

**Inter-relações entre Biomarcadores da Periodontite e Condições Sistêmicas: Um
Estudo Integrativo**

**Interrelationships between Periodontitis Biomarkers and Systemic Conditions: An
Integrative Study**

Nome (s) do (s) autor (es): Bianca Martins da Costa Castro; Miguel Faleiro Nunes de Almeida.

Graduandos (a) do Curso de Odontologia do Centro Universitário São Jose.

Orientador: Rosa Rodrigues

Titulação Acadêmica: Prof. Me. em Periodontia

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo investigar as inter-relações entre biomarcadores da periodontite e condições sistêmicas, com ênfase em diabetes mellitus (DM), doença renal crônica (DRC), hipertensão arterial (HA) e doenças cardiovasculares (DCV). Utilizando uma abordagem integrativa, foram analisados estudos relevantes identificados por meio de busca sistemática em bases de dados científicas. A análise focou em biomarcadores inflamatórios, microbianos e de destruição tecidual, como interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e metaloproteinases da matriz (MMPs). Os resultados apontaram que a periodontite compartilha vias inflamatórias comuns com as condições sistêmicas avaliadas, especialmente mediadas por citocinas pró-inflamatórias e marcadores de estresse oxidativo. Em pacientes com DM, a presença de periodontite foi associada ao aumento da resistência à insulina, enquanto, na DRC, os biomarcadores periodontais estavam relacionados ao agravamento do quadro inflamatório sistêmico. Na hipertensão arterial e nas DCV, os níveis elevados de PCR e IL-6 sugerem que a inflamação periodontal pode contribuir para disfunções endoteliais e risco cardiovascular. O estudo concluiu que os biomarcadores periodontais não apenas refletem a gravidade local da doença periodontal, mas também podem atuar como mediadores bidirecionais entre periodontite e condições sistêmicas, ressaltando a importância de estratégias integradas para manejo periodontal e sistêmico. Esses achados reforçam a relevância de um acompanhamento interdisciplinar para melhorar o prognóstico geral dos pacientes, especialmente aqueles com comorbidades.

Palavras-chave: Biomarcadores, Periodontite e Condições Sistêmicas.

ABSTRACT

This study aimed to investigate the interrelations between periodontal disease biomarkers and systemic conditions, focusing on diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), hypertension (HTN), and cardiovascular diseases (CVD). Using an integrative approach, relevant studies were analyzed through systematic searches in scientific databases. The analysis focused on inflammatory, microbial, and tissue destruction biomarkers, such as interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and matrix metalloproteinases (MMPs). The results indicated that periodontitis shares common inflammatory pathways with the evaluated systemic conditions, particularly mediated by pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers. In patients with DM, the presence of periodontitis was associated with increased insulin resistance, whereas in CKD, periodontal biomarkers were linked to the exacerbation of systemic inflammation. In hypertension and CVD, elevated CRP and IL-6 levels suggest that periodontal inflammation may contribute to endothelial dysfunction and cardiovascular risk. The study concluded that periodontal biomarkers not only reflect the local severity of periodontal disease but may also act as bidirectional mediators between periodontitis and systemic conditions, highlighting the importance of integrated strategies for periodontal and systemic management. These findings emphasize the relevance of interdisciplinary follow-up to improve overall patient outcomes, especially for those with comorbidities.

Keywords: Biomarkers, Periodontitis and Systemic Conditions.

INTRODUÇÃO:

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes e é considerada uma das principais causas de perda dentária em adultos (Ministério da Saúde, 2022). Recentemente, a compreensão dos mecanismos subjacentes à periodontite tem evoluído, com crescente interesse nos biomarcadores associados à progressão da doença. Biomarcadores são moléculas, genes ou características que podem ser utilizadas como indicadores de processos biológicos normais, patológicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (ZAMORA-OBANDO et al., 2022).

Na prática clínica e na pesquisa, a identificação de biomarcadores específicos da periodontite tem o potencial de revolucionar o diagnóstico precoce, monitoramento da progressão da doença e eficácia do tratamento (LIMA et al., 2019). Além disso, a periodontite não se limita a impactos locais; sua associação com condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença renal crônica e outras complicações, tem sido amplamente documentada (TONETTI e Van Dyke, 2013; GROSSI, S. e GENCO, R., 1998; IDE, M. e PAPAPANOU, P., 2013). Essa relação bidirecional destaca a importância de entender os biomarcadores como pontos de intersecção entre a saúde bucal e a saúde geral.

O conceito de "medicina periodontal" surge dessa interconexão, propondo uma abordagem integrativa onde a saúde periodontal é vista como parte integrante da saúde sistêmica. Nesse contexto, este artigo tem como objetivo analisar os principais biomarcadores da periodontite e explorar suas associações com condições sistêmicas, contribuindo para a compreensão da medicina periodontal e a potencial aplicação desses biomarcadores no manejo clínico integrado das condições de saúde.

DESENVOLVIMENTO

Biomarcadores são indicadores biológicos mensuráveis, frequentemente utilizados para avaliar a presença, progressão ou resposta terapêutica de diversas condições de saúde (ZAMORA-OBANDO et al., 2022). Eles podem ser encontrados em fluídos corporais como sangue, saliva ou fluido gengival, e incluem desde moléculas simples, como citocinas e enzimas, até padrões mais complexos como perfis proteômicos (LIMA, M. et al., 2019). No contexto das doenças periodontais, os biomarcadores bioquímicos, como a interleucina-1 (IL-1), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a metaloproteinase de matriz (MMP), são amplamente investigados por sua capacidade de refletir a inflamação e destruição tecidual associadas à doença (LIMA, M. et al., 2019).

A mensuração de biomarcadores pode ser realizada por diferentes métodos laboratoriais. O ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) é um dos mais comuns, permitindo a quantificação precisa de proteínas específicas. A análise proteômica, por sua vez, permite a identificação e quantificação de um grande número de proteínas simultaneamente, oferecendo uma visão mais abrangente do ambiente inflamatório (LI J, Zhu., 2020). Outros métodos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS), também são utilizados para quantificar biomarcadores, cada um com suas vantagens em termos de sensibilidade e especificidade (BIRHANI, A. G., 2023).

Doença Periodontal e seus Biomarcadores

A doença periodontal (DP) é uma condição inflamatória crônica que afeta os tecidos de sustentação dos dentes, incluindo a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar (KINANE, D. et al., 2017). Ela começa com a gengivite, uma inflamação limitada à gengiva, que, se não tratada, pode evoluir para a doença periodontal, onde ocorre a destruição irreversível desses tecidos, resultando em mobilidade dentária e, em casos avançados, perda dentária. A principal causa da DP é o acúmulo de biofilme bacteriano (placa dental) na superfície dos dentes, que desencadeia uma resposta inflamatória no hospedeiro (KINANE, D. et al., 2017). No entanto, fatores genéticos, ambientais e comportamentais, como tabagismo e condições sistêmicas (por exemplo: diabetes, DRC,

DCV, hipertensão arterial), também influenciam a sua progressão (DYKE, V. et al., 2005; BACIU, SF. et al., 2023; ROSA, RAC. Et al., 2023).

A DP é uma das condições inflamatórias crônicas mais prevalentes no mundo, afetando grande parte da população adulta. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 3,5 bilhões de pessoas no mundo, apresentam algum grau de periodontite, variando em severidade. A prevalência tende a ser maior em populações mais velhas, refletindo o acúmulo de fatores de risco ao longo da vida (Levantamento Nacional de Saúde Bucal (SB Brasil 2010)). Além disso, a doença periodontal tem sido associada a uma série de condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e DRC, sugerindo que a inflamação periodontal pode ter repercussões em todo o organismo (DYKE, V. et al., 2005; BACIU, SF. et al., 2023; ROSA, RAC. Et al., 2023).

Em relação aos biomarcadores da DP, diversos compostos bioquímicos têm sido identificados como indicativos da inflamação e destruição teciduais, características da doença. Entre os principais estão as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas moléculas são liberadas pelas células do sistema imune em resposta ao biofilme bacteriano e são responsáveis por mediar a inflamação local e sistêmica (KINNEY, JS. et al., 2011). A presença elevada dessas citocinas no fluido gengival e na saliva está diretamente correlacionada com a gravidade da doença periodontal.

Além das citocinas, as metaloproteinases de matriz (MMPs), como a MMP-8 e MMP-9, desempenham um papel crucial na degradação da matriz extracelular, promovendo a destruição dos tecidos periodontais (KINNEY, JS. et al., 2011). Elas são secretadas tanto por células inflamatórias quanto por fibroblastos, em resposta ao estímulo bacteriano e inflamatório. Outro biomarcador relevante é a proteína C-reativa (PCR), cuja elevação no sangue indica inflamação sistêmica e tem sido associada à progressão da DP. Esses biomarcadores são detectados em fluidos como saliva e fluido crevicular gengival, sendo úteis tanto para o diagnóstico quanto para o monitoramento da evolução da doença periodontal e sua resposta ao tratamento (KINNEY, JS. et al., 2014).

A seguir, apresenta-se uma tabela com os principais biomarcadores envolvidos na inter-relação entre a doença periodontal e outras condições sistêmicas, analisando aspectos como função, localização e os componentes que os originam. Essa abordagem visa destacar a complexidade dos mecanismos biológicos compartilhados e suas implicações clínicas.

| COMPONENTE | LOCALIZAÇÃO | FUNÇÃO |
|--|--|--|
| Bactéria | Biofilme gengival | Inicia a resposta imune do hospedeiro. |
| Células epiteliais | Epitélios sulculares e juncionais | Representa a elevada renovação do epitélio. |
| Leucócitos | Plexo de vasos sanguíneos gengivais | Neutrófilos na imunidade inata; monócitos, macrófagos e linfócitos na imunidade mediada. |
| Eritrócitos | Vasos sanguíneos gengivais | Resulta de danos a pequenos vasos sanguíneos e capilares. |
| Fosfatase alcalina | Fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos e neutrófilos | Desempenha papel na geração de superóxido e na primeira linha de defesa. |
| Catepsina B | Macrófagos | Enzima ativa na proteólise. |
| Colagenase-2 (MMP-8) | Neutrófilos | Enzima ativa associada à degradação de colágeno. |
| Gelatinase (MMP-9) | Neutrófilos | Hidrolisa a matriz intercelular. |
| Elastase de neutrófilos | Neutrófilos | Clivagem de elastina, colágeno e proteoglicanas. |
| Elastase de macrófagos (MMP-12) | Macrófagos | Clivagem de elastina, colágeno e proteoglicanas. |
| Telopectídeo C-terminal de colágeno tipo I | Fragmento de colágeno tipo I do osso | Altamente correlacionado com a remodelação óssea. |

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Interleucina 1 beta | Macrófagos | Regula reações imunes e inflamatórias. Estímulo à reabsorção óssea. |
| Interleucina 4 | Basófilos | Anti-inflamatório. Inibição de macrófago. Diferenciação da célula T helper 2. |
| Interleucina 6 | Células-T, macrófagos e osteoblastos | Regulador do crescimento das células T e B. Estimula a formação de osteoclastos. |
| Interleucina 8 | Macrófagos e células epiteliais | Recrutamento e ativação de neutrófilo |
| Interferon gama | Leucócitos e linfócitos | Ativação de macrófagos. Supressão das células T helper 2. |
| IgA | Células de plasma | Neutralização de antígeno. |
| IgG | Células de plasma | Neutralização de antígeno. |
| IgM | Células de plasma | Neutralização de antígeno. |
| Lactoferrina | Neutrófilos e células acinares | Antibacteriano. Cria um ambiente ferro-limitado |
| Lisozima | Neutrófilos e macrófagos | Hidrólise de peptidoglicanos da parede celular bacteriana. |
| Osteoprotegerina | Osteoblastos | Receptor que inativa RANKL, impedindo conexão com RANK. Inibe a formação de osteoclastos. |
| Osteocalcina | Osteoblastos, odontoblastos e condrócitos | Mineralização e homeostase de íons de cálcio no organismo. |
| Prostaglandina E2 | Todas as células | Efeitos pró-inflamatórios e imunoregulatórios. |
| TGF alfa | Macrófagos e ceratinócitos | Regulação do reparo tecidual, regulamentação celular, quimiotaxia, diferenciação e propriedades de matriz. |
| TNF (fator de necrose tumoral) | Macrófagos e células T | Mediador central da inflamação, induz apoptose de células e promove resposta imune. |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| PCR (Proteína C Reativa) | Fígado (produzida em resposta à inflamação) | Marcador de inflamação sistêmica, aumenta durante infecções ou traumas. |
|--------------------------|---|---|

Tabela adaptada de BARROS, SP. et al., 2016; e PERINGER, S. et al., 2018.

Doença periodontal e o Diabetes

O Diabetes é uma doença de natureza crônica, que resulta de uma perturbação no metabolismo dos carboidratos, caracterizando-se pela insuficiência total ou parcial de insulina ou pela falta de resposta ou resposta inadequada dos tecidos periféricos à insulina existentes (RODACKI, M. et al., 2023). Nas capitais brasileiras, eram 3.522.006 pessoas diagnosticadas com Diabetes Mellitus (DM), de acordo com dados do Vigitel de 2023, consultados no Observatório da APS-Atenção Primária à Saúde, o equivalente a 10,1% da população adulta destes municípios naquele momento. Pela primeira vez na série histórica, o índice tinha alcançado os 10%; na medição anterior, em 2021, equivalia a 9,2%, e, na mais antiga, em 2006, a 5,5% da população. A incidência é maior em idosos, desse modo, a estimativa é que os casos aumentem como consequência do envelhecimento populacional.

A doença periodontal e o diabetes possuem uma relação bidirecional bem estabelecida. O diabetes aumenta o risco de desenvolvimento e progressão da periodontite, uma vez que a hiperglicemia crônica contribui para um estado inflamatório sistêmico e altera a resposta imunológica, tornando os tecidos periodontais mais suscetíveis a infecções (CHAPPLE, I.L. et al., 2013). Por outro lado, a doença periodontal não tratada pode dificultar o controle glicêmico, agravando o diabetes. Isso ocorre porque a inflamação crônica gerada pela periodontite aumenta a liberação de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a proteína C-reativa (PCR), que interferem na sinalização da insulina e exacerbam a resistência insulínica (CHAPPLE, I.L. et al., 2013).

A resistência à insulina decorrente da inflamação periodontal é um processo complexo que envolve a interação de mediadores inflamatórios sistêmicos com os receptores de insulina nos tecidos periféricos (PRESHAW, P.M. et al., 2012). Durante a periodontite, a infecção bacteriana leva a uma resposta inflamatória intensa, com a liberação local e sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-6 e outras

moléculas. Esses mediadores inflamatórios alteram a sinalização normal da insulina ao interferirem com a via do receptor de insulina (IRS), inibindo a fosforilação de proteínas chave envolvidas na captação de glicose pelas células. O TNF- α , por exemplo, pode induzir a fosforilação do IRS em serina, em vez de tirosina, o que reduz a capacidade do receptor de insulina de ativar a via de sinalização necessária para o transporte de glicose para dentro das células. Esse processo resulta em níveis mais elevados de glicose no sangue, caracterizando a resistência à insulina (BARROS, SP. et al., 2016).

A resistência à insulina tem um impacto significativo na cicatrização de feridas, especialmente em indivíduos com diabetes. A insulina é um hormônio anabólico que facilita o transporte de glicose para as células, o que é crucial para fornecer energia e substratos necessários para os processos de reparo tecidual. Quando há resistência à insulina, a capacidade das células, especialmente dos fibroblastos e queratinócitos, de utilizar a glicose é comprometida, prejudicando a síntese de colágeno e a proliferação celular (CHAPPLE, I.L. et al., 2013). Além disso, a inflamação crônica em si contribui para o aumento do estresse oxidativo, o que pode causar danos adicionais aos tecidos e prolongar o processo inflamatório. Esse ambiente inflamatório e de metabolismo comprometido não apenas retarda a cicatrização de feridas, mas também dificulta o controle da doença periodontal, já que a regeneração dos tecidos gengivais e periodontais danificados é prejudicada. Como resultado, a inflamação persiste, perpetuando o ciclo inflamatório e exacerbando a destruição dos tecidos de suporte dentário, o que agrava ainda mais o quadro clínico e complica o tratamento da doença periodontal em pacientes diabéticos (DYKE, V. et al., 2005).

Doença Periodontal e a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição caracterizada pela elevação persistente da pressão arterial, definida por valores de pressão sistólica acima de 135 mmHg e diastólica acima de 85 mmHg. É um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, e cerebrovasculares, como acidente vascular cerebral (AVC) (BARROSO, W. et al., 2020). hipertensão é frequentemente denominada “assassina silenciosa” devido à sua evolução assintomática em muitos casos, o que pode atrasar o diagnóstico e o tratamento

adequado, aumentando o risco de complicações graves a longo prazo (YUGAR-TOLEDO, J. et al., 2020). Dados do Vigitel (Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) de 2021 indicam que 26,3% dos adultos brasileiros com 18 anos ou mais relataram diagnóstico médico de hipertensão arterial, refletindo um aumento em relação a 2011, quando o percentual era de 24,3%.

Além disso, essa condição pode se relacionar com outras condições no organismo, incluindo a doença periodontal. Tanto a HAS quanto a DP são influenciadas por fatores comuns, como sedentarismo, dieta inadequada (especialmente rica em sódio e carboidratos), tabagismo e obesidade. A inflamação crônica desempenha um papel central em ambas as condições; na hipertensão, contribui para a disfunção endotelial e o aumento da pressão arterial, enquanto na doença periodontal, leva à destruição dos tecidos de suporte dos dentes (ROSA, RAC. et al., 2023). Essa inter-relação sugere que o manejo de fatores de risco pode não apenas controlar a pressão arterial, mas também melhorar a saúde periodontal, diminuindo a inflamação sistêmica e, conseqüentemente, o risco de complicações cardiovasculares e metabólicas (MUÑOZ AGUILERA, E. et al., 2020).

A relação entre HAS e DP começou ao serem percebidos níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e altas taxas de interferon alfa ($TNF\alpha$) em pacientes hipertensos com doença periodontal. A associação também se baseia na disfunção imunológica, decorrente da inflamação sistêmica que repercute na hipertensão através da interação entre células inflamatórias e endoteliais, que desencadeiam maior permeabilidade nos vasos sanguíneos e alteram os elementos do citoesqueleto e interrompem o papel de controle da saúde vascular (PAIZAN, M.L. et al., 2009). Outras citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 beta (IL-1 beta), interferon gama ($IF-\delta$) e $TNF\alpha$, induzem o aumento da produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e da matriz de metaloproteinases (MP), que levam à destruição extracelular da gengiva, do ligamento periodontal e estimulam a reabsorção do osso alveolar (PAIZAN, M.L. et al., 2009).

Doença Periodontal e Doença Renal Crônica (DRC)

A doença renal crônica (DRC) consiste em lesão renal e perda progressiva e irreparável da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais

avançada, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente pois não é capaz de desempenhar sua principal tarefa: filtrar o sangue (BACIU, SF. et al., 2023). Ou seja, remover todos os resíduos tóxicos presentes na circulação que são resultantes do metabolismo corporal, como ureia, creatinina e ácido úrico. A doença renal crônica constitui hoje em um importante problema médico e de saúde pública.

No Brasil, a prevalência de pacientes mantidos em programa crônico de diálise aumentou de forma preocupante. Um exemplo é que de 24.000 pacientes mantidos em programa dialítico em 1994, houve um salto para 59.153 pacientes em 2004. A incidência de novos pacientes cresceu cerca de 8% ao ano nesse recorte de 10 anos, o que nos leva a imaginar os dados atuais. O gasto com o programa de diálise e transplante renal no Brasil situava-se ao redor de 1,4 bilhões de reais ao ano naquele momento (JUNIOR, R. et al., 2004).

Estudos indicam que processos inflamatórios, tanto agudos quanto crônicos, podem desencadear uma resposta inflamatória nos rins, contribuindo para o desenvolvimento da Doença Renal Crônica (DRC). Uma das condições que vem sendo sugerida como fator de risco não tradicional para DRC é a periodontite. Este vínculo se dá principalmente por dois fatores: (1) o aumento da carga inflamatória sistêmica associada à inflamação periodontal, com a liberação de mediadores inflamatórios locais, como IL-1, IL-6, PGE2 e TNF-2; e (2) a entrada de bactérias e seus produtos na corrente sanguínea, o que potencialmente influencia a saúde renal (Kshirsagar et al., 2007; Fisher et al., 2008).

Evidências recentes demonstram que pacientes com periodontite apresentam níveis elevados de proteína C-reativa, um marcador de inflamação sistêmica, quando comparados a indivíduos sem a condição. Esse aumento na proteína C-reativa indica uma resposta inflamatória de fase aguda e sugere uma conexão entre a inflamação crônica sistêmica e a DRC, reforçando a ideia da periodontite como uma fonte constante de inflamação (BACIU, SF. et al., 2023). A presença de bactérias periodontais na circulação pode causar danos ao endotélio renal, o que representa mais um elo entre as duas condições. Além disso, diversos fatores que predisõem à periodontite, como imunidade comprometida, cicatrização prejudicada, diabetes, tabagismo, higiene oral

deficiente, xerostomia e desnutrição, são comumente observados em pacientes com DRC (National Kidney Foundation, 2002).

Embora existam evidências razoáveis para sustentar a associação entre periodontite e DRC, a eficácia do tratamento periodontal (TP) na melhora da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) permanece inconclusiva. A falta de ensaios clínicos randomizados (RCTs) e a impossibilidade de realizar análises combinadas (meta-análises) dificultam conclusões definitivas sobre o impacto positivo do TP na função renal. Assim, embora a associação entre periodontite e DRC seja relativamente bem fundamentada, são necessários mais estudos robustos para verificar se o tratamento periodontal pode realmente influenciar a progressão da DRC.

Doença periodontal e Doenças cardiovasculares (DCR)

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a maior carga global de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), sendo responsáveis por cerca de 17,9 milhões de mortes, o que equivale a um terço da mortalidade mundial e a 45% da mortalidade causada por DCNT (ROTH, G.A. et al., 2017). No Brasil, as DCV também têm alta prevalência, com destaque para a doença cardíaca coronária, a doença cerebrovascular e a doença vascular periférica. Esses problemas de saúde impactam fortemente o sistema de saúde brasileiro, sendo uma das principais causas de internação e morte. A associação entre DCV e periodontite tem sido cada vez mais estudada, especialmente devido ao papel dos biomarcadores inflamatórios que ambas as condições compartilham.

Um dos principais mecanismos que sustentam a conexão entre periodontite e DCV é a translocação de bactérias periodontais para o sistema circulatório, conhecida como bacteremia (CARINCI, F. et al., 2018). A periodontite, caracterizada pela inflamação das estruturas de suporte dos dentes, facilita a passagem de patógenos para a corrente sanguínea, o que ocorre com frequência durante atividades diárias como escovação, uso do fio dental e mastigação, além de procedimentos odontológicos como profilaxia, raspagem e extrações. Estudos mostram que o DNA de bactérias periodontais foi encontrado em tecidos aterotrombóticos, o que sugere uma possível influência dessas bactérias e seus produtos na fisiopatologia da aterosclerose (RODRIGUES, J. et al., 2023).

Esses biomarcadores inflamatórios promovem a aterogênese (formação de placas de gordura nas artérias) e intensificam a resposta inflamatória nos tecidos vasculares (LICCARDO, D. et al., 2019). Por exemplo, a IL-6 e o TNF- α são diretamente relacionados à formação e à ruptura de placas ateroscleróticas, um processo que leva a complicações graves como infarto e AVC. Pacientes com periodontite apresentam níveis elevados de proteína C-reativa (PCR), um marcador que reflete a inflamação sistêmica e é fortemente associado ao risco cardiovascular. A presença de inflamação constante e de produtos bacterianos na corrente sanguínea pode aumentar a disfunção endotelial e promover a trombogênese, ligando a periodontite ao aumento do risco de eventos cardiovasculares (LICCARDO, D. et al., 2019) .

Entre os biomarcadores inflamatórios envolvidos nessa relação, destacam-se a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 beta (IL-1 β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR). A IL-6, por exemplo, está frequentemente elevada em pacientes com periodontite, e a terapia periodontal tem demonstrado reduzir significativamente seus níveis, além de diminuir outras moléculas pró-inflamatórias como a amiloide A e a alfa-1 anti-quimotripsina (DE NARDIN, et al., 2001). Esses mediadores, ao atuarem tanto na inflamação local quanto sistêmica, desempenham um papel importante na progressão das lesões ateroscleróticas, exacerbando o risco de eventos cardiovasculares.

Além disso, a periodontite está associada a um perfil lipídico desfavorável, com níveis elevados de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, ao mesmo tempo que reduz a concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL), que são protetoras contra as DCV. Outro fator relevante é a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelos neutrófilos em pacientes com periodontite, o que contribui para o estresse oxidativo e danos celulares nas DCV (LEITE, A. et al., 2014). Embora a terapia periodontal reduza a resposta inflamatória e os biomarcadores associados, os estudos mostram que a hiper-reatividade de algumas citocinas persiste, indicando a necessidade de abordagens integradas para a prevenção e tratamento eficazes dessas doenças inter-relacionadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Os resultados deste estudo integrativo reforçam a relevância dos biomarcadores IL-1 β , IL-6, TNF- α , PCR e PGE2 como mediadores críticos nas inter-relações entre periodontite e diversas condições sistêmicas, incluindo diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença renal crônica (DRC) e doenças cardiovasculares (DCV). Essas moléculas desempenham papéis centrais na resposta inflamatória e são frequentemente encontradas em níveis elevados em indivíduos com periodontite, o que sugere que a inflamação periodontal pode contribuir para a intensificação de respostas inflamatórias sistêmicas, agravando condições crônicas já existentes.

A interleucina-1 beta (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6) estão entre os principais reguladores da resposta inflamatória no organismo, mediando tanto a inflamação local quanto a sistêmica. Em pacientes com periodontite, esses mediadores são ativados pelo processo infeccioso, com efeitos que podem impactar negativamente na regulação glicêmica em diabéticos, na função vascular em hipertensos e na estabilidade da placa aterosclerótica em pacientes com DCV. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), também envolvido na resposta imunológica, atua promovendo a destruição dos tecidos de suporte do dente, ao mesmo tempo que agrava a resistência à insulina em pacientes portadores do diabetes, evidenciando a natureza multifacetada desses biomarcadores na patogênese das doenças estudadas.

A proteína C-reativa (PCR) e a prostaglandina E2 (PGE2), por sua vez, estão associadas à fase aguda da inflamação e são importantes marcadores sistêmicos da resposta inflamatória crônica. A PCR, especialmente, está fortemente relacionada a doenças cardiovasculares e DRC, sendo um preditor de risco para eventos adversos nessas condições. Já a PGE2, um mediador produzido no tecido periodontal inflamado, tem implicações no aumento da reabsorção óssea e na modulação da resposta vascular, o que reforça o impacto da periodontite como uma fonte constante de inflamação sistêmica.

A análise integrativa destes biomarcadores demonstra a importância de abordagens terapêuticas que considerem a saúde periodontal como componente essencial na gestão de condições sistêmicas inter-relacionadas, visando um cuidado de saúde mais abrangente e preventivo.

REFERÊNCIAS:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Doença periodontal é uma das principais causas de perda total de dentes: conheça outros tipos de infecções. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/outubro/doenca-periodontal-e-uma-das-principais-causas-de-perda-total-de-dentes-conheca-outros-tipos-de-infecoes>.
2. ZAMORA-OBANDO, Hans R. et al. Biomarcadores moleculares de doenças humanas: conceitos fundamentais, modelos de estudo e aplicações clínicas. *Química Nova*, São Paulo, v. 45, n. 9, p. 1098-1113, 2022. DOI: [10.21577/0100-4042.20170905]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170905>.
3. LIMA, Manoel Pereira de et al. Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.
4. TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E.; WORKING GROUP 1 OF THE JOINT EFP/AAP WORKSHOP. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, v. 84, n. 4 Suppl, p. S24–S29, 2013. DOI: 10.1902/jop.2013.1340019.
5. GROSSI, S. G.; GENCO, R. J. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Annals of Periodontology*, v. 3, n. 1, p. 51-61, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/annals.1998.3.1.51>.
6. IDE, M.; PAPAPANOU, P. N. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. *Journal of Periodontology*, v. 84, n. 4 Suppl, p. S181–S194, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2013.134009>.
7. LI, J.; ZHU, H. J. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)-Based Proteomics of Drug-Metabolizing Enzymes and Transporters. *Molecules*, v. 25, n. 11, p. 2718, 2020. DOI: 10.3390/molecules25112718.

8. BIRHANU, A. G. Mass spectrometry-based proteomics as an emerging tool in clinical laboratories. *Clinical Proteomics*, v. 20, n. 1, p. 32, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12014-023-09424-x>.
9. KINANE, D.; STATHOPOULOU, P.; PAPAPANOU, P. Doenças periodontais. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, n. 17038, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>.
10. VAN DYKE, T. E.; SHEILESH, D. Risk factors for periodontitis. *Journal of International Academy of Periodontology*, v. 7, n. 1, p. 3-7, 2005.
11. BACIU, S. F.; MESAROS, A. S.; KACSO, I. M. Chronic Kidney Disease and Periodontitis Interplay—A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 20, n. 2, p. 1298, 2023. DOI: 10.3390/ijerph20021298.
12. ROSA, R. A. C. et al. The Relationship between Hypertension and Periodontitis: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 15, p. 5140, 2023. DOI: 10.3390/jcm12155140.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais. Brasília, DF: SVS, 2012.
14. KINNEY, J. S. et al. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *Journal of Dental Research*, v. 90, n. 6, p. 752-758, 2011. DOI: 10.1177/0022034511399908.
15. KINNEY, J. S. et al. Crevicular fluid biomarkers and periodontal disease progression. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 41, n. 2, p. 113–120, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12194>.
16. BARROS, S. P.; WILLIAMS, R.; OFFENBACHER, S.; MORELLI, T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*, v. 70, n. 1, p. 53-64, 2016.
17. PERINGER, S. D.; SANTOS, C. M. L. D.; LUZ, D.; SUSIN, C.; BARBOZA, E. D. S. P. Biomarcadores: predição da progressão da doença periodontal. Artigo de revisão. Niterói, RJ: Universidade Federal Fluminense, 2018.

18. RODACKI, M. et al. Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. DOI: 10.29327/557753.2022-1, ISBN: 978-85-5722-906-8.
19. PREVALÊNCIA DE DIABETES NO BRASIL CHEGA A MAIS DE 10% DOS ADULTOS NAS CAPITAIS. *Observatório da Saúde Pública*, 13 jun. 2023. Disponível em: <https://biblioteca.observatoriosaudepublica.com.br/blog/prevalencia-de-diabetes-no-brasil/>.
20. CHAPPLE, I. L.; GENCO, R.; WORKING GROUP 2 OF THE JOINT EFP/AAP WORKSHOP. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Periodontology*, v. 84, n. 4 Suppl, p. S106–S112, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2013.1340011>.
21. PRESHAW, P. M. et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*, v. 55, n. 1, p. 21–31, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2342-y>.
22. BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020.
23. YUGAR-TOLEDO, J. C. et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 3, p. 576-596, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200198>.
24. VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO. *Vigitel Brasil 2023*, v. 1, 16 nov. 2023. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf.
25. MUÑOZ AGUILERA, E. et al. Periodontitis is associated with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Research*, v. 116, n. 1, p. 28–39, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201>.
26. PAIZAN, M. L.; MARTIN, J. F. V. Associação entre doença periodontal, doença cardiovascular e hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, v. 16, n. 3, p. 183-185, 2009.

27. ROMÃO JUNIOR, J. E. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 26, n. 3 Suppl. 1, p. 1-3, 2004. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf.
28. KSHIRSAGAR, A. V. et al. Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 2, p. 239-244, 2007.
29. FISHER, M. A. et al. Clinical and serologic markers of periodontal infection and chronic kidney disease. *Journal of Periodontology*, v. 79, p. 1670-1678, 2008.
30. NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Disease*, v. 39, n. 2 Suppl. 1, p. S1-S266, 2002.
31. ROTH, G. A. et al. Carga global, regional e nacional de doenças cardiovasculares por 10 causas, 1990 a 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 70, p. 1–25, 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
32. CARINCI, F. et al. Focus on periodontal disease and development of endocarditis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v. 32, n. 2 Suppl 1, p. 143-147, 2018.
33. LICCARDO, D. et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 6, p. 1414, 2019. DOI: 10.3390/ijms20061414.
34. RODRIGUES, J.; DE CAMPOS, B. O.; DE MOURA, G. B. Associação entre doença cardiovascular e a periodontite: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 4, p. 713–728, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n4p713-728. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/425>.
35. DE NARDIN, E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Annals of Periodontology*, v. 6, n. 1, p. 30-40, 2001. DOI: 10.1902/annals.2001.6.1.30.
36. LEITE, Anne Carolina Eleutério; CARNEIRO, Valéria Martins de Araújo; GUIMARÃES, Maria do Carmo Machado. Effects of periodontal therapy on C-

reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* [online], v. 29, n. 1, p. 69-77, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1678-9741.20140013>.