

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.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

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

Título curto: Metformina e tratamento periodontal

Alessandra Cardoso Nicolini^(a), Thaise Americo Grisa^(a), Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz^(b), Juliano Cavagni^(c)

(a) Estudante de Graduação, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

(b) Estudante de Pós-Graduação em Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

(c) Professor Adjunto de Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil;

Autor Correspondente:

Juliano Cavagni

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Rua Ramiro Barcelos, 2492

Porto Alegre/RS, Brazil

ZIP Code: 90035-003

Phone: +55 51 3308 5318

Email: jcavagni@ufrgs.br (email pode ser publicado)

Palavras-Chave: Diabetes, periodontite, metformina, terapia periodontal

INTRODUÇÃO

A periodontite é uma das doenças bucais mais prevalentes e se caracteriza como uma reação infecto-inflamatória que acarreta em destruição dos tecidos periodontais de suporte. Em casos mais graves, essa doença pode acarretar em perdas dentárias. A inflamação crônica da periodontite é induzida por um biofilme patogênico que, quando em desequilíbrio, desencadeia uma resposta do hospedeiro com papel fundamental no processo de reabsorção óssea (1,2).

A terapia periodontal, atualmente considerada padrão-ouro, inicia-se com o tratamento mecânico (3). Nessa fase terapêutica, raspagem e alisamento radicular são realizados com o objetivo de diminuir a carga bacteriana presente, alterar a composição da microbiota, diminuindo assim a sua virulência, o que leva a uma diminuição do processo inflamatório. Embora o controle mecânico seja a abordagem mais frequentemente adotada, existem algumas situações em que o mesmo parece não ser suficiente para reverter o processo inflamatório e estabelecer um quadro de saúde periodontal (4). Neste sentido, a busca por novos procedimentos terapêuticos que consigam estabelecer melhoras adicionais ao controle mecânico sobre os indicadores clínicos periodontais faz-se necessária (5).

A metformina é um agente antidiabético comumente utilizado para o tratamento de diabetes tipo 2. É uma biguanida de segunda geração que diminui o nível de glicose no sangue reduzindo a produção hepática de glicose (inibição da gliconeogênese) e a resistência à insulina periférica (6,7). Estudos demonstram que o tratamento com metformina tem efeitos positivos no metabolismo ósseo (8,9), pois ela 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 (10,11). Sendo assim, a metformina poderia apresentar um efeito benéfico quando associado à terapia periodontal uma vez que aumentaria a diferenciação osteoblástica (12), gerando com isso possíveis ganhos adicionais no reparo ósseo.

Ao se considerar 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 teve como objetivo realizar uma revisão

sistemática da literatura baseada no efeito do uso adjuvante da metformina sobre os resultados da terapia periodontal em pacientes diagnosticados com periodontite crônica. A hipótese a ser estudada é a de que o uso da metformina gera efeitos adicionais, nos parâmetros clínicos periodontais, quando associada ao tratamento mecânico da periodontite em comparação ao tratamento periodontal isolado ou associado a uma substância placebo.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o processo de revisão e descrição, foram seguidas as recomendações do *PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)* (13). Dessa forma, a busca sistemática na literatura foi realizada conforme a seguinte pergunta de pesquisa:

a) O uso adjuvante de metformina à terapia periodontal mecânica promove melhorias adicionais nos parâmetros clínicos periodontais quando comparada ao tratamento periodontal mecânico isolado ou associado a placebo?

Estratégia de Busca

Para essa revisão sistemática, a busca na literatura foi realizada até Outubro de 2017 nas bases de dados MEDLINE – PubMed, Scopus e EMBASE. Para a base de dados PubMed, a estratégia de busca foi realizada da maneira descrita abaixo:

#1: periodontal diseases[MeSH Terms] OR periodontal treatment[Title/Abstract] OR subgingival curettage[MeSH Terms] OR periodontium[MeSH Terms] OR periodontics[MeSH Terms] OR periodontitis[Title/abstract]

#2: Metformin[Title/Abstract] OR Buformin[Title/Abstract] OR Phenformin[Title/Abstract] OR Hypoglycemic Agents[Title/Abstract] OR Hypoglycemic Agents [Pharmacological Action] OR Biguanides[MeSH Terms]

#3 - #1 AND #2

Para a base de dados Scopus foram feitas as seguintes adaptações:

((TITLE-ABS-KEY (periodontal AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (periodontal AND treatment) OR TITLE-ABS-KEY (subgingival AND curettage) OR TITLE-ABS-KEY (periodontium) OR TITLE-ABS-KEY (periodontics) OR TITLE-ABS-KEY (periodontitis))) AND ((TITLE-ABS-KEY (metformin) OR TITLE-ABS-

KEY (buformin) OR TITLE-ABS-KEY (phenformin) OR TITLE-ABS-KEY (hypoglycemic AND agents) OR TITLE-ABS-KEY (biguanides))

Para base de dados Embase foram feitas as seguintes adaptações:

#1 'periodontal diseases' OR 'periodontal treatment' OR 'subgingival curettage' OR 'periodontium' OR 'periodontics' OR 'periodontitis'

#2 'metformin' OR 'buformin' OR 'phenformin' OR 'hypoglycemic agents' OR 'biguanides'

#3: #1 and #2

Crêterios de Sele o

Após a busca descrita acima, os títulos e resumos encontrados foram avaliados de maneira independente por dois revisores (ACN e TAG). Qualquer discrepância a respeito da exclusão ou inclusão de algum dos estudos foi resolvida através de uma extensa discussão entre os dois revisores e, quando alguma d vida ainda permaneceu, outro revisor (JC) foi envolvido nesse processo. A partir disso, os títulos e resumos foram selecionados para a leitura completa e a extra o de dados quando cumpriam os cr terios a seguir:

- Ensaio clínico randomizado com no mínimo 3 (três) meses de acompanhamento;
- Pacientes adultos (mínimo 30 anos);
- Pacientes com diagnóstico de periodontite crônica;
- Estudos que tenham utilizado metformina associada ao tratamento periodontal mecânico e comparado   terapia periodontal somente mecânica ou associada a placebo;
- Ausência de uso de qualquer outro adjuvante   terapia periodontal;
- Apresentar pelo menos um destes parâmetros clínicos: profundidade de sondagem (PS), perda de inser o clínica (PI), sangramento subgengival ou lesões infra-ósseas radiográficas;

Nenhuma restri o, quanto   língua ou ano de publica o, foi realizada para a inclusão dos estudos. Após esse processo de sele o, todas as referências dos estudos incluídos foram avaliadas, de acordo com sua elegibilidade para participa o no processo de revisão sistemática.

Extração de Dados

Todo o processo de extração de dados dos estudos foi realizado de maneira independente por dois revisores (ACN e TAG). Para tal, foi utilizada uma planilha no Excel desenvolvida especificamente para esse estudo, contendo variáveis como autores, data de publicação, país, delineamento do estudo, número de indivíduos em cada grupo experimental, características dos grupos experimentais (condição sistêmica, idade média, número de homens e mulheres e número de fumantes), diagnóstico e protocolo de exame periodontal, tipo de tratamento empregado em cada grupo experimental, tempo de acompanhamento e resultados das avaliações de parâmetros periodontais dos meses acompanhados pelos estudos.

Avaliação do Risco de Viés

Na presente revisão sistemática foi utilizada a escala de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados seguindo os critérios definidos pela *COCHRANE Collaboration* (14). Análises a respeito do processo de randomização dos grupos experimentais, do método de manutenção do sigilo de alocação, do cegamento de participantes e profissionais, do cegamento de avaliadores de desfecho, da existência de dados incompletos dos desfechos, do relato de desfechos seletivos e da existência de outros vieses foram realizadas por dois revisores (FWMGM e JC). Uma marcação positiva era dada para determinado item quando informações suficientes eram fornecidas, indicando baixo risco de viés. Entretanto, em caso de falta de informações, uma marcação negativa era utilizada, indicando alto risco de viés. Quando tanto o baixo quanto o alto risco de viés não pudesse ser avaliado, o item era classificado como não claro. E, se o item não pudesse ser avaliado em determinado estudo, devido ao desenho do mesmo, era classificado como não aplicável.

Meta-análise

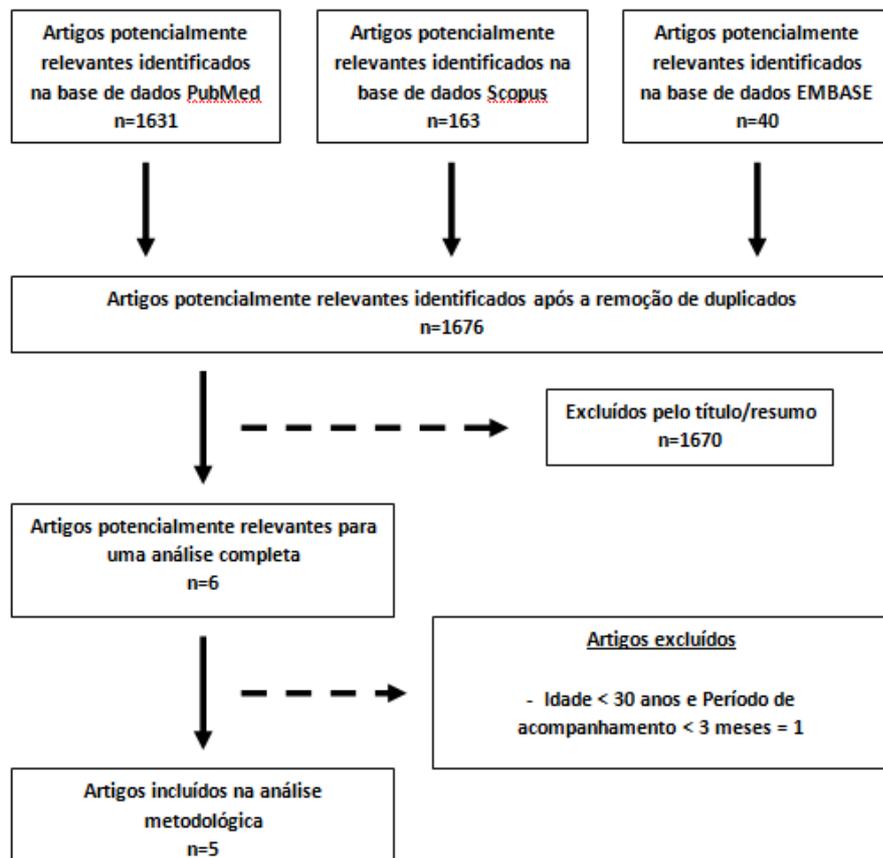
Meta-análises foram realizadas, utilizando a diferença média padronizada, entre o baseline e 6 meses após a terapia periodontal para os parâmetros de profundidade de sondagem e perda de inserção. Para estudos que utilizaram a droga em diferentes concentrações considerou-se a mais frequentemente utilizada que é de 1%. A análise quantitativa foi conduzida para PS e PI, aplicando meta-análise linear. Os desfechos primário e secundário adotados foram perda de

inserção e profundidade de sondagem, respectivamente. A meta-análise foi conduzida por meio do software Stata 13.1. (15,16)

RESULTADOS

Mil seiscentos e setenta e seis (1676) estudos foram encontrados através da busca inicial. Por meio da análise dos títulos e resumos, 1670 foram excluídos, resultando em 6 estudos selecionados para leitura completa. Conforme os critérios de inclusão e exclusão, durante a leitura completa, 5 estudos (15-19) foram selecionados para a revisão sistemática (Figura 1). Todos os estudos incluídos são ensaios clínicos randomizados redigidos em língua inglesa.

Figura 1 - Fluxograma do estudo.



Todos estudos selecionados têm origem na Índia e foram publicados entre 2013 e 2017. As idades dos participantes destes estudos variam entre 30 e 50 anos. Todos os estudos analisados incluíram apenas pacientes sistemicamente saudáveis, sendo que um deles avaliou os efeitos do fumo sobre o tratamento periodontal (17) e os outros quatro excluíram indivíduos fumantes da sua amostra (18-21). Foram

excluídos da amostra de todos os estudos pacientes com diagnóstico de periodontite agressiva e pacientes que utilizavam antidiabéticos orais. Relacionado à doença periodontal, todos os estudos incluídos neste trabalho avaliaram os efeitos da terapia periodontal em pacientes com diagnóstico de periodontite crônica utilizando a metformina como adjuvante. O método de administração da metformina era local, em forma de gel, com a concentração de 1% em quatro dos cinco estudos (17,19,20,21) e no outro, nas concentrações de 0,5%, 1% e 1,5% (18). Como grupo controle, foi utilizado gel placebo associado à terapia periodontal designada em quatro dos estudos analisados (17,18,20,21), tendo um estudo (19) utilizado somente acesso cirúrgico como grupo controle.

Sobre os resultados das intervenções realizadas, todos os artigos selecionados não apresentaram diferenças entre os grupos teste e placebo no baseline. Nos meses de acompanhamento, que variaram entre 3, 6 e 9 meses, os mesmos artigos demonstraram significativa diminuição de profundidade de sondagem e ganho de inserção nos grupos em que a metformina, em qualquer concentração, foi utilizada como adjuvante no tratamento utilizado ($p < 0.05$). Em relação aos defeitos intraósseos, todos os artigos apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0.05$) entre os grupos, demonstrando maior redução dos defeitos nos grupos que utilizaram metformina. Além dos resultados explicitados anteriormente, em todos os artigos incluídos, os pacientes toleraram bem a droga administrada em forma de gel, sem nenhuma complicação ou reação adversa. Para melhor compreensão e comparação entre os estudos selecionados, as características e os principais resultados dos mesmos se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, Ano; País	Tamanho da Amostra	Grupos Teste e Controle	Protocolo de Exame	Idade; Homens/Mulheres; Características da amostra	Diferenças médias entre os resultados dos principais parâmetros periodontais no grupo teste		
Rao, 2013 Índia	Grupo teste: 25; Grupo controle: 25	Grupo teste: RASUB + 1% MF em gel Grupo controle: RASUB + gel placebo	Parcial	34.6 + 1.4 anos (média) 50 homens Sem doenças sistêmicas conhecidas Fumantes	<i>PS grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.1mm ±0.71 Baseline - 6 meses: 3.17mm±0.75 <i>PI grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.37mm±0.72 Baseline - 6 meses: 3.27mm±0.79		
Pradeep, 2013 Índia	Grupos teste: 10,10,11; Grupo controle: 10	Grupos teste: RASUB + 0,5%, 1% ou 1,5% MF em gel Grupo controle: RASUB + gel placebo	Parcial	37.2+2.6 anos (média) 20/21 Sem doenças sistêmicas conhecidas Não fumantes	<i>PS grupo 0,5%MF:</i> Baseline - 3 meses: 1.97mm±1.07 Baseline - 6 meses: 2.97mm±0.93 <i>PI grupo 0,5%MF:</i> Baseline - 3 meses: 1.57mm±0.57 Baseline - 6 meses: 2.23mm±0.73	<i>PS grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.90mm± 0.92 Baseline - 6 meses: 4.00 mm±1.05 <i>PI grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.53mm±0.78 Baseline - 6 meses: 3.83mm±0.95	<i>PS grupo 1,5%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.80mm±0.89 Baseline - 6 meses: 3.80mm±1.03 <i>PI grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.36mm±0.56 Baseline - 6 meses: 3.60mm±0.81
Pradeep, 2015 Índia	Grupo teste: 31; Grupo controle: 32	Grupo teste: Acesso Cirúrgico + 1% MF em gel Grupo controle: Acesso Cirúrgico	Parcial	41 anos (média) 31/29 Sem doenças sistêmicas conhecidas Não fumantes	<i>PS grupo 1%MF:</i> Baseline - 9 meses: 3.93mm±0.25 <i>PI grupo 1%MF:</i> Baseline - 9 meses: 3.93mm±0.25		
Pradeep, 2016 Índia	Grupo teste: 33; Grupo controle: 32	Grupo teste: RASUB + 1% MF em gel Grupo controle: RASUB + gel placebo	Parcial	32.4+2.1 anos (média) 38/27 Sem doenças sistêmicas conhecidas Não fumantes	<i>PS grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.86mm±0.57 Baseline - 6 meses: 3.96mm±0.66 <i>PI grupo 1%MF:</i> Baseline - 3 meses: 2.93mm±0.44 Baseline - 6 meses: 4.06mm±0.86		
Pradeep, 2017 Índia	Grupo teste: 36; Grupo controle: 34	Grupo teste: RASUB + 1 % MF em gel Grupo controle: RASUB + gel placebo	Parcial	30 a 50 anos 34/30 Sem doenças sistêmicas conhecidas Não fumantes	<i>PS grupo 1%MF ≥7:</i> Baseline - 3 meses: 2.1mm±0.61 Baseline - 6 meses: 3.2mm±0.68 Baseline - 9 meses: 3.6mm±0.79 <i>PI grupo 1%MF ≥7:</i> Baseline - 3 meses: 2.7mm±0.93 Baseline - 6 meses: 3.9mm±0.06 Baseline - 9 meses: 4.1mm±0.02	<i>PS grupo 1%MF 5-7mm:</i> Baseline - 3 meses: 0.9mm±0.92 Baseline - 6 meses: 2.1mm±0.61 Baseline - 9 meses: 2.3mm±0.61 <i>PI grupo 1%MF 5-7mm</i> Baseline - 3 meses: 2.7mm±0.68 Baseline - 6 meses: 3.6mm±0.71 Baseline - 9 meses: 3.7mm±0.68	

Legenda: RASUB: raspagem e alisamento subgengivais; MF: metformina; PS: profundidade de sondagem; PI: perda de inserção

Análise do Risco de Viés dos Ensaio Clínicos Randomizados

Os cinco estudos foram avaliados de acordo com o risco de viés, pelos critérios da *COCHRANE*, e esses dados estão dispostos na Figura 2. Todos os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés em relação à geração de sequência aleatória, existência de dados incompletos do desfecho e do relato de desfechos seletivos, indicando que estas informações foram fornecidas de forma suficiente. Apenas dois estudos possuíram baixo risco de viés no que diz respeito à manutenção do sigilo de alocação (17,18) dois foram considerados não claros (19,21) e um deles foi possuiu alto risco de viés (20). Além disso, três estudos mostraram baixo risco de viés em relação ao processo de cegamento dos participantes e profissionais (17-19), enquanto um estudo foi classificado como não claro (21) e um com alto risco de viés (20). Somente um estudo apresentou risco de viés não claro para o cegamento de avaliadores de desfecho (19) e os demais, baixo risco (17,18,20,19).

Figura 2 – Análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, utilizando os critérios da *COCHRANE*.

Rao et al., 2013	-	-	-	-	-	-	
Pradeep et al., 2013	-	-	-	-	-	-	
Pradeep et al., 2015	-	?	-	?	-	-	
Pradeep et al., 2016	-	+	+	-	-	-	
Pradeep et al., 2017	-	?	?	-	-	-	
	GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA ALEATÓRIA	SIGILO DE ALOCAÇÃO	CEGAMENTO DO PARTICIPANTES E PROFISSIONAIS	CEGAMENTO DOS AVALLADORES DO DESFECHO	DESFECHOS INCOMPLETOS	DESFECHO SELETIVO	OUTRAS FONTES DE VIES ES

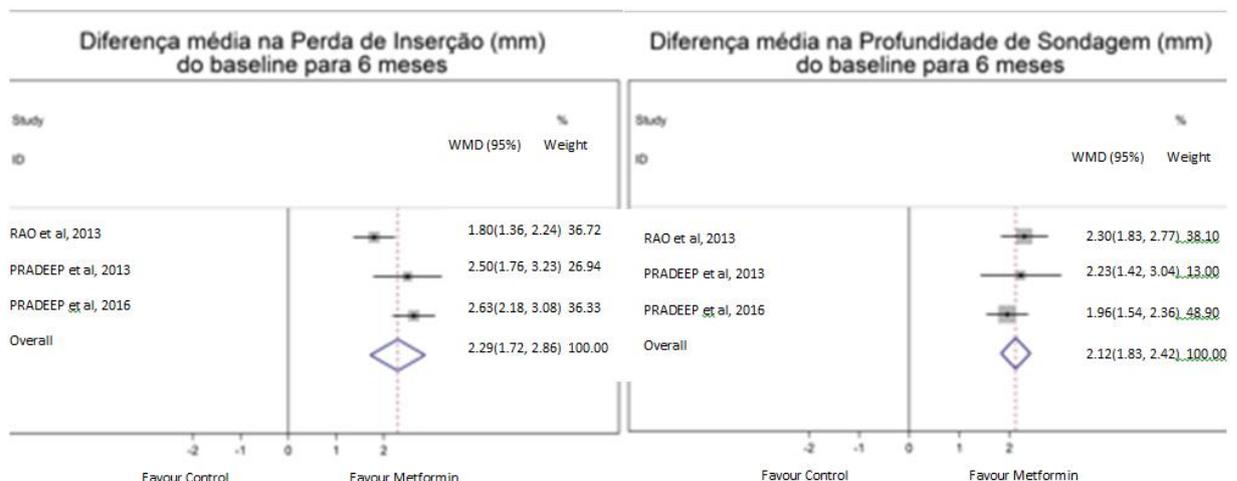
Legenda	
+	Alto risco de viés
-	Baixo de viés
?	Risco de viés não claro

Meta-análise

Dos cinco estudos selecionados para este trabalho, três (17,18,20) foram incluídos na análise quantitativa. Os outros dois artigos não puderam ser incluídos, pois não apresentavam dados necessários para a análise. Foi realizado contato com os autores dos respectivos artigos por e-mail, porém não se obteve retorno. Os estudos, portanto, permaneceram somente na análise qualitativa da presente revisão.

A Figura 3 ilustra o resultado principal do presente estudo, que são as diferenças médias de profundidade de sondagem e perda de inserção do baseline para os 6 meses. Inicialmente é importante destacar que não foi possível calcular a heterogeneidade dos dados por conta do limitado número de estudos incluídos. Considerando profundidade de sondagem e perda de inserção, observa-se que existe uma diferença de aproximadamente 2 mm em favor da metformina quando comparada ao placebo após 6 meses. Isso significa que, nos indivíduos em que se aplicou o medicamento na região da bolsa periodontal, observou-se uma melhora adicional do tratamento periodontal. Ressalte-se que todos os estudos incluídos na meta-análise e na revisão sistemática observaram maiores reduções nos parâmetros avaliados quando se utilizou como coadjuvante local a metformina.

Figura 3 – Gráfico em Floresta contendo as diferenças médias na PI e PS do baseline para 6 meses.



DISCUSSÃO

Através da presente revisão sistemática com meta-análise, pretendeu-se compreender os efeitos da metformina tópica, quando associada à terapia periodontal mecânica, em pacientes com periodontite crônica. Baseando-se nos artigos selecionados, tanto as análises qualitativas quanto as quantitativas demonstrou-se que a metformina pode apresentar um benefício adicional quando associado à terapia periodontal, gerando com isso ganhos adicionais nos parâmetros clínicos periodontais analisados.

A metformina é uma droga que caracteriza-se pelo aumento da expressão de genes osteogênicos gerando diferenciação de osteoblastos (10,11), o que poderia gerar ganhos adicionais no reparo ósseo e cicatrização periodontal, melhorando os parâmetros periodontais. Tais mecanismos estão de acordo com os resultados da meta-análise que revelou reduções adicionais de profundidade de sondagem e ganhos adicionais de inserção clínica.

É necessário considerar o fato de que por se tratar de uma revisão sistemática, este estudo tem como características apresentar um detalhamento das fontes e estratégias de busca, com critérios de seleção dos artigos explicitados e bem definidos, uma avaliação metodológica crítica dos estudos e com considerações sobre possíveis variações nos achados (22). Neste tipo de metodologia, os resultados explicitados são fatos, afastando a parcialidade do pesquisador, que é muito frequente em uma revisão de literatura em que a opinião do autor está presente.

A execução desta revisão foi realizada por examinadores independentes, de forma a confirmar os dados encontrados sem inclinações, e baseados em ferramentas já consagradas para a realização, extração de dados e descrição como o *PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)* (13), e, para a análise do risco de viés, os critérios definidos pela *COCHRANE Collaboration* (14). Tais características do presente estudo denotam qualidade metodológica aplicada para a realização do mesmo aumentando a validade interna dos achados.

Os estudos incluídos na nesta revisão sistemática apresentam tempo de acompanhamento que variou de 3 a 9 meses. Apesar de este tempo aparentemente parecer curto, optou-se por utilizar um critério de um mínimo de 3 meses de

acompanhamento em virtude de as mudanças mais pronunciadas nos parâmetros periodontais acontecerem nos meses iniciais que sucedem o tratamento periodontal (23). Por outro lado, os resultados aparentemente animadores da presente revisão, devem ser avaliados por períodos de tempo maiores visto que não existe razão para se esperar que o efeito de um medicamento utilizado localmente seja eterno. Adicionalmente não é possível verificar se o tempo de osteogênese apontado como sendo o responsável pelo reparo ósseo, ocorreria em tempos superiores a 9 meses. Entretanto cabe ressaltar que no estudo de Pradeep et al. 2013 os autores realizaram uma análise da concentração do fármaco no fluido crevicular e identificaram que após 56 dias o fármaco não pode ser detectado.

A magnitude das diferenças observadas para os parâmetros avaliados em favor dos participantes expostos à metformina é clinicamente relevante e objeto de destaque nesta revisão. Quando os resultados das reduções de profundidade de sondagem e ganhos clínicos de inserção associadas ao uso da metformina são comparados com outros agentes farmacológicos observa-se um efeito superior de aproximadamente 2 mm em favor deste agente para ambos desfechos avaliados. Sabe-se que agentes antimicrobianos quando utilizados localmente como adjuvantes à terapia periodontal, demonstram uma redução de 0,47mm (IC 95% 0,22-0,72) e 0,24 (IC 95% 0,07-0,42) para profundidade de sondagem e níveis de inserção clínica, respectivamente (24). A marcante diferença observada entre os agentes pode ser explicada pelo fato de que nos estudos que utilizaram a metformina foram incluídos nas análises apenas os sítios com profundidade de sondagem e níveis clínicos de inserção maiores (5mm para PS e 4 mm para PI, por exemplo).

Um ponto interessante a ser discutido é o fato que a terapia periodontal com o gel de metformina foi realizada apenas em alguns sítios de cada participante da pesquisa. É sabido que bolsas que apresentam sítios com maiores profundidades de sondagem apresentam maiores reduções na profundidade de sondagem e ganhos clínicos de inserção, porém que permanecem como sítios com profundidade de sondagem aumentada residual. Os resultados da presente revisão identificaram reduções e ganhos adicionais de 2 mm para a profundidade de sondagem e níveis inserção clínica, respectivamente, sendo lícito, portanto supor que uma eventual reintervenção periodontal tornar-se-ia facilitada.

A principal limitação da presente revisão sistemática foi o fato de terem sido incluídos apenas ensaios clínicos randomizados controlados de um mesmo grupo de pesquisadores. Nesse sentido, um provável viés de centro poderia existir e ter um importante impacto nos desfechos avaliados. No entanto é preciso ressaltar que trata-se de uma abordagem bastante contemporânea e com um número reduzido de ensaios clínicos publicados até o presente momento. Assim, é evidente a necessidade de realização de outros ensaios clínicos em diferentes centros e por diferentes grupos de pesquisa a fim de validarem os achados em tela (25).

Além do importante impacto clínico observado com o uso adjuvante de metformina todos os estudos incluídos na revisão não identificaram nenhum efeito adverso associado ao uso do fármaco. Sabe-se que a utilização local de medicações reduz a ocorrência de efeitos adversos quando comparada ao uso sistêmico de agentes farmacológicos (26). No entanto é preciso ressaltar que a amostra dos estudos incluídos é reduzida e, portanto, estudos com tamanhos amostrais maiores fazem-se necessários para um melhor entendimento destes achados.

É importante destacar que uma revisão sistemática, mesmo que metodologicamente realizada à perfeição, está condicionada à qualidade dos artigos analisados. Se os estudos selecionados tiverem limitações metodológicas importantes, a relevância da revisão fica afetada. Analisando o risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão, em sua maioria, apresentaram e reportaram adequadamente os delineamentos dos estudos. Porém, um dos estudos (20) apresentou alto risco de viés quando analisados o sigilo de alocação e o cegamento dos participantes e profissionais; outros dois estudos (19,21) não foram claros sobre o sigilo de alocação, o cegamento dos participantes e profissionais e o cegamento dos avaliadores do desfecho. De uma forma geral, os artigos analisados neste estudo apresentaram um baixo risco de viés, com algumas exceções, assegurando um aumento na validade interna dos achados.

Deste modo, a partir do que foi explicitado e discutido sobre os artigos incluídos e da metodologia utilizada, pode-se concluir que o uso adjuvante da metformina promove um benefício adicional aos resultados da terapia periodontal apenas ou quando comparada a placebo. No entanto os resultados devem ser interpretados com cautela, à medida que todos os estudos incluídos tratam-se de publicações de apenas um centro e grupo de pesquisa, sendo necessária a realização de outros ensaios clínicos sobre a temática.

REFERÊNCIAS

- 1 Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366:1809-20.
- 2 Graves DT, Li J, Cochran DL. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res*. 2011;90(2):143-53.
- 3 Claffey N, Polyzois I, Ziaka P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000*. 2004;36:35–44.
- 4 Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: Mechanical. *Ann Periodontol*. 1996;1:443-90.
- 5 Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signaling molecule(s): What role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontol 2000*. 2011;56:188-208.
- 6 Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. Effect of the antidiabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol*. 2010;635:231-6.
- 7 Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Ann Intern Med*. 2002;137:25-33.
- 8 P. Vestergaard, L. Rejnmark, L. Mosekilde. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48:1292-9.
- 9 A.M. Cortizo, C. Sedlinsky, A.D. McCarthy, A. Blanco, L. Schurman Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblast in culture *Eur. J. Pharmacol*. 2006;536:38-46.
- 10 Jang WG, Kim EJ, Bae IH, Lee KN, Kim YD, Kim DK, et al. (2011) Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone* 48: 885–893.
- 11 Araújo AA, Pereira ASBF, Medeiros CACX, Brito GAC, Leitão RFC, Araújo LS, Guedes PMM, Hiyari S, Pirih FQ, Araújo Júnior RF. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PLoS One*. 2017 Aug 28; 12(8):e0183506. doi: 10.1371/journal.pone.0183506. eCollection 2017.
- 12 Bak EJ, Park HG, Kim M, et al. The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: A pilot study. *J Periodontol* 2010;81:412-419.

13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct;62(10):1006-12.
14. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928.
15. Harbord R, Higgins J. Meta-regression in Stata. *Stata Journal* 2008;8:493-519.
16. Sterne J, Bradburn M, Egger M. Meta-analysis in Stata™. Systematic review in health care, BMJ Publishing Group, 2008.
17. Rao NS, Pradeep AR, Kumari M, Naik SB. Locally Delivered 1% Metformin Gel in the Treatment of Smokers with Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2013 Aug. 84(8): 1165-1171.
18. Pradeep AR, Rao NS, Naik SB, Kumari M. Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2013 Feb. 84(2): 212-220.
19. Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K, Naik SB, Guruprasad CN. Platelet-Rich Fibrin With 1% Metformin for the Treatment of Intra-bony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2015 Jun. 86(6): 729-737.
20. Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, Ramamurthy BL, Naik SB, Suke D, Singh P, Raju A. Efficacy of locally-delivered 1% metformin gel in the treatment of intra-bony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. 2016. 7: 239-245.
21. Pradeep AR, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of 1% Metformin Gel in Moderate And Severe Chronic Periodontitis Subjects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2017 Oct. 88(10): 1023-1029.
22. Susin C, Rösing CK. *Praticando Odontologia Baseada em Evidências*. Canoas: Ulbra; 1999.
23. Egelberg J. *Current Facts on Periodontal Therapy: Q & A*. Malmö, Sweden: OdontoScience, 1999.

24. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005. August;76(8):1227–1236. 10.1902/jop.2005.76.8.1227.
25. Asrani SK, Kim WR, Edwards EB, et al. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:957–964.
26. Pragati S, Ashok S, Kuldeep S. Recent advances in periodontal drug delivery systems. *International journal of drug delivery* , 2009;1.1.

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.