, comparando o grupo teste com o grupo controle. No grupo teste, ocorreu redução significativa de HbA1c.
Dados insuficientes.	Dados insuficientes.	Dados insuficientes.	Dados insuficientes.	Dados insuficientes.	Dados insuficientes.	Dados insuficientes.	Não foi avaliado.	Redução significativa de PCR após 12 meses do tratamento e eliminação de inflamação periodontal no grupo teste e no grupo controle.

Fonte: elaborado pelas autoras (2023).

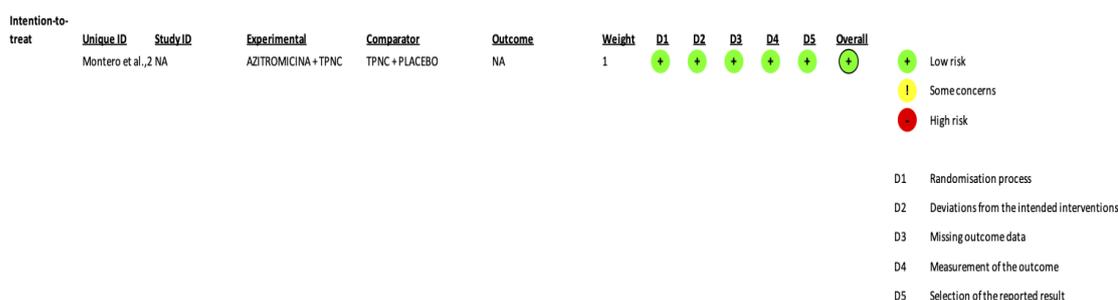
Abreviaturas: SM, síndrome metabólica; DP, doença periodontal; PCR, proteína C-reativa; TNF, fator de necrose tumoral; IL, interleucina; HbA1c, hemoglobina glicada; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade; TG, triglicerídeos; WC, circunferência abdominal; IMC, índice de massa corpórea; PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínico.

Notas: Os dados são média (desvio padrão), ou n (%), ou OR (odds ratio), ou a diferença intragrupo nos períodos de avaliação comparada com a linha de base.

*Diferença significativa intragrupo quando comparada com a linha de base ($P < 0,05$)

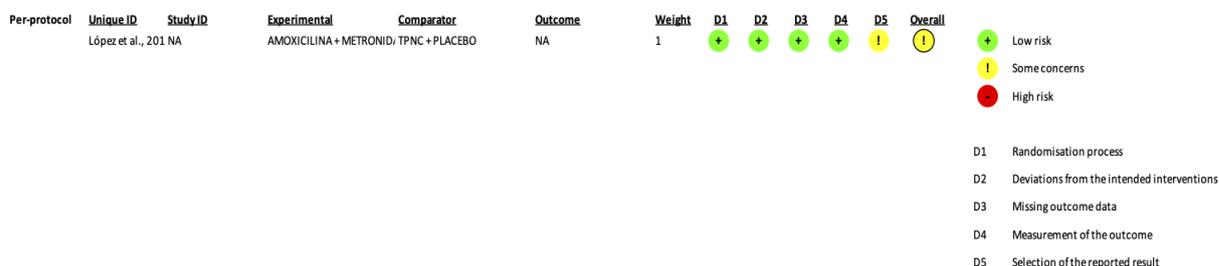
Ambos os estudos foram analisados para risco de viés, por intermédio da ferramenta *The Cochrane Rob tool 2.0*, a qual determina cinco domínios para avaliação individual de ensaios randomizados. O estudo de Montero *et al.* (2020) foi classificado como baixo risco de viés geral devido ao resultado individual de cada domínio que permanece em baixo. No entanto, López *et al.* (2012) não apresentaram um plano piloto especificando as etapas de seu ensaio clínico randomizado antes do início do estudo. Em virtude da ausência deste registro, o domínio de seleção de resultados resultou em algumas preocupações (*some concerns*). Assim, ainda que os demais domínios apresentem baixo risco de viés, o viés geral do estudo é determinado como “algumas preocupações”. A Figura 2 representa a avaliação do risco de viés de Montero *et al.* (2020), enquanto a Figura 3 representa o risco de viés de López *et al.* (2012).

Figura 2 – Análise do risco de viés de Montero *et al.*



Fonte: elaborado pelas autoras (2023).

Figura 3 – Análise do risco de viés de López *et al.*



Fonte: elaborado pelas autoras (2023).

Por meio da plataforma GRADE, a qualidade da evidência foi avaliada como certeza moderada para os desfechos proteína C-reativa, que reduziu um nível por inconsistência, isso ocorreu porque no ensaio de Montero *et al.* (2020) houve redução significativa no grupo teste, mas não no grupo controle, enquanto o de López *et al.* (2012) relataram essa redução nos

dois grupos de tratamento. Quanto às citocinas e à hemoglobina glicada, a certeza da evidência também foi reduzida em um nível devido à evidência indireta, já que López *et al.* (2012) não avaliaram esses desfechos, por isso, foram avaliados como certeza moderada. Os demais desfechos como fibrinogênio, pressão arterial sistólica, HDL e triglicerídeos foram qualificados como certeza alta. É importante notar que o estudo de Montero *et al.* (2020) apresentou baixo risco de viés, enquanto o de López *et al.* (2012) demonstrou algumas preocupações (*some concerns*) com relação à seleção do resultado relatado, no entanto, julgou-se adequado não reduzir o nível de certeza. Ambos os estudos realizaram o cálculo amostral baseado na diferença nos níveis de PCR. A avaliação da qualidade da evidência é apresentada por meio da Tabela 2.

Tabela 2 – Análise da qualidade da evidência.

(continua)

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia periodontal não cirúrgica associada a antimicrobianos sistêmicos	Terapia periodontal não cirúrgica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Proteína C-reativa (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: mg/L; Escala de: 2,7 para 4,43)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^e	grave ^b	não grave ^c	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕ ○ Moderada	IMPORTANTE
Citocinas (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: pg/mL; Escala de: 0,9 para 10)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^e	não grave ^e	grave ^f	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕ ○ Moderada	IMPORTANTE
Fibrinogênio (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: mg/dL; Escala de: 337 para 421,8)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^e	não grave ^e	não grave ^c	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	IMPORTANTE
Hemoglobina Glicada (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: %; Escala de: 5,9 para 6,3)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^e	não grave ^e	grave ^g	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕ ○ Moderada	IMPORTANTE
Pressão Arterial Sistólica (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: mmHg; Escala de: 136,4 para 150)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^e	não grave ^e	não grave ^c	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕ ⊕ Alta	IMPORTANTE

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia periodontal não cirúrgica associada a antimicrobianos sistêmicos	Terapia periodontal não cirúrgica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Lipoproteína de Alta Densidade (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: mg/dL; Escala de: 46,2 para 50,18)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^c	não grave ^c	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------	-----	-----	---	----------------	-------------------	------------

Triglicerídeos (seguimento: variação 3 meses para 12 meses; avaliado com: mg/dL; Escala de: 125,6 para 174,9)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave ^c	não grave ^c	não grave ^d	nenhum	114	114	-	Ver comentário	⊕⊕⊕⊕ ⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	--------	-----	-----	---	----------------	-------------------	------------

CI: Intervalo de confiança

Tabela 2 – Análise da qualidade da evidência. (concluído)

Fonte: elaborado pelas autoras por meio da plataforma GRADE (2023).

Notas: a. Julgou-se adequado não reduzir o nível de certeza com relação ao risco de viés; b. Houve uma heterogeneidade nos resultados da PCR; c. Não houve evidência indireta relacionada à questão clínica; d. Ambos os estudos realizaram o cálculo amostral baseado nas diferenças nos níveis de PCR; e. Não houve heterogeneidade entre os estudos; f. López *et al.* não avaliaram os níveis de citocinas; g. López *et al.* não avaliaram os níveis de hemoglobina glicada. Nenhum viés de publicação foi encontrado.

4 DISCUSSÕES

A presente revisão sistemática teve como objetivo avaliar a redução de inflamação sistêmica após TPNC associada ou não à antimicrobianos sistêmicos em pacientes com síndrome metabólica e periodontite. Tendo em vista que os níveis de PCR, normalmente, são maiores em pacientes com doença periodontal (31), e estão fortemente associados à obesidade e ao diabetes, bem como ao aumento do IMC (32), ambos os estudos incluídos revelaram uma redução significativa nos níveis de PCR após a intervenção.

O estudo de Montero *et al.* (2020) revelou uma redução significativa nos níveis de PCR, IL-1 β e TNF- α no grupo teste, indicando uma melhora nos parâmetros da inflamação sistêmica quando o tratamento foi associado a antimicrobianos. Esses achados estão alinhados com estudos anteriores que também destacaram benefícios semelhantes dessa abordagem em relação aos parâmetros da periodontite (18,20,21).

No entanto, resultados obtidos por López *et al.* (2012) mostraram uma redução da inflamação periodontal e dos níveis de PCR em ambos os grupos de seu estudo, sugerindo que a chave para a redução da inflamação sistêmica em pacientes com síndrome metabólica e periodontite pode ocorrer pela redução da inflamação periodontal que pode ser alcançada tanto pelo controle de placa e raspagem supra gengival, bem como por alisamento radicular e uso de antibióticos sistêmicos. Adicionalmente, um ensaio clínico randomizado conduzido na Holanda, com 110 pacientes com periodontite, não encontrou melhorias adicionais nos parâmetros da síndrome metabólica com o uso de antimicrobianos em conjunto com a terapia periodontal básica (33). Essa constatação também está de acordo com uma revisão sistemática e meta-análise que não encontrou maiores reduções nos níveis de PCR em estudos que utilizaram comparadores ativos, nos quais ambos os grupos foram submetidos a pelo menos tratamento periodontal básico (34).

Nesse contexto, no que diz respeito à investigação dos parâmetros metabólicos, Montero *et al.* (2020) também identificaram redução significativa de hemoglobina glicada (HbA1c) no grupo teste após 3 meses. Isso vai de encontro à Simpson *et al.* (2015) que, em sua revisão, não conseguiram encontrar evidências consistentes de que a adição de antimicrobiano à TPNC tenha algum benefício comparada a TPNC isolada (35). Além disso, outra revisão sugere que a terapia periodontal por si só é capaz de melhorar o controle metabólico (36). Porém, é importante observar que as populações desses estudos tinham diagnóstico de diabetes mellitus e não de síndrome metabólica.

Portanto, as divergências observadas nos estudos podem decorrer de uma série de fatores, incluindo viés de estudo, diferenças nos protocolos de tratamento, duração do acompanhamento e variações nas características individuais e/ou gerais das populações analisadas.

Quanto à análise de risco de viés, o estudo de López *et al.* (2012) demonstrou algumas preocupações no domínio de seleção de resultado, isto porque a randomização dos grupos não seguiu à maneira aplicada aos estudos clínicos randomizados convencionais. Além disso, não houve um plano especificado previamente aos resultados do estudo para que os dados produzidos fossem comparados. Portanto, o viés geral do estudo consiste em algumas preocupações. Por outro lado, Montero *et al.* (2020) garante o baixo risco de viés em todos os domínios, dessa forma o viés geral segue o mesmo resultado.

A qualidade da evidência da maioria dos desfechos, avaliados por meio da GRADE foram consideradas como certeza alta, no entanto, quando foram consideradas moderadas isso aconteceu pela heterogeneidade na análise da PCR ou porque López *et al.* (2012) não avaliaram os níveis de citocinas e hemoglobina glicada, além de não apresentar os valores numéricos para os parâmetros avaliados, o que impossibilitou uma análise mais detalhada. Nenhum desfecho demonstrou qualidade baixa ou muito baixa, porém, a avaliação foi baseada em um contexto geral nos resultados apresentados pelos estudos e não com base em uma meta-análise, esse fator poderia trazer algumas mudanças na interpretação dos resultados.

Apesar de estudos demonstrarem benefícios em relação aos parâmetros inflamatórios periodontais diante da TPNC associada a antibioticoterapia sistêmica (37,38,39). Os estudos incluídos para análise nesta revisão não foram capazes de fornecer evidências significativas de que esta associação é igualmente eficaz para parâmetros de inflamação sistêmica (12,30).

Nesse sentido, é crucial estar atento aos potenciais efeitos adversos ao uso de antimicrobianos sistêmicos. Bactérias periodontopatogênicas têm demonstrado resistência a antimicrobianos utilizados regularmente como amoxicilina, metronidazol, azitromicina e tetraciclina (40,41). Levando em consideração esse risco, Jepsen *et al.* (2016) sugeriram condições para as quais os antimicrobianos poderiam ser indicados como em casos de doença periodontal de início precoce, bolsas profundas localizadas com DP recorrente ou pacientes diabéticos não controlados (42).

Foi possível notar a escassez de estudos clínicos randomizados nas bases de dados acerca da questão levantada pela revisão. Essa limitação de informações disponíveis tornou dificultada uma investigação mais abrangente e detalhada em torno da abordagem testada.

A presente revisão sistemática demonstrou a necessidade de mais estudos que avaliem a inflamação sistêmica em pacientes com periodontite e síndrome metabólica tratados com TPNC associada a antibióticos sistêmicos. Sendo assim, a capacidade de recomendação da evidência é inviável neste momento, ou seja, a falta de estudos mais consistentes torna incerta a aplicação clínica da intervenção.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados reunidos e analisados indicam que ainda não existem estudos suficientes que possam responder de forma definitiva se a TPNC associada a antimicrobianos sistêmicos é mais eficiente do que a TPNC sozinha no auxílio da inflamação sistêmica em pacientes com síndrome metabólica e periodontite. Desse modo, é imperativa a condução de mais ensaios clínicos randomizados e, posteriormente, revisões sistemáticas para determinar se essa associação deve ou não ser recomendada.

REFERÊNCIAS

1. Batchelor P. Is periodontal disease a public health problem? *Br Dent J* [Internet]. 2014;217(8):405–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.912>
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018;89(February):S159–72.
3. Williams RC, Offenbacher S. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. *Periodontol 2000*. 2000;23(7):9–12.
4. Chapple ILC, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4-s):S106–12.
5. Robert H Eckel, Scott M Grundy PZZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;366(9501):1415–28.
6. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347–55.
7. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*. 2007;43(1):160–232.
8. Morita T, Yamazaki Y, Mita A, Takada K, Seto M, Nishinoue N, et al. A Cohort Study on the Association Between Periodontal Disease and the Development of Metabolic Syndrome. *J Periodontol*. 2010;81(4):512–9
9. Pink C, Kocher T, Meisel P, Dörr M, Markus MRP, Jablonowski L, et al. Longitudinal effects of systemic inflammation markers on periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(11):988–97.
10. Gobin R, Tian D, Liu Q, Wang J. Periodontal diseases and the risk of metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(June):1035–57.
11. DAUDT LD, MUSSKOPF ML, MENDEZ M, REMONTI LLR, LEITÃO CB, GROSS JL, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018;32.
12. López NJ, Quintero A, Casanova PA, Ibieta CI, Baelum V, López R. Effects of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome: A Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2012;83(3):267–78.
13. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on

- the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89(December 2017):S173–82.
14. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol* 2000. 2017;75(1):152–88.
 15. Zheng S, Yu S, Fan X, Zhang Y, Sun Y, Lin L, et al. *Porphyromonas gingivalis* survival skills: Immune evasion. Vol. 56, *Journal of Periodontal Research*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1007–18.
 16. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2001;25(1):77–88.
 17. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, de Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res*. 2020;34:1–9.
 18. Borges I, Faveri M, Figueiredo LC, Duarte PM, Retamal-Valdes B, Montenegro SCL, et al. Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis: A 1-year randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2017;44(8):822–32.
 19. Harks I, Koch R, Eickholz P, Hoffmann T, Kim TS, Kocher T, et al. Is progression of periodontitis relevantly influenced by systemic antibiotics? A clinical randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2015;42(9):832–42.
 20. Sgolastra F, Gatto R, Petrucci A, Monaco A. Effectiveness of Systemic Amoxicillin/Metronidazole as Adjunctive Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2012;83(10):1257–69.
 21. Keestra JAJ, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2015;50(3):294–314.
 22. Pretzl B, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhaut U, Dannewitz B, Dommisch H, et al. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy—a consensus report. *Clin Oral Investig*. 2019;23(7):3073–85.
 23. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* [Internet]. 2015;349(January):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.g7647>
 24. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
 25. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings

- tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383–94.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1294–302.
 27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1303–10.
 28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283–93.
 29. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence - Publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011 Dec;64(12):1277–82.
 30. Montero E, López M, Vidal H, Martínez M, Virto L, Marrero J, et al. Impact of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov 1;22(11):2120–32.
 31. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. 24 de agosto de 2008;35(4):277–90.
 32. Visser M, Bouter LM, Mcquillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
 33. Bizzarro S, van der Velden U, Teeuw WJ, Gerdes VEA, Loos BG. Effect of periodontal therapy with systemic antimicrobials on parameters of metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2017 Aug 1;44(8):833–41.
 34. Demmer RT, Trinquart L, Zuk A, Fu BC, Blomkvist J, Michalowicz BS, et al. The Influence of Anti-Infective Periodontal Treatment on C-Reactive Protein: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013 Oct 14;8(10).
 35. Simpson TC, Weldon JC, Worthington H V., Needleman I, Wild SH, Moles DR, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(11).
 36. Wang TF, Jen IA, Chou C, Lei YP. Effects of periodontal therapy on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus and periodontal disease: A meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2014 Dec 3;93(28):e292.
 37. Renatus A, Herrmann J, Schönfelder A, Schwarzenberger F, Jentsch H. Clinical

- efficacy of azithromycin as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, Journal of Clinical and Diagnostic Research. Journal of Clinical and Diagnostic Research; 2016. p. ZE01–7.
38. Luchian I, Goriuc A, Martu MA, Covasa M. Clindamycin as an alternative option in optimizing periodontal therapy. Vol. 10, Antibiotics. MDPI AG; 2021.
 39. Barça E, Çifçibaşı E, Çintan S. ADJUNCTIVE USE OF ANTIBIOTICS IN PERIODONTAL THERAPY. J Istanb Univ Fac Dent. 2015 Oct 21;49(3):55.
 40. Ardila CM, Bedoya-García JA. Antimicrobial resistance of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* in periodontitis patients. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Sep 1;22:215–8.
 41. Arredondo A, Blanc V, Mor C, Nart J, León R. Tetracycline and multidrug resistance in the oral microbiota: differences between healthy subjects and patients with periodontitis in Spain. J Oral Microbiol. 2021 Jan 1;13(1).
 42. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: Systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. Vol. 71, Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard; 2016. p. 82–112.