



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

MEDICINA DENTÁRIA DE PRECISÃO:
PRESENTE E FUTURO

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por: Daniel Barbosa da Silva Siqueira

Viseu, 2022



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

MEDICINA DENTÁRIA DE PRECISÃO:
PRESENTE E FUTURO

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por: Daniel Barbosa da Silva Siqueira

Orientador: Professor Doutor Nuno Rosa

Coorientador: Mestre Rita Bornes

Viseu, 2022

Dedicatória

Dedico este trabalho,
Aos meus pais,
Aos meus irmãos.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Nuno Rosa, por todo o apoio e dedicação desde o primeiro momento em que abraçámos este projeto e também pelos sábios conselhos, pela disponibilidade e profissionalismo, um muito obrigado. Sem a sua contribuição a elaboração desta dissertação não teria sido possível.

À minha coorientadora, Mestre Rita Bornes, por aceitar este desafio e me ter guiado durante todo o processo, muito obrigado. O seu contributo foi fundamental.

Aos meus pais, pelas palavras de carinho, motivação e encorajamento, muito obrigado! Ficarei para sempre grato pelas oportunidades que me proporcionaram ao longo desta caminhada, sem vocês nada disto seria possível.

Aos meus irmãos e aos restantes familiares, obrigado por estarem sempre ao meu lado nesta caminhada.

À minha namorada, pela paciência, carinho e por todo o apoio ao longo deste percurso, muito obrigado por tudo o que partilhámos e por fazeres parte desta caminhada.

Aos meus amigos, pelos bons momentos que partilhámos e por todas as histórias que vivemos juntos, que tornaram este percurso académico mais fácil e certamente inesquecível, muito obrigado!

A todos os professores, por todos os ensinamentos e dicas que levarei comigo para a vida!

Finalmente, a todos os funcionários que tornaram os nossos dias um pouco mais leves.

Resumo

Introdução: Apesar dos tratamentos convencionais em medicina dentária continuarem a demonstrar grandes resultados em alguns pacientes, estes não permitem a mesma eficácia e previsibilidade em todos os indivíduos. Face a esta problemática, verificou-se a necessidade de encontrar novas estratégias para diagnosticar, tratar e prevenir doenças. Assim, surge o conceito de Medicina de Precisão que mais tarde se alargou para as diferentes áreas da saúde, entre elas a Medicina Dentária.

Objetivo: O objetivo desta scoping review foi identificar na literatura, as áreas da medicina dentária que, na atualidade, utilizam tecnologia capaz de permitir a medicina dentária de precisão.

Materiais e Métodos: Para responder ao objetivo proposto foi construída a pergunta de orientação: “Quais as áreas em Medicina Dentária que na atualidade utilizam tecnologia capaz de permitir a Medicina Dentária de precisão?”. A pesquisa de artigos de relevância foi feita na base de dados MEDLINE (PubMed), com restrições de publicação. Para responder à questão em estudo, foram contruídas strings de pesquisa que associam as áreas da Medicina Dentária tanto às Ciências Ómicas como à Inteligência Artificial, que demonstraram ser áreas essenciais para a realização de uma verdadeira Medicina Dentária de Precisão.

Resultados: Os artigos obtidos foram analisados e foram seguidas as recomendações PRISMA, resultando num total de 26 artigos selecionados para este estudo. Do total de artigos, 10 estavam diretamente direcionados para a área da Periodontologia, 4 para a área da Ortodontia e nas restantes áreas foi selecionado 1 artigo para cada uma, à exceção da Endodontia e da Dentisteria. Os restantes 10 artigos incluíam diferentes áreas em simultâneo.

Conclusão: Através desta scoping review, é possível inferir que a investigação de novas tecnologias tem vindo a crescer exponencialmente nos últimos anos.

No entanto, ainda há um longo caminho pela frente. Apesar de já terem sido realizadas diversas pesquisas e de já terem sido testados diferentes sistemas tecnológicos, ainda poucos referem a sua utilização na prática clínica, verificando-se assim a necessidade de mais testes experimentais em ambiente clínico para futura confirmação destes avanços.

Recentemente, têm vindo a ser estudadas as relações entre dados moleculares e doenças orais, sendo que proteínas como a Cistatina e a Estaterina podem ser fatores chave para a previsão de cárie dentária.

Por último, existem algumas preocupações compreensíveis relativamente à implementação da Medicina Dentária de Precisão, como a proteção e segurança de dados. Para além disso, um dos maiores desafios à implementação da Medicina Dentária de Precisão está associado à mudança do paradigma atual e à abertura dos próprios médicos dentistas relativamente a estas novas abordagens.

Palavras-chave: Medicina Dentária de Precisão, Inteligência Artificial, Ciências Ómicas, Periodontologia, Dentisteria Operatória, Endodontia, Odontopediatria, Ortodontia, Reabilitação Oral

Abstract:

Introduction: Although conventional treatments in dentistry continue to show great results in some patients, they do not allow the same effectiveness and predictability in all individuals. Faced with this problem, there was a need to find new strategies to diagnose, treat and prevent diseases. Thus, the concept of Precision Medicine emerged, which later spread to different areas of health, including Dentistry.

Objective: The objective of this scoping review was to identify, in the literature, the areas of dentistry that currently use technology capable of allowing precision dentistry.

Materials and Methods: To answer the proposed objective, the guiding question was constructed: "Which areas in Dentistry currently use technology capable of allowing precision Dentistry?". The search for relevant articles was carried out in the MEDLINE database (PubMed), with publication restrictions. To answer the question under study, research strings were constructed that associate the areas of Dentistry with both the Omic Sciences and Artificial Intelligence, which proved to be essential areas for the realization of a true Precision Dentistry.

Results: The articles obtained were analyzed and the PRISMA recommendations were followed, resulting in a total of 26 articles selected for this study. Of the total number of articles, 10 were directly directed to the area of Periodontology, 4 to the area of Orthodontics and in the remaining areas 1 article was selected for each one, with the exception of Endodontics and Dentistry. The remaining 10 articles included different areas simultaneously.

Conclusion:

Through this scoping review, it is possible to infer that the investigation of new technologies has been growing exponentially in recent years. However, there is still a long way to go. Although several researches have already been carried out and different technological systems have already been tested, still few refer to

their use in clinical practice, thus verifying the need for more experimental tests in a clinical environment for future confirmation of these advances.

Recently, the relationship between molecular data and oral diseases has been studied, and proteins such as Cystatin and Staterin may be key factors in the prediction of dental caries.

Finally, there are some understandable concerns regarding the implementation of Precision Dentistry, such as data protection and security. Furthermore, one of the biggest challenges to the implementation of Precision Dentistry is associated with the change in the current paradigm and the opening of dentists themselves regarding these new approaches..

Keywords: Precision Dentistry, Artificial Intelligence, Omics, Periodontics, Operative Dentistry, Endodontics, Pediatric Dentistry, Orthodontics, Oral Rehabilitation

Índice Geral

I. Introdução.....	1
1. Medicina de Precisão.....	1
1.1. Medicina Dentária de Precisão	3
1.1.1 Necessidade de adaptação dos conceitos de medicina de precisão aos cuidados de saúde oral	3
1.1.2. Fatores a ter em conta para a aplicação da Medicina Dentária de Precisão	5
1.1.2.1. História médica em Medicina Dentária	5
1.1.2.2. Exames complementares de diagnóstico	6
1.1.3. O conceito de Medicina Dentária de Precisão nas diferentes especialidades de Medicina Dentária	14
1.1.4. Desafios e dificuldades à implementação da Medicina Dentária de Precisão	16
II. Objetivos.....	17
III. Metodologia	19
IV. Resultados e Discussão.....	27
V. Conclusão.....	49
V. Bibliografia	51

Índice de Figuras

Figura 1- Fenotipagem profunda dos Pacientes (Adaptado de Konig IR et al. 2017).....	2
Figura 2- Vias da doença e importância dos biomarcadores (Adaptado de Mayeux R 2004): esta figura visa demonstrar as relações dos biomarcadores com as diferentes etapas desde um estado de saúde até à contração de uma determinada condição, demonstrando as suas utilidades ao longo destes processos, como determinação de fatores de risco, monitorização, prognóstico, entre outros.	10
Figura 3- Linha temporal da pesquisa no genoma e marcos importantes associados à saúde oral (Adaptado de Divaris K 2019).....	12
Figura 4- Fluxograma de seleção dos artigos (Adaptado de Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA))(38)	25
Figura 5- Resultados por Área da Medicina Dentária: Este diagrama de Veen demonstra os artigos obtidos por área de interesse. Na periferia deste, podem ser identificados os artigos que abordam exclusivamente uma área, à medida que se aproxima do centro estão representados artigos que abordam 2 ou mais áreas e por último, no centro podem verificar-se 2 artigos que abordam todas as áreas de maneira mais sucinta.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1- Strings criadas para a pesquisa	21
Tabela 2- Resultados obtidos nas strings de pesquisa definidas	22
Tabela 3- Critérios de Inclusão e Exclusão utilizados para o processo de seleção de artigos para o estudo.....	24
Tabela 4– Descrição dos artigos incluídos no estudo capazes de responder à questão em estudo: “Quais as áreas em Medicina Dentária que na atualidade utilizam tecnologia capaz de permitir a Medicina Dentária de precisão?”	28

I. Introdução

1. Medicina de Precisão

Considerando que tanto as ciências biomédicas como a medicina se encontram em constante mudança e atualização a nível mundial, é de conhecimento geral que tratamentos médicos convencionais continuam a demonstrar grandes resultados para alguns pacientes. Porém, estes tratamentos não permitem a mesma eficácia e previsibilidade em todos os indivíduos. Face a esta problemática, verificou-se a necessidade de encontrar novas estratégias para diagnosticar, tratar e prevenir doenças. Assim, surgiu o conceito de medicina de precisão que tem vindo a ganhar relevo nos últimos anos (1,2).

A Medicina de Precisão pode ser descrita como uma área em desenvolvimento, na qual o diagnóstico se baseia na identificação de marcadores biológicos, muitas vezes genéticos, que auxiliam o profissional de saúde na decisão de qual o tratamento ou protocolo que funcionará melhor para cada paciente. Com isto não se pretende criar um medicamento ou uma cura específica para um indivíduo, mas sim agrupar os utentes em subpopulações de acordo com a sua suscetibilidade a uma doença e/ou a um tratamento específico, tendo como objetivo reduzir erros de diagnóstico e evitar efeitos colaterais no tratamento. Assim, pode dizer-se que a Medicina de Precisão consiste num processo de recolha e seleção dos dados individuais de cada indivíduo com o objetivo de o juntar a um grupo de sujeitos que apresentem as características semelhantes associadas a uma determinada condição (1,3–6).

A Medicina de Precisão depende de tecnologias “High-throughput” para produção de dados biológicos em larga escala, bem como dos avanços nas tecnologias de informação e na mudança no paradigma da prestação de cuidados de saúde. Só assim poderão ser criadas oportunidades de melhora de diagnóstico e tratamento de doenças, justificando assim a procura de novas abordagens clínicas através da Medicina de Precisão. Destes avanços mencionados acima destacam-se as novas capacidades de compilar os dados moleculares de cada paciente, a evolução das tecnologias de informação, que torna possível a aquisição detalhada das informações clínicas de cada paciente,

possibilitando ainda a procura de novas correlações dentro de grandes conjuntos de dados (7).

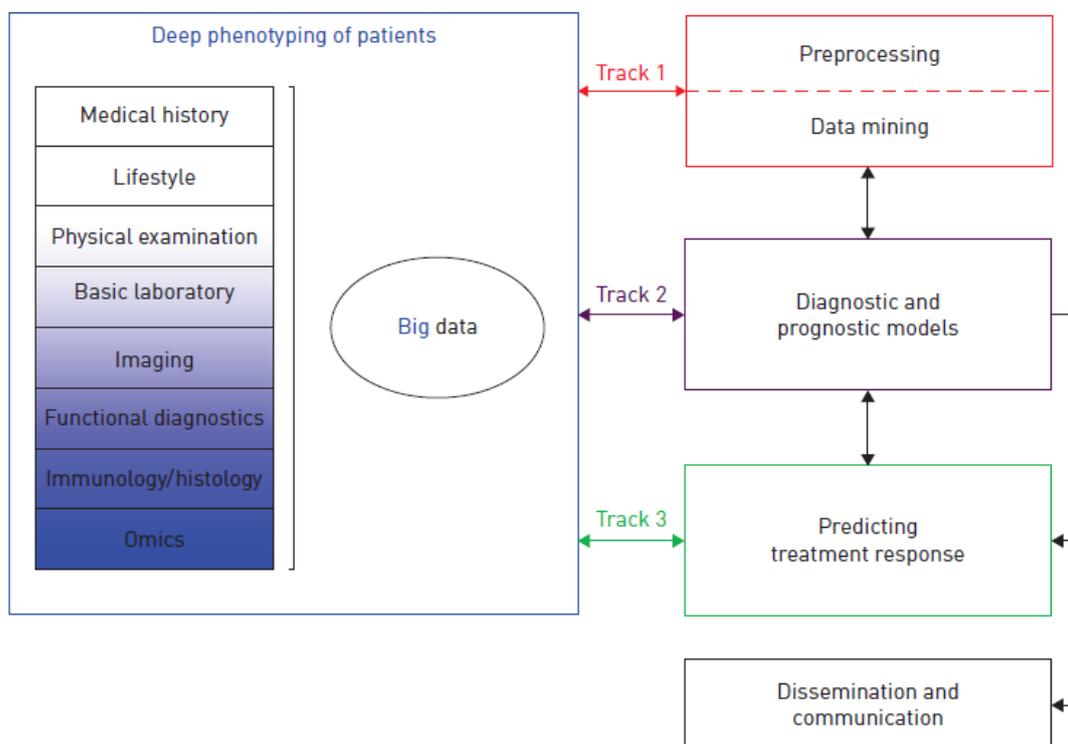


Figura 1- Fenotipagem profunda dos Pacientes (Adaptado de König IR et al. 2017)

O ponto de partida deste processo é a fenotipagem profunda dos indivíduos que, como demonstrado na figura 1, consiste na recolha dos dados individuais do paciente a diferentes níveis, desde os dados mais simples aos mais complexos, sendo que quanto maior a complexidade dos dados obtidos, maior a probabilidade de chegar ao pressuposto da Medicina de Precisão. Dentro desses dados, destacam-se desde a história médica, estilo de vida, exames físicos, exames laboratoriais básicos, imagens radiográficas, diagnósticos funcionais, imunologia e histologia até aos dados obtidos através das ciências ómicas (1).

Após a sua obtenção, o tratamento de dados divide-se em três momentos, primeiramente são pré-processados, incluindo a seleção de variáveis, e extraídos. Num segundo momento, as variáveis selecionadas na etapa anterior podem ser utilizadas para desenvolver e validar modelos de diagnóstico e prognóstico, sendo que a relevância clínica desses modelos pode ser aferida através de estudos que demonstrem o efeito da sua implementação. Finalmente, são desenvolvidos e validados modelos específicos que visam prever a resposta ao tratamento, tendo por base os modelos desenvolvidos nas etapas anteriores.

Os resultados obtidos entre a etapa 1 e 3 são utilizados para o estágio de fenotipagem profunda para definir a avaliação dos pacientes. Para que a utilização dos algoritmos desenvolvidos possa ser acessível e de fácil utilização em ambiente clínico, os modelos obtidos das etapas 2 e 3 devem ser partilhados e comunicados (1).

1.1. Medicina Dentária de Precisão

1.1.1 Necessidade de adaptação dos conceitos de medicina de precisão aos cuidados de saúde oral

Até ao momento, a classificação de pacientes tinha como objetivo a colocação de um indivíduo dentro de um grupo, cujos membros do mesmo apresentam características semelhantes no que toca à patologia em questão, isto é, aos sinais e sintomas clínicos. No entanto, é necessária uma mudança no paradigma atual devendo o objetivo ser colocar cada sujeito num grupo exclusivo, homogéneo e imparcial representando um determinado fenótipo de interesse, no qual os membros do mesmo tenham um grau de risco semelhante de desenvolver uma determinada condição, bem como a progressão e resposta ao tratamento da mesma (8).

Assim, surge a Medicina Dentária de Precisão que, à imagem da Medicina de Precisão, tem como objetivo a fenotipagem profunda do máximo de indivíduos possível, ou seja, visa utilizar os dados recolhidos do paciente, com o objetivo de o inserir num grupo de indivíduos que apresentam características semelhantes associadas a uma condição específica. Para tal, surge a necessidade de encontrar biomarcadores específicos para uma determinada condição, sendo que neste momento é possível identificar na literatura diversos esforços em prol da determinação de novos marcadores biológicos associados a doenças orais, especialmente Periodontite e Cárie Dentária. Nesse sentido, a microbiologia tem vindo a desempenhar um papel fundamental para estes avanços uma vez que permite a deteção e quantificação de diversos microrganismos associados a diferentes patologias, permitindo desse modo a sua previsão, diagnóstico e revelando ainda novos alvos terapêuticos.

Por si só, as formas de prestação de cuidados orais já possuem características bastante pessoais. Sendo que os próprios médicos dentistas têm vindo a reconhecer diferentes variações entre pacientes associadas às mesmas patologias orais, tem vindo a verificar-se uma adaptação dos cuidados de saúde oral de forma individualizada baseada na história clínica e em fatores ambientais e comportamentais (2).

Um exemplo prático que demonstra a mudança dos métodos utilizados é a abordagem clínica associada à cárie dentária, sendo esta uma das doenças mais prevalentes na cavidade oral. Inicialmente, devido à escassa evidência científica, permitindo apenas a compreensão de conceitos básicos, a grande maioria das lesões de cárie eram vistas da mesma maneira, pelo que o seu tratamento era apenas realizado por técnicas invasivas que visavam a remoção de todo o tecido cariado e restauração com amálgama ou utilização de coroas dentárias ou, em último caso, pela extração das peças dentárias em questão, recorrendo depois à sua substituição protética. No entanto, com o aprofundamento dos conhecimentos relativos a esta condição, verifica-se atualmente uma abordagem mais preventiva, que passa pelo controlo das suas causas, e conservadora controlando a sua atividade, sendo que só em último recurso deve ser utilizada uma técnica invasiva que passa pela remoção seletiva do tecido cariado e a respetiva restauração definitiva com materiais restauradores (9).

Sendo que a maioria das doenças orais resultam de uma complexa interação entre fatores genéticos, biológicos, comportamentais e ambientais, verificou-se a necessidade de compreender mais detalhadamente os processos que levam ao estado de doença, possibilitando desse modo a utilização de novas abordagens para avaliar os riscos, melhorando a prevenção de doenças e orientando o seu tratamento. Estas novas metodologias já se encontram a ser postas na prática clínica na medicina e podem ser adaptadas às diferentes áreas da saúde, entre elas a medicina dentária (2,3).

1.1.2. Fatores a ter em conta para a aplicação da Medicina Dentária de Precisão

Para o desenvolvimento de uma verdadeira Medicina Dentária de Precisão, têm de ser tidos em conta vários fatores, que permitam caracterizar fenotipicamente os indivíduos, dos quais se destacam os apresentados abaixo.

1.1.2.1. História médica em Medicina Dentária

Em Medicina Dentária, o diagnóstico depende de vários fatores, entre eles exame intra e extra-oral, exames complementares de diagnóstico, como iremos abordar com maior detalhe mais à frente e ainda a história médica do próprio paciente.

Dentro da história médica podem ser incluídas informações como comorbilidades, medicação atual, antecedentes médicos gerais e médico-dentários, antecedentes familiares, entre outros, o que lhe confere uma grande importância tanto para fins de diagnóstico como para fins de previsão da prevalência de doenças orais. Porém, não raras vezes, o preenchimento deste tipo de informações é erradamente desvalorizado e descartado tanto pelos próprios profissionais de saúde, como pelos próprios pacientes, que acabam por omitir informações que podem ser importantes na decisão do tratamento (10).

Sendo que um histórico amplo e completo pode muitas vezes orientar o próprio exame clínico e, conseqüentemente, um diagnóstico acertado, bem como os cuidados adequados, é de extrema importância realizar um correto preenchimento do mesmo (10).

Também para a implementação da Medicina Dentária de Precisão, existe uma necessidade de ter à disposição dos investigadores um amplo conjunto de dados pelo que, a negligência desta etapa do diagnóstico pode muitas vezes ser um desafio para a criação de novos métodos de previsão, diagnóstico e tratamento.

1.1.2.2. Exames complementares de diagnóstico

A prática clínica de Medicina Dentária depende em grande parte da capacidade de diagnóstico, para que tal seja possível, é necessário recorrer a vários exames que irão suportar a decisão clínica. Geralmente, os mais utilizados são observação clínica intra-oral e o recurso à imagiologia, porém, em casos menos comuns recorre-se à microscopia e exames bioquímicos, especialmente na área de Medicina Oral para averiguar a presença de alterações dos tecidos orais características de determinadas patologias orais (11).

Exames de imagiologia

Dentro dos exames imagiológicos estão compreendidos todos os dados resultantes de diversas técnicas para a obtenção de imagens do corpo humano, por exemplo radiografias, imagens resultantes de scanners intraorais, entre outros, representando assim um dos meios de diagnóstico mais utilizados na área da saúde oral. A análise deste tipo de registo é complexa e suscetível a erro humano devido a vieses de interpretação. Por esta razão, têm sido cada vez mais desenvolvidas estratégias de Inteligência Artificial (AI) para tornar este processo mais eficiente. A Inteligência Artificial corresponde à parte da ciência de computadores cuja ocupação é projetar um sistema com características que possam ser associadas à inteligência humana, por exemplo, aprendizagem, raciocínio, compreensão de linguagem, entre outras. Dentro dela, existem algumas subcategorias como *Machine Learning*. Esta é a área responsável pelo aprimoramento da capacidade de aprendizagem automatizada, sem influência humana.

Como subgrupo de *Machine Learning*, existe uma área bastante popular denominada *Deep Learning* que se dedica ao processamento de dados e aos seus metadados (12). A diferença entre estas duas áreas está associada à maneira de aprendizagem de cada algoritmo. Em sistemas que utilizam *Deep Learning* a extração de dados é automatizada, eliminando a intervenção humana, permitindo ainda conjuntos de dados maiores. Já em sistemas que utilizam *Machine Learning* estes são mais dependentes da intervenção humana para os processos de aprendizagem. Também o *Deep Learning* apresenta

subgrupos, como é o caso de Neural Networks, cujo objetivo é a utilização de diversos algoritmos para identificar relações num conjunto de diversos dados distintos através de um processo semelhante ao que ocorre no cérebro humano, justificando assim a analogia destes sistemas ao sistema de neurónios dos humanos(13).

Exames complementares de diagnóstico suportados em dados biológicos

Alguns dos exames complementares de diagnóstico com potencial para aplicação em Medicina Dentária de Precisão são baseados em dados biológicos que podem ser utilizados como biomarcadores. Dentre estes podemos destacar diversas biomoléculas, microrganismos e até mesmo diversos iões sendo que todos eles podem ser encontrados na saliva que assume, assim, um papel essencial no desenvolvimento da Medicina Dentária de Precisão.

Sendo que a saliva é um biofluido que está presente em grandes quantidades na cavidade oral e possui características muito semelhantes ao espaço bucal, como microbioma e proteoma, existe um grande interesse na sua análise para fins de diagnóstico.

Este fluido é secretado por três pares de glândulas salivares maiores, nomeadamente as parótidas, submandibulares e sublinguais, e de diversas glândulas menores que estão a secretar saliva de maneira contínua diretamente para a cavidade oral, fazendo com que a saliva seja o fluido biológico mais disponível do corpo humano.

Esta é maioritariamente constituída por água, representando 99% de toda a sua constituição. Para além disso, faz parte da mesma uma mistura complexa que inclui ureia, amónia, ácido, glicose, colesterol, ácidos gordos, triglicéridos, lipídios neutros, glicolípido, aminoácido, hormonas esteroides, glicoproteínas, entre outros. Para além disso, possui também altas concentrações de Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , K^+ , HCO_3^- , H_2PO_4^- , F^- , I^- e Mg^{2+} (14).

Na sua composição, à semelhança do que se verifica no espaço bucal, podem ser identificados mais de 1000 microrganismos relacionados a doenças orais e sistêmicas. Devido à sua rica composição, quer a nível de microbioma, quer a nível do proteoma onde podem ser identificadas mais de 4000 proteínas humanas e cerca de 15000 microbianas com atividade biológica, a saliva é

atualmente considerada um pool de biomarcadores, variando desde alterações bioquímicas de proteínas, DNA e RNA até à própria estrutura do microbioma (14–18).

A sua recolha, devido às suas características pode ser realizada de forma simples, segura e não invasiva, pelo que demonstra um grande potencial enquanto fluido de diagnóstico. No entanto, diversos fatores podem alterar a sua composição, bem como a sua quantidade total entre eles: altura do dia, hidratação, tabagismo, toma de medicação que cause xerostomia e ainda fatores relacionados a condições sistémicas (15,17,19,20).

Tendo em consideração a sua composição e características, o interesse pela saliva como biofluido de diagnóstico tem vindo a crescer ao longo dos anos. Assim, em 2008 surgiu o conceito de “salivaomics” que inclui as diferentes áreas das ciências ómicas, que iremos abordar mais detalhadamente, que podem ser utilizadas para análise de amostras de saliva. Cerca de 70% do genoma encontrado na saliva é humano sendo os restantes 30% associados ao microbioma oral e, apesar da quantidade de DNA disponível na saliva ser aproximadamente 10 vezes inferior ao que está disponível no sangue, continua a ser suficiente para que as técnicas de genotipagem funcionem efetivamente, como por exemplo reação em cadeia da polimerase (PCR), tornando-a uma alternativa viável às análises sanguíneas (17,21–23). A sua análise Transcriptómica, por sua vez, também pode providenciar informações importantes relativamente ao estadios das doenças pois, apesar do genoma ser o mesmo em todas as células, elas mostram padrões de composição de RNA distintos, sendo que a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa e ainda técnicas de *microarray* são as análises utilizadas com maior frequência. Sendo que a análise compreensiva do proteoma salivar é fundamental para aferir todo o seu potencial em termos de diagnóstico também a área da proteómica pode ser utilizada na sua análise e as técnicas mais utilizadas são espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) juntamente com a espectrometria de massa. Por último, o estudo dos seus metabolitos como ácidos nucleicos, vitaminas, lípidos, ácidos orgânicos, carboidratos, tióis e aminoácidos pode fornecer uma visão geral relativamente ao estado de saúde geral ou à sua modificação durante doenças sistémicas (19,24).

Recentemente, através da implementação da Medicina Dentária de Precisão várias biomoléculas como, enzimas, interleucinas e fatores de crescimento, tal como substâncias tóxicas podem ser medidas em amostras recolhidas na cavidade oral. Assim, como mencionado anteriormente, a saliva tem estado em constante crescimento como ferramenta de diagnóstico, uma vez que através da contabilização ou deteção de concentrações alteradas ou da presença menos usual de determinadas biomoléculas torna possível que as mesmas sejam utilizadas como biomarcadores tanto para diagnóstico como para prognóstico de várias doenças orais (11,25).

Um biomarcador pode definir-se como uma característica biológica que pode ser medida objetivamente e avaliada como um indicador biológico normal, de processos patogénicos ou resposta a uma determinada intervenção terapêutica. No ano 2000, Perera e Weinstein sugeriram uma classificação de biomarcadores baseada nos eventos ocorridos desde a exposição até ao estado de doença, como demonstrado na figura 2. Nesta podemos observar as diferentes relações dos biomarcadores com as diferentes etapas desde um estado de saúde até à contração de uma determinada condição, podendo estes servir para compreender a sua etiologia, patogénese e deteção, identificando fatores de risco, a sua indução, latência e diagnóstico, permitindo ainda a compreensão do próprio estado de doença que por sua vez torna viável a sua monitorização bem como a previsão do seu prognóstico (26,27).

Relativamente às Ciências Ómicas, estas são compostas por 4 áreas distintas, sendo elas a Genómica, Transcriptómica, Proteómica e a Metabolómica.

Recentes avanços nas tecnologias ómicas levaram a esforços para caracterizar as mudanças moleculares subjacentes ao desenvolvimento e progressão de uma ampla variedade de doenças humanas. Assim, as análises multiómicas, que englobam as áreas ómicas mencionadas acima, foram propostas como a chave para o progresso da medicina de precisão na clínica.

A genómica, é a área responsável pela análise do genoma humano, isto é, do conjunto completo do DNA de um organismo, sendo este material genético predominantemente encontrado nos núcleos das células humanas. Nos últimos anos o estudo do genoma tem vindo a ser feito através de técnicas como *Genome-Wide Association Studies* (GWAS), entre outros, que forneceram uma grande quantidade de variações na sequência de DNA associadas a diferentes doenças e características na raça humana. Na figura 3 pode verificar-se uma linha temporal com início em 1900 que se encontra dividida em dois, correspondendo o lado esquerdo à pesquisa associada ao genoma e o lado direito a diferentes marcos específicos alcançados na medicina dentária através da análise do genoma (29–31). Algumas descobertas interessantes associadas à Medicina Dentária são a identificação em 1980 da relação do gene AMELX com a prevalência de Amelogénese Imperfeita, que demonstra diversas vantagens enquanto biomarcador genético para a previsão desta patologia e, através de mais investigação, podem ser determinados novos alvos terapêuticos, revolucionando desse modo a abordagem a este tipo de patologias. Para além disso, mais recentemente no ano 2020 surgem relatos de novas terapias intrauterinas em pacientes com displasia ectodérmica. Em pacientes que apresentam esta patologia pode verificar-se muito frequentemente Oligodontia, isto é, o indivíduo apresenta falta de 6 ou mais dentes. Até ao momento, a reabilitação destes pacientes era realizada através do uso de próteses dentárias, no entanto atualmente alguns estudos relatam a substituição intrauterina de proteínas associada à formação dentária que apresentam resultados positivos associados ao aparecimento de novos germens dentários, melhorando o prognóstico destes pacientes e diminuindo a necessidade de reabilitação.

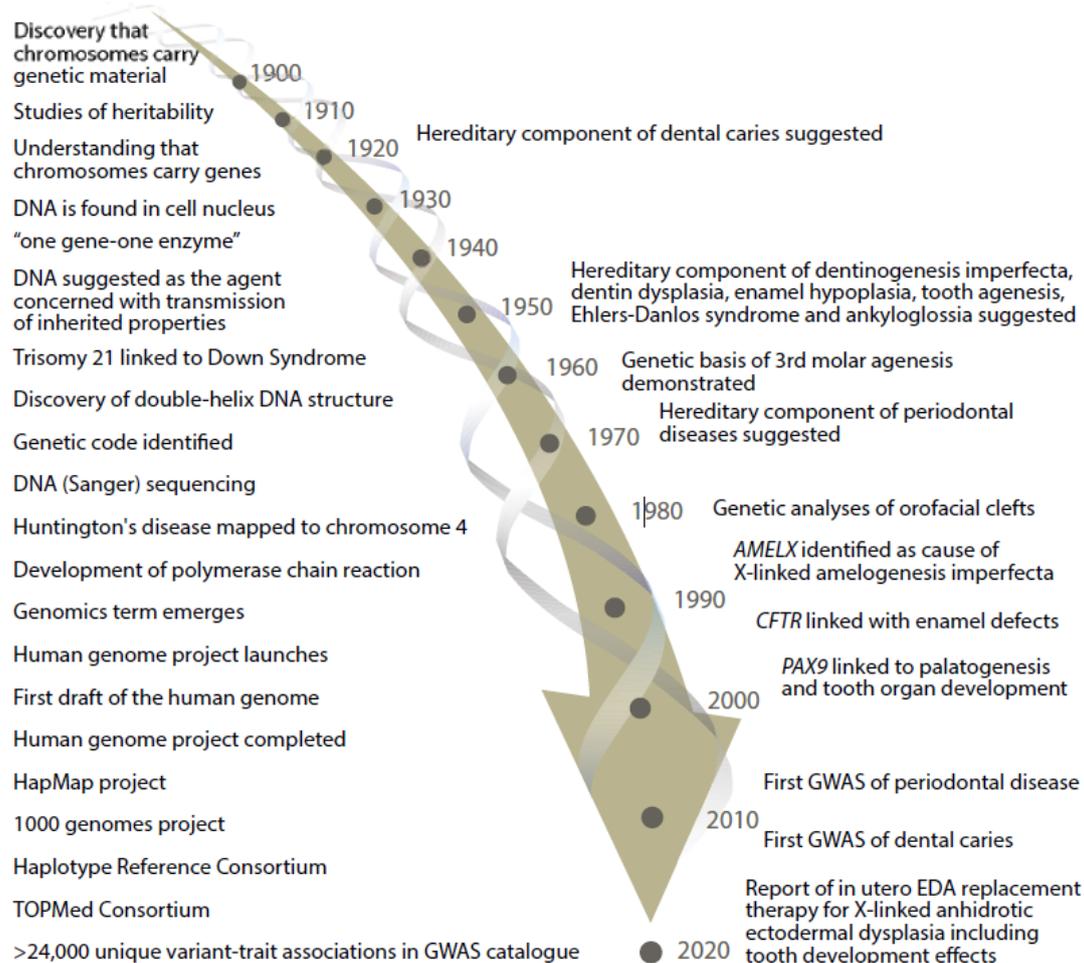


Figura 3- Linha temporal da pesquisa no genoma e marcos importantes associados à saúde oral (Adaptado de Divaris K 2019)

Com a evolução das técnicas de sequenciamento, a pesquisa genética tem recorrido a essa abordagem para analisar o transcriptoma das células e determinar como é que as alterações durante o processo de transcrição podem ser utilizadas para fins de diagnóstico e identificação de mecanismos moleculares associados aos desenvolvimento e progressão de doenças. Assim, a área da Transcriptômica é a responsável pelo estudo do transcriptoma humano que inclui RNA ribossômico (rRNA), RNA mensageiro (mRNA), RNA transportador (tRNA), micro RNA (miRNA), entre outros, e a sua análise quantitativa pode ser realizada através de *microarrays* ou do sequenciamento de RNA (30,31).

A Proteômica, por sua vez, corresponde à análise do proteoma, isto é, de todas as proteínas expressadas por um sistema biológico, sendo que as técnicas mais utilizadas nesta área são a espectrometria de massa e eletroforese. A espectrometria de massas é uma técnica cujo objetivo é a detecção e identificação de certas moléculas através da medição da sua massa, bem como da caracterização da sua estrutura química. Num primeiro momento é realizada a ionização de compostos orgânicos, separando-os consoante a taxa de massa/carga, o que permite a sua detecção qualitativa e quantitativa. Já a eletroforese de gel consiste numa técnica que tem por objetivo a separação de moléculas, como proteínas, DNA e RNA. Esta envolve a migração de partículas num gel como resultado da aplicação de um campo elétrico. Em ambas as técnicas, as moléculas são separadas consoante o seu tamanho, que por sua vez permite que estas sejam utilizadas como biomarcadores facilitando o diagnóstico e monitorização de diversas patologias (30,31).

Por último, o metaboloma corresponde ao conjunto de metabolitos presentes num determinado sistema. Muitas vezes os metabolitos são vistos como produtos resultantes de processos celulares, mediados por proteínas, pelo que se presume que quando se verificam alterações estas podem ser a consequência de alterações das funções das enzimas ou proteínas. Assim, a metabolómica é a área baseada na caracterização bioquímica dos metabolitos e das suas variações associadas a fatores internos, isto é, genéticos e fatores externos, ambientais. A espectrometria de massa, juntamente com a ressonância magnética nuclear são as principais técnicas utilizadas nesta área (30,31).

A cavidade oral é um meio de extrema complexidade, considerado como o “espelho da saúde do corpo” (15). Nela ocorrem interações entre tecidos e microrganismos, ar e alimentos, sendo assim considerado um local ideal para estudar as relações entre o microbioma e o hospedeiro, sejam elas de simbiose, associada a um estado de saúde oral ou de disbiose, associada a um estado de patologia oral. Assim, através desta monitorização, podem ser estudados diversos parâmetros como a diversidade do microbioma oral e as características bioquímicas associadas à resposta biológica do hospedeiro, que ao estarem associados a uma patologia específica poderão ser utilizados como biomarcadores, permitindo tanto um diagnóstico mais acertado como um

tratamento mais específico (8,32,33). Como mencionado acima, a cavidade oral possui características únicas quando comparada às restantes áreas anatómicas. Esta apresenta um vasto proteoma e ainda um microbioma personalizado considerado o mais diversificado do corpo humano. Para além da sua vasta variedade, este desempenha um papel fundamental para a manutenção do estado de saúde oral, isto é, quando há um equilíbrio no microbioma, é expectável que seja verificado um estado de saúde oral favorável, no entanto quando há desequilíbrio no microbioma oral (estado de disbiose), este permite a manifestação de agentes patogénicos, causando doenças como cárie, periodontite, entre outras. Assim, afirma-se que a cavidade oral é o local ideal para estudar as relações entre o microbioma e o hospedeiro, uma vez que para além da sua vasta diversidade taxonómica, possui características que a tornam facilmente acessível possibilitando a recolha de amostras através de técnicas não invasivas, seja através do fluído crevicular, placa dentária ou, como iremos abordar mais à frente, da saliva.

Tendo em conta as características da cavidade oral, as ciências ómicas podem ser consideradas como um fator chave para a implementação da medicina dentária de precisão, na medida em que ao monitorizar os estados de equilíbrio e desequilíbrio, podem ser encontrados novos marcadores biológicos que podem ser associados a uma doença específica, podendo ainda providenciar novos alvos terapêuticos (4).

1.1.3. O conceito de Medicina Dentária de Precisão nas diferentes especialidades de Medicina Dentária

A Medicina Dentária, tal como as diferentes áreas da saúde tem demonstrado vários avanços nos últimos anos. No entanto, verifica-se ainda a carência de metodologias que permitam melhor previsão e diagnóstico de doenças, bem como monitorização e tratamento das mesmas.

Nas diferentes áreas de Medicina Dentária, os cuidados de saúde são ainda distribuídos como reação à doença, contudo verifica-se atualmente um esforço para alterar este paradigma para uma abordagem mais conservadora baseada na previsão de patologias. Especialidades como a Periodontologia, Dentisteria Operatória, Odontopediatria, Endodontia, Ortodontia e Reabilitação Oral, os

cuidados prestados ainda continuam a obedecer a classificações que avaliam o estado de doença ou condição oral, porém estas não têm em conta as características individuais do paciente (fenomas). No entanto, nalgumas áreas já existem algumas iniciativas para aplicar metodologias para tornar o diagnóstico mais personalizado. Um exemplo é na Periodontologia, em que a nova classificação de Doenças Periodontais já tem em conta fatores de risco do indivíduo e prevê a utilização de testes de diagnóstico complementar, como a presença de determinados microrganismos na cavidade oral dos pacientes (34).

Também na reabilitação oral tem sido desenvolvida ultimamente a Reabilitação Oral Digital que recorre a ferramentas computacionais para melhorar e personalizar as abordagens de diagnóstico e terapêuticas.

Como mencionado anteriormente, dos fatores individuais do indivíduo podem destacar-se fatores genéticos, microbiológicos, ambientais, comportamentais, entre outros. Como consequência disso, os tratamentos até agora empregues nesta área da saúde continuam a ser similares para todos os indivíduos (35).

Sendo que as classificações não incluem características individuais, torna-se mais complicado compreender as discrepâncias nos quadros de doença e ainda na própria resposta ao tratamento. Assim, a inclusão destes dados parece desempenhar um papel de extrema importância no que concerne à prestação de melhores cuidados de saúde oral uma vez que, através dos dados individuais do paciente poderá ser possível uma compreensão mais aprofundada das vias de doença, que por sua vez poderá permitir melhor previsibilidade, diagnóstico e prognóstico de patologias orais.

Assim, através da aplicação dos conceitos de Medicina Dentária de Precisão, tem vindo a verificar-se nas diferentes especialidades da Medicina Dentária um esforço para a criação de novas metodologias baseadas na determinação e monitorização de marcadores biológicos cuja deteção e variação estão associadas a diferentes vias de doença das patologias orais. Para que isso seja possível, tanto as Ciências Ómicas como a Inteligência Artificial desempenham um papel fundamental, como iremos discutir mais à frente.

1.1.4. Desafios e dificuldades à implementação da Medicina Dentária de Precisão

Apesar de todo o seu potencial, existem ainda diversos obstáculos que dificultam a implementação da medicina dentária de precisão. Destes desafios fazem parte fatores éticos como preocupações relacionadas com a proteção dos dados individuais do paciente, principalmente relativamente aos seus dados genéticos. No entanto, de modo a resolver estas questões, algumas alternativas já estão a ser exploradas como a partilha de dados encriptados ou o recurso a outras tecnologias, como por exemplo, *federated learning*, que não necessitam que os dados saiam do seu lugar físico real, no entanto ainda existe a necessidade de maior investigação (35).

Podem ainda ser destacadas preocupações sobre o facto de se confiar decisões médicas importantes a sistemas computadorizados, ainda que a decisão final seja tomada pelo profissional de saúde. Existem também fatores associados às dificuldades que podem surgir com estas novas metodologias, por exemplo, a curva de aprendizagem requerida, isto é, a capacidade dos médicos dentistas se adaptarem a estas novas metodologias, sendo que os profissionais de saúde devem ser capazes de aceder, manusear, interpretar e gerir estes dados individuais e confidenciais do paciente. Outro dos grandes desafios associados a estas novas metodologias é relativamente às alterações necessárias em ambiente clínico que possibilitem a Medicina Dentária de Precisão. Para além destes, existem ainda fatores económicos, no que concerne a disparidades no acesso à medicina de precisão por populações minoritárias sub-representadas (36).

II. Objetivos

A necessidade da aplicação das novas metodologias de Medicina de precisão nos diferentes ramos da medicina dentária é cada vez mais uma realidade. No entanto, sendo este um conceito ainda recente, as evidências científicas relativamente à medicina dentária de precisão são ainda escassas. Para além disso, é necessário continuar a investigar e aferir que avanços tecnológicos podem ajudar à integração da medicina dentária de precisão na prática clínica.

Assim, o objetivo desta revisão *scoping* é identificar, na literatura, as áreas da medicina dentária que, na atualidade, utilizam tecnologia capaz de permitir a medicina dentária de precisão. Com esta revisão pretende-se não só resumir a evidência científica disponível até à data, mas também o potencial da aplicabilidade de algumas metodologias em contexto clínico, bem como consciencializar os diferentes especialistas de medicina Dentária para a necessidade de gerarem dados de qualidade para que a Medicina Dentária de Precisão seja uma realidade nas suas áreas de intervenção.

III. Metodologia

De maneira a responder ao objetivo desta revisão, foi elaborada uma pergunta de orientação: **“Quais as áreas em Medicina Dentária que na atualidade utilizam tecnologia capaz de permitir a Medicina Dentária de precisão?”**

Para responder a esta questão, foram contruídas *strings* de pesquisa que associam as diferentes áreas da Medicina Dentária tanto às ciências ómicas como à inteligência artificial e a base de dados bibliográfica utilizada foi a PubMed.

Num primeiro momento foram definidos os termos *MESH* para as áreas clínicas, cuja seleção foram os termos: Orthodontics, Periodontics, Endodontics, Operative Dentistry, Pediatric Dentistry e Dental Implants. Posteriormente, foram definidos os termos *MESH* para as ciências ómicas e para a inteligência artificial, selecionando os termos: Genomics, Proteomics, Metabolomics, Machine Learning, Deep Learning, Neural Network e Artificial Intelligence. Finalmente, foram definidos termos *MESH* para duas das doenças orais com maior prevalência a nível global, sendo Periodontitis e Dental Caries os termos selecionados.

Relativamente à construção das diferentes *strings*, foi feita uma primeira pesquisa, sem filtros, cruzando os termos relativos às áreas clínicas com os termos relativos à inteligência artificial. Sendo que se verificou no resultado desta pesquisa uma tendência para artigos que não tinham interesse para este estudo, pois estavam mais relacionados com a medicina de precisão, foi realizada uma nova pesquisa, com interesse em revisões, revisões sistemáticas e meta-análises redigidas em português e inglês nos últimos 10 anos, sendo apenas selecionadas aquelas cujo texto é livre.

O mesmo processo foi repetido para a pesquisa das Ciências Ómicas nas diversas áreas da Medicina Dentária, utilizando a mesma base de dados, aplicando os mesmos filtros. Para além disso, aquando da pesquisa que relacionava a área da Odontopediatria com as ciências ómicas, verificou-se uma tendência para artigos relacionados com a área médica da Pediatria, pelo que foram excluídos esses artigos.

Finalmente foi construída a *string* de pesquisa que relaciona as doenças orais mencionadas acima com as ciências ómicas. O método de pesquisa foi semelhante aos métodos utilizados anteriormente, verificando-se novamente a necessidade de utilizar os mesmos filtros para reduzir os resultados.

Assim, na tabela 1 estão representadas as pesquisas por área que associam áreas da Medicina Dentária às tecnologias que permitem a Medicina de Dentária de Precisão. Já na tabela 2 estão representados os resultados obtidos em cada *string*.

Tabela 1- *Strings* criadas para a pesquisa

<p>(Orthodontics) AND (Artificial Intelligence) (Orthodontics) AND (Machine Learning); (Orthodontics) AND (Deep Learning); (Orthodontics) AND (Neural Network); (Orthodontics) AND (Artificial Intelligence).</p>
<p>(Periodontics) AND (Artificial Intelligence) (Periodontics) AND (Machine Learning); (Periodontics) AND (Deep Learning); (Periodontics) AND (Neural Network); (Periodontics) AND (Artificial Intelligence).</p>
<p>(Endodontics) AND (Artificial Intelligence) (Endodontics) AND (Machine Learning); (Endodontics) AND (Deep Learning); (Endodontics) AND (Neural Network); (Endodontics) AND (Artificial Intelligence)</p>
<p>(Operative Dentistry) AND (Artificial Intelligence) (Operative Dentistry) AND (Machine Learning); (Operative Dentistry) AND (Deep Learning); (Operative Dentistry) AND (Neural Network); (Operative Dentistry) AND (Artificial Intelligence).</p>
<p>(Pediatric Dentistry) AND (Artificial Intelligence) (Pediatric Dentistry) AND (Machine Learning); (Pediatric Dentistry) AND (Deep Learning); (Pediatric Dentistry) AND (Neural Network); (Pediatric Dentistry) AND (Artificial Intelligence)</p>
<p>(Dental Implants) AND (Artificial Intelligence) (Dental Implants) AND (Machine Learning); (Dental Implants) AND (Deep Learning); (Dental Implants) AND (Neural Network); (Dental Implants) AND (Artificial Intelligence).</p>
<p>(Orthodontics) AND (Omics) (Orthodontics) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics).</p>
<p>(Periodontics) AND (Omics) (Periodontics) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics).</p>
<p>(Endodontics) AND (Omics) (Endodontics) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics).</p>
<p>(Operative Dentistry) AND (Omics) (Operative Dentistry) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics).</p>
<p>(Pediatric Dentistry) AND (Omics) (Pediatric Dentistry) NOT (Pediatric Medicine) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics).</p>
<p>(Dental Implants) AND (Omics) (Dental Implants) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics).</p>
<p>527 artigos (Resultados disponíveis a Janeiro de 2022)</p>

Tabela 2- Resultados obtidos nas *strings* de pesquisa definidas

Áreas Clínicas	AND Machine Learning	AND Deep Learning	AND Neural Network	AND Artificial Intelligence	AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics)	NOT (Pediatric Medicine) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics)	Total
Periodontologia	5	1	2	6	290		304
Endodontia	1	1	0	1	27		30
Dentisteria Operatória	3	2	2	4	67		78
Odontopediatria	2	0	1	4	69	10	17
Ortodontia	10	5	7	16	49		87
Reabilitação Oral (incluindo a área da Implantologia)	0	1	0	2	8		11

Sendo que os resultados das *strings* (Periodontics) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics) e (Periodontitis) AND (Genomics OR Proteomics OR Metabolomics) se demonstravam semelhantes, verificou-se a necessidade de fazer a eliminação dos artigos duplicados.

Posteriormente, os artigos selecionados foram analisados e foram seguidas as recomendações PRISMA. Estas recomendações consistem numa lista de 27 itens e um fluxograma que podem ser utilizadas tanto como uma base para a redação de revisões como para uma avaliação crítica de revisões previamente publicadas (37).

Assim, foram criados critérios de inclusão e exclusão de maneira a facilitar e justificar a escolha dos artigos, que estão representados na tabela 3.

Tabela 3- Critérios de Inclusão e Exclusão utilizados para o processo de seleção de artigos para o estudo.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<p>Artigos que possuam os termos de pesquisa no título ou no <i>abstract</i>.</p>	<p>Artigos associados a outras áreas para além da Medicina Dentária.</p>
<p>Artigos publicados em Português ou Inglês nos últimos 10 anos cujo texto é de acesso livre.</p>	<p>Artigos que não mencionam aplicações atuais nem perspetivam aplicações futuras de tecnologia capaz de possibilitar a Medicina Dentária de Precisão.</p>
<p>Artigos que oferecem uma visão sobre as aplicações atuais de tecnologias que tornem possível a Medicina Dentária de Precisão na prática clínica.</p>	

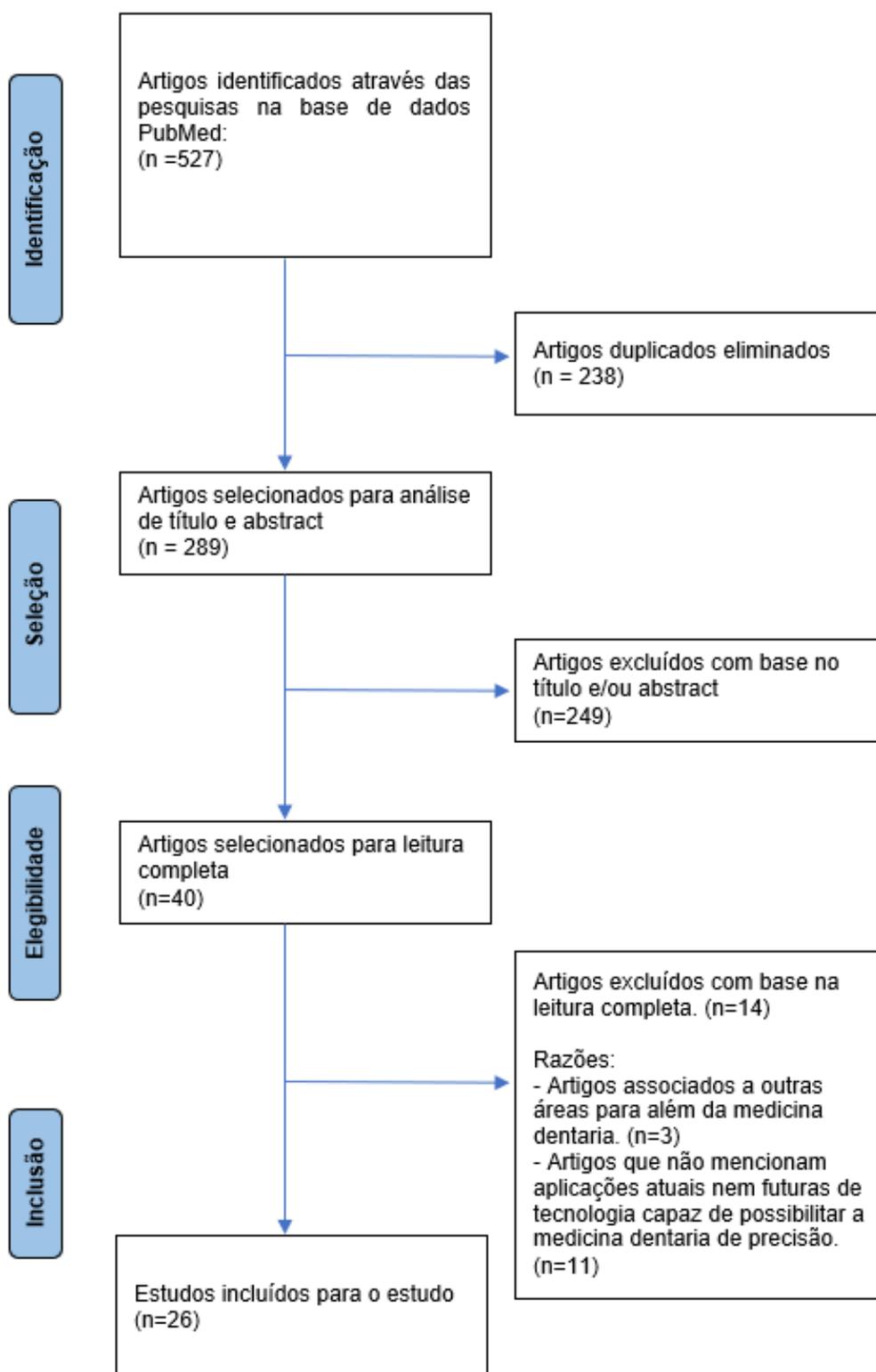


Figura 4- Fluxograma de seleção dos artigos (Adaptado de *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*)(38).

IV. Resultados e Discussão

Artigos Selecionados

Através da realização da pesquisa mencionada detalhadamente no capítulo anterior obtivemos um total de 527 artigos, dos quais 238 estavam duplicados, resultando assim num total de 289 artigos. Após a leitura do seu título e *abstract* foram selecionados apenas 40 para a sua leitura completa. Deste total de 40 artigos, 14 foram excluídos pela aplicação dos fatores de exclusão.

Após a aplicação dos critérios mencionados anteriormente na metodologia do estudo, obtivemos um total de 26 artigos que estão em cumprimento com todos os parâmetros impostos. Assim, a tabela 4 apresenta um breve sumário dos artigos que foram incluídos, contendo a identificação dos seus autores, o ano de publicação, o tipo de artigo, os seus objetivos e conclusões.

Tabela 4– Descrição dos artigos incluídos no estudo capazes de responder à questão em estudo: “Quais as áreas em Medicina Dentária que na atualidade utilizam tecnologia capaz de permitir a Medicina Dentária de precisão?”

Identificação do Artigo	Ano	Tipo de Artigo	Objetivo	Conclusões
Williams SD, Hughes TE, Adler CJ, Brook AH, Townsend GC	2014	Revisão Narrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Discutir as áreas-chave onde a epigenética está implicada. - Considerar algumas implicações para o futuro da odontologia prática. 	<ul style="list-style-type: none"> - Modificações epigenéticas são responsáveis por alterações na expressão de genes. -A epigenética é cada vez mais considerada como um ramo importante da pesquisa genómica.
Trindade F, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ, Amado F, Gomes PS, Vitorino R	2014	Revisão Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> - Analisar abordagens ómicas e a relevância dos achados do microbioma em relação à periodontite. - Direcionar futuras direções no diagnóstico e pesquisa de periodontite. 	<ul style="list-style-type: none"> - Predisposição da periodontite está associada a fatores genéticos, ambientais e microbiológicos. - Necessidade de coortes de estudos com tamanho adequado para alcançar o objetivo de validação de novos biomarcadores
Koneru S, Tanikonda R	2014	Revisão Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> - Atualizar informações sobre o uso de salivaomics para diagnóstico precoce de doenças dentárias. 	<ul style="list-style-type: none"> -A saliva tem potencial para a deteção de doenças orais. -Embora existam biomarcadores salivares, a capacidade de diagnóstico precoce através deles é questionável.

Lavu V, Venkatesan V, Rao SR	2015	Revisão Narrativa	- Relatar alterações epigenéticas que podem ajudar a entender os mecanismos de atividade da doença periodontal.	- Os métodos tradicionais para diagnóstico e tratamento de periodontite têm limitações - Conhecimento epigenético mais aprofundado permite a descoberta de novos alvos terapêuticos.
Gupta A, Govila V, Saini A	2015	Revisão Narrativa	- Relatar a utilização da proteômica associada à periodontologia, mencionando os desafios que dificultam esta aplicação, bem como perspectivas para o futuro.	- O uso da proteômica vai resultar no avanço do diagnóstico e tratamento de doenças periodontais.
Güncü GN, Yilmaz D, Könönen E, Gürsoy UK	2015	Revisão Narrativa	- Destacar biomarcadores obtidos por proteômica e peptídeos antimicrobianos que possam ser utilizados como biomarcadores precoces da periodontite.	- OS peptídeos antimicrobianos salivares demonstram potencial para serem considerados como marcadores precoces de periodontite.
Nibali L, Iorio AD, Onabolu O, Lin G	2016	Revisão Sistemática	- Investigar as associações entre variantes genéticas do hospedeiro e detecção e contagem microbiana subgengival.	- Ainda não existe evidência que confirme a associação de polimorfismos genéticos de IL1 à presença de bactérias subgengivais.
Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J,	2016	Revisão Narrativa	- Mencionar alguns dos biomarcadores salivares de doenças periodontais.	- A determinação de biomarcadores salivares começa a ser uma parte importante do diagnóstico

Janatova T, Broukal Z				laboratorial e conseqüentemente da previsão de doenças orais.
Friedman E, Alizadeh N, Loewy Z	2017	Revisão Narrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Fornecer uma perspectiva relativamente ao papel dos microrganismos em várias doenças orais. - Identificar diferenças entre microrganismos detetados por abordagens microbiológicas clássicas em comparação com análises moleculares. - Fornecer uma perspectiva genómica sobre a relação entre a saúde oral e sistémica. 	<ul style="list-style-type: none"> - A microbiologia convencional, bem como as novas metodologias de análise molecular são necessárias para definir mais detalhadamente os microbiomas representativos de patologias orais. - Novas intervenções terapêuticas exigem informação microbiológica, de DNA, clínicas e informações relativas ao estilo de vida.
Divaris K	2017	Revisão Narrativa	Fazer um ponto de situação relativo ao conhecimento atual da base genómica da saúde oral pediátrica.	- Embora os loci e vias patológicas permaneçam indefinidos, a base de conhecimento genómico da saúde oral na infância está a expandir-se rapidamente.
Park WJ, Park JB	2018	Revisão Narrativa	- Descrever o conceito, história e aplicações da Inteligência Artificial nas áreas da saúde, entre elas na Medicina Dentária.	- Com o aumento do uso de IA na área médica, o seu papel em MD será altamente expandido.

Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR	2019	Revisão Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliar sistematicamente as evidências existentes para estimar a hereditariedade da gengivite e periodontite. 	<ul style="list-style-type: none"> - 1/3 das variações da periodontite devem-se a fatores genéticos - Quadros mais severos parecem ter maior hereditariedade.
Belstrøm D.	2020	Revisão Narrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Relatar pesquisas recentes sobre a parte bacteriana do microbioma salivar em estados de saúde e doença bucal e geral. - Discutir perspectivas futuras para essa linha de investigação. 	<ul style="list-style-type: none"> - São necessários mais estudos para confirmar o impacto do microbioma salivar na saúde oral e geral. - Conhecimentos aprofundados sobre o microbioma oral podem revelar novos alvos terapêuticos.
Machoy ME, Szyszka-Sommerfeld L, Vegh A, Gedrange T, Woźniak K	2020	Revisão Narrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Análise de tentativas de aplicação da Inteligência Artificial na investigação e na clínica odontológica. - Apresentar as últimas conquistas neste campo, analisando a sua aplicação e credibilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os algoritmos apresentados foram validados internamente, não demonstrando o seu impacto na prática clínica. -As ideias apresentadas mostram um grande potencial para simplificar e melhorar o diagnóstico de doenças orais.
Schwendicke F, Samek W, Krois J	2020	Revisão Narrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever a aplicação, limitações e possível futuro de diagnóstico baseado em Inteligência Artificial. 	<p>A IA tem o potencial de revolucionar a Medicina Dentária.</p> <p>A IA pode ajudar a identificar os pontos fracos no atendimento clínico convencional.</p>

Tsuchida S	2020	Revisão Narrativa	- Investigar o progresso da análise proteômica em eventos moleculares de patogênese de doenças bucais e vírus, focando particularmente a periodontite.	- MALDI-TOF MS e LC-MS/MS são ferramentas essenciais para o aprofundamento do conhecimento associado à periodontite.
Gershater E, Li C, Ha P, Chung CH; Tanna N; Zou M, Zheng Z	2021	Revisão Sistemática	- Dar uma visão inicial sobre o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento baseadas em genes para más oclusões esqueléticas.	- Necessidade clara de maior investigação nesta área.
Zhang Y, Qi Y, Lo ECM, McGrath C, Mei ML, Dai R	2020	Revisão Sistemática	- Avaliar a mudança do microbioma oral com base na análise metagenômica de sequenciamento de próxima geração (NGS) após intervenções periodontais em sujeitos sistematicamente saudáveis.	- As evidências dos estudos metagenômicos relatam uma mudança complexa do microbioma oral após intervenções periodontais.
Cugini C, Ramasubbu N, Tsiagbe V, Fine DH	2021	Revisão Narrativa	- Enfatizar o papel que os microrganismos desempenham na sua interação com o estado imunológico do hospedeiro. - Prever de que maneira é que as ciências ômicas irão permitir aos	-Nenhuma tecnologia pode ter mais conhecimento de doenças até serem definidas corretamente as definições dos estados saúde e doença.

			investigadores entender melhor as doenças no futuro.	
Khanagar SB, Al-Ehaideb A, Vishwanathaiah S, Maganur PC, Patil S, Naik S, Baeshen HA, Sarode SS	2021	Revisão Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> - Documentar o alcance e desempenho dos modelos baseados em Inteligência Artificial que têm sido utilizados no diagnóstico, plano de tratamento e previsão do prognóstico na área da Ortodontia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os estudos mencionados indicam boas performances dos sistemas de IA. - Muitos dos sistemas são tão confiáveis como médicos dentistas experientes, sendo que alguns se demonstram ainda mais eficazes.
Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak BA, Galluci GO, Att W, Krishnamurthy VR	2021	Revisão Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> - Analisar o desempenho de modelos de Inteligência Artificial em Implantologia. - Desenvolver modelos de previsão para osteointegração. - Prever o sucesso do implante e otimizar o desenho dos implantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Todos os modelos de IA associados à área da Implantologia demonstraram grande potencial, no entanto ainda se encontram em desenvolvimento. - Necessidade de mais estudos.
Rakic M, Pejic N, Perunovic N, Vojvodic D	2021	Revisão Narrativa	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever o conceito de periodontologia de precisão e biomarcadores periodontais. - Guiar a implementação da medicina de precisão na prática periodontal. 	NA

Bichu YM, Hansa I, Bichu AY, Premjani P, Flores-Mir C, Vaid NR	2021	Scoping Review	- Dar a conhecer uma visão geral das evidências existentes sobre o uso de inteligência artificial (IA) e machine learning (ML) em ortodontia, as suas aplicações na prática clínica e quais as limitações existentes que impediram a sua aplicação prevista.	- Aumento exponencial do número de estudos que relatam o uso de IA em Ortodontia. - Diagnóstico e Tratamento, marcação de pontos anatômicos e análise do crescimento e desenvolvimento ósseo são os tópicos de maior interesse.
Liu J, Chen Y, Li S, Zhao Z, Wu Z	2021	Revisão Narrativa	- Apresentar aplicações atuais da Inteligência Artificial no campo da Ortodontia e previsão de algumas aplicações futuras.	- Com o avanço de IA na MD, haverá um melhoramento no que concerne a diagnóstico, decisão clínica e tratamento de doenças orais.
Khanagar SB, Al-ehaideb A, Maganur PC, Vishwanathaiah S, Patil S, Baeshen HA, Sarode SC, Bhandi S	2021	Revisão Sistemática	-Identificar o desenvolvimento das aplicações de Inteligência Artificial na Medicina Dentária. - Avaliar o seu desempenho em termos de diagnóstico, decisão clínica e previsão do prognóstico do tratamento.	- Sistemas de IA podem simplificar as funções dos médicos dentistas, poupando-lhe bastante tempo. -Estes sistemas demonstram-se muito valiosos na área de Ortodontia.
Hyvärinen E, Savolainen M, Mikkonen JJW, Kullaa AM	2021	Revisão Narrativa	-Destacar os desafios e possibilidades da metabolómica salivar do ponto de vista clínico.	NA

Análise dos resultados

Após a seleção dos artigos baseada nos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, procedemos à organização dos artigos relativamente à área da Medicina Dentária que abordam através de um diagrama de Veen (Figura 5).

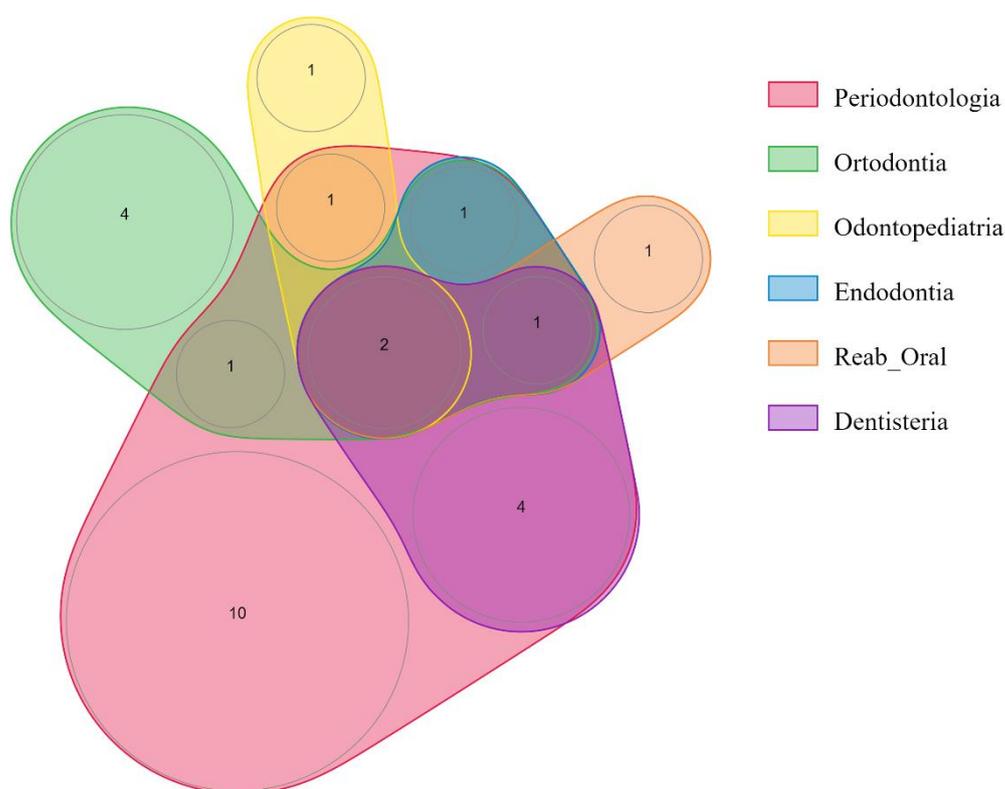


Figura 5- Resultados por Área da Medicina Dentária: Este diagrama de Veen demonstra os artigos obtidos por área de interesse. Na periferia deste, podem ser identificados os artigos que abordam exclusivamente uma área, à medida que se aproxima do centro estão representados artigos que abordam 2 ou mais áreas e por último, no centro podem verificar-se 2 artigos que abordam todas as áreas de maneira mais sucinta.

Assim, dos 26 artigos selecionados verifica-se uma maior quantidade de artigos relativos à área da Periodontologia, sendo que 10 estavam diretamente direcionados para essa área, seguido pela área da Ortodontia, com 4 artigos.

Nas restantes áreas foi selecionado 1 artigo para cada uma, à exceção das áreas da Endodontia e da Dentisteria que não contavam com nenhum artigo diretamente direcionado.

Para além dos 16 artigos mencionados acima, os restantes 10 foram também analisados e organizados relativamente às áreas que abordavam. Estes não estavam diretamente associados a uma área em específico, uma vez que incluíam várias áreas, sendo que 4 abordavam a área da Dentisteria Operatória juntamente com a Periodontologia, 1 incluía as áreas de Ortodontia e Periodontologia, 2 abordavam de maneira mais geral a Medicina Dentária, 1 mencionava as áreas da Ortodontia, Periodontologia e Endodontia, 1 abrangia as áreas da Periodontologia e da Odontopediatria e 1 mencionava todas as áreas exceto a área da Odontopediatria.

Para cumprir o objetivo proposto de identificar as áreas da medicina dentária que, na atualidade, utilizam tecnologia capaz de permitir a medicina dentária de precisão, os resultados serão seguidamente apresentados e discutidos por área da Medicina Dentária.

Periodontologia

Atualmente, a periodontite é considerada como uma das doenças com maior prevalência a nível global. Esta condição tem origem multifatorial, sendo causada pela interação entre a disbiose verificada na comunidade bacteriana oral e a resposta do hospedeiro. Neste sentido, a determinação de biomarcadores desempenha um papel fundamental para o desenvolvimento da Periodontologia de Precisão (39).

Nesta área da medicina dentária os biomarcadores podem ser considerados como: biomarcadores de diagnóstico, de prognóstico da doença ou de monitorização da resposta ao tratamento. Vários marcadores biológicos estão a ser alvo de estudo, entre eles Interleucina 1 beta (IL-1 β), Interferão- gama (IFN- γ) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), entre outros. Para além dos anteriores, marcadores associados aos tecidos moles estão a ser utilizados para monitorizar a degradação, bem como de regeneração, sendo que as Matrizes de

Metaloproteínases (MMPs) e fatores de crescimento são os mais utilizados (40,41).

A análise de amostras salivares pode trazer diversos benefícios no que concerne ao diagnóstico e monitorização da resposta ao tratamento, sendo os biomarcadores salivares outro dos tópicos cujo interesse na sua pesquisa tem vindo a aumentar. Estes podem incluir proteínas, bactérias, células do hospedeiro, produtos celulares, entre outros (42).

Várias evidências científicas sugerem que IL-1 β são um biomarcador importante para a periodontite, porém não foi encontrada associação entre os níveis de IL-6 e TNF- α e a presença desta doença. Também os níveis de Aspartato Aminotransferase (AST) têm sido analisados como biomarcadores desta condição, sendo que os seus níveis estão relacionados com a sua extensão bem como com a sua intensidade. Alguns kits para a sua deteção já se encontram disponíveis para uso clínico como por exemplo o PerioGard, Pocketwatch, entre outros (43).

Para além dos alvos de estudo mencionados acima, outros estão a ser investigados como possíveis futuros biomarcadores, um exemplo destes são alguns péptidos antimicrobianos, uma vez que estes são expressados como resposta a bactérias orais ou às toxinas por elas libertadas (44).

O recurso às Ciências Ómicas associado à Periodontologia tem vindo a aumentar nos últimos anos. Diversos estudos confirmam que muitas das variações do fenótipo associado à periodontite ocorrem devido a fatores genéticos (45). Assim, como mencionado anteriormente, as áreas da genómica e transcriptómica têm vindo a estudar diversas citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo as Interleucinas através de métodos como PCR (46).

Os fatores ambientais parecem contribuir para a progressão das doenças periodontais, sendo que o tabagismo representa um dos fatores de risco mais importantes para isso. Também os micronutrientes possuem um papel importante, tal como concluído através de diversos estudos. Assim, os mecanismos epigenéticos representam as vias responsáveis pelas alterações na expressão dos genes através de fatores ambientais como a dieta e o tabaco. No entanto, poucos estudos analisaram estas alterações associadas à periodontite, pelo que, o significado delas continua a ser desconhecido (47,48).

A metabolômica entre todas as áreas das Ciências Ômicas é considerada a mais recente. As técnicas mais utilizadas são a Ressonância Magnética Nuclear (NMR), Espectrometria de Massa por Cromatografia em fase gasosa (GC-MS) e Espectrometria de Massa por Cromatografia em fase líquida (LC-MS). No entanto, é necessária uma maior investigação nesta área (46,49).

Finalmente, a proteômica conta sobretudo com as técnicas de Espectrometria de Massa, entre elas Espectrometria de Massa por Cromatografia em fase líquida (LC-MS) e Espectrometria de Massa de ionização assistida por matriz (MALDI-TOF-MS) Porém, a sua contribuição no que concerne à detecção da suscetibilidade, é ainda limitada (42).

Têm também sido aplicadas algumas tecnologias mais recentes, como *lab-on-a-chip* e dispositivos microfluídicos que podem ajudar a determinar o perfil de risco do paciente, bem como a atividade desta doença e resposta às terapias utilizadas (50). Estas tecnologias podem ser utilizadas “chair-side” o que pode ser uma grande vantagem para a aplicação clínica do conhecimento gerado, facilitando assim a aplicação da Medicina Dentária de Precisão.

Ortodontia

A Ortodontia é a área que lida maioritariamente com o diagnóstico de má-oclusões e planeamento de um tratamento válido para a correção das mesmas. A análise cefalométrica é uma das ferramentas essenciais para estes processos. Esta é feita através do estudo radiográfico do paciente, através da detecção de determinados pontos anatómicos que permitem chegar a um diagnóstico e consequentemente a um plano de tratamento.

A Inteligência Artificial é uma área que tem vindo a demonstrar grandes avanços nos últimos anos que já se encontra disponível na prática clínica como método auxiliar na área da Ortodontia. Segundo Bichu YM et al. (51) a maior parte das publicações até ao momento são relativas à detecção e marcação dos pontos anatómicos de maneira automática, utilizados posteriormente para a realização da análise cefalométrica, tendo demonstrado diversas vantagens como ser menos demorado do que os métodos manuais e ter maior precisão de marcação comparado com médicos menos experientes (51).

No entanto, a utilização da Inteligência Artificial em Ortodontia não se restringe apenas à detecção e marcação de pontos anatômicos (52–56). Esta pode ser utilizada ainda para:

- Determinar a necessidade de extrações dentárias.
- Determinar a maturação óssea pela análise das vertebbras cervicais.
- Determinar a necessidade de tratamento ortodôntico-cirúrgico.
- Prever as alterações faciais após cirurgia ortognática.

Para além dos avanços tecnológicos na área da Inteligência Artificial, podem ainda destacar-se o desenvolvimento das Ciências Ómicas associadas à Ortodontia, com maior enfoque na área da Genómica.

Através de estudos de associação genómica ampla (GWAS) foram identificados 19 genes associados às más-oclusões esqueléticas de classe II e 53 associados às más-oclusões de classe III e posteriormente, através da utilização da base de dados Reactome, a maioria deles mostraram-se enriquecidos em vias relacionadas com a regulação e crescimento de osso e cartilagem. Para além disso, foram identificados vários genes e vias relacionadas com a musculatura e foi feita a associação de diversos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) com classes II e III esqueléticas.

Assim, um maior conhecimento destas más-oclusões a nível genético poderá ajudar os ortodontistas a fazer previsões do crescimento craniofacial com maior precisão e potenciar estratégias de tratamento com base nos perfis genéticos dos pacientes (57).

Reabilitação Oral dento e implanto suportada

Nos últimos anos tem-se observado uma grande evolução relativamente ao desenvolvimento de modelos de Inteligência Artificial em diferentes áreas da Medicina Dentária. A área da Reabilitação oral tem vindo a ser uma das áreas de interesse nesse aspeto sendo que o número de publicações tem aumentado em larga escala a partir do ano 2018 (58).

Uma vez que existe uma série de limitações por parte dos médicos dentistas relativamente à identificação dos distintos sistemas de implantes através de

dados de imagiologia, verificou-se a necessidade da criação de sistemas que permitissem o seu reconhecimento de forma automática, rápida e rigorosa.

Diversos estudos apresentam modelos de identificação do sistema de implante através do desenvolvimento de *convolutional neural network* (CNN), que consiste num algoritmo de *deep neural network* para a identificação e classificação de imagens utilizando dados radiográficos como radiografias periapicais e ortopantomografias. Por um lado, existem diversos implantes dentários com desenhos bastante distintos entre si, o que possibilita que a base de algoritmos de inteligência artificial por detrás do seu reconhecimento seja mais simples, por outro lado, existem desenhos de implantes muito semelhantes, havendo a necessidade da criação de algoritmos mais complexos, muitas vezes associados a base de dados em grande escala. A totalidade dos estudos realizados até ao momento utiliza radiografias 2D, porém verificou-se a necessidade de inclusão de imagens 3D (CBCT) para a criação desses sistemas. Apesar das dificuldades associadas a este processo, os resultados demonstrados por estes modelos são bastante positivos sendo que apresentam percentagens de acerto entre os 93,8% até 98% (58).

Para além disso, também estão em desenvolvimento modelos de suporte ao planeamento da colocação de implantes. Estes sistemas têm a capacidade de recolher, processar e relacionar dados como a espessura e altura óssea das zonas edêntulas, pelos quais conseguem sugerir ao clínico qual o local mais indicado para a inserção do implante.

Por último, estes modelos podem ainda ter um papel fundamental não só na previsão do sucesso dos implantes, mas também na monitorização de patologias associadas aos mesmos, como a peri-implantite. Estes sistemas de previsão do prognóstico são baseados em algoritmos capazes de recolher uma série de dados, entre eles condições intraorais e físicas gerais, medicação que pode interferir com a osteointegração, condição da área onde vai ser colocado o implante, utilização ou não de enxertos ósseos, entre outros. Já os sistemas de monitorização das patologias associadas à reabilitação implanto-suportada têm a capacidade de calcular a perda óssea ao redor do implante e consequentemente possibilitam a verificação da severidade dessas condições (58) .

Também na área da Prostodontia Removível começam a aparecer aplicações de Inteligência Artificial. Esta especialidade da Medicina Dentária é responsável por grande parte da reabilitação de pacientes que apresentam edentulismo parcial e total, sendo que se trata de uma opção cujos custos são inferiores em comparação com a reabilitação fixa dento ou implanto-suportada. Assim, sendo uma opção tão comumente utilizada, são de conhecimento geral algumas das queixas mais comuns dos pacientes, como por exemplo, falta de retenção, dor e ainda questões funcionais e estéticas. Nesse sentido, começam a surgir projetos que visam a utilização de modelos de sistemas de suporte de decisão clínica (CDSS) para o desenho específico de próteses parciais removíveis, com o intuito de diminuir, dessa forma, os problemas anteriormente mencionados (54).

Finalmente, verifica-se a necessidade de criar uma base de dados onde possam ser colocados os dados individuais de cada indivíduo, tais como o histórico clínico, exames complementares, como por exemplo radiografias, dados obtidos através do recurso às ciências ómicas, entre outros. Através desta criação, os dados dos pacientes podem ser analisados através de sistemas de Inteligência Artificial, o que permitirá que sejam criadas novas abordagens clínicas no que concerne à previsão, diagnóstico e tratamento de doenças orais, bem como em relação ao planeamento e prognóstico da reabilitação oral dento ou implanto-suportada.

Odontopediatria

Na área da Odontopediatria, a cárie precoce de infância (ECC) é considerada a doença crónica mais comum em pacientes pediátricos tendo um grande impacto tanto ao nível da saúde das crianças, como a nível social e económico. Apesar de ao longo dos anos se ter verificado uma diminuição da prevalência da doença cárie em pacientes de outros grupos etários, a tendência da ocorrência desta doença na infância continua alta, sendo que os fatores sociais entre eles, fatores comportamentais e ambientais, continuam a ser uma das causas para o seu desenvolvimento. No entanto, existem ainda outras explicações para o seu aparecimento, como os próprios fatores biológicos. Diversos estudos confirmam a hereditariedade de cárie dentária, sendo que segundo estimativas recentes a

variação da mesma, explicada pela própria genética, se encontra entre 40% a 70% da sua ocorrência (59).

Assim, através dos avanços verificados na área das Ciências Ómicas, mais concretamente na área da Genômica, têm vindo a ser desenvolvidos estudos de associação genómica ampla (GWAS). Estes estudos não têm como objetivo elucidar as evidências causais ou os mecanismos destas doenças multifatoriais complexas, mas sim realçar as áreas do genoma que demonstram candidatos promissores para futuras investigações. Neste sentido, através da técnica mencionada anteriormente, foram descobertas evidências que sugerem a associação de 7 loci genéticos com a prevalência de cárie dentária na dentição decídua. Para além disso, investigações recentes demonstraram que diversos genes estão envolvidos nos processos de amelogénese (processo de formação do esmalte dentário) e dentinogénese (processo de formação de dentina), o que sugere que uma melhor compreensão relativamente à complexidade e diversidade das vias que levam ao aparecimento de cáries pode ser um fator chave para a implementação da Medicina Dentária de Precisão na área da Odontopediatria (59).

Endodontia

A Endodontia é a área da Medicina Dentária que se ocupa do estudo da parte interna do dente, isto é, da polpa dentária, do sistema de canais radiculares, dos tecidos periapicais e conseqüentemente das doenças que os afetam. O objetivo desta área é a preservação dos dentes naturais, evitando a sua extração, através do tratamento endodôntico que consiste na limpeza e desinfeção dos canais por meios mecânicos e químicos e posteriormente na obturação dos mesmos.

O sucesso deste tipo de tratamentos depende em grande parte da precisão aquando a determinação do comprimento de trabalho. Assim, a utilização de sistemas de Inteligência Artificial pode facilitar não só a medição do comprimento dos canais, mas também assegurar tratamentos mais eficazes. Atualmente, verificam-se alguns estudos que relatam a utilização de sistemas que recorrem à utilização de rede neural artificial (ANN) para determinar o comprimento de trabalho e ainda para a localização do forame apical. Nestes estudos foram

relatadas precisão de 96% na determinação do comprimento, demonstrando-se superior à precisão de endodontistas experientes e ainda 93% de eficácia relativamente à localização do forame apical.

Para além disso, existem ainda relatos da utilização destes sistemas como apoio ao diagnóstico de fraturas verticais da raiz. Assim, alguns estudos mencionam a utilização de sistemas que recorrem a rede neural probabilística (PNN) para o diagnóstico destas fraturas através de radiografias 2D (ortopantomografias e radiografias periapicais) e 3D (imagens de CBCT) que demonstram precisão de cerca de 96,6% (54,55).

Apesar dos avanços verificados a nível da utilização de sistemas de Inteligência Artificial, verifica-se a necessidade de maior evidência relativa à utilização das Ciências Ómicas nesta área, como por exemplo para fins de previsão através do conhecimento da predisposição genética para desenvolver lesões periapicais e ainda para fins de diagnóstico através de um conhecimento mais aprofundado sobre as vias de doença que levam ao desenvolvimento destas condições.

Aliando a grande variabilidade e complexidade dos sistemas dos canais dentários ao facto das infeções endodônticas serem mediadas pelo biofilme canal, é expectável que a correta desinfeção dos mesmo seja extremamente desafiante, sendo que a persistência de microrganismos se apresenta como o fator mais importante associado à falha deste tipo de tratamentos. Nesse sentido, para além da necessidade de investigação dos dados moleculares do paciente, verifica-se a necessidade de melhor compreensão do microbioma canal, bem como das interações que nele ocorrem e as relações com o hospedeiro.

Dentisteria Operatória

A cárie dentária ocorre devido à desmineralização do esmalte dentário como consequência à produção de produtos ácidos gerados pelo consumo de açúcares por parte das bactérias orais. Num estado de saúde verifica-se um estado de equilíbrio entre o microbioma oral e o hospedeiro, isto é, existe homeostase. No entanto, quando ocorrem certas alterações no meio oral, verifica-se um estado de desequilíbrio, ou seja, disbiose (60). Assim, a

monitorização destes estados, permite um conhecimento mais aprofundado sobre o microbioma oral e as suas alterações associadas a um estado de doença, o que por sua vez pode ser útil para fins de previsão e diagnóstico de cárie dentária (61).

Através da utilização das Ciências Ómicas, diversos estudos baseados no sequenciamento de nova geração (NGS) da saliva têm vindo a ser desenvolvidos e permitiram a associação do aumento da quantidade de diversos microrganismos com o risco de desenvolvimento desta doença. De acordo com alguns estudos, uma maior abundância de *Scardovia wiggsiae* e *Streptococcus mutans* foram detetadas em pacientes com lesões de cárie ativas e pacientes em que se verifica a presença de *Bifidobacterium longum* têm maior risco de desenvolver esta patologia (62).

Para além da importância que tem o microbioma oral para a Medicina Dentária de Precisão, também o proteoma possui características que podem ser uteis para fins de previsão e diagnóstico de cárie dentária. Nesse sentido, testes salivares têm sido desenvolvidos recentemente para medir as quantidades de proteínas cujas concentrações demonstram correlações com a prevalência de cárie. Assim, de acordo com as conclusões de alguns estudos afirma-se que a deteção de proteínas como a Cistatina e a Estaterina podem ser fatores chave para a previsão desta condição oral (63).

Atualmente, verificam-se alguns esforços para incluir a utilização de Inteligência Artificial na prática de Dentisteria Operatória. Embora ainda não existam aplicações na prática clínica deste tipo de sistemas, alguns estudos relatam o desenvolvimento de novos sistemas. Num estudo recente é relatada a tentativa de criar um programa capaz de determinar qual o material restaurador mais indicado para a restauração de cavidades, bem como prever a longevidade das mesmas. Apesar da escolha do material a utilizar para a reconstrução do dente ser importante para o médico dentista, o paciente normalmente demonstra maiores preocupações estéticas. Assim, foi criado um sistema capaz de ajudar na seleção da cor através da utilização de Neural Network. Para além destes avanços da Inteligência Artificial na área de Dentisteria, pode ser ainda relatada a utilização de sistemas de suporte de decisão clínica para a previsão da cor após branqueamento dentário (54). Finalmente, é possível identificar na literatura esforços para a criação de sistemas de Inteligência Artificial cuja

finalidade passa pela detecção de cáries através da análise das imagens radiográficas. Estas aplicações trazem diversas vantagens no que concerne ao diagnóstico de lesões de cárie uma vez que, muito frequentemente, a sua identificação não é possível durante o exame intra-oral, mesmo com o suporte de imagens radiográficas. Assim, através de radiografias periapicais, estes algoritmos têm a capacidade de identificar este tipo de lesões, alertando o médico dentista para a necessidade de uma análise mais aprofundada.

Limitações e Perspetivas Futuras

Apesar dos avanços verificados para a implementação da Medicina Dentária de Precisão, é possível observar a escassez de evidência, bem como a reduzida qualidade científica da mesma, tanto ao nível do uso das Ciências Ómicas como dos sistemas de Inteligência Artificial.

Existem preocupações compreensíveis como a proteção e segurança de dados e também relativamente ao facto da decisão clínica ser suportada por computadores (64). No entanto, estas tecnologias têm a capacidade de revolucionar os cuidados de saúde oral, podendo mesmo levar à alteração do paradigma atual, que consiste numa medicina dentária de reação, para uma prestação de cuidados baseada na previsão ou no diagnóstico precoce de doenças orais, permitindo tratamentos menos invasivos.

Para além das preocupações mencionadas, existem algumas limitações que dificultam a implementação destas recentes tecnologias, entre elas a reduzida reprodutibilidade de estudos anteriores, a falta de programas capazes de interligar os vários dados médicos dos pacientes, fatores culturais e sociais e ainda fatores económicos.

Relativamente às perspetivas futuras, podemos fazer algumas sugestões de melhoria em certos aspetos das diversas áreas da Medicina Dentária.

Em primeiro lugar, verifica-se a necessidade de maior investigação através das Ciências Ómicas na área de Endodontia, podendo estas passar por uma melhor compreensão da predisposição genética para o desenvolvimento de lesões apicais, bem como pela deteção dos microrganismos responsáveis pelas mesmas.

Em relação ao desenvolvimento de novos sistemas que utilizam Inteligência Artificial, sugerimos novas aplicações na área da Dentisteria Operatória que apoiem os profissionais na deteção de cáries através de imagens radiográfica. Na área da Reabilitação Oral, principalmente nas áreas de Prostodontia Fixa e Removível, muitas vezes depreendemo-nos com a questão de manter ou extrair dentes, nesse sentido, sugerimos a tentativa de criação de um sistema de apoio de decisão clínica capaz de avaliar diversos fatores como relação coroa/raiz, perda de inserção e mobilidade da peça dentária, entre outros.

Por último, no campo da reabilitação implanto-suportada, esta revisão identificou técnicas com potencial de serem implementadas na prática clínica e deste modo suportarem a decisão do médico dentista. Esta pesquisa permitiu reconhecer as limitações dos parâmetros clínicos convencionais utilizados comumente como modelo de diagnóstico, enfatizando a importância da incorporação dos biomarcadores no diagnóstico, estadiamento e monitorização de quadros patológicos associados aos implantes dentários. Foi ainda analisado o potencial dos algoritmos de Inteligência Artificial como ferramentas de apoio ao planeamento da reabilitação e identificação do sistema de implantes dentários, diagnóstico de quadros patológicos peri-implantares ou mesmo como ferramenta preditiva do sucesso da reabilitação. Concluindo, a chave para criação de uma medicina de precisão, paralelamente à identificação do sistema de implantes e ao planeamento preciso da Reabilitação é essencial a criação de uma base de dados que reúna informações sobre o histórico clínico dos pacientes (medicação, patologias, periograma, odontograma), dados sobre as fases cirúrgica, protética e controlos, assim como a integração de dados ómicos dos pacientes, reunindo dados microbiológicos, proteómicos, genómicos e metabolómicos. Esta combinação de dados clínicos e biológicos permitirá criar protocolos clínicos que permitem alcançar uma medicina de precisão, viabilizando uma previsão altamente confiável da suscetibilidade à doença peri-implantar, diagnóstico precoce, prognóstico e planeamento da estratégia de tratamento mais eficaz e segura, atendendo às necessidades individuais do paciente.

V. Conclusão

Através desta *scoping review*, inferimos que a investigação de novas tecnologias para o desenvolvimento da Medicina dentária de Precisão tem vindo a crescer exponencialmente nos últimos anos, no entanto ainda há um longo caminho pela frente.

Pelos resultados obtidos na nossa pesquisa, verifica-se um maior desenvolvimento da Medicina Dentária de Precisão associada à área da Periodontologia, principalmente no que diz respeito à utilização das ciências ómicas para determinação de novos biomarcadores capazes de dar informações valiosas de previsão, diagnóstico, prognóstico e tratamento. Porém, esta área tem ainda escassas informações associadas à utilização de Inteligência Artificial.

A área da Ortodontia foi a segunda área com mais informação, sendo quase exclusivamente sobre a utilização de sistemas de Inteligência Artificial. Esta demonstrou grandes avanços que, se implementados, podem facilitar a decisão dos médicos dentistas, minimizando desse modo erros de diagnóstico e consequentemente erros no tratamento.

As áreas de Reabilitação oral e Endodontia demonstraram ainda poucos resultados, sendo eles quase exclusivamente relativos ao uso de Inteligência Artificial. Porém, no que concerne à utilização das Ciências Ómicas, verifica-se a necessidade de maior investigação associada a ambas as áreas.

Finalmente, nas áreas de Dentisteria e Odontopediatria, os resultados obtidos foram bastante semelhantes. Nestas, verificámos uma tentativa de aprofundamento relativamente aos conhecimentos das vias da doença cárie, através do microbioma, proteoma e predisposição genética, contudo em relação ao desenvolvimento de aplicações que recorrem à utilização de Inteligência Artificial, concluímos que existe a necessidade de maior investigação.

Recentemente, têm vindo a ser estudadas as relações entre dados moleculares e doenças orais, sendo que proteínas como a Cistatina e a Estaterina podem ser fatores chave para a previsão de cárie dentária.

Por último, existem algumas preocupações compreensíveis relativamente à implementação da Medicina Dentária de Precisão, como a proteção e segurança de dados. Para além disso, um dos maiores desafios à implementação da Medicina Dentária de Precisão está associado à mudança do paradigma atual e

à abertura dos próprios médicos dentistas relativamente a estas novas abordagens.

V. Bibliografia

1. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp M V. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1–12.
2. Garcia I, Kuska R, Somerman MJ. Expanding the Foundation for Personalized Medicine: Implications and Challenges for Dentistry. *J Dent Res.* 2013;92(1):S3–10.
3. Poojar B, Ommurugan B, Adiga S, Thomas H, Sori RK, Poojar B, et al. Methodology Used in the Study. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;7(10):1–5.
4. Polverini PJ. Personalized medicine and the future of dental practice. *Per Med.* 2018;15(6):449–51.
5. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: From science to value. *Health Aff.* 2018;37(5):694–701.
6. Josephson CB, Wiebe S. Precision Medicine: Academic dreaming or clinical reality? *Epilepsia.* 2020;00:1–12.
7. National Research Council. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease* Committee on a Framework for Development a New Taxonomy of Disease. 2011. 124 p.
8. Beck JD, Philips K, Moss K, Divaris K, Morelli T, Offenbacher S. Advances in precision oral health. *Periodontol 2000.* 2020;82(1):268–85.
9. Schwendicke F. Tailored dentistry: From “one size fits all” to precision dental medicine? *Oper Dent.* 2018;43(5):451–9.
10. Erian, Dina. Quek, Samuel. Subramanian G. The importance of the history and clinical examination. *J Am Dent Assoc.* 2018;148(9):1–8.
11. Mukherjee A. *Oral Pathology Biomarkers. Biomarkers in Toxicology.* Elsevier Inc.; 2019. 963–978 p.
12. Ahmed N, Abbasi MS, Zuberi F, Qamar W, Halim MS Bin, Maqsood A, et al. Artificial Intelligence Techniques: Analysis, Application, and Outcome in Dentistry - A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2021;1:1–15.
13. Lins S, Pandl KD, Teigeler H, Thiebes S, Bayer C, Sunyaev A. Artificial Intelligence as a Service: Classification and Research Directions. *Bus Inf Syst Eng.* 2021;63(4):441–56.

14. Zhang C, Cheng X, Li J, Zhang P, Yi P, Xu X, et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Nat Publ Gr*. 2016;8(3):133–7.
15. Greabu M, Battino M, Mohora M, Totan A, Didilescu A, Spinu T, et al. Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *J Med Life*. 2009;2(2):124–32.
16. Rosa N, Correia MJ, Arrais JP, Lopes P, Melo J, Oliveira JL, et al. From the salivary proteome to the OralOme: Comprehensive molecular oral biology. *Arch Oral Biol*. 2012;57(7):853–64.
17. Martina E, Campanati A, Diotallevi F, Annamaria O. Saliva and Oral Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(2):1–15.
18. Rosa N, Campos B, Esteves AC, Duarte AS, Correia MJ, Silva RM, et al. Tracking the functional meaning of the human oral-microbiome protein-protein interactions. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;121:199–235.
19. Dawes C, Wong DTW. Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health. *J Dent Res*. 2019;98(2):133–41.
20. Siqueira WL, Dawes C. The salivary proteome : Challenges and perspectives. *Proteomics Clin Appl*. 2011;5:575–9.
21. Ai J, Smith B, David WT. Saliva Ontology: An ontology-based framework for a Salivaomics Knowledge Base. *BMC Bioinformatics*. 2010;11:1–8.
22. Rylander-Rudqvist T, Håkansson N, Tybring G, Wolk A. Quality and quantity of saliva DNA obtained from the self-administrated oragene method - A pilot study on the cohort of Swedish men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1742–5.
23. Abraham JE, Maranian MJ, Spiteri I, Russell R, Ingle S, Luccarini C, et al. Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. *BMC Med Genomics*. 2012;5(19):1–6.
24. Martina E, Campanati A, Diotallevi F, Offidani A. Saliva and oral diseases. *J Clin Med*. 2020;9(2):1–15.
25. Langie SAS, Moisse M, Declerck K, Koppen G, Godderis L, Vanden Berghe W, et al. Salivary DNA Methylation Profiling: Aspects to Consider for Biomarker Identification. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;121:93–101.
26. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx*.

- 2004;1(2):182–8.
27. Perera FP, Weinstein IB. Molecular epidemiology: Recent advances and future directions. *Carcinogenesis*. 2000;21(3):517–24.
 28. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—a general review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;76:9.23.1-9.23.17.
 29. Divaris K. The Era of the Genome and Dental Medicine. *J Dent Res*. 2019;98(9):949–55.
 30. Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):1–13.
 31. Tebani A, Afonso C, Marret S, Bekri S. Omics-based strategies in precision medicine: Toward a paradigm shift in inborn errors of metabolism investigations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1–27.
 32. Belibasakis GN, Bostanci N, Marsh PD, Zaura E. Applications of the oral microbiome in personalized dentistry. *Arch Oral Biol*. 2019;104:7–12.
 33. Zaura E, Brandt BW, Prodan A, Joost M, Mattos T De, Imangaliyev S, et al. On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults. 2017;11(5):1218–31.
 34. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89(S1):S1–8.
 35. Schwendicke F, Krois J. Precision dentistry—what it is, where it fails (yet), and how to get there. *Clin Oral Investig*. 2022;26(4):3395–403.
 36. Schwendicke F, Krois J. Data Dentistry: How Data Are Changing Clinical Care and Research. *J Dent Res*. 2022;101(1):21–9.
 37. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
 38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:1–8.
 39. Zhang Y, Qi Y, Lo ECM, McGrath C, Mei ML, Dai R. Using next-generation sequencing to detect oral microbiome change following

- periodontal interventions: A systematic review. *Oral Dis.* 2021;27(5):1073–89.
40. Rakic M, Pejcic N, Perunovic N, Vojvodic D. A roadmap towards precision periodontics. *Med.* 2021;57(3):1–11.
 41. Nibali L, Di Iorio A, Onabolu O, Lin GH. Periodontal infectogenomics: systematic review of associations between host genetic variants and subgingival microbial detection. *J Clin Periodontol.* 2016;43(11):889–900.
 42. Tsuchida S. Proteome analysis of molecular events in oral pathogenesis and virus: A review with a particular focus on periodontitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):1–21.
 43. Podzimek S, Vondrackova L, Duskova J, Janatova T, Broukal Z. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases. *Dis Markers.* 2016;2016:1–8.
 44. Güncü GN, Yilmaz D, Könönen E, Gürsoy UK. Salivary antimicrobial peptides in early detection of periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:1–6.
 45. Nibali L, Bayliss-Chapman J, Almofareh SA, Zhou Y, Divaris K, Vieira AR. What Is the Heritability of Periodontitis? A Systematic Review. *J Dent Res.* 2019;98(6):632–41.
 46. Trindade F, Oppenheim F, Helmerhorst E, Amado F, Gomes P, Vitorino R. Uncovering the molecular networks in periodontitis. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(0):748–61.
 47. Lavu V, Venkatesan V, Rao SR. The epigenetic paradigm in periodontitis pathogenesis. *J Indian Soc Periodontol.* 2015;19(2):142–9.
 48. Williams SD, Hughes TE, Adler CJ, Brook AH, Townsend GC. Epigenetics: A new frontier in dentistry. *Aust Dent J.* 2014;59(1):23–33.
 49. Hyvärinen E, Savolainen M, Mikkonen JJW, Kullaa AM. Salivary metabolomics for diagnosis and monitoring diseases: Challenges and possibilities. *Metabolites.* 2021;11(9):1–10.
 50. Gupta A, Govila V, Saini A. Proteomics - The research frontier in periodontics. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2015;5(1):46–52.
 51. Bichu YM, Hansa I, Bichu AY, Premjani P, Flores-Mir C, Vaid NR. Applications of artificial intelligence and machine learning in orthodontics: a scoping review. *Prog Orthod.* 2021;22(1):1–11.

52. Liu J, Chen Y, Li S, Zhao Z, Wu Z. Machine learning in orthodontics: Challenges and perspectives. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(10):1665–1074.
53. Khanagar SB, Al-Ehaideb A, Vishwanathaiah S, Maganur PC, Patil S, Naik S, et al. Scope and performance of artificial intelligence technology in orthodontic diagnosis, treatment planning, and clinical decision-making - A systematic review. *J Dent Sci*. 2021;16(1):482–92.
54. MacHoy ME, Szyszka-Sommerfeld L, Vegh A, Gedrange T, Woźniak K. The ways of using machine learning in dentistry. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29(3):375–84.
55. Khanagar, Sanjeev B. Al-ehaideb, A. Maganur, PC. Vishwanathaiah, Satish. Patil, Shankargouda. Baeshen, Hosam A. Sarode, Sachin C. Bhandi S. Developments, application, and performance of artificial intelligence in dentistry – A systematic review. *J Dent Sci*. 2021;16(1):508–22.
56. Park W, Park J. History and application of artificial neural networks in dentistry. *Eur J Dent*. 2018;12:594–601.
57. Gershater E, Li C, Ha P, Chung CH, Tanna N, Zou M, et al. Genes and pathways associated with skeletal sagittal malocclusions: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):1–17.
58. Revilla-León M, Gómez-Polo M, Vyas S, Barmak BA, Galluci GO, Att W, et al. Artificial intelligence applications in implant dentistry: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2021;1:1–8.
59. Divaris K. Precision Dentistry in Early Childhood: The Central Role of Genomics. *Dent Clin North Am*. 2017;61(3):619–25.
60. Cugini C, Ramasubbu N, Tsiagbe VK, Fine DH. Dysbiosis From a Microbial and Host Perspective Relative to Oral Health and Disease. *Front Microbiol*. 2021;12:1–23.
61. Friedman E, Alizadeh N, Loewy Z. Oral Health: The Need for Both Conventional Microbial and Molecular Characterization. *High-Throughput*. 2017;6(3):1–9.
62. Belstrøm D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol*. 2020;12(1):1–7.
63. Koneru S, Tanikonda R. Salivaomics - A promising future in early

- diagnosis of dental diseases. Dent Res J (Isfahan). 2014;11(1):11–5.
64. Schwendicke F, Samek W, Krois J. Artificial Intelligence in Dentistry: Chances and Challenges. J Dent Res. 2020;99(7):769–74.