



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA

BACHARELADO EM BIOMEDICINA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO



PAULO ROBERTO CARNEIRO GOMES

**BIOMARCADORES SALIVARES PRESENTES EM PACIENTES COM
PERIODONTITE SEM DISTINÇÃO CLÍNICA: ACHADOS DE UMA METANÁLISE**

PARNAÍBA

2022

PAULO ROBERTO CARNEIRO GOMES

**BIOMARCADORES SALIVARES PRESENTES EM PACIENTES COM
PERIODONTITE SEM DISTINÇÃO CLÍNICA: ACHADOS DE UMA METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, *Campus* Ministro Reis Velloso, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Fernando Pereira Vasconcelos.

PARNAÍBA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde

G633b Gomes, Paulo Roberto Carneiro
Biomarcadores salivares presentes em pacientes com periodontite sem distinção clínica: achados de uma metanálise [recurso eletrônico] Paulo Roberto Carneiro Gomes – 2022

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Daniel Fernando Pereira Vasconcelos

1. Doença periodontal. 2. Diagnóstico. 3. Saliva. I. Título.

CDD: 612.313

PAULO ROBERTO CARNEIRO GOMES

**BIOMARCADORES SALIVARES PRESENTES EM PACIENTES COM
PERIODONTITE SEM DISTINÇÃO CLÍNICA: ACHADOS DE UMA METANÁLISE**

Aprovado em: 17/10/2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Daniel Fernando Pereira Vasconcelos

Orientador

Prof. Dr. Felipe Rodolfo Pereira da Silva

1º Examinador

Profª. Ma. Even Herlany Pereira Alves

2º Examinador

Sumário

Resumo	4
Introdução	3
Métodos	4
Resultados.....	5
Discussão	13
Referências	18
ANEXO I.....	23

1 **Biomarcadores salivares presentes em pacientes com periodontite sem distinção clínica:**
2 **achados de uma metanálise**

3 **Biomarcadores salivares na periodontite**

4 Paulo Roberto Carneiro Gomes ^{2*}, Maria Débora Rodrigues da Rocha ³, John Arley Sousa
5 Pinho de Lira ¹, Francisco Alex da Rocha Coelho ⁴, Even Herlany Pereira Alves ², Hélio
6 Mateus Silva Nascimento ², Samara Marques de Oliveira ⁵, Rubens Renato de Sousa Carmo ¹
7 , Felipe Rodolfo Pereira da Silva ⁶, Daniel Fernando Pereira Alves ².

8 ¹ Universidade Federal do Delta do Parnaíba

9 ² Laboratório de Análise e Processamento Histológico (LAPHis), Universidade Federal do
10 Delta do Parnaíba (UFDPAr), Parnaíba, Brasil

11 ³ Laboratório de Neuromodulação da Dor e Desempenho Sensorio-motor, (LANDS),
12 Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr), Parnaíba, Brasil

13 ⁴ Laboratório de Doenças Infecciosas (LADIC), Universidade Federal do Delta do Parnaíba
14 (UFDPAr), Parnaíba, Brasil

15 ⁵ Grupo de Estudos Avançados em Micologia, Universidade Federal do Delta do Parnaíba
16 (UFDPAr), Parnaíba Brasil

17 ⁶ Faculdade de Medicina, Campus Universitário de Altamira, Universidade Federal do Pará
18 (UFPA), Altamira, PA, Brasil

19 * Correspondência: Laboratório de Análise e Processamento Histológico (LAPHis),
20 Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPAr), Parnaíba. Av. São Sebastião, nº 2819 -
21 Nossa Sra. de Fátima, Parnaíba – Piauí, CEP: 64202-020, Brasil.

22 paulo.c.gomes1@outlook.com

1 **Resumo**

2 **Introdução:** Uma nova classificação para periodontite foi adotada na prática clínica. No
3 entanto, ainda há discussões sobre essa nova classificação e dificuldades em sua adoção, tanto
4 por profissionais quanto por pesquisadores. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar quais
5 biomarcadores salivares estão presentes na periodontite, seguindo a nova classificação das
6 doenças periodontais por meio de metanálise.

7 **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados científicas:
8 PubMed, Scielo e Google acadêmico para selecionar os estudos. A seleção dos estudos foi
9 acompanhada por dois autores mediante leitura do título, resumo e texto completo. Os dados
10 necessários foram coletados e as análises estatísticas foram realizadas no software estatístico
11 Review Manager versão 5.4, com cálculo de Diferença Média, heterogeneidade (I^2) e gráfico
12 de funil com $P < 0,05$.

13 **Resultados:** Após seguir os critérios de seleção, 9 artigos foram selecionados para comparação.
14 Os estudos abordam a presença de biomarcadores na saliva de pacientes com periodontite e sua
15 possível utilização no acompanhamento e diagnóstico da doença. Para a comparação meta-
16 analítica, foi utilizado um tamanho amostral de 2.730 indivíduos. As análises estatísticas
17 mostraram que o óxido nítrico, IL-6, IL-1B e osteoprotegerina são substâncias que estão
18 significativamente presentes em pacientes com periodontite ($p < 0,05$).

19 **Conclusão:** IL-6, óxido nítrico, IL-1B, TNF- α e osteoprotegerina estão entre os biomarcadores
20 mais presentes em pacientes com periodontite, podendo ser utilizados no futuro como
21 monitoramento da doença periodontal. O presente estudo também revelou que não houve
22 diferença estatisticamente significativa na concentração desses biomarcadores para distinção
23 clínica da periodontite.

24 **Palavras-chave:** Doença periodontal; Diagnóstico; Saliva.

1 **Introdução**

2 A periodontite é uma doença multifatorial causada pela formação de um biofilme
3 bacteriano que afeta principalmente o tecido de suporte dos dentes, o periodonto. A
4 epidemiologia da doença continua aumentada em todo o mundo. Na população norueguesa, a
5 prevalência da doença em estágios avançados foi de 17,6% em 4.863 participantes (1). Em outro
6 estudo (2), os dados mostraram um aumento da prevalência global de periodontite em que a
7 África Subsaariana Ocidental carregava o maior número de pacientes com periodontite, e
8 Gâmbia, o menor.

9 Em relação à doença periodontal, uma nova classificação foi adotada para a periodontite
10 a fim de minimizar os erros na prática clínica. O que foi denominado como “periodontite
11 crônica” e “periodontite agressiva” passou a ser categorizado, desde 2017, apenas como
12 “periodontite” (3). Nesta doença, estão presentes bactérias específicas, tais como:
13 *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Rothia dentocariosa*, *Fusobacterium*
14 *animalis*, *Streptococcus oralis*, *Veillonella dispar*, *Atopobium parvulum*, *Tannerella forsythia*
15 e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Esses microrganismos se acumulam na região do
16 periodonto e causam uma resposta inflamatória resultando na liberação de várias citocinas,
17 enzimas e células inflamatórias (4).

18 No curso da periodontite, quimiocinas como ligante 1 de quimiocina (motivo CXC) (CXCL-1),
19 ligante de quimiocina de motivo CXC 8 (CXCL-8), ligante de quimiocina de motivo CC 5
20 CCL-5 e citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF - α), interleucina (IL)-1 β , IL-6
21 estão presentes no processo inflamatório da periodontite e são responsáveis pelo recrutamento
22 de células T, quimiotaxia de neutrófilos e aumento da permeabilidade de pequenos vasos
23 sanguíneos (5).

24 A saliva é produzida pelas glândulas salivares, sendo um dos principais constituintes do
25 processo de digestão, pois é rica em enzimas que atuam na quebra de lipídios e amidos (6). Os
26 componentes da saliva são derivados do sangue e são divididos em inorgânicos, como sódio,
27 potássio, cálcio, cloreto e bicarbonato, enquanto os orgânicos são glicose, enzimas, proteínas e
28 ureia (7). Pesquisas sugerem o potencial dessa secreção na prática clínica, podendo ser útil para
29 o diagnóstico e acompanhamento de comorbidades como diabetes (8) e doenças intestinais (9).
30 Essa realidade não tem sido diferente na periodontite e a literatura aponta diversos
31 biomarcadores presentes no fluido salivar que podem ser utilizados para o diagnóstico precoce
32 e acompanhamento da doença periodontal (10).

1 No entanto, os dados sobre biomarcadores na saliva que auxiliam no diagnóstico de periodontite
2 são contraditórios e requerem uma melhor avaliação. Portanto, o objetivo deste estudo foi
3 realizar uma meta-análise para investigar biomarcadores salivares presentes na periodontite.

4 5 **Métodos**

6 *Design de estudo*

7 Este estudo é uma revisão sistemática com meta-análise que focou na associação entre
8 níveis de biomarcadores salivares e periodontite. Como meta-análise, este estudo não necessita
9 de aprovação do comitê de ética. Seguimos os *Preferred Reporting Items for Systematic*
10 *Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) para o delineamento deste estudo (11).

11 *Critério de inclusão*

12 Foram incluídos estudos que abordaram biomarcadores salivares em humanos
13 relacionados à periodontite. Para análise estatística, foram incluídos apenas os estudos que
14 forneceram dados suficientes para os cálculos.

15 *Critério de exclusão*

16 Foram excluídos estudos que abordassem a relação da periodontite com fumantes,
17 usuários de álcool e que avaliassem biomarcadores salivares associados à periodontite em
18 pacientes com doenças genéticas ou outras desordens. Não foram consideradas pesquisas que
19 abordassem usuários de drogas e que estivessem em tratamento para periodontite. Cartas,
20 resenhas bibliográficas, capítulos de livros e opiniões pessoais não foram considerados para
21 compor este estudo. Foram excluídas as pesquisas com dados insuficientes para compor a
22 metanálise.

23 *Busca estratégica*

24 Dois autores realizaram uma ampla busca na literatura por estudos que abordassem a
25 relação entre biomarcadores salivares do hospedeiro e periodontite. As bases de dados
26 utilizadas foram: *PubMed*, *Scielo* e *Google Scholar* com descritores combinados (*salivary*
27 *biomarkers, inflammation or infection, periodontal disease or periodontitis*). Após a busca, os
28 artigos foram analisados e selecionados seguindo a leitura em duas fases: (1) título e resumo;
29 (2) texto completo. Quando os estudos não estavam relacionados ao objetivo desta pesquisa em
30 seu título e resumo, o texto completo não foi lido e o artigo foi excluído.

1 *Processo de coleta de dados*

2 Dois pesquisadores revisaram todos os estudos e coletaram os dados que compuseram
3 a tabela com as principais informações dos estudos (primeiro autor, país, modelo de estudo,
4 biomarcador salivar analisado, total de participantes e dados para análise estatística (valores de
5 média e desvio padrão (DP). Alguns estudos não forneceram dados de média e DP. Em vez
6 disso, eles trouxeram dados sobre mediana e quartil. Portanto, realizamos a conversão desses
7 dados conforme descrito por Hozo et al., 2005 (12).

8 *Análise estatística*

9 A análise estatística foi processada com o software estatístico Review Manager 5.4
10 (Cochrane Software Review Manager). Para comparação, foram utilizados dados contínuos e
11 diferenças médias no programa. Quando o valor da heterogeneidade (I^2) não foi significativo
12 (<50%), o modelo de efeito fixo foi utilizado para estimar a diferença média (DM) com 95%
13 de Intervalos de Confiança (IC). Ao contrário, quando o valor de I^2 foi significativo (>50%), o
14 efeito aleatório foi utilizado para cálculo estatístico. Consideramos em ambos os casos o valor
15 de $P < 0,05$ como estatisticamente significativo. Para avaliar o viés de publicação, foram
16 utilizados os testes estatísticos de Begg e o teste de regressão linear de Egger (com $P < 0,05$). A
17 assimetria no gráfico de funil para viés de publicação também foi observada para confirmar os
18 resultados nos testes de Begg e Egger.

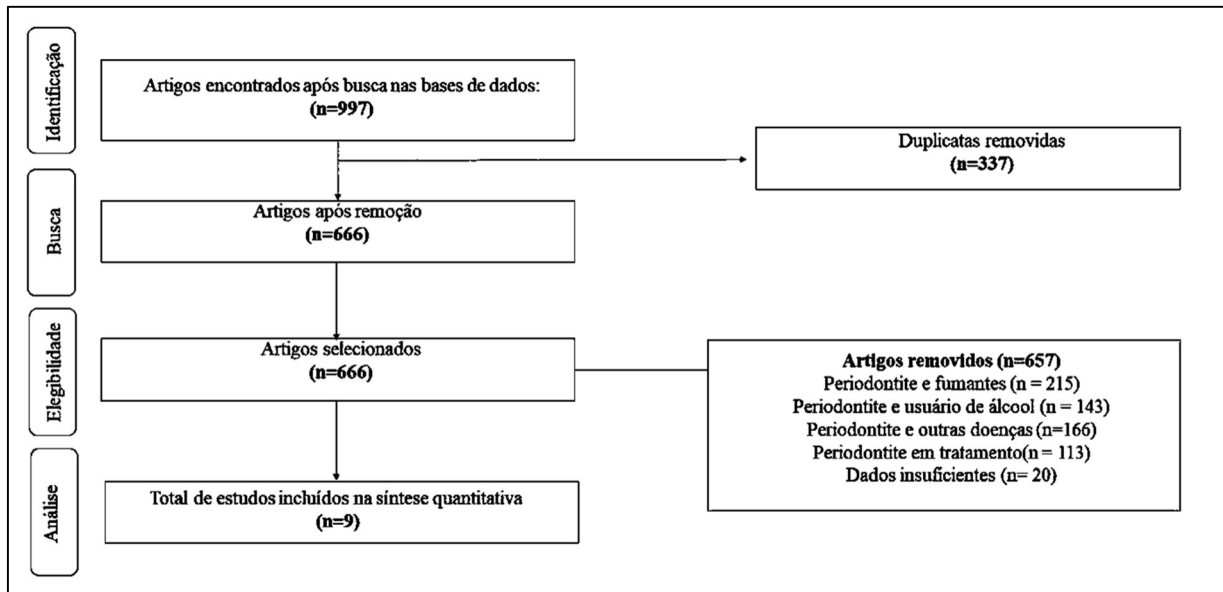
19 **Resultados**

20 *Seleção de estudos*

21 Após a busca eletrônica, selecionou-se 9 estudos de 997. A seleção dos estudos seguiu
22 duas etapas de uma análise prévia, conforme já detalhado na metodologia. Após a aplicação da
23 fase 1, restaram 103, que foram direcionados para a fase 2; destes, 9 foram utilizados para o
24 presente estudo. O fluxograma da figura 1 detalha todo o processo de escolha dos estudos.

25 *Características do estudo*

26 Os estudos selecionados foram publicados nos últimos 16 anos e foram realizados em 4
27 países diferentes: Brasil (13), Índia (14,15,16), Estados Unidos da América (17, 18, 19, 20) e
28 Suécia (21).



1 **Figura 1:** Fluxograma para identificação, triagem, seleção e inclusão dos estudos nesta
2 metanálise.

3 A pesquisa relacionou os principais biomarcadores presentes na saliva e o potencial de
4 usá-los como diagnóstico. A maioria dos biomarcadores citados são proteínas e glicoproteínas
5 que atuam no processo inflamatório (Tabela 1). No entanto, alguns estudos relataram a presença
6 de óxido nítrico (13,14), calprotectina (19), telopeptídeo carboxiterminal reticulado de
7 piridinolina de colágeno tipo I (ICTP) (19) e osteoprogenina (18,19). Um resumo das
8 características descritivas dos estudos é apresentado na tabela 1.

9 *Metanálise*

10 A amostra total para realização da metanálise foi de 2.730 indivíduos. A análise
11 estatística mostra que IL-6 e óxido nítrico foram os biomarcadores que apresentaram maior
12 valor de associação significativa com periodontite ($P < 0,00001$), acompanhados de IL-1B ($P <$
13 $0,0001$), TNF- α ($P = 0,004$) e osteoprotegerina ($P = 0,01$). Ao comparar os dados, pode-se
14 observar que valores elevados desses biomarcadores estão associados a pacientes com
15 periodontite, pois as diferenças médias foram: IL-6: 37,27 (IC: 21,70, 42,84); Óxido nítrico:
16 8,36 (CI: 5,10, 11,62); IL-1B: 190,62 (CI: 105,28, 275,95), TNF - α : 3,59 (CI: 1,16, 6,02) e
17 osteoprotegerina (CI: 0,24, 1,76). Esses dados são apresentados na figura 2.

18 Os outros biomarcadores não foram estatisticamente significativos quando relacionados
19 à periodontite: calprotectina (MD = 2,30, IC: -91,79, 96,38, $P = 0,96$), ICTP (MD = 0,26, IC: -
20 9,24, 9,75, $P = 0,96$), imunoglobulina A (IgA) (MD = 33,90, CI: -55,86, 123,66, $P = 0,46$), IL-

Autor	Ano	País	Modelo de estudo	Biomarcadores	Valores de média e desvio padrão		Total de participantes
					Grupo saudável	Grupo Periodontite	
Sundar et al. (I)	2013	India	Transversal	Nitric Oxide	5,69 ± 0,93	16,39 ± 2,38	40
Sundar et al (II)	2013	India	Transversal	Nitric Oxide	5,69 ± 0,93	16,53 ± 1,51	40
Glimvall et al.	2010	Sudan	Caso-controle	IgA	518,07 ± 665,65	283,90 ± 217,68	34
Reher et al.	2005	Brasil	Caso-controle	Nitric Oxide	5,86 ± 1,58	7,78 ± 3,02	20
				Nitric Oxide	5,86 ± 1,58	15,79 ± 5,59	20
Rangbulla et al.	2017	India	Caso-controle	IgA	81,23 ± 24,61	196,48 ± 54,61	50
				IL-1B	89,83 ± 25,48	530,76 ± 343,85	
				MMP-8	57,95 ± 31,64	4627,18 ± 411,00	
Erbersole et al.	2013	USA	Estudo de coorte prospectivo	IL-1B	7.24±7.69	90.94±58.22	80
				IL-6	3.30±2.32	35.57±48.17	80
				MMP-8	52.63±40.62	283.47±203.47	80
				TNF-A	1.85±2.11	5.44±10.88	80
Nikita et al.	2018	India	Caso-controle	IgA	11.19±8.79	30.11±15.41	50
Christoph et al.	2009	USA	Estudo clínico	MMP-8	93.05 ± 102400	311,8 ± 941676.6	46
				MMP-8	93.05 ± 102400	774,7±7134241	39
				OPG	3.15 ± 24.04	3.525 ± 98.01	46
				OPG	3.15 ± 24.04	3.875 ± 127,69	39
				MMP-9	352.125 ± 13882270	988,975 ± 11178992	46
				MMP-9	352.125 ± 13882270	2837.55 ± 95409917	39
				Calprotectin	4.325±75.69	6.6±316.84	46
				Calprotectin	4.325±75.69	27.525±9196.81	39
IL-1B	1579.3± 7.30.	909.775±9584597	46				

				IL-1B	1579.3± 36000000	1735.025 ± 35811846	39
				ICTP	1.45 ± 16	1.65 ± 29.16	46
				ICTP	1.45 ± 16	3.925 ± 193.21	39
				IL-6	478.75 ± 3667225	13322.325 ± 27664444.09	46
				IL-6	478.75 ± 3667225	2749.325±117070236	39
				IL-10	3212.9 ± 122961485.4	6721.9 ± 604245226	46
				IL-10	3212.9 ± 122961485.4	8380.825 ± 938386815,6	39
				TNF-a	451.975 ± 3198016,89	8212.7 ± 19098648,04	46
				TNF-a	451.975 ± 3198016,89	2053.175 ± 67448441,29	39
				IL-13	20794.925 ± 6914105431	8213.2 ± 5782994116	46
				IL-13	20794.925 ± 6914105431	18946.25 ± 5691978203	39
				IL-4	1328.775 ± 28250288,01	3674.2 ± 212809744	46
				IL-4	1328.775 ± 28250288,01	2963.325 ± 137224824,5	39
				IL-2	929.525 ± 13824267,61	1555.375 ± 38508230,25	46
				IL-2	929.525 ± 13824267,61	3600,025 ± 207362880	39
Miller et al.	2006	USA	Transversal	IL-1 B	212.8 ± 167.4	753.7 ± 1022.4	57
				MMP-8	95.1 ± 80.1	408.6 ± 423.3	57
				Osteoprotegerina	2.6 ± 1.37	3.6 ± 2.58	57
Teles et al.	2009	USA	Transversal	IL-1B	633 ± 91	673 ± 69	118

1 **Tabela 1:** Características dos estudos incluídos nesta meta-análise.

2

3 4 (MD = 187,25, CI: -35871711,76, 35875456,27, P = 1,00), IL-10 (MD = 3948,05, CI: -

4 152801135,56, 152809031,66, P = 1,00), IL-13 (MD = -7622,65, CI: -1910525421,50,

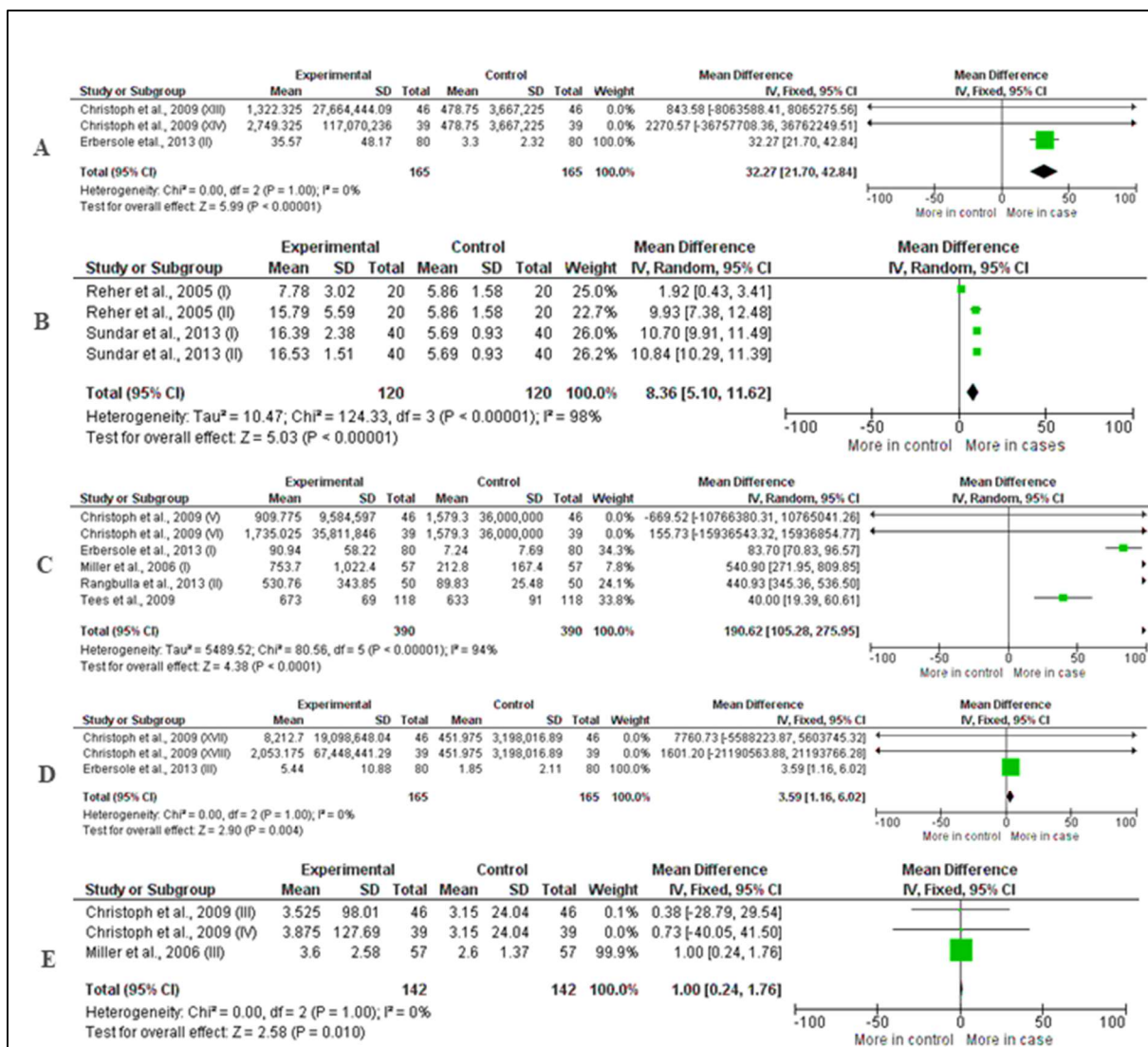
5 1910510176,19, P = 1,00), matriz metaloproteinase (MMP)-8 (MD = 1704,03, CI: -728,80, -

1 728,80), P = 0,17), MMP-9 (MD = 688,90, CI: -5077007,25, 5078385,06, P = 1,00). Todos os
2 dados são mostrados na figura 3.

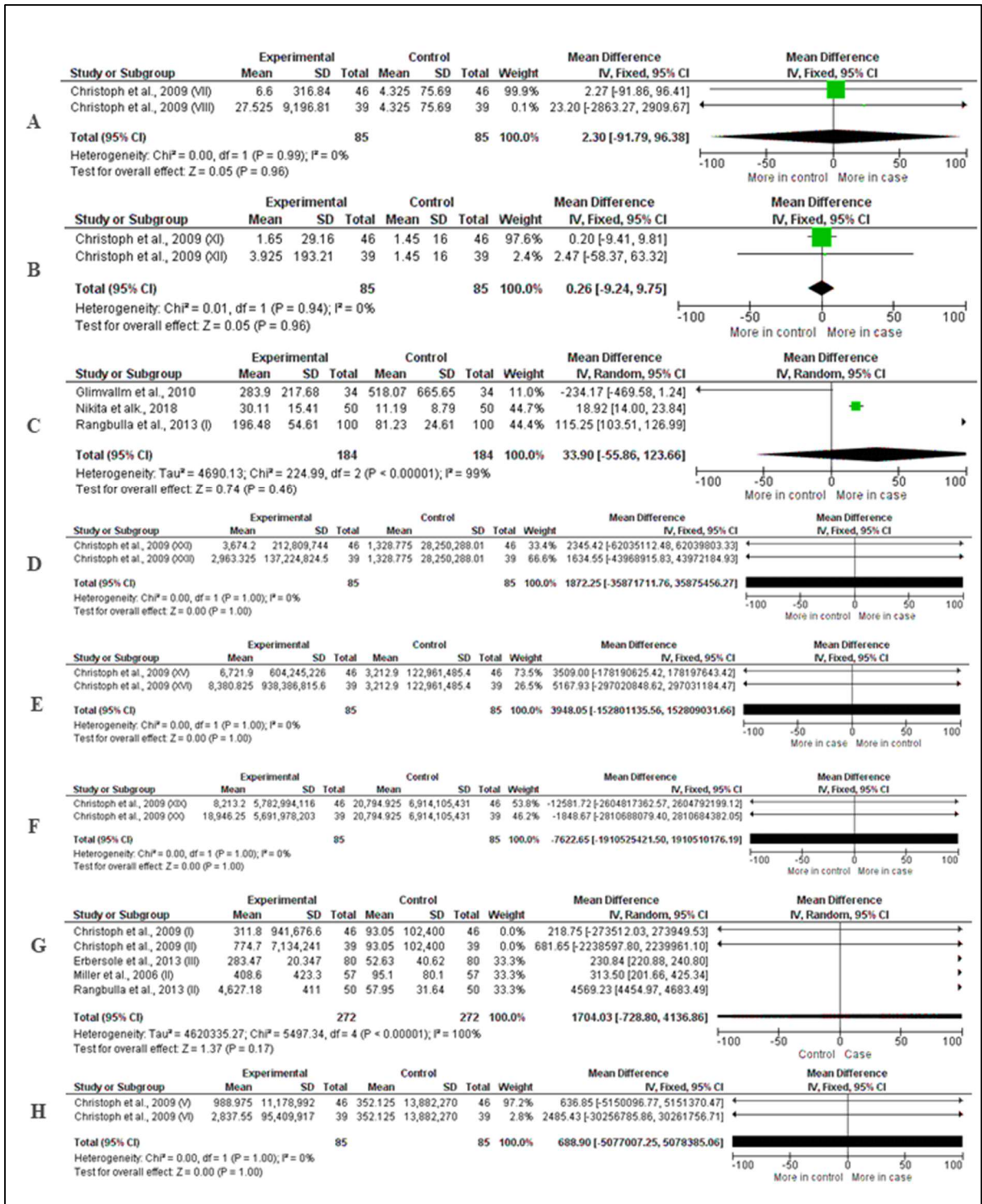
3 *Risco de viés*

4 Ao observar os valores do teste de Begg e do teste de regressão linear de Egger (Tabela
5 2), não foi encontrada evidência de viés de publicação para os biomarcadores IL1 β , IL-6, IgA,
6 osteoprotegerina e TNF- α , validando os resultados apresentados. No entanto, ao analisar os
7 valores de Egger para MMP-8 e óxido nítrico, percebe-se um possível viés de publicação, tendo
8 em vista as variáveis que podem ter interferido nos resultados dos estudos incluídos. Esses
9 dados são reforçados pelos gráficos de funil na Figura 4. As análises de viés de publicação para
10 calprotectina, IL-4, IL-10, IL-13, ICTP e MMP-9 não puderam ser realizadas devido à
11 insuficiência de dados nos estudos.

12



1 **Figura 2:** Forest plot da comparação da concentração de biomarcadores salivares entre o grupo
 2 controle saudável e o grupo periodontite. Em A, IL-6; B, óxido nítrico; C, IL-1B; D, TNF e E,
 3 osteoprotegerina.



1 **Figura 3:** Forest plot da comparação da concentração de biomarcadores salivares entre o grupo
 2 controle saudável e o grupo periodontite. Podemos observar a não significância na comparação.
 3 Em A, calprotectina; B, ICTP; C, IgA; D, IL-4; E, IL-10; F, IL-13; G, MMP-8; H, MMP-9.

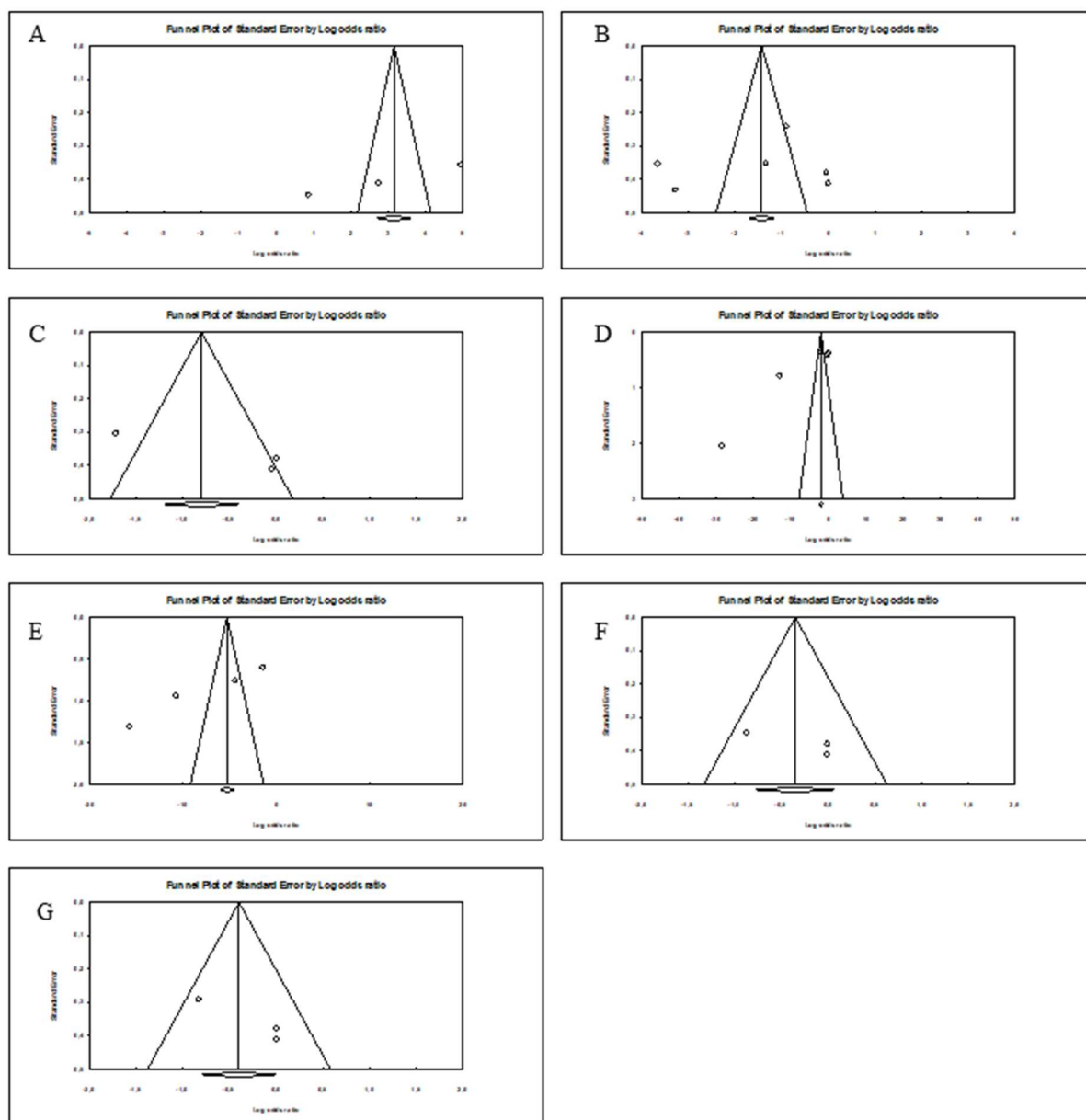
1

Biomarcadores salivares	Teste de Begg	Teste de regressão linear de Egger
IgA	0,2927	0,051106
IL-1β	1,00000	0,66927
IL-6	1,00000	0,17812
MMP-8	0,46243	0,02681
Óxido Nítrico	0,089443	0,01746
Osteoprotegerina	1,00000	0,31454
TNF-α	1,00000	0,14247

2 **Tabela 2:** Valor-P para Teste de Begg e Teste de Regressão Linear de Egger para Avaliação
3 do Modelo Alélico Dominante nesta Meta-Análise Atual.

4

5



1 **Figura 4:** Gráfico de funil para o viés de publicação nesta meta-análise. A, IgA; B, IL-1 β ; C,
 2 IL-6; D, MMP-8; E, óxido nítrico; F, osteoprotegerina; G, TNF- α .

3

4 **Discussão**

5 Os biomarcadores salivares têm sido uma ferramenta relevante na prática clínica, pois
 6 auxiliam no diagnóstico, monitoramento e avaliação médica de doenças. Este cenário não está
 7 distante na doença periodontal, uma vez que a literatura descreve diversos biomarcadores
 8 salivares, derivados ou não do hospedeiro, que estão presentes na periodontite e que podem
 9 servir como recurso diagnóstico para esta doença (18).

1 Embora algumas meta-análises tenham se concentrado em determinar a presença de
2 biomarcadores salivares nas diferentes classificações clínicas da doença (15), nosso estudo teve
3 como objetivo avaliar os biomarcadores presentes na saliva do hospedeiro na periodontite, sem
4 qualquer distinção clínica da doença, seguindo a nova classificação da periodontite.

5 A periodontite agressiva se destaca pela formação de bolsas periodontais profundas
6 causadas pela perda de inserção agressiva e intensa reabsorção óssea. É considerada uma
7 patologia de baixa prevalência e progressão rápida. Por outro lado, a periodontite crônica é uma
8 doença de progressão lenta que, somada a fatores ambientais, causa danos persistentes aos
9 tecidos moles que suportam os dentes e é a forma mais comum de doença periodontal (22).
10 Uma nova estrutura foi adotada para a classificação da doença. Nesse sentido, as periodontites
11 "crônicas" e "agressivas" foram reunidas em uma única classificação: periodontite (3). Assim,
12 avaliamos em termos gerais os biomarcadores salivares na periodontite, contribuindo com
13 novos dados para esta classificação.

14 Nossa metanálise demonstrou que a IL-6 é um biomarcador com presença significativa
15 na saliva de pacientes com periodontite. A IL-6 consiste em uma citocina pró-inflamatória que
16 atua na diferenciação de células, como os linfócitos B e na manifestação de diversas proteínas
17 que atuam no processo inflamatório (23). Sob condições fisiológicas, esta interleucina é
18 encontrada em níveis baixos no corpo. No entanto, em processos inflamatórios há um aumento
19 em sua concentração, fato observado em indivíduos com periodontite. Esse aumento de IL-6
20 está fortemente correlacionado com a presença de proteína C-reativa e pode estar intimamente
21 ligado a parâmetros orais de pacientes com periodontite, como aumento da profundidade da
22 bolsa de sondagem e perda de dentes (24).

23 A presença de IL-1 β é bem descrita em pacientes com periodontite quando comparados
24 a indivíduos saudáveis ($P < 0,0001$), mas não apresenta diferença significativa quando
25 comparados pacientes com periodontite crônica e agressiva ($P = 1,00$). Assim como a IL-6, a IL-
26 1B é uma citocina pró-inflamatória que atua na expansão da resposta imune, especificamente
27 na diferenciação de linfócitos e na indução de moléculas de adesão. No processo inflamatório
28 da periodontite, essa citocina parece estar intimamente ligada ao processo de reabsorção óssea,
29 pois possui atividade ativadora de osteoclastos (25). TNF - α , uma citocina secretada por
30 macrófagos, tem atividade semelhante à IL-1B e está ligada ao processo de destruição tecidual
31 causada pela doença periodontal e sua presença na saliva está mais associada a pacientes com
32 periodontite do que a pacientes saudáveis ($P = 0,0004$). No entanto, não há diferença
33 estatisticamente significativa ao comparar periodontite crônica e periodontite agressiva (19).

1 Outro biomarcador presente em nossos resultados é o óxido nítrico. Essa molécula
2 desempenha importantes funções fisiológicas, como regulação da pressão arterial, ativação
3 plaquetária e ação imunorreguladora (13). Esse radical livre pode ser encontrado na saliva de
4 pacientes com periodontite ($P < 0,00001$) pela ação de bactérias anaeróbias facultativas
5 presentes na boca, que convertem nitrato salivar em nitrito, e este último induz a produção
6 gástrica de óxido nítrico (26). Os resultados de uma metanálise anterior mostraram que não há
7 diferença estatisticamente significativa nas concentrações de óxido nítrico de periodontite
8 crônica e periodontite agressiva (14), corroborando com a nova classificação para a doença.

9 A osteoprotegerina é uma proteína sintetizada por células que participam da formação
10 da porção orgânica da matriz óssea, os osteoblastos. Atua contra a reabsorção óssea através de
11 um processo competitivo que se liga por afinidade ao ligante RANK (RANKL), proteínas
12 transmembranas que ativam os osteoclastos quando se ligam ao RANK. Essa interação impede
13 a associação de RANKL a RANK, o que conseqüentemente bloqueia a produção de osteoclastos
14 (27). Nossa metanálise demonstrou que altos níveis de osteoprotegerina na saliva estão mais
15 ligados ao grupo experimental do que ao grupo controle saudável e que não há diferença
16 significativa considerando as duas classificações clínicas da doença. Aqui, avaliamos outros
17 biomarcadores presentes na saliva, mas que não apresentaram diferenças estatisticamente
18 significativas ao comparar o grupo periodontite ao grupo saudável.

19 A IgA é uma proteína que faz parte da classe de anticorpos e está presente na mucosa,
20 desempenhando um papel importante na proteção imunológica (28). Em relação à presença de
21 IgA na saliva, não foi observada diferença significativa na concentração na comparação entre
22 os grupos. O mesmo foi observado nas concentrações de MMP-8, uma enzima de degradação
23 da matriz de colágeno presente nos estágios iniciais da periodontite, originária de leucócitos
24 polimorfonucleares (29). Em nosso estudo, não encontramos diferença na concentração dessa
25 enzima no fluido salivar entre os grupos. Comparando os dados de periodontite crônica e
26 periodontite agressiva, também observamos que não houve diferença na concentração de MMP-
27 8 na saliva dos grupos ($P = 1,00$) (19).

28 Em nossa comparação, encontramos mais seis biomarcadores que também não
29 mostraram diferença estatisticamente significativa entre o grupo periodontite e o grupo
30 saudável: IL-4, IL-10, IL-13, MMP-9, calprotectina e ICTP. No entanto, esses dados precisam
31 ser analisados com cautela, devido às limitações no número de estudos que podem restringir o
32 cálculo estatístico, e isso não representa uma não significância clínica.

1 As IL's 4, 10 e 13 são citocinas anti-inflamatórias secretadas por linfócitos T CD4+ T
2 helper 2 (Th2) que atuam na resposta imune induzindo a proliferação e diferenciação de células
3 B por meio de sinais bioquímicos e produção de anticorpos (30). Estudos anteriores mostraram
4 que a IL-4 atua na melhora da doença periodontal por meio de seu potencial regulador contra
5 IL-1 e TNF- α e sua capacidade de induzir a morte de macrófagos ativados. Além disso, as
6 maiores concentrações desta interleucina estão relacionadas ao grupo periodontal saudável,
7 demonstrando uma depleção deste anti-inflamatório em pacientes com periodontite (31).

8 A IL-10 é identificada, juntamente com a IL-4, como um inibidor da atividade de
9 metaloproteinase e osteoprotegerina na periodontite, embora nosso estudo mostre que não há
10 diferença significativa na concentração dessa citocina na saliva entre os grupos periodontite e
11 controle saudável, a literatura indica que os maiores níveis de IL-10 estão associados ao grupo
12 saudável (32). A IL-13 inibe a atividade destrutiva dos fibroblastos na periodontite e ativa o
13 fator de crescimento transformador beta (TGF- β) (33), que tem a função de estimular o
14 crescimento celular, desempenhando um papel importante na remodelação do tecido
15 conjuntivo. Níveis elevados deste biomarcador estão relacionados ao grupo periodontal
16 saudável (19).

17 A MMP-9 é uma enzima que está presente em diversos processos biológicos, atuando
18 na quebra da matriz extracelular em processos como formação óssea e desenvolvimento
19 embrionário (34). Essa metaloproteinase já foi investigada por seu potencial biomarcador no
20 diagnóstico e prognóstico da periodontite (35). Altas concentrações de MMP-9 têm sido
21 correlacionadas com alto sangramento gengival e intensa motilidade dentária e, juntamente com
22 a MMP-2, é responsável por uma maior degradação dos constituintes da matriz extracelular na
23 periodontite (36).

24 A calprotectina, também conhecida como complexo proteico S100A8 e S100A9, é um
25 heterodímero que pode ser encontrado em leucócitos, como neutrófilos e monócitos, e possui
26 atividade antibacteriana (37). Este composto tem um papel pró-inflamatório e tem sido
27 amplamente utilizado como marcador de inflamação, pois durante esse processo, essa proteína
28 é expelida pelas células mieloides. Concentrações alteradas dessa proteína é presente em
29 pacientes com periodontite acompanhada de outros mediadores da inflamação, como
30 prostaglandina E2 e interleucina-1 β . Estudos anteriores relataram que a presença de
31 lipopolissacarídeos (LPS) da membrana de bactérias como *Porphyromonas gingivalis* e
32 *Fusobacterium nucleatum* são capazes de estimular a liberação de calprotectina pelos

1 neutrófilos. Além da calprotectina exibir atividade antimicrobiana, acredita-se que sua
2 expressão potencialize a ação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF - α e IL-6 (38).

3 ICTP é um importante marcador liberado após a degradação do colágeno e reabsorção
4 óssea osteoclástica como resultado da modificação das moléculas de colágeno após o processo
5 de tradução. Encontra-se elevada em várias doenças ósseas metabólicas (39). A literatura relata
6 a presença deste biomarcador na saliva de pacientes com periodontite, decorrente da reabsorção
7 óssea alveolar que a doença causa (40). Na comparação realizada por nossa metanálise,
8 mostramos que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo saudável e o
9 grupo com periodontite.

10 Este é o primeiro estudo meta-analítico a avaliar os níveis de biomarcadores salivares
11 sob a nova classificação para periodontite. Trazemos informações relevantes para esta edição.
12 No entanto, algumas limitações importantes devem ser observadas e discutidas. Primeiro, o alto
13 nível de heterogeneidade metodológica neste estudo pode representar um importante viés na
14 avaliação. Novos estudos devem se concentrar em seguir um padrão metodológico para evitar
15 esse viés. Em segundo lugar, a ausência de dados importantes sobre os estudos incluídos não
16 permitiu uma avaliação completa sobre o risco de viés nesta meta-análise. Os autores devem
17 incluir todos os dados relevantes em seus estudos futuros para evitar a falta de possíveis
18 informações sobre a meta-análise.

19 Em conclusão, nossos resultados demonstraram, por meio de métodos meta-analíticos
20 com 2.730 participantes de 9 estudos, que IL-6, óxido nítrico, IL-1B, TNF- α e osteoprotegerina
21 estão entre os biomarcadores mais presentes em pacientes com periodontite. Além disso, este
22 estudo esclareceu que não há diferença estatisticamente significativa ao comparar a
23 concentração de biomarcadores presentes na saliva na classificação clínica anterior da doença.
24 Assim, os dados aqui apresentados contribuem para subsidiar a nova classificação clínica da
25 doença periodontal.

1 Referências

1. Stødle IH, Verket A, Høvik H, Sen A, Koldsland OC. Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study. *J Clin Periodontol.* 2021;48(9):1189–99.
2. Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM, Wen YF. Global, regional, and national burden of severe periodontitis, 1990-2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *J Clin Periodontol.* 2021;48(9):1165–88.
3. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S173–82.
4. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012;55(1):21–31.
5. Ali J, Pramod K, Tahir MA, Ansari SH. Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(7):426–31.
6. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DTW. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):781–91.
7. Young JA, Schneyer CA. Composition of saliva in mammalia. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1981;59(1):1–53.
8. Srinivasan M, Blackburn C, Mohamed M, Sivagami AV, Blum J. Literature-based discovery of salivary biomarkers for type 2 diabetes mellitus. *Biomark Insights.* 2015;10:39–45.
9. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases. *PLoS One.* 2013;8(4):e61356.

10. Al-Rawi NH, Al-Marzooq F, Al-Nuaimi AS, Hachim MY, Hamoudi R. Salivary microRNA 155, 146a/b and 203: A pilot study for potentially non-invasive diagnostic biomarkers of periodontitis and diabetes mellitus. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237004.
11. Arya S, Kaji AH, Boermeester MA. PRISMA reporting guidelines for meta-analyses and systematic reviews. *JAMA Surg*. 2021;156(8):789–90.
12. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
13. Reher VGS, Zenóbio EG, Costa FO, Reher P, Soares RV. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. *J Oral Sci*. 2007;49(4):271–6.
14. Sundar NM, Krishnan V, Krishnaraj S, Hemalatha VT, Alam MN. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):1223–7.
15. Rangbulla V, Nirola A, Gupta M, Batra P, Gupta M. Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as salivary biomarkers in chronic periodontitis patients. *Chin J Dent Res*. 2017;20(1):43–51.
16. Gadekar NB, Hosmani JV, Bhat KG, Kotrashetti VS, Nayak RS, Babji DV, et al. Detection of antibodies against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in serum and saliva through ELISA in periodontally healthy individuals and individuals with chronic periodontitis. *Microb Pathog*. 2018;125:438–42.
17. Ebersole JL, Schuster JL, Stevens J, Dawson D 3rd, Kryscio RJ, Lin Y, et al. Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):271–9.

18. Miller CS, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(3):322–9.
19. Ramseier CA, Kinney JS, Herr AE, Braun T, Sugai JV, Shelburne CA, et al. Identification of pathogen and host-response markers correlated with periodontal disease. *J Periodontol.* 2009;80(3):436–46.
20. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *J Periodontal Res.* 2009;44(3):411–7.
21. Glimvall P, Wickström C, Jansson H. Elevated levels of salivary lactoferrin, a marker for chronic periodontitis? Salivary lactoferrin and chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2012;47(5):655–60.
22. Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med.* 2018;130(1):98–104.
23. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network. *Oncology.* 2020;98(3):131–7.
24. Isola G, Lo Giudice A, Polizzi A, Alibrandi A, Murabito P, Indelicato F. Identification of the different salivary Interleukin-6 profiles in patients with periodontitis: A cross-sectional study. *Arch Oral Biol.* 2021;122(104997):104997.
25. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, Kent RL, Ago JM. Synergistic interactions between interleukin 1, tumor necrosis factor, and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(5):1464–8.
26. Sato M, Nakajima T, Goto M, Umezawa Y. Cell-based indicator to visualize picomolar dynamics of nitric oxide release from living cells. *Anal Chem.* 2006;78(24):8175–82.

27. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1(Suppl 1):S1.
28. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270–82.
29. Sodek J, Overall CM. Matrix metalloproteinases in periodontal tissue remodelling. *Matrix Suppl.* 1992;1:352–62.
30. Paul WE. History of interleukin-4. *Cytokine.* 2015;75(1):3–7.
31. Pradeep AR, Roopa Y, Swati PP. Interleukin-4, a T-helper 2 cell cytokine, is associated with the remission of periodontal disease. *J Periodontal Res.* 2008;43(6):712–6.
32. Passoja A, Puijola I, Knuuttila M, Niemelä O, Karttunen R, Raunio T, et al. Serum levels of interleukin-10 and tumour necrosis factor- α in chronic periodontitis: Systemic inflammatory responses in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(10):881–7.
33. Minty A, Chalon P, Derocq JM, Dumont X, Guillemot JC, Kaghad M, et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature* [Internet]. 1993;362(6417):248–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/362248a0>
34. Hönig J, Rordorf-Adam C, Siegmund C, Wiedemann W, Erard F. Increased interleukin-1 beta (IL-1 beta) concentration in gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 1989;24(6):362–7.
35. Chaturvedi M, Kaczmarek L. Mmp-9 inhibition: a therapeutic strategy in ischemic stroke. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):563–73.

36. Kim H-D, Kim S, Jeon S, Kim S-J, Cho H-J, Choi Y-N. Diagnostic and Prognostic ability of salivary MMP-9 and S100A8 for periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2020;47(10):1191–200.
37. Stríz I, Trebichavský I. Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004;53(3):245–53.
38. Nishikawa Y, Kajiura Y, Lew JH, Kido J-I, Nagata T, Naruishi K. Calprotectin induces IL-6 and MCP-1 production via toll-like receptor 4 signaling in human gingival fibroblasts: Calprotectin/tlr4 induced-cytokine production. *J Cell Physiol.* 2017;232(7):1862–71.
39. Palys MD, Haffajee AD, Socransky SS, Giannobile WV. Relationship between C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and putative periodontal pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25(11):865–71.
40. Gursoy UK, Könönen E, Pradhan-Palikhe P, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, et al. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis: MMP-8 in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010;37(6):487–93.

ANEXO I

REGRAS DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS - Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal - eISSN: 1698-6946

Indexed and abstracted in: Science Citation Index Expanded, Journal Citation Reports, Index Medicus, MED-

LINE, PubMed, Scopus, Embase and Emcare, Índice Médico Español, IBECS, Dialnet, Latindex

This is an open access journal without any cost for the authors. Free full-text at PMC (US National Library of

Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM, USA)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>

JOURNAL SECTIONS

1. Oral Cancer and Potentially malignant disorder 2. Oral Medicine and Pathology

Clinicopathological as well as medical or surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, as well as orofacial neurological disorders, and systemic conditions with an impact on the oral cavity.

3. Medically compromised patients in Dentistry

Articles discussing medical problems in Odontology will also be included, with a special focus on the clinico-odontological management of medically compromised patients, and considerations regarding high-risk or disabled patients.

4. Oral Surgery

Surgical management aspects of diseases affecting oral mucosa, salivary glands, maxillary bones, teeth, implants, oral surgical procedures. Surgical management of diseases affecting head and neck areas. ts.

5. Implantology 6. Periodontology

Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal no longer ADMITS:

1. CASE REPORTS.

2. ARTICLES focus on Prosthesis, Community and Preventive Dentistry, Clinical and Experimental Dentistry, Restorative Dentistry, Odontopediatrics, Orthodontics, TMJD Temporomandibular bone disorders and Endodontics, Cleft lip and Palate & Craniofacial Malformations.

In the above cases, we recommend to submit the paper to:

Journal of Clinical and Experimental Dentistry (ISSN 1989-5488) Indexed in SCOPUS and accepted in PubMed Central® (PMC) since 2012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> This is an Open Access (free access online) <http://www.medicinaoral.com/odo/indice.htm>

ARTICLE SUBMISSION

Articles may only be submitted through our web site and in ENGLISH. Log on our web site and we will send you an USER NAME and PASSWORD to submit the article.

<http://www.medoral.es>

For submitting NEW OR MODIFIED MANUSCRIPTS the description of the process is:

1. Log in to <http://www.medoral.es>

2. Click on "Submit a manuscript" for submitting a NEW articles. Click on "Submissions needing revision" for submitting a MODIFIED article.

3. Delete ALL previously uploaded documents, including all the figures in the case of submitting a MODIFIED article.

4. Upload a word document entitled: "**Letter to the Editor**".

If this is a modification of a previously submitted article, this letter should include the answers to ALL the reviewer's comments.

5. Include a separate word document entitled: "**Manuscript**".

The manuscript must include the following items:

- Title of the article
- Authors (First and last name)
- Contact address for the corresponding author
- Running title
- Key words
- Abstract
- Text of the article
- References
- Insert ALL TABLES in the main manuscript. Each table in one page
- Figure legends

Please note that tables must have portrait orientation; we do not accept tables with landscape orientation.

DO NOT INCLUDE THE FIGURES IN THE MAIN MANUSCRIPT

If you are resubmitting a modified document in response to the reviewers' comments, all changes MUST be highlighted in RED.

6. Upload figures, one at a time. Do not include figures in the manuscript document. Figures must be at least **900 X 600 pixels** in size and in **JPEG (.jpg)** format; file size must be less than **5 MB**. Please transform your figures to JPEG format **without compression in RGB format, not CMYK**. All figures that do not correspond to these requirements will be rejected.

All accepted articles of this ONLINE VERSION will be published in ENGLISH and included in the SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED (since 2008), JOURNAL CITATION REPORTS (since 2008), INDEX MEDICUS, MEDLINE, PUBMED, SCOPUS, EMCARE, EMBASE, INDICE MEDICO ESPAÑOL.

Articles will normally be included in one of the different journal sections. Authors should indicate the section in which they wish their article to be included, although the Editor may change this upon advice from reviewers. Articles received will always undergo revision by a committee of experts (*peer review process*). Only original articles will be accepted, authors being responsible for the meeting of this regulation. Authors are also **RESPONSIBLE** for all opinions, results and conclusions contained in articles, which will not necessarily be shared by the journal's Editor and reviewers. All accepted articles become the property of Medicina Oral S.L., and their date of reception and acceptance will be reflected; thus, their subsequent publication in other media is not allowed without written permission by the Editor. Authors will transfer IN WRITING the copyright of their contributions to Medicina Oral S.L.

TYPES OF ARTICLES

1. Research articles: Analytical investigations such as cross-sectional surveys, case-control studies, cohort studies and controlled clinical trials will be recommended for publication. For clinical trials, authors must specify legal permissions obtained. Articles should not exceed 12 pages (including references) in DIN A-4 format, 30 lines per page. Not more than four figures and four tables should be included; up to 30 references.

2. Review articles: Articles of special interest and those entailing an update on any of the topics identified as subjects for this journal will be accepted. They should not exceed 14 pages (references included) in DIN A-4 format, with 30 lines per page. We recommend systematic reviews and meta-analysis. They should contain a maximum of four figures and four tables per article; up to 40 references.

ARTICLE STRUCTURE

Articles should include the following:

1. First page: *This should include the title of the article, as well as a running title, the authors' full name and academic post, and an address for correspondence, including telephone and fax numbers, and e-mail address.*

2. Following pages: *These in turn will include the following headings, according to the type of contribution (research articles, review articles):*

Research articles

— Abstract, containing 150-300 words ALWAYS structured as: Background, Material and Methods, Results, Conclusions.- Key words.- Introduction.- Material and Methods: specifying statistical procedures used.- Results.- Discussion.- References.

Review articles

— Abstract: containing 150-300 words ALWAYS structured as: Background, Material and Methods, Results, Conclusions.- Key words. -Introduction. - Material and methods: specifying how the search was made (date base selected, search strategy, screening and selection of the papers and statistical analysis).

- Results and Discussion. - References.

REFERENCES

1. We do NOT accept book references.

2. We only admit references of articles INDEXED in PubMed-Medline.

3. The references should be numbered consecutively in order of appearance, being quoted in parentheses in the text. Unpublished observations and personal communications should not be included as references. The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals format is required **Indexed in:** throughout.

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Example: Authors numbering six or less should all be quoted; when more authors are present, first six names will be quoted, followed by et al.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIVinfected patients. N Engl J Med. 2002;347:284-7.

Free full-text at PMC (US National Library of Medicine, National Institute of Health, NIH/NLM,

USA) since 1012 **Ethical requirements regarding human and animal experimentation**
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1898/>

[Ethical consideration regarding human and animal experimentation](#)

Authorship and contributorship
Privacy and confidentiality

Protection of human subjects and animals in research

[Medical Ethics Manual](#)
[Ethics in Research](#)

Conflict of interest requirements

A conflicts of interest exists if authors or their institutions have financial or personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their actions. Financial relationships are easily identifiable, but conflicts can also occur because of personal relationships, academic competition, or intellectual passion.

AT THE END OF THE MANUSCRIPT all submissions to *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* must include:

1. Conflict of interest

Disclosure of all relationships that could be viewed as presenting a potential *conflict of interest*.

- At the end of the text, under a subheading “Conflicts of interest”, all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of financial conflicts include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patents or patent applications, and travel grants, all within 3 years of beginning the work submitted. If there are no conflicts of interest, authors should state that.
 - All authors are required to provide a signed statement of their conflicts of interest as part of the author statement form.
- 2. Ethics.** Under a subheading of Ethics: The ethics committee approval with the reference number.
- 3. Source of Funding.** Under a subheading of Source of Funding. In case of non funding disclose it.
- 4. Authors' contributions.** Under a subheading of Authors' contributions.

Information

E-mail: medicina@medicinaoral.com

- *Science Citation Index Expanded*
- *Journal Citation Reports*
- *Index Medicus, MEDLINE, PubMed*
- *Emcare, Embase, SCOPUS*
- *Indice Médico Español*