

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

LÍVIA PAES BORGES

IL-17 EM PACIENTES PORTADORES DE PERIODONTITES CRÔNICA OU
AGRESSIVA: uma Revisão Sistemática

RIO DE JANEIRO
2016



LÍVIA PAES BORGES

**IL-17 EM PACIENTES PORTADORES DE PERIODONTITES CRÔNICA OU
AGRESSIVA: uma Revisão Sistemática**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Periodontia), Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Odontologia (Periodontia).

Orientadores:

Prof. Dr. Eduardo Jorge Feres Filho

Prof^ª Dr^ª Mariana Fampa Fogacci

Rio de Janeiro
2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Dissertação de mestrado

Borges, Livia Paes

IL-17 em pacientes portadores de Periodontites Crônica ou Agressiva: uma Revisão Sistemática/ Livia Paes Borges – Rio de Janeiro: UFRJ, 2016.

xv, 52 f.: 9 il.; 31 cm

Orientadores: Eduardo Jorge Feres Filho e Mariana Fampa Fogacci.

Dissertação (Mestrado em Odontologia [Periodontia]) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia, 2016.

Referências bibliográficas: f 17-21.

1. Interleucina-17. 2. Células Th 17. 3. Citocinas. 4. Periodontite Crônica. 5. Periodontite Agressiva. 6. Amostras Biológicas - Teses. I. Feres-Filho, Eduardo Jorge; Fogacci, Mariana Fampa. II. UFRJ, Faculdade de Odontologia, Pós-graduação em Odontologia (Periodontia). III. IL-17 em pacientes portadores de Periodontites Crônica ou Agressiva: uma Revisão Sistemática.

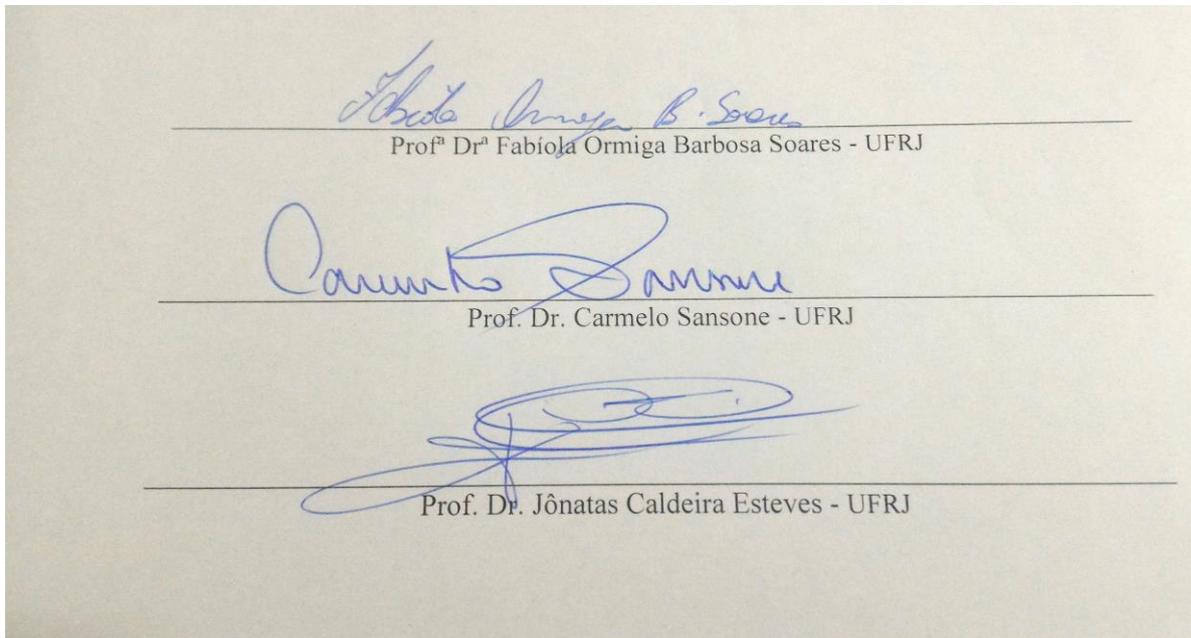
LÍVIA PAES BORGES

“IL-17 EM PACIENTES PORTADORES DE PERIODONTITES CRÔNICA OU AGRESSIVA: uma Revisão Sistemática”

Orientadores: Prof. Dr. Eduardo Jorge Feres Filho
Prof^a Dr^a Mariana Fampa Fogacci

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (Periodontia), Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Odontologia- área de concentração em Periodontia.

Aprovada em 25 de julho de 2016 por:



The image shows three handwritten signatures in blue ink, each followed by a horizontal line and the name and affiliation of the signatory. The first signature is for Prof^a Dr^a Fabíola Ormiga Barbosa Soares - UFRJ. The second signature is for Prof. Dr. Carmelo Sansone - UFRJ. The third signature is for Prof. Dr. Jônatas Caldeira Esteves - UFRJ.

Prof^a Dr^a Fabíola Ormiga Barbosa Soares - UFRJ

Prof. Dr. Carmelo Sansone - UFRJ

Prof. Dr. Jônatas Caldeira Esteves - UFRJ

Dedico esse trabalho aos meus pais, Arnaldo e Lúcia, que são a base e rocha da minha vida. Pai e mãe, vocês são um grande exemplo de vida, dignidade e integridade. Quero dizer que reconheço a dedicação e o esforço em me proporcionar somente o melhor. Por isso, divido com vocês mais essa conquista alcançada. Vocês são, sem dúvida, meus guerreiros de vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente à Deus, por me sustentar e amparar em todos os momentos da minha vida. Por guiar meus passos, me conduzindo na finalização de um projeto tão importante para mim.

Aos meus pais, Arnaldo e Lúcia, fontes inspiradoras de vida e amor. Quero agradecer de todo o meu coração, todo o esforço e paciência para a conclusão de mais uma etapa. Pai, exemplo de um grande homem, professor e amigo, obrigada por nossas conversas, conselhos e dicas. Mãe, uma guerreira, que com seu jeito amigo e doce acalma sempre meu coração. Agradeço, a cada dia, por tê-los como meus pais e amigos.

Ao meu orientador Professor Eduardo Jorge Feres Filho, um pesquisador tão renomado, agradeço a paciência em conduzir esse estudo e por dividir seu conhecimento comigo.

À minha orientadora Professora Mariana Fampa, agradeço o ensinamento compartilhado.

Ao Professor Carmelo, agradeço todo o conhecimento transmitido nos seminários e clínica de Periodontia.

À Professora Anna Thereza, obrigada pelos ensinamentos e considerações valiosas durante o curso.

À Professora Ana Paula Colombo, sou grata por transmitir seu vasto conhecimento em Microbiologia e pela prática em pesquisa acadêmica.

À Professora Maria Cynésia, que muito me incentivou e ajudou a descortinar a trajetória dentro da Periodontia. Me acompanhou desde a graduação através da iniciação científica, monitoria e elaboração de projetos em Congressos.

Ao Professor German Villoria, agradeço pelo apoio e dedicação na passagem de conhecimento clínico dentro da Periodontia.

À Professora Fabiola Ormiga, sou grata pelo exemplo de profissionalismo e competência.

Aos Professores Ricardo Lima e Jônatas Esteves, pela vasta experiência transmitida nas cirurgias realizadas na clínica de Implantodontia.

Ao Professor Pedro Paulo Xavier Elsas e Professora Maria Ignez C. Gaspar-Elsas, que cederam gentilmente o laboratório de Citocinas para desenvolver meu projeto inicial de pesquisa.

Às Professoras Marilisa Lugon e Marília Bittencourt, agradeço por muito me incentivarem na prática da pesquisa.

Ao Davi Barbirato sou grata pelo apoio que prestou no início da pesquisa.

Aos amigos que fiz durante a pós-graduação, Daniela Penoni, Fátima Resende, Marcelo Marinho, Luiza Seabra, Juliana Llopes, Mariana Vasconcelos, Laís Espindola, Victor Varela, Nilo Chavarry, Édila Feitosa, Cristine, obrigada pelos momentos divididos onde muito aprendi.

Aos funcionários Marinea, Angelina, saudosa tia Arlene, Oswaldo, Beto, S. Lucindo, Simone, Rosinha, Paulinho, por serem tão dedicados e sempre dispostos a ajudar.

Às minhas amigas de vida, Amanda Habib, Paola, Aline Letieri, Luiza Seabra, Lílian Siqueira, Natália Oshiro, Vanessa Andrade, Renata, Ana Paula e aos amigos Diogo Valente e Arthur pelo apoio constante e carinho.

Aos amigos que fiz na Marinha do Brasil, agradeço pela força nessa última etapa da finalização do Mestrado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos e por reconhecer o trabalho dos pesquisadores.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

BORGES, Livia Paes. **IL-17 em pacientes portadores de Periodontites Crônica ou Agressiva: uma Revisão Sistemática.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Odontologia - Periodontia), Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Objetivo: Revisitar a literatura especializada para responder a questão se existe variação nos níveis de expressão de IL-17 em amostras biológicas obtidas de pacientes com periodontite crônica ou periodontite agressiva em comparação a controles saudáveis. **Metodologia:** Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados do Pubmed/Medline, Lilacs, Scielo e Cochrane Library até Abril de 2016. Todos os estudos incluídos foram avaliados quanto a sua qualidade. Para evitar viés de análise na revisão sistemática, os métodos de seleção e análise dos dados foram estabelecidos antes da revisão ser conduzida, num processo rigoroso e bem definido realizado por dois pesquisadores e um mediador. Na seleção dos artigos foram adotados critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** A triagem inicial das bases eletrônicas de dados resultou num total de 9247 publicações potencialmente relevantes. Após a análise dos resumos, 9089 artigos foram excluídos totalizando 158 artigos elegíveis e onze estudos foram incluídos na revisão sistemática. Foram coletados dados quanto à autoria, ano, desenho do estudo, grupo teste/controle, idade, gênero, parâmetros periodontais, tipo de amostras coletadas, método laboratorial, duração do estudo e tempo de coleta. Oito artigos avaliaram os níveis de IL-17 em pacientes com Periodontite Crônica (PC) em diferentes amostras biológicas: tecido gengival (n=2), fluido crevicular gengival (FCG) (n=5), saliva (n=3), biofilme (n=1) e sangue (n=4). Destes, quatro estudos observaram níveis elevados de IL-17 em relação aos controles saudáveis. No tecido gengival, foi observado um aumento significativo de IL-17 em pacientes com PC em comparação com controles saudáveis. Três artigos que avaliaram os níveis de IL-17 na saliva não observaram sua presença em níveis elevados. Quatro estudos avaliaram os níveis de IL-17 em sangue (1 em plasma e 3 em soro). Nos estudos intervencionais, os níveis de IL-17 diminuíram significativamente como resultado da terapia periodontal. **Conclusão:** os níveis de IL-17 são superiores em pacientes com periodontite crônica ou periodontite agressiva em relação aos controles saudáveis.

Palavras-chave: interleucina-17; células Th 17; citocinas; periodontite crônica; periodontite agressiva; amostras biológicas.

ABSTRACT

BORGES, Livia Paes. **IL-17 in patients with periodontitis Chronic or Aggressive: A Systematic Review.** Rio de Janeiro, 2016. Dissertação (Mestrado em Odontologia - Periodontia), Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Aim: To search in the specialized literature the answer of whether there would be a variation in the expression levels of IL-17 in biological samples obtained from patients with chronic or aggressive periodontitis in comparison to healthy controls. **Methodology:** A systematic review of the literature in the databases PubMed/Medline, Lilacs, Scielo and Cochrane Library was performed up to April 2016. An evaluation of the quality of all included studies was conducted. To avoid analysis bias in the systematic review, the selection methods and data analysis were established before the review was conducted in a rigorous and well-defined process carried out by two researchers and one mediator. Inclusion and exclusion criteria were defined for the selection of the studies. **Results:** The initial screening of the electronic databases yielded a total of 9247 potentially relevant publications. After analyzing the abstracts, 9089 articles were excluded, totaling 158 eligible articles and eleven studies were included in the systematic review. Data were collected as to the authorship, year, study design, test / control group, age, gender, periodontal parameters, type of samples collected, laboratory method, study duration and time of data collection. Eight studies assessed IL-17 levels in patients with Chronic Periodontitis (CP) in different biological samples: gingival tissue (n = 2), gingival crevicular fluid (GCF) (n = 5), salivary levels (n = 3), biofilm (n = 1) and blood (n = 4). Four of these studies have observed high levels of IL-17 compared to healthy controls. In the gingival tissue, it was observed a significant increase in IL-17 in chronic periodontitis patients compared with healthy controls. Three articles assessed IL-17 levels in saliva and did not observe its presence at high levels. Four studies assessed IL-17 in blood level (1 in plasma and 3 in serum). In interventional studies, IL-17 levels decreased significantly as a result of periodontal therapy. **Conclusion:** IL-17 levels are higher in patients with chronic or aggressive periodontitis when compared to healthy controls.

Key words: interleukin-17; Th17 cells; cytokines; chronic periodontitis; aggressive periodontitis; biological samples.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Funções da IL-17.....	03
Figura 2. Fluxograma de informações das diferentes etapas da elaboração da revisão sistemática.....	10

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Orientação para elaboração da pergunta do estudo pelo anagrama PICOS...	06
Tabela 2. Seleção dos artigos de acordo com a classificação de periodontite crônica, gengivite e saúde periodontal.....	26
Tabela 3. Seleção dos artigos de acordo com a classificação de periodontite agressiva e saúde periodontal.....	29
Tabela 4. Características dos estudos selecionados que avaliaram pacientes com periodontite crônica	31
Tabela 5. Características dos estudos selecionados que avaliaram pacientes com periodontite agressiva.....	33
Tabela 6. Caracterização dos estudos segundo os resultados e conclusão da associação entre a periodontite crônica e os níveis de IL-17.....	35
Tabela 7. Caracterização dos estudos segundo os resultados e conclusões da associação entre periodontite agressiva e níveis de IL-17.....	38

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAP do inglês *American Academy of Periodontology*
 CSF: Fator estimulador de colônias
 DEL-1: Inibidor endógeno da adesão dos neutrófilos dependente da integrina LFA-1
 DP: Doença periodontal
 ELISA do inglês *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*
 FCG: Fluido crevicular gengival
 G: Gengivite
 GC: Gengivite crônica
 H: Homem
 IFN- γ : Interferon-gama
 IG: Índice gengival
 IgE: Imunoglobulina E
 IL: Interleucina
 IP: Índice periodontal
 ISS: Índice de sangramento à sondagem
 LFA-1 do inglês *Lymphocyte function-associated antigen-1*
 LPS: Lipopolissacarídeo
 M: Mulher
 MeSH do inglês *Medical Subject Headings*
 MPO: Mieloperoxidase
 NCI: Nível clínico de inserção
 NF- κ B: do inglês *nuclear factor NF- κ B*
 NLM do inglês *National Library of Medicine*
 PAg: Periodontite agressiva
 PAgG: Periodontite agressiva generalizada
 PAgL: Periodontite agressiva localizada
 PBS: Profundidade de bolsa à sondagem
 PC: Periodontite crônica
 PCG: Periodontite crônica generalizada
 PCL: Periodontite crônica leve
 PCR do inglês *Polymerase Chain Reaction*
 PGE₂: Prostaglandina E₂
 PICOS: população; intervenção (ou exposição); comparação; desfecho (O, do inglês “*outcome*”); (S, “*study type*”, do inglês)
 PRISMA do inglês *Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses*
 PROSPERO: Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas
 RANK - Receptor ativador do fator nuclear kappa- β
 RANKL - Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa- β
 RNA: Ácido ribonucleico
 RORC2: Receptor orfan retinóico C2
 S: Saudável
 sCD14: Proteína solúvel CD14
 sTLR-2: Receptor tipo Toll 2
 T: Grupo pós-tratamento periodontal
 TGF- β : Fator de crescimento β
 TLR4: Receptor tipo Toll 4
 TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

WHO do inglês *World Health Organization*
[]: Concentração

SUMÁRIO

RESUMO	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	xi
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. PROPOSIÇÃO.....	5
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	6
3.1. Elaboração da Pergunta de Pesquisa.....	6
3.2. Estratégia de Busca na Literatura.....	7
3.3. Seleção dos Artigos.....	7
3.3.1. Critérios de Inclusão.....	7
3.3.2. Critérios de Exclusão.....	8
3.4. Extração, Análise e Síntese dos Dados.....	8
4. RESULTADOS.....	9
5. DISCUSSÃO.....	13
6. CONCLUSÃO.....	16
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
ANEXO I.....	22

1. INTRODUÇÃO

A Periodontite Crônica (PC) é uma doença infecciosa e inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por infecção das superfícies dentárias e tecidos adjacentes por grupos específicos de microrganismos. A inflamação persistente característica, com atividade de mediadores pró-inflamatórios, resulta na destruição progressiva do ligamento periodontal e do osso alveolar, com formação de bolsa periodontal (ARMITAGE, 2004). Essa condição afeta milhões de pessoas a cada ano (DARVEAU, 2010) e é considerada o problema bucal mais preocupante no mundo, depois da cárie (WHO, 2012). Estima-se que a periodontite, na sua forma leve e moderada, afete a maioria dos indivíduos adultos (WHO, 2012). No Brasil, segundo levantamento nacional realizado pelo Ministério da Saúde, há uma baixa prevalência de doença periodontal na população, influenciada pela grande quantidade de perdas dentárias nos indivíduos a partir dos 35 anos de idade (SB BRASIL, 2010).

De acordo com a Classificação Internacional das Doenças Periodontais elaborada pela Academia Americana de Periodontologia (*American Academy of Periodontology* [AAP], 1999), além da PC, outras duas condições menos prevalentes são a Periodontite Agressiva (PA) e a Periodontite como Manifestações de Doenças Sistêmicas (ARMITAGE, 1999). A PC é mais observada em adultos, está associada ao acúmulo de placa e cálculo e, geralmente, tem um curso de progressão de lento a moderado, com períodos de exacerbação dos sintomas inflamatórios. A reabsorção óssea subsequente, em geral, apresenta um padrão uniforme. Já a Periodontite Agressiva se diferencia da forma crônica pela taxa de progressão rápida em indivíduos jovens sistemicamente saudáveis e pela ausência de acúmulos grandes de placa e cálculo. Pode ser classificada em localizada, com perdas ósseas proximais localizadas em primeiros molares e incisivos e envolvendo não mais que dois dentes além destes e generalizada com perda de inserção interproximal generalizada, afetando ao menos três dentes permanentes além dos primeiros molares e incisivos (ARMITAGE, 1999). A pouca quantidade de placa é, em geral, incompatível com o grau de destruição óssea, predominantemente angular (ARMITAGE, 2004). A classificação das doenças periodontais é baseada, principalmente, nas suas características clínicas e radiográficas (ARMITAGE, 1999). Além disso, características microbiológicas e imunológicas específicas de cada condição explicariam diferenças nos padrões de desenvolvimento entre a PC e a PA (ARMITAGE, 1999).

Nos tecidos periodontais, além das células do sistema imunológico (macrófagos, linfócitos), epiteliais e conjuntivas, citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina (IL) - 1 β , IL-6, IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), estão envolvidas nas respostas

imunes (SANDROS *et al.*, 2000). A perda óssea alveolar é uma característica da progressão da periodontite e sua prevenção é um desafio chave no tratamento clínico da doença periodontal (HIENZ *et al.*, 2015). No entanto, os mecanismos através dos quais a resposta imune local altera o equilíbrio homeostático entre a formação e a reabsorção em favor da perda óssea ainda não estão estabelecidos (HIENZ *et al.*, 2015). O processo patológico das doenças periodontais inflamatórias destrutivas é instigado pela microbiota da placa subgingival e por seus fatores de virulência como lipopolissacarídeos (LPS) (HIENZ *et al.*, 2015). Os LPS estão presentes na membrana externa de microrganismos Gram-negativos que colonizam os sítios subgingivais, incluindo os patógenos que compõem o Complexo Vermelho - *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* (SOCRANSKY *et al.*, 1998). O LPS se liga ao receptor tipo Toll 4 (TLR4) expresso na superfície de osteoblastos e de fagócitos mononucleares, induzindo a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂) e do ligante do receptor ativador do fator nuclear β (RANKL) (INADA *et al.*, 2006). Essa sequência de eventos moleculares é parte do processo inflamatório inato (HIENZ *et al.*, 2015). Já, com a ativação de células T e B inicia-se a resposta imune adaptativa através da regulação do eixo Th1-Th2-Th17. Dessa forma, os linfócitos T do tipo Th1, linfócitos B, macrófagos e neutrófilos promovem a ampliação da resposta inflamatória, levando, em última instância, à perda de osso alveolar através da produção regulada de mediadores pró-inflamatórios e da ativação de vias de expressão do sistema RANK-L (HIENZ *et al.*, 2015). A destruição do tecido ósseo na periodontite pode, portanto, ser explicada por um desequilíbrio na proporção de células e na expressão de mediadores inflamatórios em resposta aos desafios microbianos característicos da doença (DARVEAU, 2010).

Os linfócitos T “*helper*” (células Th) têm sido implicados nesses processos destrutivos do osso alveolar no curso da periodontite (MYNENI *et al.*, 2011). A partir dos tipos de citocinas que essas células produzem, quando são estimuladas a se diferenciar (MOSMANN *et al.*, 1986), são nomeadas de células T “*helper*” tipo 1 (células Th1) ou células T “*helper*” tipo 2 (células Th2) (MIOSSEC *et al.*, 2009). As células Th1 produzem grandes quantidades de interferon- γ (IFN- γ), induzem reações de hipersensibilidade tardia, ativam macrófagos e são essenciais para a defesa contra os agentes patogênicos intracelulares. Já, as células Th2 produzem principalmente interleucina-4 e são importantes na indução de produção de IgE, recrutando eosinófilos para os locais de inflamação e ajudando em infecções parasitárias (MIOSSEC *et al.*, 2009).

As células T que não podiam ser classificadas de acordo com o complexo Th1-Th2

foram classificadas como Th17, produtoras de um grupo de citocinas distintas como interleucina-17 (também chamada de interleucina-17A), interleucina-17F, interleucina-22 e interleucina-21, as quais participam na orquestração de um tipo específico de resposta inflamatória (MOSMANN *et al.*, 1986).

A IL-17A é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel essencial nos mecanismos de defesa do hospedeiro (CHANG & DONG, 2011). Ela atua no controle de patógenos extracelulares e induz a destruição da matriz extracelular, podendo causar reabsorção óssea, além de apresentar sinergia com TNF e interleucina-1, por sua vez associadas à patogenia da periodontite (PAGE & MIOSSEC, 2005; MIOSSEC *et al.*, 2009;). (Figura 1).

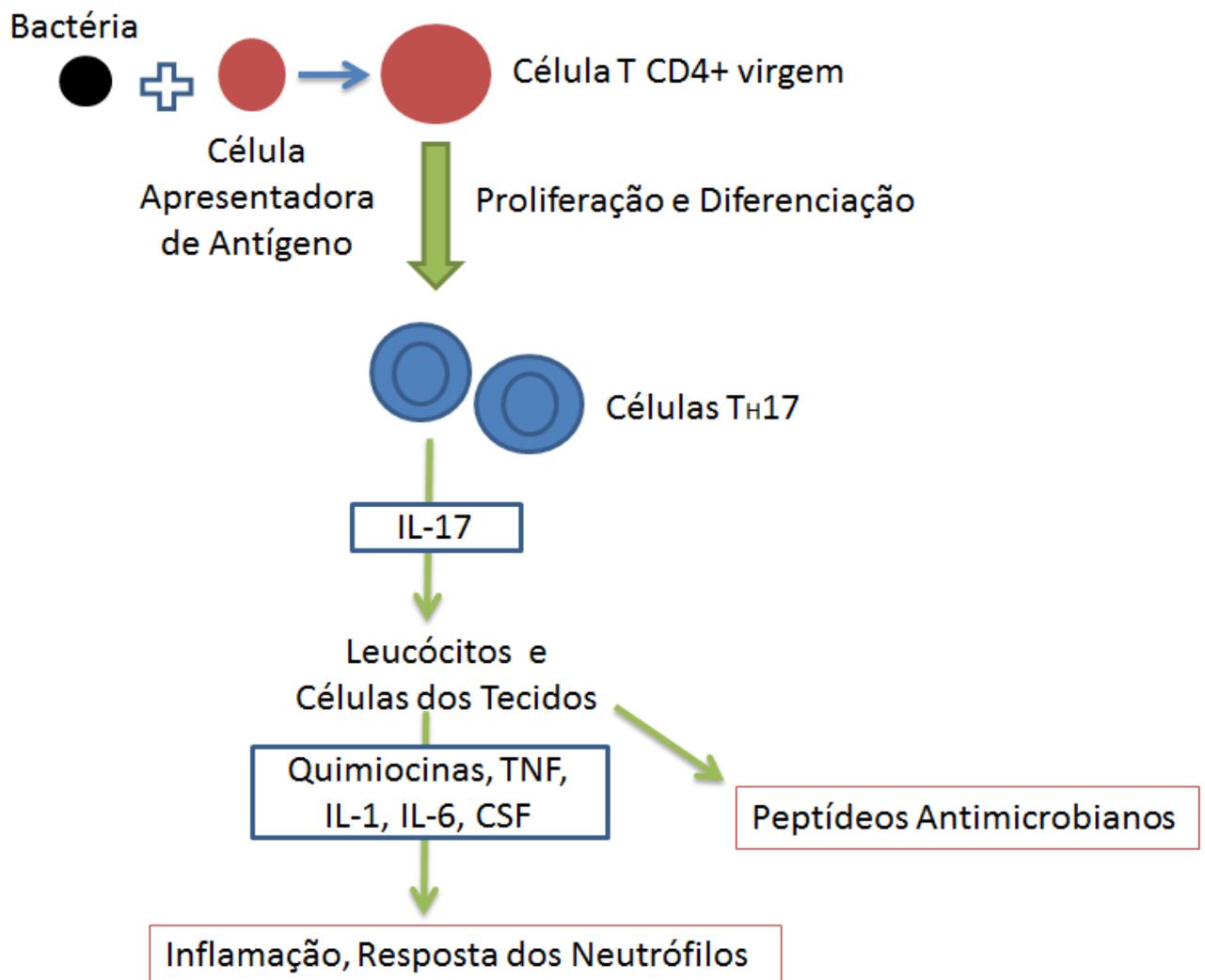


Figura 1. Funções da IL-17. As citocinas produzidas pelas células Th17 estimulam a produção das quimiocinas levando à inflamação e estimulam a produção dos peptídeos antimicrobianos (defensinas). [Figura adaptada de ABBAS, LICHTMAN & PILLAI], 2012)

No tecido ósseo, a IL-17 estimula osteoblastos a expressar o ligante do receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) que, dessa forma, podem ativar osteoclastos que expressam a proteína de membrana RANK (PAGE & MIOSSEC, 2005). As Células Th17 também expressam RANKL, mas não ativam diretamente osteoclastos através da interação RANKL-RANK. Portanto, a IL-17 pode desempenhar um papel indireto nas patologias associadas à perda óssea, como artrite reumatóide e doença periodontal, através do sistema RANK-RANKL (SATO *et al.*, 2006).

A IL-17 também inibe a expressão de Del-1 (um inibidor endógeno da adesão dos neutrófilos dependente da integrina LFA-1) em célula endotelial gengival, promovendo assim o recrutamento de LFA-1 pelos neutrófilos. Quando administrado localmente, Del-1 inibe a produção de IL-17, o acúmulo de neutrófilos e a perda óssea. Portanto, Del-1 suprime LFA-1 dependente de neutrófilos e a IL-17, sugerindo que a IL-17 tenha um papel na destruição óssea (ESKAN *et al.*, 2012). A IL-17 também é um importante regulador de defesa do hospedeiro através de granulopoieses e tráfico de neutrófilos. (YU *et al.*, 2007).

Na periodontite, o papel da IL-17 ainda não está elucidado, mas ela é, no entanto, essencial na proteção do hospedeiro contra patógenos, incluindo os organismos periodontopatogênicos. As células Th17 são mais osteoclastogênicas que outros subconjuntos T *helper*, como Th1 ou Th2 (YU & GAFFEN, 2008).

A correlação mais forte entre a IL-17 / IL-4 e IL-17 / IL-10 foi observada em pacientes com periodontite em comparação a controles saudáveis (CHEN *et al.*, 2015). A IL-17 pode, de fato, desempenhar papel importante na patogênese da periodontite (MITANI *et al.*, 2015). O bloqueio de sinalização da IL-17, antes do início da infecção com *Porphyromonas gingivalis*, aumenta a susceptibilidade à perda óssea periodontal, mas esse achado não exclui a eficácia terapêutica da inibição de IL-17 após o início da doença grave (YU & GAFFEN, 2008). As citocinas desempenham um papel crítico na determinação da intensidade, duração e natureza de respostas imunológicas na patogênese de muitas doenças inflamatórias, incluindo a periodontite crônica (GEMMELL *et al.*, 2002; GARLET, 2010). No entanto, a IL-17 não pode ser considerada como um biomarcador de progressão da Periodontite, uma vez que esta não tem sido detectada em fluido crevicular gengival (FCG) de indivíduos com diferentes graus de inflamação gengival (PRADEEP *et al.*, 2009). Portanto, o provável papel da IL-17 na patogênese da doença periodontal ainda precisa ser melhor esclarecido.

2. PROPOSIÇÃO

O presente trabalho de revisão sistemática da literatura se propõe a esclarecer se existe variação na expressão de IL-17 em diferentes amostras biológicas derivadas de pacientes portadores de periodontite crônica ou de periodontite agressiva, comparadas aos saudáveis.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos metodológicos desta revisão sistemática da literatura foram baseados nas recomendações da Colaboração *Cochrane* (*Cochrane Handbook*) e nos princípios do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses*). O PRISMA é uma lista de itens que devem estar presentes para relatar revisões sistemáticas e meta-análises. Já a *Cochrane* define métodos gerais para as revisões como a questão da revisão e desenvolvimento de critérios para a inclusão, busca, seleção e coleta de dados, avaliação de risco de viés nos estudos incluídos, análise de dados e realização de meta-análises, apresentação de resultados e resumo dos resultados através de tabelas, interpretação de resultados e conclusões.

Dessa forma, os métodos para elaboração de revisões sistemáticas estabelecem, de forma sucinta: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados (7) avaliação da qualidade das evidências e (8) redação e publicação dos resultados (GALVÃO & PEREIRA, 2014).

3.1 Elaboração da Pergunta de Pesquisa

A elaboração da pergunta da pesquisa foi feita através do anagrama PICOS: população; intervenção (ou exposição); comparação; desfecho (O, do inglês “*outcome*”); tipo de estudo (S, “*study type*”, do inglês) (**Tabela 1**)

Dessa forma, a definição inicial da pergunta do estudo foi estabelecida previamente à busca dos dados: Pacientes portadores de periodontite crônica ou agressiva apresentam níveis elevados de IL-17 em relação a pacientes saudáveis?

Tabela 1. Orientação para elaboração da pergunta do estudo pelo anagrama PICOS.

Descrição	Abreviação	Componentes da Pergunta
População	P	Pacientes com Periodontite
Intervenção/Exposição	I	Periodontites Crônica e Agressiva
Comparação	C	Pacientes com periodontite crônica e agressiva em relação a pacientes saudáveis
Desfecho	O	Níveis de IL-17
Tipo do Estudo	S	Observacional/Intervencional

3.2 Estratégia de Busca na Literatura

Este estudo baseou-se na busca ativa de informações nas bases de dados do Pubmed/Medline, Lilacs, Scielo e Cochrane Library. Os artigos escritos em português, inglês e espanhol foram avaliados. Para evitar viés de análise na revisão sistemática, os métodos de seleção e análise dos dados foram estabelecidos antes da revisão ser conduzida, num processo rigoroso e bem definido, realizado por dois pesquisadores e um mediador. Quando houve discordância, procedeu-se à leitura conjunta dos pesquisadores para a seleção final. Para elaboração das palavras-chaves foi adotada a estratégia de busca no descritor MeSH (*Medical Subject Headings*) que é o dicionário de vocabulário controlado pela *National Library of Medicine* (NLM), usado para indexação de artigos no PubMed. Dessa forma, foram testadas as possibilidades de agrupamentos.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes palavras-chaves: (periodontal OR periodontitis OR periodontal diseases OR chronic periodontitis OR aggressive periodontitis OR periodontal attachment loss OR periodontium OR tooth supporting structures OR periodontal pocket OR apical migration of the epithelial attachment OR alveolar bone loss OR dental plaque OR dental calculus) AND (IL-17 OR il-17 OR interleukin-17 OR Th17 cells OR T helper 17 cells OR Th 17).

Nessa fase, um protocolo de busca dos artigos foi adotado para não deixar passar as informações. Antes de iniciar a busca, configurava-se o site da respectiva base de dados. Dessa forma, os textos dos resumos eram obtidos e ordenados em relação à data de publicação. Os artigos foram buscados em cada base de dados até Abril de 2016.

3.3 Seleção dos Artigos

Durante a seleção dos estudos, estes foram identificados por meio da aplicação das estratégias de busca. Para a seleção dos artigos foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

3.3.1 Critérios de Inclusão:

- Estudos clínicos (observacionais ou intervencionais) realizados em pacientes adultos portadores de periodontites crônica ou agressiva generalizada ou agressiva localizada (grupos teste);
- Estudos com grupo controle composto por indivíduos periodontalmente saudáveis;

- Estudos que quantificassem a citocina IL-17 nas amostras biológicas (soro, plasma, fluido crevicular gengival, saliva, tecido gengival e biofilme) coletadas nos pacientes incluídos;
- Para estudos intervencionais, a coleta das amostras ter sido realizada antes do tratamento periodontal;
- Estudos em pacientes sistemicamente saudáveis;
- Estudos que avaliaram no mínimo os parâmetros periodontais profundidade de bolsa à sondagem (PBS) e nível clínico de inserção (NCI).

3.3.2 Critérios de Exclusão:

- Estudos de revisão de literatura, em modelo animal, *in vitro*, relatos de caso, cartas;
- Estudos cujo grupo teste foi composto somente por pacientes portadores de gengivite;
- Estudos realizados em crianças/adolescentes;
- Estudos em pacientes portadores de doenças sistêmicas (doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes mellitus, osteoporose, artrite reumatoide);
- Estudos que não diferenciaram a Periodontite Agressiva em Localizada e Generalizada.

Primeiramente, foi realizada a leitura do título e do resumo dos artigos encontrados nas bases de dados e selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente. Os trabalhos que não se enquadravam foram excluídos. Após o estudo dos resumos, foram analisados os textos completos dos artigos que pareciam preencher os critérios de inclusão. Também foram obtidos os textos completos dos estudos cujos resumos não forneciam dados suficientes para uma decisão clara. Finalmente, após a leitura dos textos completos, os estudos que atendiam aos critérios de inclusão foram inseridos na revisão.

3.4 Extração, Análise e Síntese dos Dados

Os artigos selecionados foram caracterizados segundo o tipo de estudo realizado, o ano da publicação, seleção do grupo teste/controle, tipo de amostras coletadas, parâmetros periodontais avaliados, tempo da coleta e duração do estudo. Uma vez selecionados, foram aplicados critérios para avaliação da qualidade metodológica conforme o delineamento do estudo original. Os artigos cuja metodologia diferia muito foram excluídos. Logo após foram realizadas a síntese dos dados, a avaliação da qualidade das evidências e a redação dos

resultados. O registro dessa revisão sistemática foi realizado no PROSPERO (registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas). Número do registro: CRD 42016036006 (ANEXO I).

4. RESULTADOS

Os artigos foram selecionados através das bases de dados Pubmed/Medline (n=2870)/Lilacs (n=5)/ Scielo (n=0)/ Cochrane Library (n=6372), totalizando 9247 artigos. Após a leitura dos resumos, 9089 artigos foram excluídos, totalizando 158 artigos elegíveis. Nessa fase, foram aplicados os critérios de exclusão descritos na metodologia do presente trabalho, onde 147 artigos foram excluídos, totalizando 11 artigos (CHITRAPRIYA *et al.*, 2015; MITANI *et al.*, 2015; ISAZA-GUZMÁN *et al.*, 2015; CIFCIBASI *et al.*, 2015; PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014; AY *et al.*, 2012; SHAKER & GHALLAB, 2012; OZÇAKA *et al.*, 2011; DUARTE *et al.*, 2010; SCHENKEIN *et al.*, 2010; PRADEEP *et al.*, 2009) que foram incluídos nesta revisão sistemática. Dentre aqueles excluídos encontram-se artigos de revisão sistemática sobre o tema de forma generalizada (n=20), de revisão de literatura (n=16), em modelo animal (n=22), experimentais *in vitro* (n=36), realizados em crianças/adolescentes (n=2), que incluíram doenças sistêmicas (n=15), que não tem grupo controle saudável (n=7), que não diferenciam periodontite crônica da agressiva (n=2), com idioma diferente do inglês, português e espanhol (n=6) e outros (n=16). No critério “outros” foram incluídos artigos onde as amostras biológicas foram coletadas após tratamento periodontal, artigos que obtiveram amostras de sítios saudáveis e doentes de um mesmo paciente e definição incorreta de PC. O detalhamento da seleção dos artigos encontra-se no fluxograma (**Figura 2**).

Os artigos incluídos foram analisados de forma independente por dois pesquisadores. Os artigos selecionados foram submetidos novamente a critérios rigorosos de avaliação quanto à definição de doença periodontal e critérios de inclusão e exclusão (**Tabelas 2 e 3**). Dentre os critérios de exclusão pode-se observar: histórico de tabagismo, uso de antibióticos nos últimos 6 meses, uso de analgésico, gravidez e lactação, presença de doenças sistêmicas, tratamento periodontal anterior. Dentre os 11 artigos selecionados, três artigos não excluíram gravidez e lactação (PRADEEP *et al.*, 2009; OZÇAKA *et al.*, 2011; PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014). Todos os artigos excluíram doenças sistêmicas e uso de antibiótico ou tratamento periodontal com exceção de dois (SCHENKEIN *et al.*, 2010; CIFCIBASI *et al.*, 2015).

Foram coletados dados quanto à autoria, ano, desenho do estudo, grupo teste/controle, idade, gênero, parâmetros periodontais, tipo de amostras coletadas, método laboratorial, duração do estudo e tempo de coleta (**Tabelas 4 e 5**).

Em todos os estudos incluídos foram analisados parâmetros periodontais como PBS e NCI, no mínimo. Nos estudos intervencionais (PRADEEP *et al.*, 2009; DUARTE *et al.*, 2010; PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014; CIFCIBASI *et al.*, 2015), as amostras biológicas foram coletadas antes de terapia periodontal.

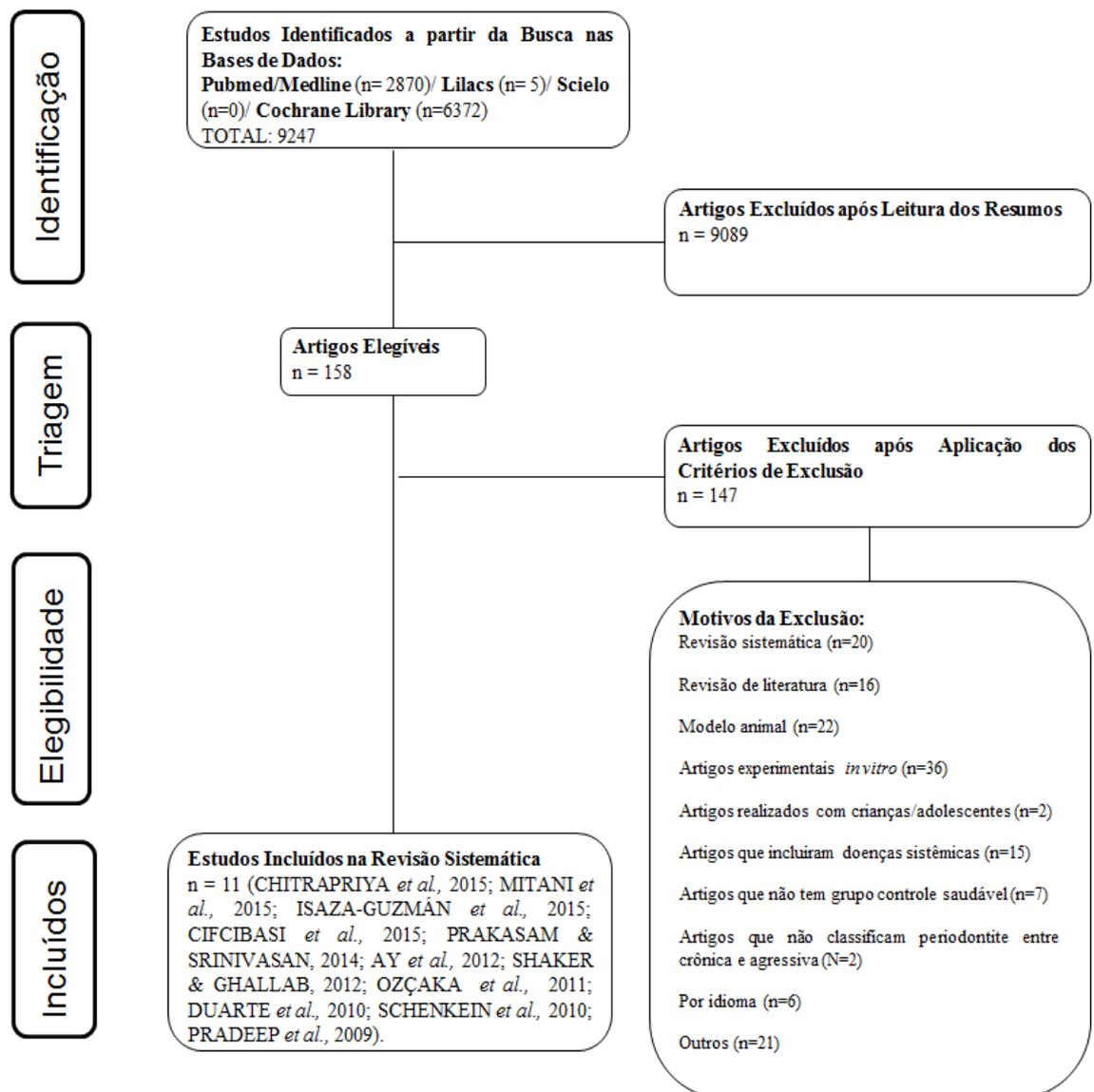


Figura 2. Fluxograma de Informações das diferentes etapas da Elaboração da Revisão Sistemática

O estudo de PRADEEP *et al.*, 2009 foi classificado como observacional e intervencional porque foi realizado tratamento periodontal em 20 pacientes com PC (grupo 4) e logo após foi coletada a amostra biológica.

Nas **tabelas 6 e 7** pode-se observar a análise dos resultados e conclusões dos artigos em relação aos níveis de IL-17 na periodontite crônica e agressiva, respectivamente. Existe uma variação considerável dos níveis de IL-17 no tecido gengival durante a saúde e doença periodontal (CHITRAPRIYA *et al.*, 2015). Dessa forma, a IL-17 pode desempenhar papéis importantes na patogênese da periodontite (MITANI *et al.*, 2015).

Os artigos que avaliaram os níveis de IL-17 em saliva (OZÇAKA *et al.*, 2011; ISAZA-GUZMÁN *et al.*, 2015) não observaram sua presença em níveis elevados. Dessa forma, foi constatado que a baixa detecção da frequência de citocinas Th17 em amostras de saliva pode ser inútil para a detecção da presença de doença e / ou a sua gravidade (ISAZA-GUZMÁN *et al.*, 2015).

A variabilidade observada de citocinas salivares é consistente com o papel destas citocinas na progressão da doença periodontal crônica. Dessa forma, os níveis salivares de IL-17 foram significativamente menores em pacientes com PC em comparação com controles saudáveis (PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014).

Todos os 05 artigos (DUARTE *et al.*, 2010; SCHENKEIN *et al.*, 2010; AY *et al.*, 2012; SHAKER & GHALLAB, 2012; CIFCIBASI *et al.*, 2015) que avaliaram os níveis de IL-17 em pacientes com Periodontite Agressiva Generalizada (PAgG) observaram níveis elevados em relação aos controles saudáveis.

Os artigos que compararam os níveis de IL-17 em pacientes com PC e PAgG concluíram que a quantidade total de IL-17 foi significativamente maior em pacientes com PAgG do que em pacientes com PC (DUARTE *et al.*, 2010; SHAKER & GHALLAB, 2012). Além disso, em pacientes com PAgG, o aumento de IL-17 em FCG sugere um papel potencialmente importante dessa citocina na etiopatogenia da periodontite. Enquanto isso, a diminuição na proporção de IL-11 / IL-17 pode refletir um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em diferentes doenças periodontais (SHAKER & GHALLAB, 2012).

Os níveis de TNF- α e IL-17 em indivíduos com PAgG apresentaram-se mais elevados do que nos indivíduos com periodontite crônica generalizada (PCG) e em indivíduos periodontalmente saudáveis (S). Embora os níveis séricos destas citocinas tenham melhorado significativamente com o resultado do tratamento periodontal, os níveis de TNF- α permaneceram superiores em indivíduos com PAgG em comparação com indivíduos saudáveis (DUARTE *et al.*, 2010).

Os níveis de IL-17, IL-23 e de mieloperoxidase (MPO) no FCG em pacientes com PAgG foram ainda maiores do que aqueles nos controles saudáveis em 3 meses. Uma

diminuição significativa nos níveis locais e sistêmicos da IL-17, IL-23, e MPO baseados na terapia pode indicar o papel destes mediadores na destruição de tecidos periodontais (CIFCIBASI *et al.*, 2015). A proporção de IL-11 / IL-17 foi reduzida no grupo de pacientes PAgG por causa dos níveis diminuídos de IL-11. Dessa forma, o eixo de IL-11 / IL-17 e a ligação entre a IL-17 e distúrbios nas funções de neutrófilos em PAgG devem ser investigados para esclarecer o papel do eixo de IL-11 / IL-17 e o seu equilíbrio e desequilíbrio na patogênese da PAg (AY *et al.*, 2012). Já as análises multivariadas demonstraram associações de concentrações de IL-17 com perda de inserção periodontal, mas não com tabagismo. Portanto, as respostas Th17 podem ser características de PAgG e IL-17 pode desempenhar um papel na sua patogênese (SCHENKEIN *et al.*, 2010).

Um único artigo (SHAKER & GHALLAB, 2012) avaliou níveis de IL-17 em biofilme, onde foi observado um aumento de *P. gingivalis* no biofilme dentário e este foi associado com aumento significativo de IL-17 em FCG em pacientes com PCG e PAgG. Do mesmo modo, um único artigo (PRADEEP *et al.*, 2009) indicou a ausência de IL-17 em FCG e concluiu que este não pode ser considerado como um biomarcador de progressão da doença periodontal, pelo menos em população indiana.

No tecido gengival, foi observado um aumento significativo de IL-17 em pacientes com PC em comparação com controles saudáveis (CHITRAPRIYA *et al.*, 2015; MITANI *et al.*, 2015).

Nos estudos intervencionais (DUARTE *et al.*, 2010; CIFCIBASI *et al.*, 2015), os níveis de IL-17 diminuíram significativamente como resultado da terapia periodontal.

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho buscou oferecer uma contribuição para a compreensão da patogênese das doenças periodontais, especificamente em seus aspectos hormonais locais. Tornou-se claro que muitas situações patológicas não podem ser facilmente explicadas pelo paradigma de células Th1-Th2 (MCGEACHY & CUA, 2008). A sequência de eventos moleculares que caracteriza o processo inflamatório com a ativação de células T e B inicia a resposta imune adaptativa através da regulação do eixo Th1-Th2-Th17 (HIENZ *et al.*, 2015). De fato, existe evidência de que nas lesões periodontais, a IL-17 é uma citocina pró-inflamatória que induz o recrutamento de neutrófilos e a liberação de mediadores inflamatórios (CORRÊA *et al.*, 2012) e que a determinação da produção de IL-17 em modelos de gengivite experimental e periodontite pode ser útil em esclarecer o papel da IL-17 na patogênese das doenças periodontais (GAFFEN, 2004).

A importância desse tema fica clara quando abordado em pesquisas diversas. Nesse sentido, foi possível identificar estudos com soro, plasma, saliva, fluido crevicular gengival (FCG), tecido gengival e biofilme sobre as relações clínicas entre a família de citocinas IL-17 e periodontite, com foco predominantemente na IL-17A.

Os artigos que avaliaram os níveis de IL-17 em saliva (OZÇAKA *et al.*, 2011; PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014; ISAZA-GUZMÁN *et al.*, 2015) não observaram sua presença em níveis elevados. Dessa forma, não foi constatada presença significativa de qualquer citocina Th17 em saliva que poderia ser de valor preditivo para o estado de saúde/doença (ISAZA-GUZMÁN *et al.*, 2015) e não foram observadas correlações significativas entre [] de IL-17 na saliva e plasma (OZÇAKA *et al.*, 2011). Além disso, um estudo demonstrou que os níveis salivares de IL-17 foram significativamente mais baixos em pacientes com PC (PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014).

Confirma-se que a [] de IL-17 no tecido gengival é maior em pacientes com PC comparado à pacientes saudáveis (CHITRAPRIYA *et al.*, 2015; MITANI *et al.*, 2015), parecendo existir uma variação considerável dos níveis de IL-17 no tecido gengival durante a saúde e doença periodontal (CHITRAPRIYA *et al.*, 2015). Dessa forma, a IL-17 pode desempenhar papéis importantes na patogênese da periodontite (MITANI *et al.*, 2015).

Em biofilme, observa-se um aumento de *P. gingivalis* e este foi associado com o aumento significativo de IL-17 em FCG em pacientes com PCG e PAgG (SHAKER & GHALLAB, 2012).

Em relação a [] plasmática de IL-17 foi verificado que foram similares entre os grupos de pacientes com PC e S, não havendo correlação significativa de [] de IL-17 no plasma (OZÇAKA *et al.*, 2011).

Nos estudos intervencionais que utilizaram soro (DUARTE *et al.*, 2010; CIFCIBASI *et al.*, 2015) foram observadas melhoras significativas no estado clínico periodontal dos pacientes após o tratamento periodontal. Os níveis de TNF- α e de IL-17 foram significativamente maiores em pacientes com PAgG em comparação aos grupos de PCG e S e a diminuição significativa das [] séricas de TNF- α e IL-17 ocorreram 6 meses após o tratamento periodontal no grupo de PAgG (DUARTE *et al.*, 2010). Já no grupo de PCG, após 6 meses essa diminuição de IL-17 não foi significativa. Da mesma forma, foi observado diminuição significativa nos níveis de IL-17 após 3 meses como resultado da terapia periodontal no grupo PAgG (CIFCIBASI *et al.*, 2015). De fato, a terapia periodontal baseada na técnica de desinfecção rápida da boca toda (*full-mouth disinfection*) e a terapia convencional de raspagem e alisamento radicular por quadrantes resultaram igualmente em melhorias nos índices periodontais e na diminuição dos níveis séricos de IL-17 (SHIRMOHAMMADI *et al.*, 2013).

No estudo observacional que utilizou o soro como amostra biológica, a IL-17 foi pouco detectável no grupo S e elevadas [] foram encontradas nos soros dos grupos PAgL e PAgG (SCHENKEIN *et al.*, 2010).

Todos os parâmetros clínicos foram significativamente maiores no grupo de PAgG do que S e a quantidade total de IL-17 em FCG não foi significativamente diferente entre os grupos (AY *et al.*, 2012). Assim como os níveis de IL-17 em FCG foram quase zero entre os grupos de PC, G e S, indicando que a ausência de IL-17 em FCG faz com que este não possa ser usado como um biomarcador de progressão de doença periodontal, pelo menos em população indiana (PRADEEP *et al.*, 2009). Em contrapartida, a [] de IL-17 em FCG foi significativamente maior em pacientes com PC do que S e parece ter uma correlação positiva entre IL-17 e NCI (MITANI *et al.*, 2015). Da mesma forma, a quantidade total de IL-17 foi significativamente maior em paciente com PAgG no que em pacientes com PCG e S, concluindo que o aumento de IL-17 em FGC no grupo de PAgG sugere um papel potencial na etiopatogenia da periodontite (SHAKER & GHALLAB, 2012). Reduções significativas de IL-17 em FCG foram observadas três meses após a terapia periodontal (CIFCIBASI *et al.*, 2015). Consequentemente, o declínio dos níveis de IL-17 em FCG em pacientes com resolução de periodontite sugere que a IL-17 está envolvida no processo inflamatório periodontal (FU *et al.*, 2013). Por outro lado e confirmando essa hipótese, mostrou-se que

quantidade total da citocina IL-17 em amostras de FCG e em cultura de sobrenadantes de células gengivais estavam significativamente aumentadas na doença periodontal (VERNAL *et al.*, 2005).

Os níveis de expressão do RNA mensageiro de IL-17A foi significativamente maior em tecido gengival de pacientes com PC em comparação com S (MITANI *et al.*, 2015). Para corroborar este achado, foi relatado na literatura que o nível de expressão de IL-17A, em tecidos gengivais, mostrou-se maior do que a de IL-17F e uma diferença significativa em expressão entre gengivite e periodontite foi observada somente para IL-17A. Este estudo demonstra a expressão elevada de IL-17 na periodontite, isto é, o aumento de destruição do tecido nas doenças periodontais, em comparação com gengivite, e fornece uma nova visão sobre imunopatogênese de doença periodontal mediada por células T (HONDA *et al.*, 2008).

Em comparação com os estudos encontrados na literatura, confirma-se que os níveis de IL-17 no soro, tecido gengival, FCG estão elevados em pacientes com periodontite e que esses se correlacionam com parâmetros clínicos da periodontite e da idade (GAFFEN, 2009; CARDOSO *et al.*, 2009; ADIBRAD *et al.*, 2012).

Em resumo, a IL-17A desempenha um papel essencial na promoção da inflamação, bem como na defesa do hospedeiro. Tanto a IL-17A quanto a IL-17F podem estar envolvidas na patogênese da periodontite. Entretanto, o papel das células Th17 na patogênese das doenças periodontais precisa ser investigado mais a fundo (LUO *et al.*, 2014).

6. CONCLUSÃO

Com base nos achados do presente estudo, conclui-se que os níveis de IL-17 estão aumentados em pacientes com periodontite crônica ou com periodontite agressiva. Além disso, os níveis de IL-17 são superiores em pacientes com periodontite agressiva.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAP. AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. **Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.** AAP., 4(1), 1999.

ABBAS, A.K; LICHTMAN, A.H. & PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ADIBRAD, M. et al. **Signs of the presence of Th17 cells in chronic periodontal disease.** J. Periodontal. Res., 47(4), 525-531, 2012.

ARMITAGE, G.C. **Development of a classification system for periodontal diseases and conditions.** Ann. Periodontol., 4 (1), 1-6, 1999.

ARMITAGE, G.C. **Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases.** Periodontol. 2000, 34, 9–21, 2004.

AY, Z.Y. et al. **The gingival crevicular fluid levels of interleukin-11 and interleukin-17 in patients with aggressive periodontitis.** J. Periodontol., 83(11), 1425-1431, 2012.

AZMAN, R. et al. **Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity.** Inflamm. Res., 63, 1001–1012, 2014.

BEHFARNIA, P. et al. **Expression levels of th-2 and th-17 characteristic genes in healthy tissue versus periodontitis.** J. Dent., 10(1), 23-31, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **SB Brasil 2010: pesquisa nacional de saúde bucal.** Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

CARDOSO, C.R. et al. **Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease.** Oral. Microbiol. Immunol., 24(1), 1-6, 2009.

CHANG, S.H. & DONG, C. **Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation.** Cell. Signalling., 23, 1069–1075, 2011.

CHEN, X.T. et al. **Cytokine levels in plasma and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis.** Am. J. Dent., 28(1), 9-12, 2015.

CHITRAPRIYA, M.N; RAO, S.R. & LAVU, V. **Interleukin-17 and interleukin-18 levels in different stages of inflammatory periodontal disease.** Jisp., 19 (1), 14-17, 2015.

CIFCIBASI, E. et al. **Evaluation of local and systemic levels of interleukin-17, interleukin-23, and myeloperoxidase in response to periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis.** *Inflammation.*, 38(5), 1959-1968, 2015.

CORRÊA, J.D. et al. **Association between polymorphisms in interleukin-17A and 17F genes and chronic periodontal disease.** *Med. Inflammation.*, 2012, 1-9, 2012.

DARVEAU, R.P. **Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis.** *Nat. Rev. Microbiol.*, 8(7), 481-90, 2010.

DUARTE, P.M. et al. **Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study.** *J. Periodontol.*, 81(7), 1056-1063, 2010.

DUTZAN, N. et al. **Over-expression of forkhead box P3 and its association with receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, interleukin (IL)-17, IL-10 and transforming growth factor- β during the progression of chronic periodontitis.** *J. Clin. Periodontol.*, 36, 396-403, 2009.

ESKAN, M.A. et al. **The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss.** *Nat. Immunol.*, 25;13(5), 465-73, 2012.

FU, Q.Y. et al. **Correlation of chronic periodontitis in tropical area and IFN- γ , IL-10, IL-17 levels.** *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 6(6), 489-492, 2013.

GAFFEN, S.L. **Interleukin-17: a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis.** *Arth Res Ther.*, 6, 240-247, 2004.

GAFFEN, S.L. **Structure and signalling in the IL-17 receptor family.** *Nat. Rev. Immunol.*, 9(8), 556-567, 2009.

GALVÃO, T.F. & PEREIRA, M.G. **Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração.** *Epidemiol. Serv. Saúde.*, 23(1), 183-184, 2014.

GARLET, G.P. **Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a reappraisal from host defense and tissue destruction viewpoints.** *J. Dent. Res.*, 89(12), 1349-1363, 2010.

GEMMELL, E; YAMAZAKI, K. & SEYMOUR, GJ. **Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response.** *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 13(1), 17-34, 2002.

HIENZ, S.A; PALIWAL, S. & IVANOVSKI, S. **Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis.** *J. Immunol. Res.*, 2015, 1-10, 2015.

HONDA, T. et al. **Elevated expression of IL-17 and IL-12 genes in chronic inflammatory periodontal disease.** Clin. Chim Acta., 395(1-2), 137-141, 2008.

INADA, M. et al. **Membrane-bound prostaglandin E synthase-1-mediated prostaglandin E 2 production by osteoblast plays a critical role in lipopolysaccharide-induced bone loss associated with inflammation.** J. Immunol., 177, 1879–1885, 2006.

ISAZA-GUZMÁN, D.M. et al. **Association study between salivary levels of interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-17, IL-21, and IL-22 with chronic periodontitis.** Arch. Oral. Biol., 60(1), 91-99, 2015.

JOHNSON, R.B; WOOD, N. & SERIO, F.G. **Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease.** J. Periodontol., 75(1), 37-43, 2004.

LUO, Z. et al. **Clinical significance of IL-23 regulating IL-17A and/or IL-17F positive Th17 cells in chronic periodontitis.** Med. Inflammation, 2014, 1-9, 2014.

MCGEACHY, M.J & CUA, D.J. **Th17 cell differentiation: the long and winding road.** Immunity., 28(4), 445–453, 2008.

MIOSSEC, P; KORN, T. & KUCHROO, V.K. **Interleukin-17 and type 17 helper T cells.** N. Engl. J. Med., 361(9), 888-898, 2009.

MITANI, A. et al. **Increased expression of interleukin-35 and -17, but not -27, in gingival tissues with chronic periodontitis.** J. Periodontol., 86(2), 301-309, 2015.

MOSMANN, T.R. et al. **Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins.** J. Immunol., 136(7), 2348–2357, 1986.

MYNENI, S.R. et al. **TLR2 signaling and Th2 responses drive Tannerella forsythia-induced periodontal bone loss.** J. Immunol., 187, 501-509, 2011.

OZÇAKA, O; NALBANTSOY, A. & BUDUNELI, N. **Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis.** J. Periodontal Res., 46(5), 592-598, 2011.

PAGE, G. & MIOSSEC, P. **RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes.** Arthritis Rheum., 52(8), 2307-2312, 2005.

PRADEEP, A.R. et al. Exploring the role of Th1 cytokines: interleukin-17 and interleukin-18 in periodontal health and disease. J. Oral Sci., 51(2), 261-266, 2009.

PRAKASAM, S. & SRINIVASAN, M. Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. Oral Dis., 20(2), 171-177, 2014.

SANDROS, J. et al. Cytokine responses of oral epithelial cells to Porphyromonas gingivalis infection. J. Dent. Res., 79(10), 1808-1814, 2000.

SARAIVA, A.M. et al. Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. Hum. Immunol., 74(2), 207-214, 2013.

SATO, K. et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J. Exp. Med., 203(12), 2673-2682, 2006.

SCHENKEIN, H.A. et al. IL-17 in sera from patients with aggressive periodontitis. J. Dent. Res., 89(9), 943-947, 2010.

SHAKER, O.G. & GHALLAB, N.A. IL-17 and IL-11 GCF levels in aggressive and chronic periodontitis patients: relation to PCR bacterial detection. Mediators Inflamm., 2012, 1-7, 2012.

SHIRMOHAMMADI, A. et al. The effects of one-stage full-mouth disinfection and quadrantwise scaling and root planing on serum levels of IL-17 and IL-1 β and clinical parameters (a randomized controlled trial study. J. Dent., 10 (3), 248-255, 2013.

SOCRANSKY, S.S. et al. Microbial complexes in subgingival plaque. J. Clin. Periodontol., 25(2), 134-144, 1998.

TAKAHASHI, K. et al. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. J. Clin. Periodontol., 32(4), 369-374, 2005.

VERNAL, R. et al. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. J. Clin. Periodontol., 32(4), 383-389, 2005.

YU, J.J. et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. Blood., 109(9), 3794-3802, 2007.

YU, J.J. & GAFFEN, S.L. **Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity.** *Front. Biosci.*, 1(13), 170-177, 2008.

World Health Organization. **Oral health.** *The World Health Report.* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/> Fact sheet N°318, 2012.

ZHAO, L. et al. **Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients.** *J. Clin. Periodontol.*, 38(6), 509–516, 2011.

ANEXO I

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

CRD 42016036006

Review title and timescale

1 Review title

Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.

IL-17 in patients with periodontitis Chronic or Aggressive: A Systematic Review.

2 Original language title

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

3 Anticipated or actual start date

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

10/02/2015

4 Anticipated completion date

Give the date by which the review is expected to be completed.

10/09/2016

5 Stage of review at time of this submission

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

6 Named contact

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Miss Borges

7 Named contact email

Enter the electronic mail address of the named contact.

liviapborges@gmail.com

8 Named contact address

Enter the full postal address for the named contact.

Rua Gonzaga Bastos nº 209, Bloco B apto 804, Vila Isabel - Rio de Janeiro - Brazil - 20541-000

9 Named contact phone number

Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.

+5521976258644

10 Organisational affiliation of the review

Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Website address:

www.ufrj.br

11 Review team members and their organisational affiliations

Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Miss	Livia	Borges	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Dr	Eduardo	Feres	Universidade Federal do Rio de Janeiro
Dr	Mariana	Fogacci	Universidade Federal do Rio de Janeiro

12 Funding sources/sponsors

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

CAPES - Brazil

13 Conflicts of interest

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

14 Collaborators

Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

15 Review question(s)

State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.

Is interleukin 17 present in patients with aggressive and chronic periodontitis?

16 Searches

Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

We will use the Pubmed/Medline, Lilacs, Scielo e Cochrane Library for search the key words. We will studies written in English, Spanish and Portuguese. The articles included in this review must have been published in the last 08 years.

17 URL to search strategy

If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.

I give permission for this file to be made publicly available

Yes

18 Condition or domain being studied

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

We propose, by this study, to explain the purpose of IL-17 in relation to the severity of periodontitis (aggressive and chronic)

19 Participants/population

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

We will include studies with aggressive and chronic periodontitis patients. Inclusion criteria: - Clinical studies (observational or interventional) performed in adult patients with chronic or aggressive periodontitis generalized or localized aggressive (test group); - Studies with control group of periodontally healthy individuals; - Studies to quantify the cytokine IL-17 in biological samples (serum, plasma, gingival crevicular

fluid, saliva, biopsy) collected in the included patients; - For interventional studies, the collection of samples have been performed before the periodontal treatment; - Studies in healthy patients systemically; - Studies that evaluated at least periodontal parameters depth probing and clinical attachment level .
 Exclusion criteria: - Literature review of studies in animal models, in vitro, case reports, letters; -Studies Whose test group was composed only of patients with gingivitis; - Studies in children / adolescents; - Studies in patients with systemic diseases; -Studies Not differentiate the periodontitis aggressive in Localized and Generalized.

20 Intervention(s), exposure(s)

Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
 We will analyses clinical attachment level, pocket depth and gingival bleeding index.

21 Comparator(s)/control

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).

IL-17 levels in patients with aggressive periodontitis and chronic patients and healthy

22 Types of study to be included

Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.

We will include studies with aggressive and chronic periodontitis patients in last 08 years. - Clinical studies (observational or interventional) performed in adult patients with chronic or aggressive periodontitis generalized or localized aggressive (test group); - Studies with control group of periodontally healthy individuals; - Studies to quantify the cytokine IL-17 in biological samples (serum, plasma, gingival crevicular fluid, saliva, biopsy) collected in the included patients; - For interventional studies, the collection of samples have been performed before the periodontal treatment; - Studies in healthy patients systemically; - Studies that evaluated at least periodontal parameters depth probing and clinical attachment level .

23 Context

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

Only studies with humans were included in this research

24 Primary outcome(s)

Give the most important outcomes.

IL-17 is associated with severity in periodontitis (aggressive and chronic)

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

25 Secondary outcomes

List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.

None

Give information on timing and effect measures, as appropriate.

26 Data extraction (selection and coding)

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

27 Risk of bias (quality) assessment

State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

Two review authors will independently assess the risk of bias in included studies by considering the following characteristics: the methodological procedures of this systematic literature review were based on the recommendations of the Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook) and the principles of PRISMA, Disagreements between the review authors over the risk of bias in particular studies will be resolved by discussion, with involvement of a third review author where necessary.

28 Strategy for data synthesis

Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content.

29 Analysis of subgroups or subsets

Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.

If the necessary data are available, subgroup analyses will be done for people with stage of disease separately. Within each stage, and overall, we also plan to do a subgroup analysis by stage (healthy patients, gingivitis, aggressive periodontitis, chronic periodontitis)

Review general information

- 30 Type and method of review**
Select the type of review and the review method from the drop down list.
Prognostic, Systematic review
Blood and immune system
- 31 Language**
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.
English
Will a summary/abstract be made available in English?
Yes
- 32 Country**
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
Brazil
- 33 Other registration details**
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol**
Give the citation for the published protocol, if there is one.
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available
No
- 35 Dissemination plans**
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.
Do you intend to publish the review on completion?
Yes
- 36 Keywords**
Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)
IL-17
Interleukin 17
Th 17 cells
bone loss
biological samples
cytokines
periodontitis
aggressive periodontitis
chronic periodontitis
- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors**
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 Current review status**
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
Completed but not published
- 39 Any additional information**
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 Details of final report/publication(s)**
This field should be left empty until details of the completed review are available.
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.
Give the URL where available.

Tabela 2. Seleção dos artigos de acordo com a classificação de periodontite crônica, gengivite e saúde periodontal

Artigo, Ano	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
1-CHITRAPRIYA et al, 2015	<p>S- ausência de sinais clínicos da inflamação, presença de PBS ≤ 3 mm, ausência de sangramento à sondagem, nenhuma perda de inserção clínica, sem mobilidade ou envolvimento de furca e sem evidência de perda óssea radiográfica</p> <p>GC- inflamação gengival em pelo menos 10 dentes naturais, escore > 1 de Loe e Silness, presença de alteração de cor gengival, presença de sangramento à sondagem, presença de PBS 3-5 mm, sem perda de inserção, sem evidência radiográfica de perda óssea</p> <p>PC- presença de pelo menos 10 dentes naturais, perda de inserção ≥ 1 mm em $>30\%$ dos locais analisados, fatores locais abundantes e evidência radiográfica de perda óssea</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Uso de cigarro sob qualquer forma -Uso de antibióticos nos últimos 6 meses -Uso de analgésicos na última semana -Gravidez e lactação -Doenças sistêmicas -Indivíduos submetidos a tratamento periodontal anterior
2-MITANI et al, 2015	<p>PC- pelo menos seis dentes / sítios com PBS ≥ 5 mm e NCI ≥ 6 mm e extensa perda óssea avaliada por radiografia</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Uso de cigarro nos últimos 5 anos -Uso de antibiótico durante os últimos 6 meses -Gravidez -Qualquer condição sistêmica que afete a PC
3-ISAZA-GUZMÁN et al, 2015	<p>PC- mínimo de 20 dentes remanescentes, com doença periodontal evidenciada em pelo menos quatro sítios com PBS ≥ 4 mm e NCI ≥ 2 mm e evidência radiográfica de perda óssea >2 mm da junção cimento-esmalte</p> <p>S- nenhuma evidência de PBS > 3 mm e nenhuma inflamação gengival clínica (não mais do que 10% dos locais com sangramento à sondagem e ausência de vermelhidão / edema gengival, mas poderia ter perda ou recessão gengival devido ao trauma mecânico</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Gravidez e lactação -Terapia ortodôntica em curso -Qualquer condição sistêmica que possa afetar o padrão periodontal do indivíduo -Pacientes que necessitem de pré-medicação para a monitorização do tratamento -Uso de antibióticos, corticosteróides, e / ou drogas anti-inflamatórias nos últimos 3 meses -Tratamento periodontal nos últimos 6 meses

4-PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014	PC- $\geq 30\%$ sítios tendo NCI ≥ 4 mm S- NCI mínimo, ausência de sinais clínicos de inflamação gengival e escore mínimo de ISS	-Pacientes com periodontite agressiva -Qualquer doença sistêmica conhecida -Utilização de antibióticos / terapia anti-inflamatória nos últimos 6 meses, -Indivíduos com lesões da mucosa oral -Histórico de tabagismo
5- SHAKER & GHALLAB, 2012	PCG- pacientes > 35 anos de idade e mínimo de seis dentes com pelo menos um sítio em cada um com PBS e NCI > 5 mm. PAgG- pacientes < 35 anos de idade e mínimo de seis outros dentes além dos primeiros molares e incisivos com pelo menos um local de cada com PBS e NCI > 5 mm e agregação familiar S- indivíduos > 20 anos de idade e gengiva clinicamente saudável com zero de índice de placa, índice gengival e NCI e PBS ≤ 3 mm	-Gravidez -Indivíduos com < 22 dentes permanentes -Qualquer doença sistêmica -Uso de qualquer tipo de medicação e / ou terapia com antibióticos durante os 3 meses que precedem o estudo -Tratamento periodontal anterior -Histórico de tabagismo
6- OZÇAKA et al, 2011	PC- pelo menos quatro dentes em cada maxilar com PBS ≥ 5 mm e NCI ≥ 4 mm e $\geq 50\%$ de perda óssea alveolar em, pelo menos, dois quadrantes S- pelo menos 20 dentes e $\geq 90\%$ dos sítios com PBS < 3 mm, NCI ≤ 1 mm, baixos níveis de ISS e ausência de sinal de perda óssea alveolar (distância de < 3 mm entre a junção cimento-esmalte e a crista óssea em $> 95\%$ de sítios interproximais)	-Doenças sistêmicas -Uso de antibiótico ou tratamento periodontal nos últimos 6 meses
7-DUARTE et al, 2010	PCG- > 35 anos de idade e mínimo de seis dentes com pelo menos um sítio com PBS e NCI > 5 mm, $\geq 30\%$ de sítios com PBS e NCI > 5 mm e presença de sangramento à sondagem PAgG- < 35 anos de idade e mínimo de seis incisivos permanentes e / ou primeiros molares, com pelo menos um sítio com PBS e NCI > 5 mm, um mínimo de seis outros dentes além dos primeiros molares e incisivos com pelo menos um sítio com PBS e NCI > 5 mm e agregação familiar S- > 20 anos de idade, sem história de periodontite, sem evidência radiográfica de perda óssea alveolar, sem sítios com PBS e NCI > 3 mm e $< 20\%$ de sítios sem sangramento à sondagem ou marginal	-Gravidez e lactação -Tabagismo atual ou nos últimos 5 anos -Terapias periodontais ou antibióticas nos últimos 12 meses -Qualquer doença sistêmica -Uso de medicação anti-inflamatória e imunossupressora -Apresentar patologia periapical

8- PRADEEP <i>et al</i>, 2009	PC- sinais de inflamação clínica, $IG > 1$, $NCI \geq 3$ mm com evidência radiográfica da perda óssea, e $PBS \geq 4$ mm G- sinais clínicos de inflamação gengival, $IG > 1$, sem qualquer perda de inserção $PBS \leq 3$ mm S- com periodonto clinicamente saudável, com $IG \leq 1$, $NCI = 0$ mm e $PBS \leq 3$ mm	-Tabagismo -Doenças sistêmicas -Periodontite agressiva -Indivíduos que tenham recebido terapia periodontal nos últimos 6 meses -Uso de antibióticos ou drogas anti-inflamatórias nos 6 meses
--------------------------------------	--	--

G: Gengivite

GC: Gengivite crônica

IG: Índice gengival

ISS: Índice de sangramento a sondagem

NCI: Nível clínico de inserção

PAG: Periodontite agressiva

PAGG: Periodontite agressiva generalizada

PAGL: Periodontite agressiva localizada

PBS: Profundidade de bolsa a sondagem

PC: Periodontite crônica

PCG: Periodontite crônica generalizada

PCL: Periodontite crônica leve

S: Saudável

Tabela 3. Seleção dos artigos de acordo com a classificação de periodontite agressiva e saúde periodontal

Artigo, Ano	CrITÉRIOS de InclusÃO	CrITÉRIOS de ExclusÃO
1-CIFCIBASI et al, 2015	PAgG- história familiar de ≥ 1 membro da família com problemas periodontais graves, <35 anos de idade, ter outros três dentes além dos primeiros molares e incisivos com mínimo de perda de inserção de 5mm e evidência radiográfica de perda óssea alveolar avançada S- PBS e NCI ≤ 3 mm, IG <1 e nenhuma evidência de perda óssea alveolar radiográfica	-Terapia antibiótica nos últimos 6 meses -Tabagismo -Uso de qualquer tipo de medicação regularmente -Gravidez ou lactação
2- AY et al, 2012	PAgG- agregação familiar, com ≥ 1 membro da família com histórico de doença periodontal, mínimo de 5 mm de perda óssea em ≥ 1 sítio > 8 dentes, três dentes além dos primeiros molares e incisivos e presença de evidência radiográfica de perda óssea alveolar avançada S- IG <1 e PBS ≤ 3 mm, tendo uma média NCI ≥ 3 mm na presença de problemas muco-gengivais	-Tabagismo -Doenças sistêmicas -Uso de antibióticos ou medicamentos anti-inflamatórios nos últimos 3 meses -Doenças infecciosas ativas, tais como hepatite -Uso crônico de medicamentos -Gravidez ou lactação
3- SHAKER & GHALLAB, 2012	PCG- pacientes > 35 anos de idade e mínimo de seis dentes com pelo menos um sítio de cada um com PBS e NCI > 5 mm PAgG- pacientes <35 anos de idade e mínimo de seis outros dentes além dos primeiros molares e incisivos com pelo menos um local de cada com PBS E NCI > 5 mm e agregação familiar S- indivíduos > 20 anos de idade e gengiva clinicamente saudável com zero de índice de placa, índice gengival e NCI e PBS ≤ 3 milímetros	-Gravidez -Indivíduos com <22 dentes permanentes -Doenças sistêmicas -Uso de qualquer tipo de medicação e / ou terapia com antibióticos durante os 3 meses que precedem o estudo -Tratamento periodontal anterior -Histórico de tabagismo

4-SCHENKEIN et al, 2010	<p>S- indivíduos com saúde periodontal sem nenhuma evidência de perda de inserção e sem PBS>3mm</p> <p>PAgG- história de início da doença antes dos 35 anos e ter pelo menos 8 dentes com NCI \geq5 mm em locais interproximais e pelo menos três dentes afetados além dos primeiros molares e incisivos</p> <p>PAgL- histórico de início da doença antes de 30 anos, com NCI \geq5 mm limitado a região interproximal de primeiros molares e incisivos e não mais de 2 dentes adicionais</p>	<p>-Doenças sistêmicas</p> <p>-Tabagismo</p>
5- DUARTE et al, 2010	<p>PCG- > 35 anos de idade e mínimo de seis dentes com pelo menos um sítio com PBS e NCI > 5 mm, \geq30% de sítios com PBS e NCI > 5 mm e presença de sangramento à sondagem</p> <p>PAgG- <35 anos de idade e mínimo de seis incisivos permanentes e / ou primeiros molares, com pelo menos um sítio com PBS e NCI > 5 mm, um mínimo de seis outros dentes além dos primeiros molares e incisivos com pelo menos um sítio com PBS e NCI > 5 mm e agregação familiar</p> <p>S- > 20 anos de idade, sem história de periodontite, sem evidência radiográfica de perda óssea alveolar, sem sítios com PBS e NCI > 3 mm e <20% de sítios sem sangramento à sondagem ou marginal</p>	<p>-Gravidez e lactação</p> <p>-Tabagismo atual ou nos últimos 5 anos</p> <p>-Terapias periodontais ou antibióticas nos últimos 12 meses</p> <p>-Doenças sistêmicas</p> <p>-Uso de medicação anti-inflamatória e imunossupressora</p> <p>-Apresentar patologia periapical</p>

IG: Índice gengival

NCI: Nível clínico de inserção

PAgG: Periodontite agressiva generalizada

PAgL: Periodontite agressiva localizada

PBS: Profundidade de bolsa a sondagem

PCG: Periodontite crônica generalizada

S: Saudável

Tabela 4. Características dos estudos selecionados que avaliaram pacientes com periodontite crônica

Artigo, Ano	Desenho do Estudo	Tamanho amostral	Idade (anos)	Gênero (H/M)	Parâmetros Periodontais	Tipo de Amostras Coletadas	Método Laboratorial	Duração do Estudo	Tempo Coleta
1-CHITRAPRIYA et al, 2015	Observacional	PCL(n=23) GC(n=23) S(n=23) TOTAL: 69	24 a 55	PCL-15H/8M GC-12H/11M S- 9H/14M	PBS/NCI/ IP/IG	-Tecido gengival	ELISA	6/2012 a 12/2012	Antes da terapia periodontal não cirúrgica
2-MITANI et al, 2015	Observacional	PC(n=36) e S(n=30) em FCG PC(n= 10) e S(n=10) em TG TOTAL: 86	PC- 29 a 78 S- 29 a 61	PC-18H/28M S- 23H/17M	PBS/ NCI/ISS	- FCG -Tecido gengival	ELISA PCR	2/2009 a 1/2013	Antes do exame clínico
3-ISAZA-GUZMÁN et al, 2015	Observacional	PC(n=105) S(n=44) TOTAL:149	PC- 42.5 a 54 S- 26 a 35	PC-33H/72M S- 19H/25M	PBS/NCI/ ISS	-Saliva	ELISA	1/2011 a 12/2013	Antes do tratamento periodontal
4-PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014	Intervencional	PC(n=20) S(n=20) TOTAL:40	25 a 61	PC- 9:9(H/M) S- 10:8(H/M)	PBS/NCI/ IP/ISS	-Saliva	ELISA	Indefinido	1-2 semanas após profilaxia (controle) antes da RAR (0), 1 e 6 semanas após RAR (grupo teste)

5- SHAKER & GHALLAB, 2012	Observacional	PCG (n=25) PAgG(n=25) S(n=15) TOTAL: 65	PCG- 40.2±2.65 (média) PAgG- 27.53 ± 3.73 S- 25 ± 2.58	PCG- 13H/12M PAgG-11H/14M S- 7H/8M	PBS/NCI/ IP/IG	- FCG -Biofilme	ELISA PCR	2/2010 a 12/2010	Após remoção da placa supra foi coletado biofilme sub/os sítios foram lavados novamente e o FCG foi coletado
6- OZÇAKA et al, 2011	Observacional	PC(n=22) S(n=21) TOTAL: 43	PC- 35–65 S- 31–65	PC- 16:6(H/M) S- 11:10(H/M)	PBS/NCI/IP/ ISS	- Saliva - Sangue (plasma)	ELISA	5/2008 a 12/2009	Antes do tratamento periodontal
7-DUARTE et al, 2010	Intervencional	PCG(n=14) PAgG(n=14) S(n=14) TOTAL: 42	22 a 50	PCG- 8H/6M PAgG- 6H/8M S- 7H/7M	PBS/NCI/ISS /IP/ supuração/ sangramento marginal	- Sangue (soro)	ELISA	3/2007 a 9/2009	Início e 6 meses após terapia periodontal não- cirúrgica
8- PRADEEP et al, 2009	Observacional/ Intervencional	PC(n=20) G(n=20) S(n=20) TOTAL: 60	23 a 49	30H/30M	PBS/NCI/IG/ perda óssea (RX)	- FCG	ELISA	Indefinido	Amostras coletadas 1 dia após exame clínico

ELISA do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*

FCG: Fluido crevicular gengival

G: Gengivite

GC: Gengivite crônica

H: Homem

IG: Índice gengival

IP: Índice de placa

ISS: Índice de sangramento a sondagem

M: Mulher

NCI: Nível clínico de inserção

PAgG: Periodontite agressiva generalizada

PAgL: Periodontite agressiva localizada

PBS: Profundidade de bolsa a sondagem

PC: Peridontite Crônica

PCG: Periodontite crônica generalizada

PCL: Periodontite crônica localizada

PCR do inglês *Polymerase Chain Reaction*

S: Saudável

TG: Tecido gengival

Tabela 5. Características dos estudos selecionados que avaliaram pacientes com periodontite agressiva

Artigo, Ano	Desenho do Estudo	Tamanho amostral	Idade (anos)	Gênero (H/M)	Parâmetros Periodontais	Tipo de Amostras Coletadas	Método Laboratorial	Duração do Estudo	Tempo Coleta
1- CIFCIBASI et al, 2015	Intervencional	PAgG (n=19) S(n=22) TOTAL:41	PAgG- 28.84± 4.14 S- 25.86± 5.67	PAgG- 7H/12M S- 8H/14M	PBS/NCI/ISS/ IG/IP/ perda óssea(RX)	-Sangue (soro) -FCG	ELISA	06/2011 a 05/2013	1 semana após exame clínico
2- AY et al, 2012	Observacional	PAgG(n=20) S(n=18) TOTAL:38	24 a 47	PAgG- 6H/14M S- 6H/12M	IG/IP/PBS/NCI	-FCG	ELISA	06/2006 a 12/2006	1 semana após exame clínico
3-SHAKER & GHALLAB, 2012	Observacional	PCG (n=25) PAgG(n=25) S(n=15) TOTAL: 65	PCG- 40.2±2. 65 (média) PAgG- 27.53 ± 3.73 S- 25 ± 2.58	PCG- 13H/12M PAgG- 11H/14M S- 7H/8M	IP/IG/PBS/NCI	-FCG -Biofilme	ELISA PCR	2/2010 a 12/2010	Após remoção da placa supra foi coletado biofilme sub/os sítios foram lavados novamente e o FCG foi coletado
4-SCHENKEIN et al, 2010	Observacional	PAgL(n=53) PAgG(n=49) S(n=67) TOTAL:169	PAgL- 20.4 ± 1.0 PAgG- 31.2 ± 1.1 S-22.9± 0.9	PAgL- 66.0(%M) PAgG- 68.8(%M) S-56.7(%M)	PBS/NCI/IP/IG/ ISS	-Sangue (soro)	ELISA	1983 a 2005	Início

5- DUARTE et al, 2010	Intervencional	PCG(n=14) PAGG(n=14) S(n=14) TOTAL: 42	22 a 50	PCG- 8H/M6 PAGG- 6H/M8 S- 7H/7M	PBS/NCI/ISS/ IP/ supuração/ sangramento marginal	- Sangue (soro)	ELISA	3/2007 a 9/2009	Início e 6 meses após terapia periodontal não- cirúrgica
------------------------------	----------------	---	---------	--	--	--------------------	-------	--------------------	---

ELISA do inglês *enzyme-linked immunosorbent assay*

FCG: Fluido crevicular gengival

H: Homem

IG: Índice gengival

IP: Índice de placa

ISS: Índice de sangramento a sondagem

M: Mulher

NCI: Nível clínico de inserção

PAGG: Periodontite agressiva generalizada

PAGL: Periodontite agressiva localizada

PBS: Profundidade de bolsa a sondagem

PCG: Periodontite crônica generalizada

PCR do inglês *Polymerase Chain Reaction*

S: Saudável

Tabela 6. Caracterização dos estudos segundo os resultados e conclusão da associação entre a periodontite crônica e os níveis de IL-17

Estudo (Autor/Ano)	Desenho do Estudo	Tamanho Amostral/ Amostra biológica	Resultados	Conclusões
1- CHITRAPRIYA et al, 2015	Observacional	PCL(n=23) GC(n=23) S(n=23) em tecido gengival	- [] de IL-17 no tecido gengival: Maior em GC seguida de PCL e S - [] de IL-18: Maior no grupo de GC	-Parece existir uma variação considerável dos níveis de IL-17 e IL-18 no tecido gengival durante a saúde e doença periodontal
2- MITANI et al, 2015	Observacional	PC(n=36) e S(n=30) em FCG PC(n= 10) e S(n=10) em tecido gengival	- [] de IL-17 em FCG significativamente maior em pacientes com PC do que em S - Correlação positiva entre IL-17 e NCI - Os níveis de expressão do RNA mensageiro de IL-17A foi significativamente maior em tecido gengival inflamado em comparação ao saudável	-IL-35 e IL-17 podem desempenhar papéis importantes na patogênese da periodontite
3-ISAZA-GUZMÁN et al, 2015	Observacional	PC(n=105) S(n=44) em saliva	- Não houve presença significativa de qualquer citocina Th17 que poderia ser de valor preditivo para o estado de saúde / doença	-Enquanto os níveis salivares de IFN- γ e IFN- γ / IL-22 podem atuar como indicadores fortes independentes da quantidade e extensão de destruição periodontal, a baixa detecção da frequência de citocinas Th17 em amostras de saliva pode ser inútil para a detecção da presença de doença e / ou a sua gravidade
4- PRAKASAM & SRINIVASAN, 2014	Intervencional	PC(n=20) S(n=20) em saliva	-Níveis salivares de IL-17 foram significativamente mais baixos em pacientes com PC do que S	-A variabilidade observada de citocinas salivares é consistente com o papel destas citocinas na progressão da doença periodontal crônica. Níveis salivares de sTLR-2, IL-17 e IL-10 foram

				significativamente menores e os de sCD14, IL-6, e IL-4 foram significativamente maiores em pacientes com PC em comparação com controles saudáveis
5- SHAKER & GHALLAB, 2012	Observacional	PCG (n=25) PAgG(n=25) S(n=15) em FCG e placa	-Quantidade total de IL-17 foi significativamente maior em paciente com PAgG no que em pacientes com PCG e em controles -Aumento de <i>P. gingivalis</i> na placa dentária foi associada com aumento significativo de IL-17 em FCG em pacientes com PCG e PAgG	-O aumento de IL-17 em FCG de PAgG sugere um papel potencial na etiopatogenia da periodontite. -A diminuição na proporção de IL-11 / IL-17 pode refletir um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em diferentes doenças periodontais
6 -OZÇAKA et al, 2011	Observacional	PC(n=22) S(n=21) em saliva e sangue (plasma)	-O grupo S apresentou valores significativamente mais baixos em todas medições clínicas periodontais -[] salivar de IL-17 foi significativamente menor em pacientes com PC e de IL-18 maior em PC do que em S -[] plasmática de IL-17 e de IL-18 foram similares nos 2 grupos	-Não foram observadas correlações significativas entre [] de IL-17 e IL-18 na saliva e plasma. -Elevado nível salivar de IL-18 em pacientes não fumantes com periodontite crônica não tratada tem o potencial para ser um biomarcador para a destruição dos tecidos periodontais
7- DUARTE et al, 2010	Intervencional	PCG(n=14) PAgG(n=14) S(n=14) em sangue(soro)	-Pós-terapia: os grupos com PCG e PAgG demonstraram uma melhora significativa no estado clínico periodontal -Baseline: [] de TNF- α e de IL-17 foram significativamente maiores em PAgG em comparação com os outros grupos -Diminuição significativa das [] séricas de TNF- α e IL-17 em 6 meses pós-tratamento no grupo de PAgG -Diminuição não significativa de IL-17 no grupo de PCG após 6 meses	-Indivíduos com PAgG apresentaram níveis mais elevados de TNF- α e IL-17 do que os indivíduos com PCG e indivíduos periodontalmente saudáveis. -Embora os níveis séricos destas citocinas tenham melhorado significativamente como resultado do tratamento periodontal, os níveis de TNF- α permaneceram superiores em indivíduos com PAgG comparação com indivíduos saudáveis

8- PRADEEP <i>et al</i>, 2009	Observacional/ Intervencional	PC(n=20) G(n=20) S(n=20) em FCG	-Níveis de IL-17 em FCG quase zero em todos os grupos	-Os níveis de IL-17 em FCG eram quase zero -Uma vez que os dados indicam a ausência de IL-17 em FCG, este não pode ser considerado como um biomarcador de progressão da doença periodontal, pelo menos em população indiana -No entanto, a IL-18 parece ser um bom biomarcador inflamatório
--	----------------------------------	--	---	---

[]: Concentração

FCG: Fluido crevicular gengival

G: Gengivite

GC: Gengivite crônica

IFN- γ : Interferon-gama

IL: Interleucina

NCI: Nível clínico de inserção

PAG: Periodontite agressiva generalizada

PAGL: Periodontite agressiva localizada

PC: Periodontite crônica

PCG: Periodontite crônica generalizada

PCL: Periodontite crônica localizada

RNA: Ácido ribonucleico

S: Saudável

sCD14: Proteína solúvel CD14

sTLR-2: Receptor tipo Toll 2

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

Estudo (Autor/Ano)	Desenho do Estudo	Tamanho Amostral Amostra biológica	Resultados	Conclusões
1-CIFCIBASI et al, 2015	Intervencional	PAGG (n=19) S(n=22) em sangue(soro) e FCG	<p>-Nível de IL-17 no soro diminuiu significativamente após 3 meses como resultado da terapia</p> <p>-Reduções significativas de IL-17, IL-23 e MPO em FCG foram observadas em 3 meses após a terapia</p> <p>-Os níveis de IL-17, IL-23 e de MPO no FCG em pacientes com PAGG foram ainda maiores do que aqueles nos controles saudáveis em 3 meses</p>	<p>-Diminuição significativa nos níveis locais e sistêmicos da IL-17, IL-23, e MPO baseados na terapia, indicando o papel destes mediadores na destruição de tecido em tecidos periodontais</p>
2-AY et al, 2012	Observacional	PAGG(n=20) S(n=18) em FCG	<p>-Todos os parâmetros clínicos foram significativamente maiores no grupo de PAGG do que S</p> <p>-O montante total e [] de IL-11 e a [] da IL-17 e a proporção de IL-11 / IL-17 foram significativamente menores no grupo PAGG do que no grupo S</p> <p>-A quantidade total de IL-17 não foi significativamente diferente entre os grupos</p>	<p>-A proporção de IL-11 / IL-17 foi reduzida no grupo de pacientes PAG por causa dos níveis diminuídos de IL-11</p> <p>-O eixo de IL-11 / IL-17 e a ligação entre a IL-17 e de distúrbios nas funções de neutrófilos em PAGG devem ser investigados para esclarecer o papel do eixo de IL-11 / IL-17 e o seu equilíbrio e desequilíbrio na patogênese da PAGG</p>
3-SHAKER & GHALLAB, 2012	Observacional	PCG (n=25) PAGG(n=25) S(n=15) em FCG e placa	<p>-Quantidade total de IL-17 foi significativamente maior em paciente com PAGG no que em pacientes com PCG e em controles</p> <p>-Aumento de <i>P. gingivalis</i> na placa dentária foi associada com aumento significativo de IL-17 em FCG em pacientes com PCG e PAGG</p>	<p>-O aumento de IL-17 em FCG de PAGG sugere um papel potencial na etiopatogenia da periodontite</p> <p>-A diminuição na proporção de IL-11 / IL-17 pode refletir um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em diferentes doenças periodontais</p>

4-SCHENKEIN et al, 2010	Observacional	PAgL(n=53) PAgG(n=49) S(n=67) em sangue(soro)	-IL-17 foi pouco detectável em soro de grupo S -[] elevadas nos soros dos grupos PAgL e PAgG	-As análises multivariadas demonstraram associações de [] de IL-17 com perda de inserção periodontal mas não com tabagismo. Portanto, as respostas Th17 podem ser características de PAg e IL-17 pode desempenhar um papel na patogênese da periodontite
5-DUARTE et al, 2010	Intervencional	PCG(n=14) PAgG(n=14) S(n=14) em sangue(soro)	-Pós-terapia: os grupos com PCG e PAgG demonstraram uma melhora significativa no estado clínico periodontal -Baseline: [] de TNF- α e de IL-17 foram significativamente maiores em PAgG em comparação com os outros grupos -Diminuição significativa das [] séricas de TNF- α e IL-17 em 6 meses pós-tratamento no grupo de PAgG -Diminuição não significativa de IL-17 no grupo de PCG após 6 meses	-Indivíduos com PAgG apresentaram níveis mais elevados de TNF- α e IL-17 do que os indivíduos com PCG e indivíduos periodontalmente saudáveis -Embora os níveis séricos destas citocinas tenham melhorado significativamente como resultado do tratamento periodontal, os níveis de TNF- α permaneceram superiores em indivíduos com PAgG comparação com indivíduos saudáveis

[]: Concentração

FCG: Fluido crevicular gengival

IL: Interleucina

MPO: Mieloperoxidase

PAg: Periodontite agressiva

PAgG: Periodontite agressiva generalizada

PAgL: Periodontite agressiva localizada

PBS: Profundidade de bolsa a sondagem

PCG: Periodontite crônica generalizada

S: Saudável

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa