REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

POSSÍVEIS BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS AO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA PERIODONTAL

POSSIBLE IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS RELATED TO THE DIAGNOSIS OF PERIODONTAL DISEASE

POSIBLES BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL

José Augusto Rodrigues[1], Felícia Priscila Pozzetti de Carvalho[2], Amanda Kellu de Lima Salomé[2], Gustavo Hayashida[2], Luciene Cristina de Figueiredo[2]

e717096
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i1.7096

PUBLICADO: 01/2026

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que acomete os tecidos de suporte, incluindo o ligamento periodontal e o osso alveolar e afeta cerca de 11% da população mundial. Atualmente os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa e exame radiográfico para análise de perda óssea tem sido utilizados como diagnóstico. Embora sejam simples e não invasivos, estes métodos clínicos não conseguem identificar pacientes altamente suscetíveis à progressão da doença periodontal. Identificar biomarcadores da doença é uma opção rápida e eficaz de rastreamento populacional para o planejamento de ações políticas públicas e medidas profiláticas. Foram analisados estudos de revisão sistemática, meta-análise, ensaios clínicos controlados aleatorizados (RCTs) e estudos publicados em revistas científicas, com a finalidade de avaliar a existência de novos biomarcadores para diagnóstico da doença periodontal. A estratégia de pesquisa consistiu em uma busca às bases de dados primárias Medline (PubMED), SciELO e Lilacs, sendo selecionados artigos publicados entre 2000 e 2024. Os biomarcadores discutidos *(IL-1β, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-23A, IL-27, IL-31, IL-33, IL-35, IL-36y, IL-36A, IL-36, IL-37, IL-38, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, MIP-1α, OSM, Th17, PGE2, MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMPs, TIMP-1, TIMP-2, pSTAT3, ICTP, catepsina K, e caspase-1)* apresentam um potencial clínico expressivo, mas ainda enfrentam limitações metodológicas que dificultam sua aplicação prática. Abordagens futuras que unifiquem técnicas de coleta e análise, estudos translacionais robustos, podem trazer avanços na aplicação clínica desses biomarcadores para diagnóstico e monitoramento de doenças inflamatórias orais como a periodontite.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores. Periodontite. Diagnóstico. Fluido crevicular. Saliva.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease that affects the supporting tissues, including the periodontal ligament and the alveolar bone, and impacts about 11% of the global population. Currently, clinical parameters such as probing depth, bleeding on probing, clinical attachment level, plaque index, and radiographic examination for bone loss analysis are used for diagnosis. Although these methods are simple and non-invasive, they are unable to identify patients who are more susceptible to the progression of periodontal disease. Identifying disease biomarkers is a

[1] Graduação em Odontologia, Mestrado e Doutorado em Clínica Odontológica - área de concentração em Dentística pela FOP UNICAMP, Proficiência em Laser pela Academy of Laser Dentistry ALD-USA. Professor Pesquisador do PPG e Graduação em Odontologia da Universidade Guarulhos - UNG. Professor do curso de Odontologia da Universidade São Judas Tadeu - USJT. Faculty Associate do Departamento Dentistry/Restorative Dental Sciences, do health Science Center da University of Florida.
[2] UNG-Universidade Guarulhos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

quick and effective option for population screening, aiding in the planning of public policy actions and preventive measures. Systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs), and studies published in scientific journals were analyzed to evaluate the existence of new biomarkers for the diagnosis of periodontal disease. The research strategy involved a search of primary databases, including Medline (PubMED), SciELO, and Lilacs, with articles published between 2000 and 2024 being selected. The biomarkers discussed (IL-1β, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-23A, IL-27, IL-31, IL-33, IL-35, IL-36γ, IL-36A, IL-36, IL-37, IL-38, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, MIP-1α, OSM, Th17, PGE2, MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMPs, TIMP-1, TIMP-2, pSTAT3, ICTP, cathepsin K, and caspase-1) have significant clinical potential, but still face methodological limitations that hinder their practical application. Future approaches that unify collection and analysis techniques, as well as robust translational studies, could advance the clinical application of these biomarkers for the diagnosis and monitoring of oral inflammatory diseases as periodontitis.

***KEYWORDS**: Biomarkers. Periodontitis. Diagnosis. Crevicular fluid. Saliva.*

RESUMEN
La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos de soporte, incluyendo el ligamento periodontal y el hueso alveolar, y afecta a aproximadamente el 11% de la población mundial. En la actualidad, los parámetros clínicos como la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje, el nivel de inserción clínica, el índice de placa y el examen radiográfico para el análisis de la pérdida ósea se utilizan para el diagnóstico. Aunque estos métodos clínicos son sencillos y no invasivos, no pueden identificar a los pacientes altamente susceptibles a la progresión de la enfermedad periodontal. La identificación de biomarcadores de la enfermedad es una opción de cribado poblacional rápida y eficaz para planificar acciones de política pública y medidas profilácticas. Se analizaron estudios de revisión sistemática, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) y estudios publicados en revistas científicas con el fin de evaluar la existencia de nuevos biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad periodontal. La estrategia de búsqueda consistió en una revisión de las bases de datos primarias Medline (PubMED), SciELO y Lilacs, seleccionándose artículos publicados entre 2000 y 2024. Los biomarcadores discutidos (IL-1β, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23, IL-23A, IL-27, IL-31, IL-33, IL-35, IL-36γ, IL-36A, IL-36, IL-37, IL-38, TNF-α, IFN-γ, TGF-β, MIP-1α, OSM, Th17, PGE2, MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, MMPs, TIMP-1, TIMP-2, pSTAT3, ICTP, catepsina K y caspasa-1) muestran un potencial clínico significativo, pero aún enfrentan limitaciones metodológicas que dificultan su aplicación práctica. Los enfoques futuros que unifiquen técnicas de recolección y análisis, así como estudios traslacionales robustos, podrían avanzar en la aplicación clínica de estos biomarcadores para el diagnóstico y el monitoreo de enfermedades inflamatorias orales como la periodontitis.

***PALABRAS CLAVE:** Biomarcadores. Periodontitis. Diagnóstico. Líquido crevicular. Saliva.*

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que acomete os tecidos de suporte dentário, incluindo o ligamento periodontal e o osso alveolar. Segundo a Organização Mundial de Saúde, as doenças bucais acometeram quase 3,5 milhões de pessoas, sendo a doença periodontal a mais prevalente. Em 2021, a doença alcançou aproximadamente 951,3 milhões de casos[1,2]. Logo, o diagnóstico na fase inicial da doença, seria de significativa relevância para o tratamento e prevenção. Atualmente os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sangramento à sondagem, nível clínico de inserção, índice de placa e exame radiográfico para análise de perda óssea tem sido utilizados como indicadores de doença para auxiliar no diagnóstico[3]. Embora sejam métodos simples, baratos e não invasivos, estes exames não conseguem identificar pacientes suscetíveis a progressão da doença periodontal[4]. As pesquisas para um método de diagnóstico dos riscos de atividade da doença estão direcionadas a biomarcadores encontrados no fluido crevicular e saliva[5,6]. Identificar os biomarcadores é uma maneira rápida e eficaz de rastreamento populacional, para o planejamento de ações em políticas públicas e medidas profiláticas.

Diversos componentes do fluido crevicular gengival têm sido analisados e sugeridos como biomarcadores para estágios mais avançados da periodontite; no entanto, a maioria apresenta limitações, uma vez que se restringem a inflamação e não refletem a perde se suporte periodontal[7]. Proteínas de baixo peso molecular como as citocinas produzidas por linfócitos T e macrófagos, estão presentes no processo inflamatório e na resposta imune. As quimiocinas por sua vez, responsáveis pela ativação de leucócitos atuam como reguladoras do processo inflamatório na periodontite[8]. Desta forma, o estudo de biomarcadores biológicos pode contribuir para o diagnóstico do estado periodontal, distinguindo saúde ou doença. Os níveis de reguladores inflamatórios em fluidos biológicos, constituem bons indicadores da atividade inflamatória[9,10]. Os avanços da biologia molecular, e com o entendimento do sistema imunológico, novos potenciais biomarcadores podem ser validados para o diagnóstico da susceptibilidade e da progressão da doença periodontal.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar os possíveis biomarcadores associados a doença periodontal.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta revisão de escopo foram analisados estudos de revisão sistemática, meta-análise, ensaios clínicos controlados aleatorizados (RCT) e estudos publicados em revistas científicas, com a finalidade de avaliar a existência de novos biomarcadores para diagnóstico da periodontite. Os participantes dos estudos selecionados foram indivíduos de todas as idades, gêneros e etnias.

A estratégia de pesquisa consistiu em uma busca bibliográfica às bases de dados primárias Medline (PubMED) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/), SciELO (https://scielo.org/) e Lilacs (https://lilacs.bvsalud.org/en/), sendo selecionados artigos publicados entre 2000 e 2024, na língua inglesa, portuguesa e espanhola. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: *“biomarker”, “periodontitis”, “diagnosis”, “crevicular gingival fluid” e “saliva”.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Nas três bases de dados foram utilizadas a seguinte equação de pesquisa: *"biomarker AND periodontitis AND diagnosis AND crevicular gingival fluid AND saliva AND clinical trial OR meta analysis OR systematic review" AND* 2000-2024.

Inicialmente, a busca resultou na identificação de 1287 artigos a partir das palavras-chave selecionadas. Após a remoção de duplicatas e a triagem de títulos e resumos, os estudos remanescentes foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão, esta etapa foi realizada de forma independente e às cegas por três pesquisadores. Ao final do processo 25 artigos foram selecionados para análise, abordando biomarcadores para o diagnóstico da doença periodontal, conforme ilustrado na Figura 1.

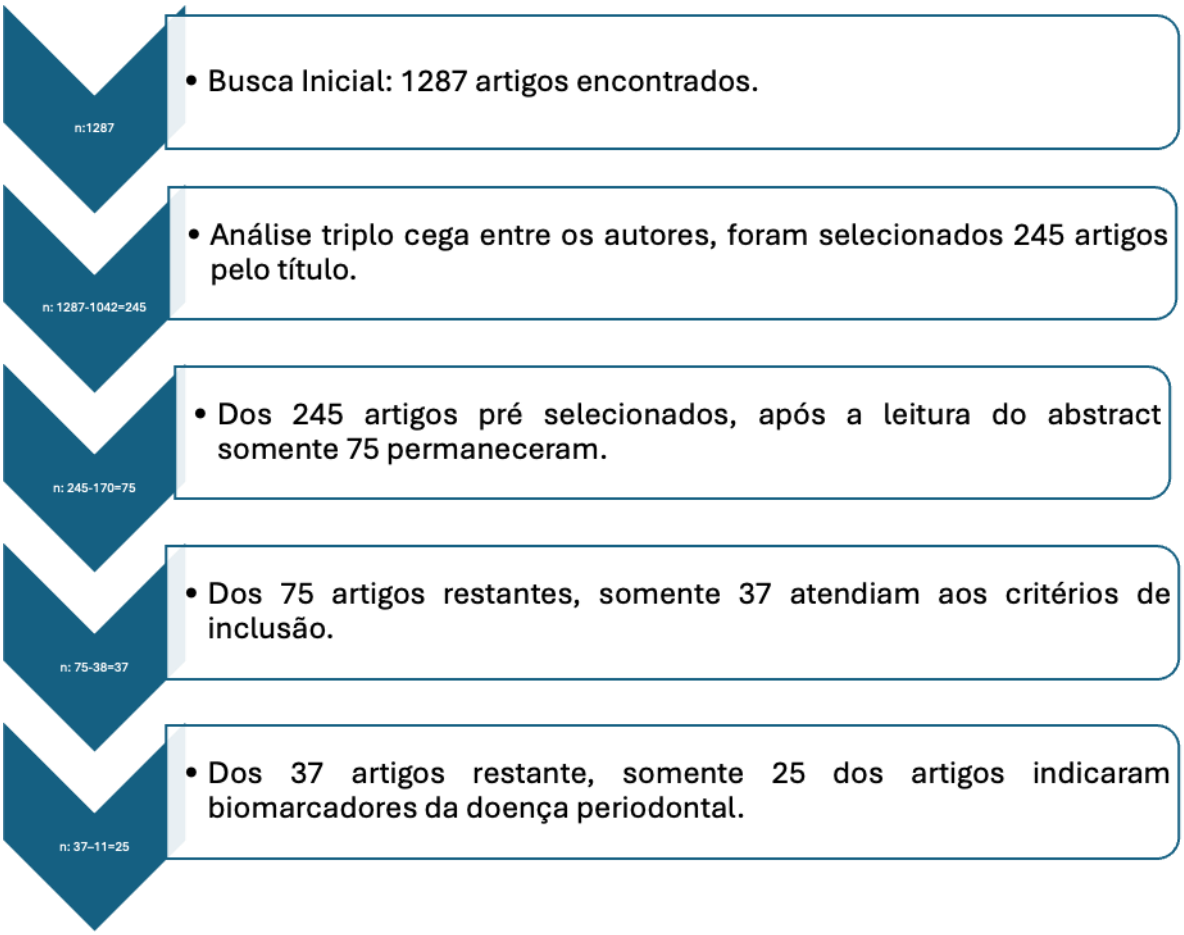


Figura 1: Diagrama de seleção de artigos

Fonte: Elaborado pelo autor

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

3. RESULTADOS

Após a realização da leitura na integra dos artigos, foram selecionados 25 artigos para este estudo, os quais indicaram os biomarcadores já identificados para a doença periodontal, descritos na tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos dados dos artigos selecionados para revisão de escopo

Autor	Tamanho da amostra	Biomarcador	Método de identificação
de Morais *et al.*, 2017	630 pacientes	(MMP)-8, IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)-α, PGE2	Fluido crevicular gengival e no líquido salivar
Al-Majid *et al.,* 2018	n/a	aMMP-8 e a combinação (TIMP-1, IL-6 e IL-1β)	Fluido crevicular gengival e no líquido salivar
Kowalski *et al.,* 2022	n/a	(MMP)-8, IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)-α, PGE2	Fluido crevicular gengival
Vernerová *et al.*, 2022	n/a	Neopterina, cinurenina e triptofano	Fluido crevicular gengival
Çetin Özdemir *et al.,* 2022	74 pacientes	Δ-NI – índice de neutrófilo delta	Sangue
Talungchit *et al.*, 2022	28 pacientes	IL-1β, IL-6, IL-17A	Amostras de saliva
Zhu *et al.,* 2023	Animais (camundongos)	TNF-α,IL-2, IL-6	Coleta de soro dos camundongos (V-PLEX Plus Proinflammatory Panel 1 Mouse Kit)
Wang *et al.*, 2023	Animais (camundongos)	IL-1β, TNF-a	PCR

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

Zhang *et al.,* 2021	80 pacientes	IL-1β, ICTP, MMP-8	Coleta de saliva
Saremi *et al.,* 2021	139 pacientes	IL-10, IL-1β, TNF-α	RFLP-PCR
Tsukasaki, Masayuki., 2021	60 pacientes	IL-6,IL-12,IL-23 IL-17A, IL-37	Fluído crevicular gengival
Korkmaz *et al.,* 2024	90 pacientes	IL-36y,IL-36a,IL-36, IL-38, MMP-9, Elastase, IL-17A, IL-1β, IL-23	Amostra de saliva, fluido crevicular soro
Malek *et al.,* 2020	45 pacientes	IL-1β, TNF-α	Amostra de saliva
Figueiredo *et al.*, 2020	80 pacientes	IL-1β, IL-6, TNF-α, MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2	PCR
Haririan *et al.,* 2021	503 artigos incluídos	MMP-8, IL-1ß, IL-6, MIP-1α, IL-4, IL-10	Coleta de saliva
Arias-Herrera *et al.,* 2019	30 pacientes	IL-1β, IL-6	Fluido crevicular gengival
Ghassib *et al.,* 2019	19 artigos incluídos	IL-1β, IL-6, TNF-α, MMP-8	Fluido crevicular gengival
Tan *et al*., 2023	Animais (80 camundongos)	*IL-6, TNF-α*	Coleta de soro dos camundongos
Melguizo-Rodríguez *et al.,* 2020	*In vitro*	*IL-1β, IL-6,IL-12, IL-17,IL-4, IL-10, TNF-α*	Coleta de saliva

ISSN: 2675-6218 - RECIMA21
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Plemmenos *et al.*, 2021	94 estudos incluídos	*IL-1, IL-6,IL-35, IL-17,IL-23, MMPs*	Fluido crevicular gengival e amostra de saliva
Trimarchi et al., 2022	197 artigos referenciados	*IL-1β, IL-33,IL-37, caspase-1*	Amostra de saliva
Jiménez *et al.*, 2023	62 pacientes	*IL-31, IL-13, IL-4, IL-6, IL-17A, IL-22, IL-23*	Fluido crevicular gengival
Bunte *et al.*, 2019	215 artigos referenciados	*IL-17, IL-22, IL-23*	Coleta de saliva e soro
Wang *et al.*, 2023	126 artigos referenciados	*IL-1β, IL-1α, IL-33, IL-37, IL-38, IL-36, catepsina K*	Coleta de sangue, saliva e fluido crevicular
Kinney JS *et al.*, 2014	100 pacientes	*MMP-8, MMP-9, OPG, CRP e IL-1β*	Fluido crevicular gengival

Fonte: Elabora pelo autor

4. DISCUSSÃO

Os biomarcadores são indicadores biológicos passíveis de mensurar alterações em células, processos bioquímicos ou moleculares de um organismo. Desta forma, um indicador, que mensure ou indique uma condição específica de estado normal de saúde ou patogênico, pode ser considerado um biomarcador[11]. Os biomarcadores também podem ser utilizados para indicar a suscetibilidade de patologias.

Para ser considerado ideal, ele precisa ser seguro, fácil de medir e coletado de forma não invasiva, permitindo diagnósticos rápidos e precisos para uma determinada doença. No caso da periodontite, a disbiose da microbiota periodontal expressa padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), que ativam a *Toll-like* (*TLRs*) e citocinas pró-inflamatórias, que podem ser potenciais biomarcadores[12].

A periodontite é uma doença de etiologia bacteriana, multifatorial e se não for tratada leva a perda dentária e de função da cavidade oral[13;14] segundo estudos recentes, a doença periodontal também está associada a várias condições sistêmicas, como a diabetes mellitus, que atua de forma bidirecional. Portanto, a identificação de biomarcadores, além detectar a doença

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

periodontal em estágios iniciais, pode contribuir também para o tratamento de doenças sistêmicas[15,16].

Atualmente, o diagnóstico convencional baseia-se na avaliação dos parâmetros clínicos e radiográfico, o que não são capazes de detectar condições subclínica e a suscetibilidade do hospedeiro para progressão da doença periodontal. E, por ser uma doença infecciosa multifatorial, é preciso analisar mais de um biomarcador visando resultados com nível de sensibilidade e especificidade satisfatório[17].

A escolha pela análise do fluido crevicular, para diagnóstico se justifica pelas informações coletadas no exsudato inflamatório, durante a doença periodontal, e pela facilidade da coleta deste material. De igual forma, a saliva, rica em proteínas e peptídeos, que contribui para a manutenção da cavidade oral e defesa do hospedeiro, pode influenciar de maneira significativa no estabelecimento e na progressão da doença periodontal[4].

Em resposta aos produtos bacterianos como lipopolissacarideo (LPS), decorrente do biofilme localizado no sulco gengival, o sistema imunológico é estimulado dando início a cascata inflamatória levando a liberação de citocinas e mediadores pró-inflamatórios.

Além das citocinas associadas à inflamação e à destruição óssea nos tecidos periodontais, biomarcadores imunológicos, como as imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, têm sido identificados em pacientes com doença periodontal[18].

Os mediadores pró-inflamatórios como a *Interleucina-1β (IL-1β*), a *Interleucina-6 (IL-6)*, Fator de Necrose Tumoral α *(TNF-α) e MMP-8*, no fluido crevicular tem sido amplamente estudados, devido ao seu papel na resposta inflamatória, servindo como indicadores confiáveis para a detecção e monitoramento da inflamação, assim como na avaliação da resposta de tratamentos[19] ressaltando seu potencial como biomarcadores da degradação tecidual em processos inflamatórios gengivais[20].

A elevação da concentração desses mediadores tem sido observada em condições como periodontite e peri-implantites, sugerindo sua utilidade como alvos terapêuticos para controle da inflamação peri-implantar[21,22].

Além disto, biomarcadores como *IL-10, IL-4 e IL-37*, identificados em amostras de saliva e fluido crevicular, podem oferecer uma visão mais abrangente sobre a resposta imune e o equilíbrio inflamatório nos tecidos orais[23,24].

A interleucina-17 *(IL-17)*, em conjunto com suas interações com as interleucinas-22 e -23 *(IL-22 e IL-23)* e com o fator de transcrição STAT3, desempenha papel relevante na regulação da atividade osteoclástica e nos processos de destruição óssea associados à periodontite[25]. O *STAT3* está envolvido na regulação da diferenciação de células *Th17* e na expressão de *IL-17A*, sendo que o *STAT3* está aumentado nas células epiteliais durante a periodontite e sua inibição tem se mostrado uma estratégia terapêutica promissora, uma vez que, resulta em redução

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

significativa da perda óssea[25] (Bunte *et al*., 2019). Essas descobertas reforçam a hipótese de que a modulação da resposta imune adaptativa do hospedeiro pode representar uma abordagem eficaz para conter a progressão da periodontite[26].

A Interleucina-4 *(IL-4)* atua como fator anti-inflamatório ao inibir genes relacionados à osteoclastogênese *(Nfatc1, Ctsk e Acp5)*, influenciando na redução da reabsorção óssea e inflamação, contribuindo para supressão de processos inflamatórios[28].

Zhang[29] *et al*., propuseram que biomarcadores salivares como *IL-1β, MMP-8* e bactérias especificas como *Porphyromonas gingivalis* poderiam ser usados para diagnóstico não invasivo. O teste de *IL-1β* se mostrou eficaz na diferenciação entre pacientes com gengivite e periodontite. Esses resultados reforçam o argumento de que biomarcadores salivares podem melhorar a detecção precoce da periodontite, possibilitando uma rápida intervenção clínica impedindo a progressão da doença.

A complexa interação entre células do sistema imunológico e osteoclastos no processo de destruição óssea periodontal apontam a sinalização mediada pelo *fator nuclear-kappa (RANKL), osteoprotegerina (OPG)* e *IL-17* como elementos centrais nesse mecanismo. Essas interações entre células imunes e células ósseas reforçam a relevância de abordagens terapêuticas direcionadas ao bloqueio dessas vias, com potencial para prevenir a perda óssea associada à doença periodontal[30].

Os métodos de coleta para avaliação de biomarcadores são variavéis, desde fluidos gengivais e saliva, preferidos por sua facilidade e menor invasividade, até soro, sangue e biópsias gengivais, os quais são utilizados em avaliações mais detalhadas da atividade molecular.

Em estudos com humanos, a coleta de fluidos gengivais e saliva tem se mostrado eficaz no monitoramento longitudinal[23]. Em contrapartida, em estudos com modelos animais, como o de Zhu[31] *et al*. (2023), a coleta de soro permitiu aferições precisas de TNF-α e IL-6, indicando uma abordagem eficaz na identificação das alterações inflamatórias sistêmicas. Esses achados demonstram que, as diferentes técnicas de coleta que podem impactar na interpretação e comparabilidade dos dados entre modelos humanos e animais.

Embora os biomarcadores e métodos de coleta sejam amplamente estudados, a variabilidade nas metodologias de análise foi uma limitação considerável para a comparação entre estudos. Técnicas como ELISA, PCR e RFLP-PCR, empregadas em diferentes contextos e amostras, possuem níveis variados de sensibilidade e especificidade, o que pode gerar inconsistências nos resultados. Essa variabilidade dificulta a integração dos achados em uma síntese coesa e limita a aplicação clínica imediata dos biomarcadores em diagnostico de rotina.

Outro desafio é a relevância translacional de estudos em modelos animais, que, embora contribuam para a compreensão dos mecanismos inflamatórios, não podem ser diretamente aplicados a seres humanos devido às diferenças fisiológicas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Isso é evidente em estudos com camundongos[32], nos quais a resposta imunológica pode não refletir diretamente a dinâmica inflamatória observada em tecidos humanos.

Para ampliar a aplicabilidade clínica dos biomarcadores, é fundamental que futuros estudos se concentrem na padronização dos métodos de coleta e análise. Isso inclui a criação de protocolos para coleta de saliva e fluido crevicular gengival, adoção de técnicas de análise que ofereçam alta precisão e reprodutibilidade.

Recomenda-se o desenvolvimento de estudos multicêntricos que envolvam populações diversas, a fim de fortalecer a validade externa dos resultados. A inclusão de biomarcadores anti-inflamatórios e imuno reguladores, como IL-4 e IL-10, representa uma abordagem promissora para proporcionar uma avaliação mais precisa da progressão da doença.

5. CONSIDERAÇÕES

Os biomarcadores encontrados nos estudos como, *IL-6, IL-1β, TNF-α, MMP-8, IL-17A, IL-10, IL-23 E IL-4*, apresentam um potencial clínico expressivo, mas ainda enfrentam limitações metodológicas que dificultam sua aplicação prática. Abordagens futuras que padronizem técnicas de coleta e análise, aliadas a estudos clínicos randomizados, podem trazer avanços significativos na aplicação clínica desses biomarcadores para diagnóstico e monitoramento de doenças inflamatórias orais.

REFERÊNCIAS

1. Wu L, Zhang SQ, Zhao L, Ren ZH, Hu CY. Global, regional, and national burden of periodontitis from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease study 2019. J Periodontol. 2022 Oct;93(10):1445-1454. doi: 10.1002/JPER.21-0469. Epub 2022 May 2. PMID: 35305266.

2. Fu H, Li X, Zhang R, Zhu J, Wang X. Global burden of periodontal diseases among the working-age population from 1990-2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021. BMC Public Health. 2025 Apr 8;25(1):1316. doi: 10.1186/s12889-025-22566-x. PMID: 40200262; PMCID: PMC11978096.

3. Steffens JP, Marcantonio RAC. Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: guia prático e pontos-chave. Rev Odontol UNESP. 2018;47(4):189-197.

4. 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. Periodontol 2000. 2009;50:52-64. doi: 10.1111/j.1600-0757.2008.00288.x. PMID: 19388953; PMCID: PMC5695225.

5. Armitage GC. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis. Periodontol 2000. 2004;34:109-19. doi: 10.1046/j.0906-6713.2002.003427.x. PMID: 14717858.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

6. de Lima CL, Acevedo AC, Grisi DC, Taba M Jr, Guerra E, De Luca Canto G. Host-derived salivary biomarkers in diagnosing periodontal disease: systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2016 Jun;43(6):492-502. doi: 10.1111/jcpe.12538. Epub 2016 Apr 23. PMID: 26926312.

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

8. Alarcón-Sánchez MA, Guerrero-Velázquez C, Becerra-Ruiz JS, et al. IL-23/IL-17 axis levels in gingival crevicular fluid of subjects with periodontal disease: a systematic review. BMC Oral Health. 2024;24:302. doi:10.1186/s12903-024-04077-0.

9. Abdolalian F, Bayani M, Afzali S, et al. Periostin level in gingival crevicular fluid in periodontal disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2023;23:284. doi:10.1186/s12903-023-03031-w.

10. Blanco-Pintos T, Regueira-Iglesias A, Seijo-Porto I, Balsa-Castro C, Castelo-Baz P, Nibali L, Tomás I. Accuracy of periodontitis diagnosis obtained using multiple molecular biomarkers in oral fluids: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2023 Nov;50(11):1420-1443. doi: 10.1111/jcpe.13854. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37608638.

11. Zamora-Obando HR, Godoy AT, Amaral AG, Mesquita A de S, Simões BES, Reis HO, et al. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. Quím Nova [Internet]. 2022Sep;45(9):1098–113.

12. Jorge F, Lima Teixeira PH, Fernando A, Cintra M, Coletto-Nunes G, Floriano-Marcelino T, Westerlund A, Movérare-Skrtic S, Guilherme JPL, Oliveira Ulf, Lerner H, Souza PPC, Osteoprotective effect by interleukin-4 (IL-4) on lipoprotein-induced periodontitis, Cytokine. 2023;172:156399, ISSN 1043-4666

13. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. J Periodontol. 1992 Apr;63(4 Suppl):322-31. doi: 10.1902/jop.1992.63.4s.322. PMID: 1573546.

14. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000. 2005;38:135-87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x. PMID: 15853940.

15. Beck JD, Papapanou PN, Philips KH e Offenbacher S. Medicina Periodontal: 100 Anos de Progresso. J Dent Res. 2019 Set;98(10):1053-1062. doi: 10.1177/0022034519846113. PMID: 31429666.

16. Van Dyke TE, Bartold PM, Reynolds EC. The Nexus Between Periodontal Inflammation and Dysbiosis. Front Immunol. 2020 Mar 31;11:511. doi: 10.3389/fimmu.2020.00511. PMID: 32296429; PMCID: PMC7136396.

17. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. Nat Rev Dis Primers. 2017 Jun 22;3:17038. doi: 10.1038/nrdp.2017.38. PMID: 28805207.

18. Jabali S, Mesgari Abbasi M, Abdollahi AA. Effect of non-surgical periodontal therapy on concentrations of salivary biomarkers in patients with chronic periodontitis: A clinical trial. J Adv Periodontol Implant Dent. 2019 Aug 31;11(1):7-11. doi: 10.15171/japid.2019.002. PMID: 35919626; PMCID: PMC9327468.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

19. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, Cai Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. BMC Oral Health. 2021 May 17;21(1):266. doi: 10.1186/s12903-021-01600-5. PMID: 34001101; PMCID: PMC8130171.

20. Teles F, Martin L, Patel M, Hu W, Bittinger K, Kallan MJ, Chandrasekaran G, Cucchiara AJ, Giannobile WV, Stephens D, Kantarci A. Gingival Crevicular Fluid Biomarkers During Periodontitis Progression and After Periodontal Treatment. J Clin Periodontol. 2025 Jan;52(1):40-55. doi: 10.1111/jcpe.14061. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39278722; PMCID: PMC11671168.

21. Ghassib I, Chen Z, Zhu J, Wang HL. Use of IL-1 β, IL-6, TNF-α, and MMP-8 biomarkers to distinguish peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. Clin Implant Dent Relat Res. 2019 Feb;21(1):190-207. doi: 10.1111/cid.12694. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508312.

22. Figueiredo LC, Bueno-Silva B, Nogueira CFP, Valadares LC, Garcia KMM, Filho GCL, Milanello L, Esteves FM, Shibli JÁ, Miranda TS. Levels of Gene Expression of Immunological Biomarkers in Peri-Implant and Periodontal Tissues. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:9100.

23. Haririan H, Andrukhov O, Laky M, Rausch-Fan X. Saliva as a Source of Biomarkers for Periodontitis and Periimplantitis. Frontiers in Dental Medicine. 2021;2:687638. 10.3389/fdmed.2021.687638.

24. Talungchit S, Buajeeb W, Khovidhunkit SP, et al. Increased Salivary Periodontal Pathogens and IL-17A in Oral Lichen Planus Patients with or without Periodontitis. World J Dent 2022;13(3):182-190.

25. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:3394

26. Arce M, Rodriguez-Peña M, Espinoza-Arrue J, et al. Increased STAT3 Activation in Periodontitis Drives Inflammatory Bone Loss. Journal of Dental Research. 2023;102(12):1366-1375. doi:10.1177/00220345231192381

27. Zhou M, Graves DT. Impact of the host response and osteoblast lineage cells on periodontal disease. Front Immunol. 2022 Oct 11;13:998244. doi: 10.3389/fimmu.2022.998244. PMID: 36304447; PMCID: PMC9592920.

28. Lima Teixeira JF, Henning P, Cintra Magalhães FA, Coletto-Nunes G, Floriano-Marcelino T, Westerlund A, Movérare-Skrtic S, Oliveira GJPL, Lerner UH, Souza PPC. Efeito osteoprotetor da interleucina-4 (IL-4) na periodontite induzida por lipoproteína. Citocina. 2023 Dez;172:156399. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156399. Epub 2023 26 de outubro. PMID: 37898012.

29. Zhang Y, Kang N, Xue F, Qiao J, Duan J, Chen F, Cai Y. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. BMC Oral Health. 2021 May 17;21(1):266. doi: 10.1186/s12903-021-01600-5. PMID: 34001101; PMCID: PMC8130171.

30. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. Periodontol 2000. 2016 Feb;70(1):53-64. doi: 10.1111/prd.12107. PMID: 26662482; PMCID: PMC4911175.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

31. Zhu ZX, Liu Y, Wang J, Xie Y, Li RY, Ma Q, Tu Q, Melhem NA, Couldwell S, El-Araby RE, Tai A, Van Dyke TE, Karimbux N, Jeong YN, Chen JJ. A novel lncRNA-mediated epigenetic regulatory mechanism in periodontitis. Int J Biol Sci. 2023 Oct 9;19(16):5187-5203. doi: 10.7150/ijbs.87977. PMID: 37928259; PMCID: PMC10620817.

32. Tan L, Chan W, Zhang J, Wang J, Wang Z, Liu J, Li J, Liu X, Wang M, Hao L, Yue Y. Regulation of RIP1-Mediated necroptosis via necrostatin-1 in periodontitis. J Periodontal Res. 2023 Oct;58(5):919-931. doi: 10.1111/jre.13150. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37334934.

33. Wang M, Gao M, Yi Z. Biological effects of IL-33/ST2 axis on oral diseases: autoimmune diseases and periodontal diseases. Int Immunopharmacol. 2023 Sep;122:110524. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110524. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37393839.

34. Jiménez C, Fernández J, Aroca M, Bordagaray MJ, Pellegrini E, Contador J, Hernández M, Valenzuela F, Fernández A. Association of Periodontitis and Atopic Dermatitis with the Levels of IL-13, IL-31, and TSLP in the Gingival Crevicular Fluid. Int J Mol Sci. 2023 Oct 26;24(21):15592. doi: 10.3390/ijms242115592. PMID: 37958576; PMCID: PMC10650793.

35. Trimarchi M, Lauritano D, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Frydas I, Kritas SK, Calvisi V, Conti P. Mast Cell Cytokines in Acute and Chronic Gingival Tissue Inflammation: Role of IL-33 and IL-37. Int J Mol Sci. 2022 Oct 31;23(21):13242. doi: 10.3390/ijms232113242. PMID: 36362030; PMCID: PMC9654575.

36. Arias-Herrera S, Bascones-Ilundian C, Bascones-Martínez A. Difference in the expression of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid in postmenopausal patients with chronic periodontitis with and without menopausal hormone therapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019 Apr 18;3:100021. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100021. PMID: 31403113; PMCID: PMC6687379.

37. Korkmaz H, Hatipoğlu M, Kayar NA. Interleukin-38: A crucial player in periodontitis. Oral Dis. 2024 May;30(4):2523-2532. doi: 10.1111/odi.14657. Epub 2023 Jul 16. PMID: 37455397.

38. Kinney JS, Morelli T, Oh M, Braun TM, Ramseier CA, Sugai JV, Giannobile WV. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. J Clin Periodontol. 2014 Feb;41(2):113-120. doi: 10.1111/jcpe.12194. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24303954; PMCID: PMC4247885.

39. Kowalski J, Nowak M, Górski B, Górska R. What Has Immunology Brought to Periodontal Disease in Recent Years? Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2022 Oct 16;70(1):26. doi: 10.1007/s00005-022-00662-9. PMID: 36245042; PMCID: PMC9573852.

40. Vernerová A, Krčmová LK, Heneberk O, Radochová V, Švec F. Liquid chromatography method with tandem mass spectrometry and fluorescence detection for determination of inflammatory biomarkers in gingival crevicular fluid as a tool for diagnosis of periodontal disease. J Pharm Biomed Anal. 2022 Apr 1;212:114644. doi: 10.1016/j.jpba.2022.114644. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35151070.

41. Çetin Özdemir E, Bilen E, Yazar FM. Can the delta neutrophil ındex be used as a preliminary biomarker ın the evaluation of periodontal disease: a pilot study. J Appl Oral Sci. 2022 Mar 21;30:e20210555. doi: 10.1590/1678-7757-2021-0555. PMID: 35319605; PMCID: PMC8963392.

42. Al-Majid A, Alassiri S, Rathnayake N, Tervahartiala T, Gieselmann DR, Sorsa T. Matrix Metalloproteinase-8 as an Inflammatory and Prevention Biomarker in Periodontal and Peri-

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Implant Diseases. Int J Dent. 2018 Sep 16;2018:7891323. doi: 10.1155/2018/7891323. PMID: 30305812; PMCID: PMC6165625.

43. Plemmenos G, Evangeliou E, Polizogopoulos N, Chalazias A, Deligianni M, Piperi C. Central Regulatory Role of Cytokines in Periodontitis and Targeting Options. Curr Med Chem. 2021;28(15):3032-3058. doi: 10.2174/0929867327666200824112732. PMID: 32838709.

44. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, Manzano-Moreno FJ, Ruiz C, Illescas-Montes R. Salivary Biomarkers and Their Application in the Diagnosis and Monitoring of the Most Common Oral Pathologies. Int J Mol Sci. 2020 Jul 21;21(14):5173. doi: 10.3390/ijms21145173. PMID: 32708341; PMCID: PMC7403990.

45. Saremi L, Shafizadeh M, Esmaeilzadeh E, Ghaffari ME, Mahdavi MH, Amid R, Kadkhodazadeh M. Assessment of IL-10, IL-1ß and TNF-α gene polymorphisms in patients with peri-implantitis and healthy controls. Mol Biol Rep. 2021 Mar;48(3):2285-2290. doi: 10.1007/s11033-021-06253-9. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33689092.

46. Wang RP, Huang J, Chan KWY, Leung WK, Goto T, Ho YS, Chang RC. IL-1β and TNF-α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2023 Mar 13;20(1):71. doi: 10.1186/s12974-023-02747-4. PMID: 36915108; PMCID: PMC10012546.

47. Tsukasaki M. RANKL and osteoimmunology in periodontitis. J Bone Miner Metab. 2021 Jan;39(1):82-90. doi: 10.1007/s00774-020-01165-3. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33070252.

48. Malek S, Esfahanian V. Torabzadeh M. Comparison of the Concentration of Inflammatory Cytokines TNF-α and Interleukin-1β in Saliva of Healthy Subjects and Patients with Gingivitis and Chronic Periodontitis. Journal of Mashhad Dental School. 2019;44(2):166-173.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.