

Doença Periodontal e sua prevenção utilizando biomarcador Poin-of-Care: uma revisão sistemática

Periodontal disease and targeted prevention using point-of-care oral fluid analytics: A systematic review

DOI:10.34117/bjdv7n7-227

Recebimento dos originais: 09/06/2021

Aceitação para publicação: 09/07/2021

Alick Brianne Ribeiro Silva

Graduada em Odontologia

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Rua Lagarto, 236 - Centro, Aracaju, Sergipe - SE, Brasil

E-mail: alickbrianne@hotmail.com

Noemi de Oliveira Souto

Graduada em Odontologia

Instituição: Faculdade Pitágoras de Uberlândia

Endereço: Avenida dos Vinhedos, 1200, Morada da Colina, Uberlândia - MG, Brasil

E-mail: noemisouto13@gmail.com

Fernanda Maria Matos Aragão de Souza

Graduada em Odontologia

Instituição: Asces - Unita

Endereço: Avenida Portugal, 584, Bairro Universitário, Caruaru – PE, Brasil

E-mail: fernandaaragao16@gmail.com

Kathllen Milena Pereira Rocha

Graduanda em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Ages

Endereço: Avenida Universitária, 23 - Parque das Palmeiras, Paripiranga - BA, Brasil

E-mail: kathllen-3@hotmail.com

Matheus Silva de Andrade

Graduado em Odontologia

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Rua Lagarto, 236 - Centro, Aracaju, Sergipe - SE, Brasil

E-mail: dr_matheusandrade@hotmail.com

Guilherme de Souza Alves Andrade

Graduado em Odontologia

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Rua Lagarto, 236 - Centro, Aracaju, Sergipe - SE, Brasil

E-mail: guilhermeandrade.cd@hotmail.com

Juliane Pereira Butze

Doutora em Clínica Odontológica/Periodontia

Instituição: Centro Universitário da Serra Gaúcha - FSG

Endereço: Rua os Dezoito do Forte, 2366 – São Pelegrino, Caxias do Sul – RS, Brasil
E-mail: juliane.butze@fsg.edu.br

RESUMO

A metaloproteinase-8 da matriz (MMP-8) é a colagenase mais proeminente encontrada nos tecidos periodontais inflamados. Sua forma ativa (aMMP-8) é cada vez mais utilizada como biomarcador para diagnóstico da doença periodontal. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a acurácia do POC (Point-of-Care) no diagnóstico e monitoramento da doença periodontal, analisando sua viabilidade e eficácia no uso clínico. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática a partir dos bancos de dados PubMed/Medline, Web of Science, Science Direct, Scopus, Embase e Cochrane Collaboration Library. A estratégia de busca forneceu um total de 2.025 artigos nas diferentes bases de dados analisadas. Após a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, um total de 15 estudos foram considerados potencialmente elegíveis e lidos na íntegra pelos avaliadores. Ao final das análises, seis artigos publicados entre 2006 e 2021 atenderam a todos os critérios de inclusão e foram selecionados para a presente revisão sistemática. Concluiu-se que o futuro do POC para diagnosticar/monitorar a periodontite é promissor; no entanto, como acontece com qualquer nova tecnologia, importantes questões precisam ser abordadas antes de serem amplamente utilizadas em ambientes clínicos.

Palavras-Chave: Doença Periodontal, Periodontite, Diagnóstico, Biomarcadores. Metaloproteinase-8 da Matriz.

RESUMO

Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) is the most prominent collagenase found in inflamed periodontal tissues. Its active form (aMMP-8) is increasingly used as a biomarker for the diagnosis of periodontal disease. Therefore, the aim of this systematic review was to evaluate the accuracy of POC (Point-of-Care) in the diagnosis and monitoring of periodontal disease, analyzing its feasibility and effectiveness in clinical use. For this, a systematic review was carried out using the PubMed/Medline, Web of Science, Science Direct, Scopus, Embase and Cochrane Collaboration Library databases. The search strategy provided a total of 2,025 articles in the different databases analyzed. After screening through the reading of titles and abstracts, a total of 15 studies were considered potentially eligible and read in full by the evaluators. At the end of the analyses, six articles published between 2006 and 2021 met all the inclusion criteria and were selected for this systematic review. It was concluded that the future of POC to diagnose/monitor periodontitis is promising; however, as with any new technology, important issues need to be addressed before they are widely used in clinical settings.

Keywords: Periodontal Disease, Periodontitis, Diagnostic, Biomarkers, Matrix Metalloproteinase-8.

1 INTRODUÇÃO

O maior desafio para o periodontista é a identificação do risco de desenvolvimento e progressão da doença periodontal, assim como prever o sucesso do tratamento periodontal. Portanto, há necessidade do desenvolvimento e aplicação de novas pesquisas

na área de diagnóstico que ajudem na detecção de possíveis biomarcadores associados a tais fatores (Giannobile et al., 2009; Räisänen et al., 2019).

O curso da doença periodontal é marcado por um padrão descontínuo de atividade e inatividade da doença periodontal, mostrando períodos de exacerbação e remissão (Srivastava et al., 2017). Apesar da importância dos parâmetros clínicos tradicionais, os mesmos não fornecem informações sobre as medidas de atividade da doença nem identificam os indivíduos que são suscetíveis à progressão futura (He et al., 2018; Srivastava et al., 2017). Recentemente, através da descoberta de importantes biomarcadores associados a doença periodontal e do desenvolvimento de novas tecnologias, o Point-of-Care (POC) vem ganhando força e destacando-se como um possível método para diagnóstico e monitoramento da doença periodontal (Räisänen et al., 2019).

Diversas vantagens para o uso do POC no uso clínico para avaliação da doença periodontal são observadas, dentre elas: a utilização dos mesmos está associada a um baixo custo financeiro, não requerem equipamentos especializados ou equipe treinada e fornecem um resultado rápido em 5 minutos com alta sensibilidade e especificidade semelhantes ao ELISA, o que os torna mais adaptáveis para uso clínico (Gul et al., 2020).

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a acurácia do POC no diagnóstico e monitoramento da doença periodontal, analisando sua viabilidade e eficácia no uso clínico.

2 MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes dos Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PRISMA) (Moher et al., 2009). O estudo foi registrado no PROSPERO sob o número CRD42021229333.

Uma questão específica foi construída de acordo com as diretrizes do PICO/PECO (Participants, Interventions/Exposure, Control, Outcomes). A questão focal abordada foi "Qual o valor do prognóstico da análise de fluido oral do POC no prognóstico/prevenção da doença periodontal?"

(P) Participants: Era essencial que os participantes do grupo pesquisado tivessem sido diagnosticados com doença periodontal.

(E) Intervention: Uso do Point-of-Care como um método de análise de biomarcadores associado ao diagnóstico/prognóstico de doença periodontal.

(C) Control Intervention: Pacientes sistematicamente e periodontalmente saudáveis, foram considerados como controle.

(O) Outcomes Measures: Efetividade do Point-of-Care como um método de diagnóstico/prognóstico para doença periodontal.

Estratégia de Busca e Seleção dos estudos

Os bancos de dados PubMed/Medline, Web of Science, Science Direct, Scopus, Embase e Cochrane Collaboration Library foram pesquisados (última atualização em janeiro de 2021) usando as seguintes palavras-chave: (“Periodontal diseases” OR “Periodontal tissue” OR “Periodontitis” OR “gingivitis”) AND (“Salivary fluid” OR “Gingival crevicular fluid” OR “Oral fluids”) AND (“Point-of-Care” OR “POC”) AND (Biomarkers). Os descritores foram utilizados em diferentes combinações.

Uma pesquisa manual também foi desenvolvida por meio da análise das listas de referências dos artigos com potencial de inclusão na presente revisão sistemática. As duplicatas foram removidas após a identificação. A busca foi realizada sem restrições de tempo e idioma. Manuscritos que não foram originalmente publicados em inglês foram traduzidos para avaliação posterior.

As publicações foram consideradas elegíveis quando satisfizeram todos os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos que avaliaram a utilização e efetividade do Point-of-Care na análise de biomarcadores de diagnóstico e/ou prognóstico da doença periodontal em pacientes adultos acima dos 18 anos; (2) apenas estudos com grupo controle foram incluídos em nossa revisão sistemática. Os artigos de revisão, resumos de conferências, editoriais ou cartas ao editor foram excluídos da revisão sistemática. Também foram excluídos estudos que realizaram análise em pacientes em tratamento anti-neoplásico.

Extração de dados e avaliação da qualidade

Quatro autores revisaram e extraíram independentemente as informações de todos os estudos elegíveis de acordo com os critérios de seleção do estudo. No processo de seleção desenvolvido, qualquer discordância entre os revisores foi resolvida em uma reunião de consenso. Os dados extraídos dos estudos incluíram o primeiro nome dos autores, ano de publicação, região do estudo, tempo de acompanhamento, tamanho da amostra, diagnóstico clínico da doença periodontal, método utilizado para utilização do Point-of-Care, biomarcador utilizado, principais resultados obtidos.

As metodologias utilizadas nos estudos selecionados foram analisadas pelos revisores por meio do *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2)*, uma ferramenta de avaliação de risco de viés em revisões sistemáticas. Os artigos foram classificados como risco de baixo, alto risco ou incerto, de acordo com a análise crítica dos revisores.

Análise/Síntese dos Dados

Devido à variabilidade metodológica utilizada não foi possível desenvolver uma meta-análise através dos estudos incluídos na presente revisão sistemática. Portanto, foi adotada uma descrição narrativa para a análise dos artigos.

3 RESULTADOS

Seleção dos estudos

A estratégia de busca forneceu um total de 2.025 artigos nas diferentes bases de dados analisadas. Após a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, um total de 15 estudos foram considerados potencialmente elegíveis e lidos na íntegra pelos avaliadores. Ao final das análises, seis artigos publicados entre 2006 e 2021 atenderam a todos os critérios de inclusão e foram selecionados para a presente revisão sistemática (Johnson et al., 2016; Lorenz et al., 2016; Schmalz et al., 2018; Schmalz et al., 2019; Sorsa et al., 2020; Öztürk et al., 2021). O fluxograma do processo de triagem e seleção dos artigos é apresentado na Figura 1.

Características dos estudos

Dentre os estudos selecionados, todos os autores fizeram uso do Point-of-Care para análise dos níveis de MMP-8 através da coleta de saliva (Johnson et al., 2016; Schmalz et al., 2018; Öztürk et al., 2021) e fluido de enxague bucal (Johnson et al., 2016; Lorenz et al., 2016; Schmalz et al., 2019; Sorsa et al., 2020) em pacientes com diagnóstico de doença periodontal. Em quatro estudos também foram incluídos grupos controles de pacientes com periodonto saudável (Johnson et al., 2016; Lorenz et al., 2016; Sorsa et al., 2020; Öztürk et al. 2021). Em relação ao desenho e às características metodológicas, a amostra de pacientes variou entre 41 e 188 pacientes, apresentando um tamanho total da amostra em nossa revisão sistemática de 714 pacientes. Pacientes do sexo masculino foram relativamente mais frequentes nos estudos selecionados, observando-se uma proporção homem/mulher de 1.04:1. Os principais parâmetros clínicos e resultados

obtidos nos estudos selecionados na presente revisão sistemática estão presentes nas tabelas 1 e 2.

Síntese dos resultados a partir da literatura avaliada

O Point-of-Care, apesar de alguns resultados conflitantes, apresenta-se como um possível método viável para análise do diagnóstico e marcador de prognóstico no tratamento da doença periodontal. Destaca-se a existência de diferentes níveis de marcação para considerar positivo a marcação do MMP-8 pelos diferentes modelos de Point-of-Care existentes no mercado, havendo estudos onde foi considerado positivo em casos onde a concentração do MMP-8 foi ≥ 25 ng/mL (Lorenz et al., 2016; Schmalz et al., 2018; Schmalz et al., 2019;) e outros onde a positividade foi detectada em casos onde a concentração foi ≥ 20 ng/mL (Sorsa et al., 2020; Öztürk et al., 2021). A padronização dos testes empregados é essencial para os futuros estudos, objetivando assim identificar o real limiar para avaliar os níveis de MMP-8 associados ao diagnóstico/prognóstico da doença periodontal.

Apenas o estudo de Schmalz et al. (2018) não encontrou associação entre os níveis de MMP-8 com os parâmetros clínicos analisados, no entanto, é importante considerar que esses pacientes estavam recebendo SPT (Supportive Periodontal Therapy). Em pacientes em SPT, uma carga inflamatória preexistente devido à doença periodontal está presente, o que pode influenciar os resultados de aMMP-8 mais elevados do que aqueles em indivíduos saudáveis, independentemente do nível atual de inflamação do tecido periodontal.

Os demais estudos desenvolvidos encontraram forte associação entre os níveis de MMP-8 pelo Point-of-Care e o diagnóstico clínico da doença periodontal. Para Johnson et al. (2016), o desempenho do POC para detectar MMP-8 em fluido de enxágue oral ou saliva foi excelente. No estudo de Lorenz et al. (2016), dos 130 participantes, os resultados positivos do teste POC variaram de 5.7% a 8.6% em pacientes saudáveis variou entre 25.0–29.8% em pacientes com gengivite e 40.0–48.1% em pacientes com periodontite. Os pacientes que tiveram resultados positivos no teste de MMP-8 apresentaram escores mais altos para placa e inflamação.

O estudo de Schmalz et al. (2019), além de encontrar associação entre os parâmetros clínicos e o resultado positivo do MMP-8 através do POC, também foi observado que níveis elevados de MMP-8 estavam associados à prevalência de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Parvimonas micra*, *Camphylobacter rectus* e *Eubacterium nodatum* ($P < 0.05$).

Sorsa et al. (2020) buscaram identificar a utilidade da incorporação dos níveis de MMP-8 como um biomarcador no novo sistema de classificação de periodontite apresentado em 2018 (Tonetti et al., 2018). Os níveis de aMMP-8 no enxaguatório bucal foram significativamente mais baixos entre pacientes saudáveis em comparação com pacientes em estágios e graus de periodontite mais avançados ($p < 0.01$). Os autores concluem que a análise da aMMP-8 através do POC pode ser utilizada como uma ferramenta diagnóstica adjuvante e preventiva para identificar a doença periodontal. Öztürk et al. (2021) apontam que o POC para análise da aMMP-8 demonstrou resultados promissores em sua capacidade de reconhecer e prever o estado inflamatório mesmo nos estágios iniciais da doença periodontal.

Risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada pelo protocolo estabelecido pelo QUADAS-2. Em todos os estudos selecionados, a calibração do avaliador e a utilização de métodos claros para o diagnóstico do paciente com doença periodontal estiveram presentes, sendo utilizados parâmetros vigentes na época do desenvolvimento de cada estudo (Material suplementar 1).

4 DISCUSSÃO

O POC pode ser particularmente útil para doenças não transmissíveis que requerem monitoramento contínuo, como diabetes mellitus, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva. O POC dá aos profissionais de saúde resultados mais rápidos, o que permite um período de tempo mais curto para a intervenção terapêutica (Goble et al., 2017).

O uso do teste POC como forma de monitoramento da doença periodontal vem ganhando espaço e já se encontram disponíveis comercialmente. Todos os estudos selecionados na presente revisão sistemática utilizaram anticorpos monoclonais para MMP-8 no imunoteste POC para análise, as MMPs são proteinases derivadas do hospedeiro que desempenham um papel importante na periodontite e na saúde e doenças

peri-implantar dentais (Morais et al., 2018). O teste POC-MMP-8 pode diferenciar o tecido periodontal saudável e os diferentes estágios da doença periodontal (Srivastava et al., 2017).

Uma limitação observada presente nos estudos selecionados é a falta da análise de possíveis biomarcadores que poderiam também auxiliar no processo de diagnóstico e monitoramento da doença periodontal. Marcadores associados a remodelação óssea e ao nível de inflamação tecidual como RANK, RANKL, OPG e Interleucina-6 também podem ser úteis e a utilização de um painel desses marcadores no imunoteste será importante em estudos futuros (Sukriti et al., 2016; Arias-Bujanda et al., 2020). Uma geração mais nova de tecnologia POC chamada *lab-on-a-chip* está em processo de desenvolvimento (Lähteenmäki et al., 2020). Este é basicamente um dispositivo que integra e automatiza todas as complexidades de um procedimento de laboratório em um chip do tamanho de um chip de computador. Esta tecnologia visa medir vários biomarcadores em uma pequena amostra de saliva e será extremamente útil em um futuro próximo para o monitoramento da doença periodontal (Lähteenmäki et al., 2020).

Os principais resultados evidenciados em nossa revisão sistemática foi a relação estatisticamente significativa entre o resultado do teste de POC-aMMP-8 com a doença periodontal, exceto no estudo desenvolvido por Schmalz et al. (2018). Neste, os pacientes estavam recebendo SPT, o que sugere que seja mais indicado a utilização do POC antes e após a finalização do tratamento periodontal objetivando avaliar o sucesso do protocolo terapêutico e a monitorização da doença periodontal.

O uso do POC na vigilância periodontal parece promissor, entretanto, no ambiente clínico, essas abordagens ainda possuem relevantes obstáculos que precisam ser superados objetivando sua universalização no uso clínico. De acordo com Giannobile *et al.* (2009) a relação custo-benefício do procedimento é um fator importante a ser considerado, além disso, o clínico precisa estar atualizado sobre os parâmetros de diagnóstico clínico, risco da doença e sua prevenção assim como ter conhecimento sobre o papel biológico dos marcadores analisados antes que o POC possa ser integrado à prática clínica periodontal de rotina.

Os estudos selecionados fizeram uso do fluido salivar e fluido de enxágue oral para detecção do aMMP-8. A detecção através do fluido salivar é mais simples porque o material do fluido crevicular gengival leva mais tempo para coletar e apenas uma pequena amostra é obtida, que frequentemente está contaminada com sangue e / ou cálculo dentário (Morais et al., 2018). O uso do POC também pode ser promissor em outras faixas

etárias, Heikkinen et al. (2017) utilizou o POC-aMMP-8, mostrando resultados promissores, reconhecendo a carga inflamatória oral em adolescentes com diagnóstico de periodontite em estágios iniciais.

Os avanços técnicos na detecção e análise de potenciais biomarcadores da doença periodontal têm permitido avanços consideráveis no desenvolvimento de estudos relacionados a doença periodontal, mas é preciso que essa nova tecnologia saia do campo de estudos científicos para se tornar uma realidade clínica. Como resultado, o POC pode se tornar um importante aliado no diagnóstico e manejo da doença periodontal.

5 CONCLUSÃO

O futuro do POC para diagnosticar/monitorar a periodontite é promissor; no entanto, como acontece com qualquer nova tecnologia, importantes questões precisam ser abordadas antes de serem amplamente utilizadas em ambientes clínicos. A validação do diagnóstico periodontal precisará ser comparada com as medidas padrão existentes da doença. Além disso, é importante que ocorra a disseminação dos resultados obtidos e a importância do uso do POC entre os profissionais clínicos para uma maior aceitação do mesmo. Devemos colocar uma maior ênfase na educação dos profissionais no reconhecimento dos biomarcadores mais promissores e suas respectivas funcionais na saúde/doença periodontal.

REFERÊNCIAS

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):264–9.

Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155:529-536.

Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:1-6.

Tonetti, M.S.; Greenwell, H.; Kornman, K.S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J. Clin. Periodontol.* 2018, 45 (Suppl. S20), S149–S161.

ÖZTÜRK, V. Özgen et al. Evaluation of active matrix metalloproteinase-8 (aMMP-8) chair-side test as a diagnostic biomarker in the staging of periodontal diseases. *Archives of Oral Biology*, p. 104955, 2021.

Sorsa, T., Alassiri, S., Grigoriadis, A., Räisänen, I. T., Pärnänen, P., Nwhator, S. O., ... & Sakellari, D. (2020). Active MMP-8 (aMMP-8) as a grading and staging biomarker in the periodontitis classification. *Diagnostics*, 10(2), 61.

Johnson, N., Ebersole, J. L., Kryscio, R. J., Danaher, R. J., Dawson III, D., Al-Sabbagh, M., & Miller, C. S. (2016). Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral diseases*, 22(7), 681-687.

Lorenz, K., Keller, T., Noack, B., Freitag, A., Netuschil, L., & Hoffmann, T. (2017). Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 277-284.

Schmalz, G., Kummer, M. K., Kottmann, T., Rinke, S., Haak, R., Krause, F., ... & Ziebolz, D. (2018). Association of chairside salivary aMMP-8 findings with periodontal risk assessment parameters in patients receiving supportive periodontal therapy. *Journal of periodontal & implant science*, 48(4), 251.

Schmalz, G., Hübscher, A. E., Angermann, H., Schmidt, J., Schmickler, J., Legler, T. J., & Ziebolz, D. (2019). Associations of chairside salivary aMMP-8 findings with periodontal parameters, potentially periodontal pathogenic bacteria and selected blood parameters in systemically healthy adults. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 95(2), 179-184.

Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology* 2000. 2009;50:52–64.

Räisänen IT, Heikkinen AM, Nwhator SO, Umeizudike KA, Tervahartiala T, Sorsa T. On the diagnostic discrimination ability of mouthrinse and salivary aMMP-8 point-of-

care testing regarding periodontal health and disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Dec;95(4):114871. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114871. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31473032.

Srivastava, N., Nayak, P. A., & Rana, S. (2017). Point of Care- A Novel Approach to Periodontal Diagnosis-A Review. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(8), ZE01–ZE06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26626.10411>

He W, You M, Wan W, Xu F, Li F, Li A. Point-of-Care Periodontitis Testing: Biomarkers, Current Technologies, and Perspectives. *Trends Biotechnol*. 2018 Nov;36(11):1127-1144. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.05.013. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30041883.

Gul, S. S., Abdulkareem, A. A., Sha, A. M., & Rawlinson, A. (2020). Diagnostic Accuracy of Oral Fluids Biomarker Profile to Determine the Current and Future Status of Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(10), 838. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100838>.

de Moraes EF, Pinheiro JC, Leite RB, Santos PPA, Barboza CAG, Freitas RA. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *J Periodontol Res*. 2018 Apr;53(2):156-163. doi: 10.1111/jre.12495. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28898418.

Arias-Bujanda N, Regueira-Iglesias A, Balsa-Castro C, Nibali L, Donos N, Tomás I. Accuracy of single molecular biomarkers in saliva for the diagnosis of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2020 Jan;47(1):2-18. doi: 10.1111/jcpe.13202. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31560804.

Lähteenmäki H, Umezudike KA, Heikkinen AM, Räisänen IT, Rathnayake N, Johannsen G, Tervahartiala T, Nwhator SO, Sorsa T. aMMP-8 Point-of-Care/Chairside Oral Fluid Technology as a Rapid, Non-Invasive Tool for Periodontitis and Peri-Implantitis Screening in a Medical Care Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 5;10(8):562. doi: 10.3390/diagnostics10080562. PMID: 32764436; PMCID: PMC7460514.

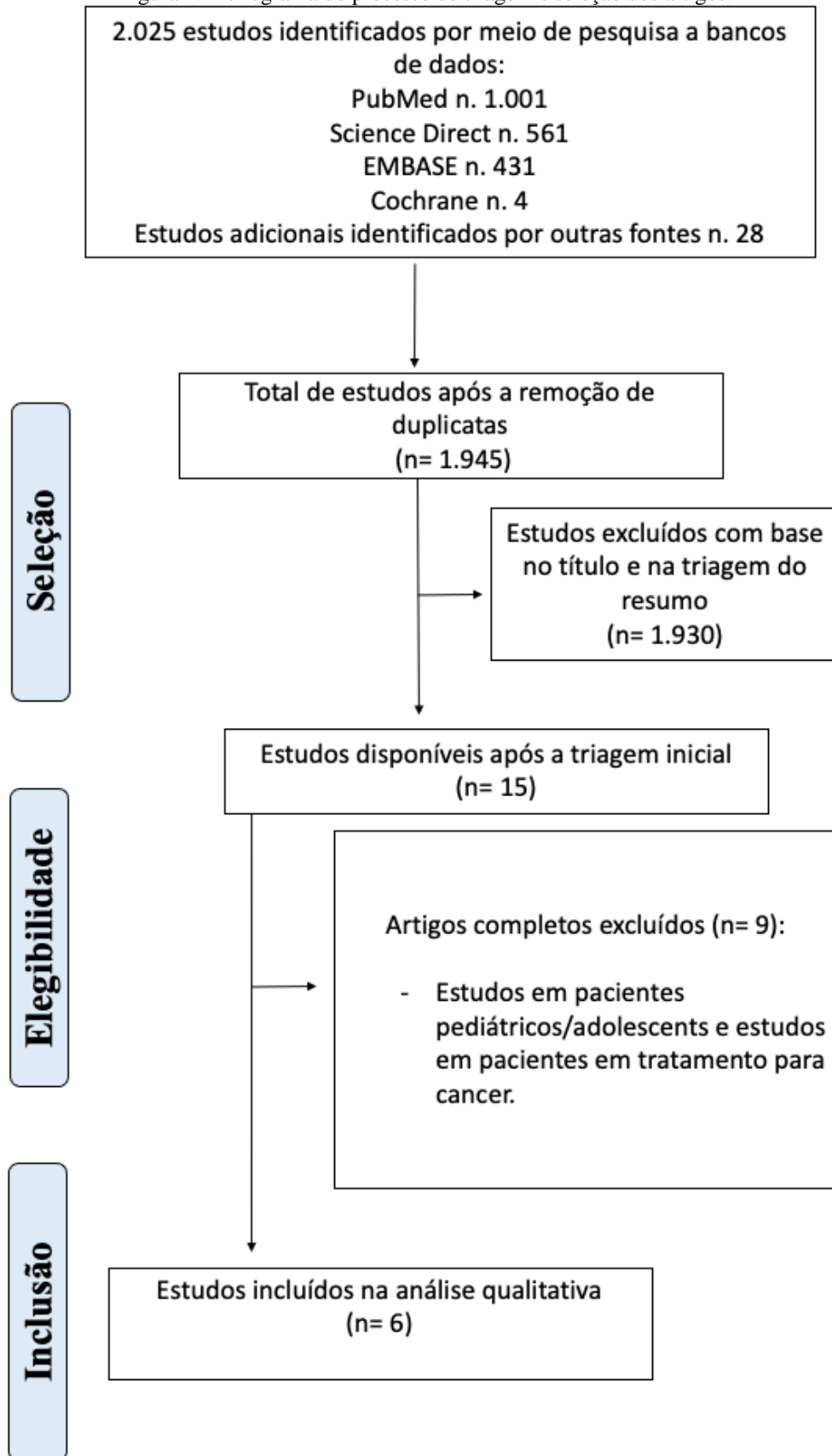
Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT. Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontology* 2000. 2009;50:52–64.

Heikkinen AM, Nwhator SO, Rathnayake N, Mäntylä P, Vatanen P, Sorsa T. Pilot study on oral health status as assessed by an active matrix metalloproteinase-8 chairside mouthrinse test in adolescents. *J Periodontol*. 2016;87:36-40.

Goble JA, Rocafort PT. Point-of-Care Testing. *J Pharm Pract*. 2017 Apr;30(2):229-237. doi: 10.1177/0897190015587696. Epub 2016 Jul 9. PMID: 26092752.

ANEXOS

Figura 1: Fluxograma do processo de triagem e seleção dos artigos.



Material Suplementar 1. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos julgando o risco de viés e aplicabilidade usando a avaliação da qualidade dos estudos de precisão diagnóstica-2 (QUADAS-2).

Autor (ano)	Risco de Viés				Questões da Aplicabilidade		
	Seleção do paciente	Índice teste	Referência Padrão	Fluxo tempo	Seleção do paciente	Índice teste	Referência Padrão
Johnson et al. (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Lorenz et al. (2016)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Schmalz et al. (2018)	-	Baixo	Baixo	Baixo	-	Baixo	Baixo
Schmalz et al. (2019)	-	Baixo	Baixo	Baixo	-	Baixo	Baixo
Sorsa et al. (2020)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Öztürk et al. (2021)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Tabela 1. Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n = 8).

Autor (ano)	Pacientes incluídos na análise	Sexo	Idade (Média)	Doença Periodontal/Controle	Critério padrão de referência
Johnson et al. (2016)	41	19 ♀ 22 ♂	44.9	31 / 10	Doença periodontal leve: $\geq 20\%$ dos sítios com SS e $\geq 20\%$ dos sítios com PS = 4 mm. Doença periodontal moderada: $\geq 20\%$ dos sítios com SS e $> 20\%$ sítios com PS = 4 mm, e $< 20\%$ PS = 5 mm. Doença periodontal avançada: $\geq 20\%$ dos sítios com SS e $> 20\%$ PS > 5 mm.
Lorenz et al. (2016)	130	40 ♀ 90 ♂	48.3	95 / 35	De acordo com a condição periodontal representada pelo PSI, os participantes foram alocados consecutivamente em um dos grupos de estudo. Depois disso, as amostras de enxágue do baseline foram coletadas. Em adição, IP, IG e SS foram avaliados.
Schmalz et al. (2018)	125	73 ♀ 52 ♂	59.9	125	Todos os pacientes tinham que ser diagnosticados com periodontite crônica de acordo com o Sistema de Classificação para Doença e Condições Periodontais (Armitage et al., 1999).
Schmalz et al. (2019)	188	94 ♀ 94 ♂	48.9	Sem/Leve – 50 Moderada/Severa - 138	Os parâmetros periodontais foram avaliados, incluindo PS e PIC. Esses parâmetros foram avaliados a partir de 6 sítios (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, lingual, and disto-lingual) de cada dente usando uma sonda periodontal milimetrada (PCP 15, Hu-Friedy, Chicago, IL, USA).

Sorsa et al. (2020)	150	74 ♀ 76 ♂	25–78	119 / 31	Todos os pacientes tinham que ser diagnosticados com periodontite crônica de acordo com o Sistema de Classificação para Doença e Condições Periodontais (Tonetti et al., 2018).
Öztürk et al. (2021)	80	40 ♀ 40 ♂	41	58 / 22	Todos os pacientes tinham que ser diagnosticados com periodontite crônica de acordo com o Sistema de Classificação para Doença e Condições Periodontais (Tonetti et al., 2018).

Tabela 2. Resultados da revisão sistemática da literatura.

Autor (ano)	Análise da amostra	Análise do Biomarcador	Níveis dos Biomarcadores	Conclusão Principal
Johnson et al. (2016)	Saliva/ Fluido de Enxágue Oral	MMP-8	Controle – 5.6 ng/mL (1.94 – 43.28) Periodontite – 22.9 ng/mL (4.77-168.6)	O desempenho do POC para detector aMMP-8 no fluido de enxágue oral ou saliva foi excelente.
Lorenz et al. (2016)	Fluido de Enxágue Oral	MMP-8	Os resultados foram recebidos quando a concentração de aMMP-8 na amostra de enxágue foi ≥ 25 ng/mL.	Pacientes que tiveram resultados de aMMP-8 positivos (POC) apresentaram maiores escores de placa e inflamação.
Schmalz et al. (2018)	Saliva	MMP-8	Os resultados foram recebidos quando a concentração de aMMP-8 na amostra de enxágue foi ≥ 25 ng/mL.	Os achados salivares de aMMP-8 não foram associados aos parâmetros comuns usados para avaliação de risco periodontal em pacientes sob MPP.
Schmalz et al. (2019)	Fluido de Enxágue Oral	MMP-8	Os resultados foram recebidos quando a concentração de aMMP-8 na amostra de enxágue foi ≥ 25 ng/mL.	Os achados salivares de aMMP-8 parecem refletir a gravidade da doença periodontal como resultados de uma imunorreação, especialmente contra bactérias com alto potencial patogênico periodontal.

Sorsa et al. (2020)	Fluido de Enxágue Oral	MMP-8	Os resultados foram recebidos quando a concentração de aMMP-8 na amostra de enxágue foi ≥ 20 ng/mL.	Os níveis de aMMP-8 no fluido de enxágue oral foram significativamente mais baixos entre pacientes saudáveis em comparação com pacientes em estágios e graus mais graves de periodontite.
Öztürk et al. (2021)	Saliva	MMP-8	Os resultados foram recebidos quando a concentração de aMMP-8 na amostra de enxágue foi ≥ 20 ng/mL.	O teste da aMMP-8 mostrou resultados promissores em sua capacidade de reconhecer e prever o estado inflamatório mesmo nos estágios iniciais.
