

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ALESSANDRA CARDOSO NICOLINI
THAISE AMERICO GRISA

O EFEITO ADJUVANTE DA METFORMINA SOBRE OS RESULTADOS DO
TRATAMENTO PERIODONTAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Porto Alegre
2018

ALESSANDRA CARDOSO NICOLINI

THAISE AMERICO GRISA

O EFEITO ADJUVANTE DA METFORMINA SOBRE OS RESULTADOS DO
TRATAMENTO PERIODONTAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia pela Faculdade de Odontologia
da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como requisito parcial para obtenção do
título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Cavagni

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco Wilker
Mustafa Gomes Muniz

Porto Alegre

2018

CIP- Catalogação na Publicação

Nicolini, Alessandra Cardoso

O efeito da metformina sobre os resultados do tratamento periodontal : uma revisão sistemática e meta-análise / Alessandra Cardoso Nicolini, Thaise Americo Grisa. – 2018.

24 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

Orientador: Juliano Cavagni

Coorientador: Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz

1. Diabetes. 2. Periodontite. 3. Metformina. 4. Terapia periodontal. I. Grisa, Thaise Americo. II. Cavagni, Juliano. III. Muniz, Francisco Wilker Mustafa Gomes. IV. Título.

Elaborada por Ida Rossi - CRB-10/771

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito dos efeitos adjuvantes da metformina sobre os resultados do tratamento periodontal mecânico. Primeiramente, uma busca nas bases de dados PubMed, EMBASE e Scopus foi realizada até outubro de 2017. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com, no mínimo, 3 meses de acompanhamento e que tivessem utilizado metformina associada ao tratamento periodontal mecânico. Como grupo de comparação, os estudos deveriam reportar a terapia periodontal mecânica isolada ou em associação a placebo. Além disso, os estudos deveriam envolver indivíduos adultos de no mínimo 30 anos e com diagnóstico de periodontite crônica. Para a avaliação do risco de viés dos artigos selecionados foi utilizada uma ferramenta desenvolvida pela *COCHRANE Collaboration*. Foram encontrados 1676 estudos, dos quais 5 foram selecionados. Os artigos são todos do mesmo centro de pesquisa, e utilizaram a metformina em forma de gel para sua administração, nas concentrações de 0,5%, 1% ou 1,5%. Os estudos incluídos, em sua maioria, apresentaram baixo risco de viés. Uma meta-análise linear foi realizada para os desfechos de profundidade de sondagem e perda de inserção. Os resultados demonstraram uma diferença média ponderada de 2,12mm (95% IC 1,83-2,42) e 2,29mm (95% IC 1,72-2,86) para profundidade de sondagem e perda de inserção, respectivamente em favor do grupo que recebeu uso adjuvante de metformina 1%. Pode-se concluir que o uso adjuvante de metformina promove um benefício adicional aos resultados da terapia periodontal apenas ou quando comparada a placebo.

Palavras-chave: Diabetes. Periodontite. Metformina. Terapia periodontal.

ABSTRACT

The aim of the present study was to perform a systematic review of the literature regarding the adjuvant effects of metformin on the results of mechanical periodontal treatment. First, a search on the PubMed, EMBASE and Scopus databases was performed in October 2017. Randomized clinical trials with at least 3 months of follow-up and using metformin associated with mechanical periodontal treatment were included in the review. As a comparison group, studies should report mechanical or periodontal therapy alone or in combination with placebo. In addition, the studies should involve adults at least 30 years of age diagnosed with chronic periodontitis. For the evaluation of the risk of bias of the articles selected, the Cochrane Collaboration tool was used. 1676 studies were retrieved and 5 were selected and included in the review. The articles are all from the same research center and used metformin as a gel for administration at concentrations of 0.5%, 1% or 1.5%. The majority of included studies presented low risk of bias. A linear meta-analysis was conducted for probing depth and clinical attachment loss outcomes. The results showed a weighted mean difference of 2.12mm (95% CI 1.83-2.42) and 2.29mm (95% CI 1.72-2.86) for probing depth and clinical attachment level, respectively, favoring group exposed to 1% adjunct metformin. It can be concluded that the adjuvant use of metformin may promote an additional benefit to the results of mechanical periodontal therapy alone or placebo associated.

Keywords: Diabetes. Periodontitis. Metformin. Periodontal therapy.

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho de conclusão de curso foi desenvolvido na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e está estruturado no formato de um artigo científico intitulado “O efeito do uso adjuvante da metformina sobre os resultados do tratamento periodontal: uma revisão sistemática e meta-análise”. Foram envolvidos neste estudo docentes, um aluno de pós-graduação e alunos de graduação. Este trabalho será submetido à periódico de circulação internacional Qualis A e foi redigido de acordo com as normas mais contemporâneas, subdividindo-se em 3 grandes sessões: uma introdução ampla que objetiva nortear o leitor acerca da temática em questão, o artigo científico e, por fim, as considerações finais que incluem uma avaliação atual sobre a perspectiva que o presente trabalho contribui com a literatura da área.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	6
2	OBJETIVO.....	8
3	ARTIGO CIENTÍFICO.....	9
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma resposta inflamatória a uma infecção crônica polimicrobiana que acomete os tecidos periodontais, tais como a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar (PAGE; KORNMAN, 2000). Os tecidos periodontais são divididos em tecidos de proteção, dos quais fazem parte a gengiva inserida e a gengiva marginal; e tecidos de sustentação, constituídos pelo cemento, ligamento periodontal e osso alveolar. A periodontite dá-se início quando a inflamação passa a acometer os tecidos de sustentação, resultando em reabsorção óssea e perda de inserção, o que, em casos avançados, podem levar à perda dentária (TANAKA et al., 2017; LINDHE; HAMP; LÖE, 1973).

Assim como outras doenças multifatoriais, a doença periodontal é influenciada também por fatores de risco genéticos (COREY et al., 1993), comportamentais e ambientais (CLARKE; et al., 1995), tais como fumo (BERGSTRÖM; ELIASSON; DOCK, 2000) e diabetes (OCAMPO; MEALEY, 2000). Ou seja, a presença de bactérias patogênicas do biofilme aparentemente não é suficiente para a quebra da homeostase tecidual, sendo a suscetibilidade do hospedeiro e a resposta imunológica importantes na modulação da condição periodontal (GENCO, 1996; LINDHE; HAMP; LÖE, 1973).

A terapia periodontal tradicionalmente se inicia com o tratamento não-cirúrgico. O mesmo consiste em raspagem e alisamento subgengival, objetivando diminuir a quantidade bacteriana presente, alterar a composição da microbiota, diminuindo assim a virulência da mesma, o que leva a uma diminuição do processo inflamatório. Já o tratamento cirúrgico, tem sido proposto para acessar superfícies radiculares difíceis de serem instrumentadas durante o tratamento convencional, entretanto diferenças clinicamente relevantes entre ambas abordagens têm sido discutidas (CLAFFEY; POLYZOIS; ZIACA, 2000; COBB, 1996). Nenhum dos tratamentos descritos, entretanto, pode reparar por completo o tecido periodontal perdido clinicamente, sendo de suma importância o estabelecimento de novos procedimentos terapêuticos que consigam estabelecer melhoras adicionais aos indicadores clínicos periodontais (MURAKAMI, 2011).

Nas últimas décadas, o diabetes mellitus tipo II tem sido considerado uma das principais doenças crônicas que acometem a população, independente da idade ou condição social (FRANCO, 1988; PUPO et al., 1986; MALERBI, 1991). É uma

desordem metabólica multifatorial caracterizada pela deficiência de insulina, o que resulta em altos níveis de glicose no sangue (OCAMPO; MEALEY, 2000). Evidências sugerem que essas alterações podem causar inflamação crônica subclínica, o que pode levar a graves complicações como insuficiência renal, cegueira e doenças cardiovasculares, além de úlceras e infecções nas extremidades do corpo (BOBBERT; SCHWARZ, 2015). Em se tratando de odontologia, a literatura tem apontado que a periodontite é considerada a sexta maior complicação do diabetes (LÖE, 1993). Adicionalmente, estudos recentes demonstram que a inflamação causada pela periodontite crônica poderia reduzir a liberação de insulina e a absorção de glicose, o que aumenta as chances do diabetes (LLAMBES; ARIAS-HERRERA; CAFFESSE, 2015), tornando esta uma relação de duas vias.

A metformina é um agente antiglicêmico comumente usado para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. Esse medicamento, utilizado por via oral, diminui as taxas de glicose no sangue pela redução da produção de glicose hepática (inibe a gliconeogênese); e a resistência à insulina periférica (GAO et al., 2010; KIRPICHNIKOV; MCFARLANE; SOWERS, 2002). No entanto, evidências recentes demonstram uma nova ação terapêutica para a metformina, tendo efeitos positivos no metabolismo ósseo (VESTERGAARD; REJNMARK; MOSEKILDE, 2005; CORTIZO et al., 2006). A mesma estimula a diferenciação dos osteoblastos pela transativação dos genes da via de regulação proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que aumenta significativamente a expressão dos genes osteogênicos, da fosfatase alcalina e osteocalcina, além de reduzir o número de osteoclastos (JANG et al., 2011; ARAÚJO et al., 2017). Sendo assim, a metformina poderia apresentar um efeito benéfico quando associado à terapia periodontal uma vez que aumenta a diferenciação osteoblástica (BAK; PARK; KIM, 2010), gerando com isso ganhos adicionais no reparo ósseo.

Considerando a possibilidade de um efeito adicional deste medicamento sobre os desfechos clínicos da terapia periodontal, e a inexistência de revisões sistemáticas sobre a temática utilizando critérios contemporâneos de avaliação da qualidade metodológica, o presente estudo justifica-se.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura a respeito do efeito do uso adjuvante da metformina sobre os resultados da terapia periodontal em pacientes adultos com periodontite crônica.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como relatado anteriormente, estudos recentes têm suportado a existência de um benefício adicional do uso da metformina sobre os resultados da terapia periodontal mecânica em pacientes com periodontite crônica. Porém, os ensaios clínicos randomizados encontrados até o presente momento foram todos realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores, mostrando uma clara influência do centro de pesquisa sobre os achados. Por outro lado, os estudos incluídos possuem uma alta qualidade metodológica com boa parte dos princípios básicos de pesquisa como, randomização, sigilo de alocação, cegamento entre outros atendidos. Tal fato aumenta a validade interna dos achados.

Assim, a presente revisão sistemática de literatura com meta-análise apresenta vantagens e limitações que desafiam sua interpretação e transposição dos achados para a prática clínica. Ainda que os resultados tenham se mostrado bastante promissores, faz-se necessária a elaboração de ensaios clínicos em outros centros de pesquisa e populações para que se possa compreender e dimensionar o papel da metformina como adjuvante ao tratamento mecânico de modo a indicar este agente como rotina na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. A. et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, no. 8, p. e0183506, 2017.
- BAK, E. J. et al. The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: a pilot study. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 81, no. 3, p. 412-419, 2010.
- BERGSTRÖM, J.; ELIASSON, S.; DOCK, J. A 10-Year prospective study of tobacco smoking and periodontal health. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 71, no. 8, p. 1338-1347, 2000.
- BOBBERT, T. et al. Chemerin and prediction of diabetes mellitus type 2. **Clin. Endocrinol.**, Oxford, v. 82, no. 6, p. 838–843, 2015.
- CLAFFEY, N.; POLYZOIS, I.; ZIACA, P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v. 36, p. 35–44, 2004.
- CLARKE, N. G.; HIRSCH, R. S. Personal risk of factors for generalized periodontitis. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 22, no. 2, p. 136-145, 1995.
- COBB, C. M. Non-surgical pocket therapy: Mechanical. **Ann. Periodontol.**, Chicago, v. 1, no. 1, p. 443-490, 1996.
- COREY L. A. et al. Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 64, no. 12, p. 1205–1208, 1993.
- CORTIZO, A. M. et al. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblast in culture. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v. 536, no. 1-2, p. 38-46, 2006.
- FRANCO, L. J. **Estudo sobre a prevalência do diabetes mellitus na população de 30 a 60 anos de idade no município de São Paulo**. 1988. 54 f. Tese (Livre Docência) - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1988.
- GAO, Y. et al. Effect of the antidiabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v. 635, no. 1-3, p. 231-236, 2010.
- GENCO, R. J. Current view of risk factors for periodontal diseases. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 67, no. 10, p. 1041-1049, 1996. Suppl.
- KIRPICHNIKOV, D.; MCFARLANE, S. I.; SOWERS, J. R. Metformin: an update. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 137, no. 1, p. 25-33, 2002.
- JANG, W. G. et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. **Bone**, New York, v. 48, no. 4, p. 885–893, 2011.

LLAMBES, F.; ARIAS-HERRERA, S.; CAFFESSE, R. Relationship between diabetes and periodontal infection. **World J. Diabetes**, Beijing, v. 7, no. 6, p. 927–935, 2015.

LINDHE, J.; HAMP, S.; LÖE, H. Experimental periodontitis in the beagle dog. **J. Periodont. Res.**, Malden, v. 8, no. 1, p. 1-10, 1973.

LÖE, H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, New York, v. 16, no. 1, p. 329-334, 1993.

MALERBI, D. A. **Estudo sobre a prevalência do diabetes mellitus no Brasil**. 1991. 154 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.

MEALEY, B. L.; OCAMPO, G. L. Diabetes mellitus and periodontal disease. **Periodontol. 2000**, Chicago, v. 44, no. 1, p. 127-153, 2007.

MURAKAMI, S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): what role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? **Periodontol. 2000**, Chicago, v. 56, no. 1, p. 188-208, 2011.

PUPO, A. de A.; URSICH, M. J. M.; ROCHA, D. M. Estratégia do tratamento do diabetes. **Rev.Assoc.Med.Bras.**, v. 32, n. 11-12, p. 208-212, 1986.

TANAKA, K. et al. The IL18 Promoter Polymorphism, rs1946518, is associated with the risk of periodontitis in Japanese women: the Kyushu Okinawa Maternal and child health study. **Tohoku J. Exp. Med.**, Tokyo, v. 243, p. 159-164, 2017.

VESTERGAARD, P.; REJNMARK, L.; MOSEKILDE, L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. **Diabetologia**, Berlin, v. 48, p. 1292-1299, 2005.