

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASPECTOS BIOQUÍMICOS DA DOENÇA PERIODONTAL:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho submetido por

Alia Melissa Azzouz

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**ASPECTOS BIOQUÍMICOS DA DOENÇA PERIODONTAL:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho submetido por

Alia Melissa Azzouz

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por **Prof. Doutor Carlos Monteiro**

E co-orientado por **Mestre André Peixoto**

Setembro 2025

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha profunda gratidão ao Professor Doutor Carlos Monteiro, pela sua orientação, conselhos valiosos e confiança depositada ao longo deste trabalho de tese. O meu sincero agradecimento ao Mestre André Peixoto pelo seu empenho rigoroso, disponibilidade constante e orientações sempre pertinentes, que contribuíram de forma decisiva para a conclusão deste percurso académico.

Agradeço à Faculdade Egas Moniz por me ter dado a oportunidade de realizar o meu sonho e tornar-me médica dentista e pelo ambiente académico que me proporcionou.

Je tiens à remercier mes parents pour les opportunités qu'ils m'ont offertes, pour le soutien, la passion et le courage qu'ils m'ont transmis depuis ma plus tendre enfance. Sans eux, rien de tout cela ne serait possible. Je vous en suis éternellement reconnaissante. Je vous aime et vous remercie infiniment.

Je remercie également mes sœurs, Ryma, Sabrina, Nesrine, Leila et Yasmine, ainsi que mon frère Malek. Je vous remercie d'avoir contribué à mon épanouissement personnel, de m'avoir toujours soutenue et d'avoir eu foi en moi, même lorsque les circonstances étaient difficiles. Je dédie un merci tout particulier à ma sœur Lalou. Merci pour tes sages conseils, ta patience et ton soutien inconditionnel. Je t'aime.

Je remercie également mes amies Sihem, Lyna, Lylia et Inès qui ont été là durant toutes ces années. Un énorme merci à mon amie Maïssa, qui a toujours été d'un grand soutien et de précieux conseils.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement Madjid, mon ami avant tout, qui a été un pilier au quotidien durant ces deux dernières années. Merci de m'avoir écouté, rassuré et encouragé à travers toutes ces épreuves. Tu as été là, à mes côtés, m'aidant à surmonter ces années de façon plus douce et légère. Merci d'avoir eu les bons mots.

Enfin, j'aimerais remercier Celui qui a éclairé mon chemin, pour les bénédictions et la protection. Merci de m'avoir aidé à persévérer jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Les mots ne suffisent pas.

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica dos tecidos de suporte dos dentes, incluindo a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar. Atualmente, é a sexta doença mais prevalente no mundo e a principal causa de perda dentária em adultos. A sua etiologia é complexa e multifatorial, envolvendo a formação de um biofilme bacteriano subgengival e uma resposta imunitária exacerbada do hospedeiro, que resultam na destruição progressiva dos tecidos periodontais.

A progressão da periodontite é impulsionada por interações entre agentes bacterianos, diferentes populações celulares e mediadores inflamatórios. Entre estes, citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α desempenham um papel crítico na destruição dos tecidos. As metaloproteinases da matriz (MMPs) contribuem para a degradação da matriz extracelular, enquanto o eixo RANKL/OPG regula a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea. O stress oxidativo amplifica ainda mais a inflamação, aumentando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS).

A periodontite também está associada bidireccionalmente a várias doenças sistémicas, incluindo diabetes mellitus e distúrbios cardiovasculares, que podem exacerbar a inflamação periodontal e modular os níveis de biomarcadores.

O objetivo desta revisão narrativa é analisar os principais biomarcadores bioquímicos associados à progressão da periodontite, enfatizando a sua relevância para o diagnóstico, monitorização e tratamento. Este trabalho também destaca o papel potencial desses biomarcadores no tratamento individualizado dos pacientes e aponta para futuras direções na pesquisa periodontal com o objetivo de identificar novos alvos terapêuticos.

Palavras-chave: periodontite; biomarcadores; inflamação; stress oxidativo.

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory disease of the supporting tissues of the teeth, including the gingiva, periodontal ligament and alveolar bone. It is currently the sixth most prevalent disease worldwide and the leading cause of tooth loss in adults. Its etiology is complex and multifactorial, involving the formation of a subgingival bacterial biofilm and an exacerbated host immune response, which result in the progressive destruction of periodontal tissues.

The progression of periodontitis is driven by interactions between bacterial agents, different cell populations and inflammatory mediators. Among these, pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- α play a critical role in tissue destruction. Matrix metalloproteinases (MMPs) contribute to extracellular matrix degradation, while the RANKL/OPG axis regulates osteoclastic activity and bone resorption. Oxidative stress further amplifies inflammation by increasing the production of reactive oxygen species.

Periodontitis is also bidirectionally associated with several systemic diseases, including diabetes mellitus and cardiovascular disorders, which can exacerbate periodontal inflammation and modulate biomarker levels.

The aim of this narrative review is to analyse the main biochemical biomarkers associated with the progression of periodontitis, emphasizing their relevance for diagnosis, monitoring and treatment. This work also highlights the potential role of these biomarkers in individualized patient management and points towards future directions in periodontal research aimed at identifying novel therapeutic targets.

Keywords: periodontitis; biomarkers; inflammation; oxidative stress.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	17
<i>II.1. Patogénese da periodontite: Uma perspetiva bioquímica dos mecanismos de destruição dos tecidos.....</i>	<i>17</i>
1.1. Formação e composição do biofilme bacteriano	17
1.2. Interações entre o hospedeiro e o agente patogénico	20
1.2.1. Estratégias de fuga de <i>P. gingivalis</i>	21
a) Modulação dos TLRs	21
b) Sequestro do sistema de complemento	22
1.3 Mecanismos imunoinflamatórios e destruição tecidular	23
1.3.1. Imunidade inata: ativação e desregulação	23
a) Neutrófilos (PMNs)	23
b) Macrófagos	24
1.3.2. Imunidade adaptativa: amplificação e cronicidade	26
a) Linfócitos B	26
b) Linfócitos T	26
1.3.3. Mediadores inflamatórios e destruição dos tecidos.....	28
a) Citocinas pró-inflamatórias.....	28
b) PGE ₂	30
c) Metaloproteinases de matriz.....	30
d) Sistema RANK/RANKL/OPG	31
e) Espécies ROS.....	32
<i>II.2 Biomarcadores bioquímicos: identificação e potencial clínico</i>	<i>34</i>
2.1. Fontes de biomarcadores	35
2.1.1. Saliva	35
2.1.2. Fluido Crevicular Gengival (FCG)	36
2.1.3. Sangue: plasma e soro.....	37
2.2. Biomarcadores candidatos e seus papeis	39
2.2.1. Citocinas inflamatórias	39
2.2.2. MMPs	41
2.2.3. Marcadores de stress oxidativo.....	42

2.2.4. Métodos de análise dos biomarcadores.....	44
2.3. Aplicabilidade clínica:.....	45
2.3.1. Integração dos biomarcadores.....	45
2.3.2. Limites de utilização dos biomarcadores	46
2.3.3. Perspetivas futuras	47
<i>II.3. Interações Sistémicas</i>	<i>47</i>
3.1. Relações bidirecionais com condições sistémicas	48
3.1.1. Diabetes Mellitus	49
3.1.2. Doenças cardiovasculares.....	50
3.1.3. Doenças autoimunes e neurodegenerativas.....	51
a) Artrite reumatoide.....	51
b) Doença de Alzheimer.....	52
3.1.4. Gravidez e cancro: associações emergentes.....	52
a) Gravidez e complicações obstétricas	53
b) Cancro.....	53
3.2. Impacto das comorbilidades nos biomarcadores inflamatórios	54
3.2.1. Citocinas e CRP	54
3.2.2. Stress oxidativo	55
<i>II.4. Implicações diagnósticas e terapêuticas</i>	<i>57</i>
4.1. Papel atual dos biomarcadores.....	57
4.2. Direções futuras e abertura terapêutica.....	58
4.2.1. Painéis multibiomarcadores.....	58
4.2.2. Abordagens ómicas e medicina de precisão	59
4.2.3. Perspetivas inovadoras e abertura terapêutica	61
III. CONCLUSÕES.....	63
BIBLIOGRAFIA	65

Índice de Figuras

Figura 1. Representação esquemática comparando um periodonto saudável e um doente	18
Figura 2. Cascata imunoinflamatória na DP.	33
Figura 3. Fluido crevicular gengival: (a) Exsudação do FCG. (b) Recolha com tira de PerioPaper®.	37
Figura 4. Principais interações sistémicas da periodontite com doenças crónicas.	56
Figura 5. Etapas para validação e integração clínica de biomarcadores periodontais, desde a fase de pesquisa (em azul) até à aplicação clínica (em verde)	58

Índice de Tabelas

Tabela 1. Citocinas pró-inflamatórias associadas à periodontite: fontes, recetores, ações principais e consequências clínicas.....	29
--	----

Lista de siglas

8-OHdG - 8-hidroxi-deoxiguanosina

AAMs - Macrófagos alternativamente ativados (*Alternatively Activated Macrophages*)

AGEs - Produtos finais de glicação avançada (*Advanced Glycation End products*)

APCs - Células Apresentadoras de Antígeno (*Antigen-Presenting Cells*)

AR – Artrite Reumatoide

BCR - Recetores de antígenos (*B-cell Receptor*)

CAL - Perda de inserção clínica (*Clinical Attachment Loss*)

CAMs - Macrófagos clássicos ativados (*Classically Activated Macrophages*)

CAT - Catalase

CRP - Proteína C reativa (*C-Reactive Protein*)

DCV - Doenças Cardiovasculares

DEPs - Proteínas com expressão diferencial (*Differentially Expressed Proteins*)

DM - Diabetes Mellitus

DP - Doença Periodontal

DT1/DT2 - Diabetes Mellitus Tipo 1/2

FCG - Fluido crevicular gengival

GPx - Glutathione peroxidase

HS - Hemorragia à sondagem

IFN- γ - Interferão gama (*Interferon gamma*)

IG - Imunoglobulina

IL - Interleucina

KPH - Hipótese dos Patógenos Keystone (*Keystone Pathogen Hypothesis*)

LPO - Peroxidação lipídica (*Lipid peroxidation*)

LPS - Lipopolissacarídeos

MDA - Malondialdeído

MEC - Matriz extracelular

MMPs - Metaloproteinases da matriz (*Matrix Metalloproteinases*)

OB - Osteoblastos

OC - Osteoclastos

OMVs - Vesículas de membrana externa (*Outer Membrane Vesicles*)

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPG - Osteoprotegerina

PAMPs - Padrões moleculares associados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*)

PG - Prostaglandinas

PGE₂ - Prostaglandina E2

PMNs - Polinucleares de neutrófilos (*Polymorphonuclear Leukocytes*)

PoC - *Point of care*

PRRs - Recetores de reconhecimento de padrões (*Pattern Recognition Receptor*)

PS - Profundidade de sondagem

RANK - Recetor de ativação do NF- κ B (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B*)

RANKL - *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*

ROS – Espécies reactivas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)

SOD - Superóxido dismutase

TGF- β - Fator de Crescimento Transformador beta

Th - T-helper/auxiliares

TIMPs - *Tissues Inhibitors of Metalloproteinase*

TLR - *Toll-Like Receptor*

TNF- α - Fator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor alpha*)

TNF- β - *Tumor Necrosis Factor beta*

Tregs - T-reguladores

I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma condição imunoinflamatória que compromete os tecidos de suporte dos dentes, como a gengiva, o ligamento periodontal e o osso alveolar (Gürsoy & Kantarci, 2022). Sendo a sexta doença mais prevalente no mundo, a periodontite é atualmente considerada a principal causa de perda dentária em adultos (Qasim et al., 2020; Balta et al., 2021) e uma das maiores preocupações para a saúde oral a seguir a cárie dentária (Nazir et al., 2020).

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise de estudos efetuados entre 2011 e 2020, a prevalência combinada da DP em adultos dentados foi de quase 62%. Uma atualização recente, realizada em 2019, confirmou que a prevalência aumentou significativamente em todo o mundo nas últimas três décadas, afetando agora 1,1 mil milhões de pessoas. Outra estimativa indica que 20-50% da população mundial desenvolverá doença periodontal em algum momento das suas vidas, e esta percentagem está a aumentar de forma constante ((Trindade et al., 2023; Zalewska et al., 2024).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a DP como doença não transmissível e como “doença inflamatória bacteriana” através da sua associação ao biofilme bacteriano (Bourgeois et al., 2019). Do ponto de vista fisiopatológico, a doença começa por acumulação de bactérias na região subgengival, formando um biofilme bacteriano. Esta situação favorece uma disbiose, caracterizada pela proliferação de bactérias patogénicas e pela perda do equilíbrio da microbiota oral (Liccardo et al., 2019; Zhang et al., 2021; Sedghi et al., 2021).

A periodontite crónica é uma forma agressiva da DP que, sem tratamento adequado, passa a ser irreversível. Habitualmente evolui no início a partir da gengivite (inflamação reversível da gengiva) em pacientes suscetíveis se não foram tratados. A inflamação dos tecidos evolui de maneira progressiva até a destruição dos tecidos periodontais e à perda de inserção dentária (Pan et al., 2019; Shee et al., 2020; Sedghi et al., 2021).

Embora alguns agentes patogénicos tenham fatores de virulência destrutivos (Valm, 2019), a destruição tecidual está principalmente relacionada à resposta imunitária excessiva do hospedeiro (Gürsoy & Kantarci., 2022). Esta resposta inflamatória, inicialmente protetora, conduz à produção excessiva de mediadores inflamatórios e de produtos tóxicos pelas células do hospedeiro (Qasim et al., 2020).

Os mediadores libertados: citocinas (interleucinas IL), prostaglandinas (PG), metaloproteinases matriciais (MMPs) e espécies reativas de oxigénio (ROS), contribuem para a degradação do ligamento periodontal e do osso alveolar, resultando em perda irreversível da inserção (Könönen et al., 2019; Pan et al., 2019; Luchian et al., 2022; Huang et al., 2023).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a DP é um problema de saúde pública. O impacto da doença vai muito além da esfera oral. A periodontite altera a qualidade de vida dos pacientes: perda dentária, incómodo funcional, halitose, distúrbios do paladar e do olfato, e até mesmo déficits nutricionais (Butt et al., 2019).

Além disso, um número crescente de dados clínicos e experimentais apontam para uma potencial relação direta entre a DP e uma série de doenças sistémicas, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares, artrite reumatoide, doença de Alzheimer, certos tipos de cancro e resultados adversos na gravidez (Bourgeois et al., 2019; Pan et al., 2019). Estas observações apoiam a ideia de que a DP tem sido proposta como uma doença sistémica em si (Villoria et al., 2024).

A DP está tradicionalmente diagnosticada através do uso de medidas clínicas (Gürsoy & Kantarci, 2022). Embora fundamentais para a classificação da doença, esses critérios apresentam várias limitações: só detetam a patologia após o seu aparecimento, são invasivos e, por vezes, desconfortáveis para o paciente. São unicamente observacionais e requerem profissionais especializados e equipamentos dispendiosos (Qasim et al., 2020; Luchian et al., 2022).

É, por conseguinte, importante estabelecer novas estratégias de diagnóstico capazes de detetar a doença em estádios mais precoces, prever a sua progressão e avaliar a resposta do organismo à terapia periodontal (Zalewska et al., 2024).

Neste contexto, os biomarcadores bioquímicos surgem como uma via promissora. Presentes nos líquidos biológicos salivares e do fluido crevicular gengival (FCG) constituem um meio para o diagnóstico e monitorização da DP, pois refletem a complexa resposta imunoinflamatória em curso (Gürsoy & Kantarci, 2022). O estudo dos biomarcadores periodontais, quer sejam de origem microbiana ou do hospedeiro, representa um desafio importante para superar as limitações do diagnóstico tradicional e avançar para uma abordagem mais personalizada do tratamento (Ghallab, 2018).

Assim, o objetivo desta revisão é analisar os biomarcadores bioquímicos associados à periodontite, enfatizando a sua relevância para a compreensão da patogénese, para o diagnóstico precoce e para o acompanhamento clínico da doença.

De forma mais específica, pretende-se:

- Descrever os principais mecanismos imunoinflamatórios e bioquímicos envolvidos na destruição dos tecidos periodontais;
- Identificar os biomarcadores candidatos presentes em diferentes fluidos biológicos (saliva, FCG e sangue) e discutir as suas limitações e potencial clínico;
- Explorar as interações sistémicas entre a DP e doenças crónicas inflamatórias, destacando os impactos nos biomarcadores;
- Avaliar as implicações diagnósticas e terapêuticas da integração dos biomarcadores na prática clínica e na medicina personalizada.

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Google Scholar, abrangendo artigos publicados entre 2013 e 2025. Foram utilizados termos de pesquisa relacionados com “*periodontal disease*”, “*periodontitis biomarkers*”, “*salivary biomarkers*”, “*gingival crevicular fluid*” e “*systemic disease*”. A seleção dos estudos obedeceu a critérios de inclusão (artigos originais, revisões sistemáticas e estudos clínicos relevantes, em inglês e português) e de exclusão (publicações anteriores a 2013, publicações que não abordavam biomarcadores periodontais).

II. DESENVOLVIMENTO

II.1. Patogénese da periodontite: Uma perspetiva bioquímica dos mecanismos de destruição dos tecidos

1.1. Formação e composição do biofilme bacteriano

A cavidade oral representa um ecossistema único e diversificado, abrangendo mais de 700 espécies de bactérias que constituem o microbioma oral (Sedghi et al., 2021; Xu et al., 2021). Cada mililitro de saliva contém biliões de microrganismos em suspensão livre que gradualmente aderem às superfícies dentárias (Lasserre et al., 2018).

A adesão ocorre inicialmente por meios físico-químicos e depois por interações específicas com proteínas salivares, que formam então a película adquirida (Valm, 2019; Li et al., 2022). Ao contrário das membranas mucosas, as superfícies dentárias não se renovam, permitindo que a placa se acumule e acabe por formar um biofilme (Lasserre et al., 2018).

A DP é iniciada pela formação de um biofilme bacteriano (ou placa dentária) na superfície dos dentes. A placa é formada por um agregado de diferentes microrganismos, que depois formam uma comunidade microbiana complexa na cavidade oral (Lasserre et al., 2018; Zhang et al., 2021).

Para compreender a complexidade bioquímica da DP, importa recordar primeiro as diferenças fundamentais entre um periodonto saudável e um doente. A progressão da doença envolve alterações estruturais e funcionais bem caracterizadas: desde a acumulação de biofilme subgengival até à formação de bolsa periodontal, inflamação gengival e reabsorção óssea (Lasserre et al., 2018; Zhang et al., 2021; Sedghi et al., 2021). Estas modificações estão ilustradas na Figura 1, que compara o periodonto saudável com o doente.

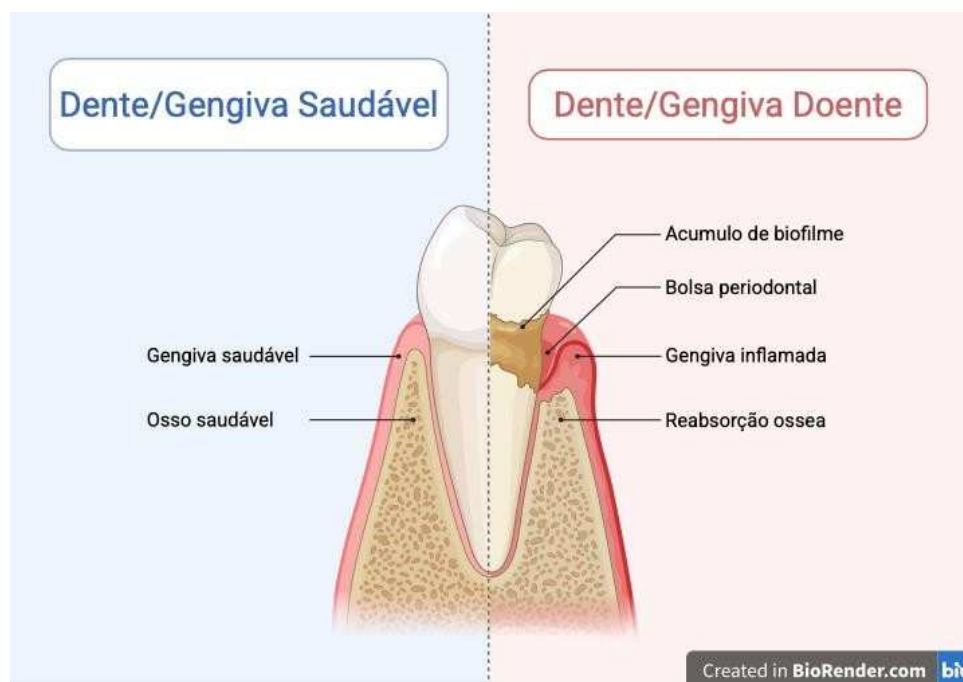


Figura 1. Representação esquemática comparando um periodonto saudável e um doente.
(Adaptado a partir de Zhang et al., 2021; Sedghi et al., 2021; Lasserre et al., 2018).
Realizado com <https://BioRender.com>

O desenvolvimento do biofilme segue uma sucessão ecológica previsível: colonizadores primários, depois secundários e finalmente patógenos-chave (Hienz et al., 2015; Sedghi et al., 2021).

Os colonizadores iniciais, bactérias Gram-positivas como *Streptococcus spp* e *Actinomyces spp*, ligam-se a este biofilme através de recetores específicos e a sua presença facilita a adesão de bactérias secundárias, aumentando assim a complexidade do biofilme (Hienz et al., 2015; Bourgeois et al., 2019; Sedghi et al., 2021).

Entre os colonizadores secundários, o *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) desempenha um papel fundamental (Lasserre et al., 2018). De facto, esta bactéria atua como uma “espécie ponte”, ao agregando-se com colonizadores tardios e periopatógenos como *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) (Könönen et al., 2019; Valm, 2019; Li et al., 2022). Além disso, reduzindo o oxigénio disponível, *F. nucleatum* induz um estado de hipoxia no biofilme, favorecendo a colonização por agentes patogênicos anaeróbios e desencadeando uma resposta inflamatória nas células

endoteliais vizinhas (Lasserre et al., 2018; Könönen et al., 2019).

A *P. gingivalis*, uma bactéria Gram-negativa anaeróbia, é conhecida por desempenhar um papel decisivo na progressão da DP (Gasmi et al., 2022). Através da produção de vesículas de membrana externa (OMVs) que contêm fatores de virulência, permite a co agregação bacteriana e facilita a interação entre espécies (Zhang et al., 2021; Ustianowska et al., 2024).

Classificado como um “Complexo Vermelho” por Socransky (1998), as bactérias *P. gingivalis*, *Treponema Denticola* e *Tannerella Forsythia* são consideradas os patógenos mais importantes da DP adulta (Bourgeois et al., 2019; Xu et al., 2020; Zhang et al., 2021). Em um contexto de inflamação, o biofilme subgengival é enriquecido com comunidades microbianas disbióticas adaptadas a um ambiente pró-inflamatório (Hajishengallis, 2015; Xu et al., 2020).

O *Filifactor alocis* (*F. alocis*), foi recentemente reconhecido pelo seu papel emergente no desenvolvimento da doença (Aruni et al., 2015). Esta bactéria anaeróbia Gram-positiva é considerada uma bactéria com contributo importante para a progressão da doença, tendo em conta a sua presença abundante nas bolsas periodontais (Faisal & Ali, 2025). De facto, o seu papel fundamental é demonstrado por uma presença acrescida nas fases avançadas da doença e uma diminuição da sua concentração após o tratamento (Faisal & Ali, 2025).

Tal como a *P. gingivalis*, o *F. alocis* está equipado com fatores de virulência que influenciam a progressão da DP (Aruni et al., 2015; Faisal & Ali, 2025). Pode assim perturbar a atividade dos neutrófilos e o sistema do complemento. Estudos demonstraram que o seu crescimento é amplificado num ambiente privado de oxigénio devido à sua resistência às ROS, o que lhe permite prosperar no contexto inflamatório característico das lesões periodontais (Aruni et al., 2015; Faisal & Ali, 2025).

Esta transição para a disbiose é facilitada pela expressão de vários fatores de virulência pelas bactérias, tais como cápsulas, lipopolissacarídeos (LPS), enzimas proteolíticas fimbriais e outras estruturas de superfície (Mohanty et al., 2019; Xu et al., 2020; Gasmi et al., 2022).

Estes diferentes elementos atuam de forma coordenada para perturbar o equilíbrio imunitário local, promover a sobrevivência bacteriana e amplificar os mecanismos destrutivos dos tecidos periodontais (Hajishengallis, 2015; Pan et al., 2019).

1.2. Interações entre o hospedeiro e o agente patogénico

Embora a etiologia da DP seja bacteriana, a sua progressão depende sobretudo da resposta imunitária do hospedeiro. Em condições normais de saúde, os tecidos periodontais são capazes de lidar com a presença de bactérias graças aos mecanismos de defesa da imunidade inata e adquirida (Lasserre et al., 2018; Gasmi et al., 2022).

A periodontite resulta de interações complexas entre microrganismos patogénicos, o sistema imunitário e fatores ambientais e genéticos. A transição para a cronicidade ocorre quando há disbiose da microbiota oral e uma resposta imunitária exacerbada, criando um círculo vicioso entre inflamação e desequilíbrio microbiano (Van Dyke et al., 2020; Xu et al., 2021; Sedghi et al., 2021).

Historicamente, a DP foi associada a um ou mais microrganismos específicos, como o *Complexo Vermelho*, como fator causal (Socransky, 1998; Pan et al., 2019). Contudo, atualmente, reconhece-se que uma comunidade mais complexa, a “microbiota disbiótica” está envolvida (Hienz, 2015; Hajishengallis, 2015; Sedghi et al., 2021). Esta disbiose caracteriza-se por uma superabundância de bactérias patogénicas e uma redução das bactérias benéficas (Shang et al., 2023).

A *Hipótese dos Patógenos Keystone (KPH)* (Bourgeois et al., 2019), sugere que certas bactérias como a *P.gingivalis*, mesmo em baixas quantidades, podem orquestrar a inflamação e perturbar o equilíbrio periodontal (Kinane et al., 2017; Xu et al., 2021).

1.2.1. Estratégias de fuga de *P. gingivalis*

a) Modulação dos TLRs

As bactérias periodontais, em particular a *P. gingivalis*, desenvolveram estratégias para iludir ou subverter os mecanismos de defesa do hospedeiro (Hienz et al., 2015; Bourgeois et al., 2019).

Os recetores Toll-Like (TLRs) estão entre as proteínas responsáveis pela regulação da apoptose, da inflamação e da imunidade (Qasim et al., 2020). É através destes recetores que as células epiteliais reconhecem os fatores de virulência (Blancas-Luciano et al., 2023).

O LPS é o principal componente estrutural da parede celular (membrana externa) das bactérias Gram-negativas, incluindo o agente patogénico periodontal *P.gingivalis*. É bem conhecido pela sua toxicidade e capacidade de desencadear respostas inflamatórias excessivas no hospedeiro, daí o seu nome endotoxina (Jia et al., 2019).

A *P. gingivalis* pode modificar a sinalização dos TLRs, interromper a produção da interleucina-8 (IL-8) ou sequestrar o sistema do complemento (Bourgeois et al., 2019). A *P.gingivalis* sintetiza um LPS no qual ocorrem variações na estrutura do lípido A. Estudos recentes demonstraram que esta variabilidade estrutural afeta diretamente a ligação aos TLRs, em particular ao TLR4 (Jia et al., 2019; Xu et al., 2020). O TLR4 atua na imunidade inata para detetar LPS de bactérias Gram-negativas e desencadeia uma resposta inflamatória.

No entanto, dependendo da sua conformação e do contexto inflamatório local, o LPS de *P.gingivalis* pode atuar como um agonista fraco do TLR4 ou mesmo como um antagonista (Hussain et al., 2015). Esta capacidade moduladora permite que a *P. gingivalis* promova uma inflamação crónica não resolvida e evite a eliminação imunitária eficaz, facilitando a sobrevivência bacteriana (Jia et al., 2019; Bourgeois et al., 2019; Xu et al., 2020)

b) Sequestro do sistema de complemento

O sistema complemento, um conjunto de proteínas que atua como elo entre a imunidade inata e adquirida, pode ser sequestrado por *P. gingivalis* (Lasserre et al., 2018). Esta bactéria segrega gingipains (Sudhakara et al., 2018; Bourgeois et al., 2019), enzimas capazes de clivar os componentes C3 e C5 do complemento (Lamont et al., 2018; Blancas-Luciano et al., 2023). Esta ação interrompe a ativação dos recetores associados e a sua interação com o TLR2, amplificando a inflamação e reduzindo a eficácia dos leucócitos na eliminação de agentes patogénicos (Bourgeois et al., 2019; Xu et al., 2021).

Entre as células imunes (leucócitos), os neutrófilos constituem a principal linha de defesa celular nos tecidos orais (Sudhakara et al., 2018). Durante a inflamação periodontal, o seu recrutamento é amplificado por quimiocinas (como a IL-8) segregadas pelas células epiteliais da bolsa gengival. No entanto, a *P.gingivalis* pode alterar esta sinalização ao inibir a produção de IL-8, interrompendo assim o recrutamento normal de neutrófilos (Sedghi et al., 2021).

Quando a resposta imunitária se torna desequilibrada, ela própria pode ser deletéria: as células hospedeiras produzem então substâncias tóxicas em excesso, levando à destruição dos tecidos periodontais (Pan et al., 2019; Könönen et al., 2019).

Esta complexidade da interação entre o microbiota patogénico e o sistema imunitário do hospedeiro conduz a uma ativação alargada dos mecanismos de defesa. Quando esta ativação se torna excessiva ou mal regulada, leva à produção maciça de mediadores inflamatórios. Estes desempenham um papel central na progressão da doença periodontal, orquestrando tanto a resposta imunitária como os processos de destruição dos tecidos (Kinane et al., 2017; Luchian et al., 2022).

1.3 Mecanismos imunoinflamatórios e destruição tecidual

Se a resposta imunitária for desequilibrada, pode tornar-se autodestrutiva: as células hospedeiras acabam por produzir substâncias tóxicas em abundância, levando à destruição dos tecidos periodontais (Pan et al., 2019; Könönen et al., 2019).

Nesta secção descrevem-se os principais mecanismos da imunidade inata e adaptativa que, quando desregulados, contribuem para a destruição tecidual característica da periodontite.

1.3.1. Imunidade inata: ativação e desregulação

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo (Maniyammai et al., 2021). É acionada em resposta a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) presentes em bactérias, como o LPS (Huang et al., 2023). Os PAMPs são detetados por células residentes, como células epiteliais, fibroblastos gengivais e células endoteliais, bem como por células imunes infiltradas, como neutrófilos, macrófagos e células dendríticas (DCs), usando recetores de reconhecimento de padrões (PRRs) que incluem TLRs (Lasserre et al., 2018; Uriarte & Hajishengallis, 2023).

a) Neutrófilos (PMNs)

Os neutrófilos ou polinucleares de neutrófilos (PMNs) são os primeiros leucócitos a serem recrutados em caso de inflamação (Yucel-Lindberg & Båge, 2013) e constituem a primeira linha de defesa no periodonto (Barbara et al., 1996; Sudhakara et al., 2018).

Os PMNs participam a resposta imunitária através de vários mecanismos, incluindo a fagocitose, a produção de ROS e a desgranulação de enzimas (Sochalska e Potempa, 2017; Hajishengallis, 2020). Após uma fagocitose bem-sucedida, os neutrófilos sofrem

apoptose, uma morte celular programada (Sochalska & Potempa, 2017; Könönen et al., 2019).

Com um papel importante na resolução da inflamação, um atraso na apoptose causado por bactérias periodontais pode prolongar as respostas inflamatórias com um maior potencial de dano tecidual (Sochalska e Potempa, 2017). Através da produção descontrolada de ROS e enzimas degradativas, a inflamação é prolongada e isso leva à destruição do tecido alveolar e do osso (Sochalska e Potempa, 2017).

Portanto, como células imunes inatas, os neutrófilos desempenham outras funções além da ação antimicrobiana direta, incluindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-1 entre outras, que são usadas para promover a inflamação local e mobilizar outras células imunes para o local da infecção (Xu et al., 2020).

b) Macrófagos

Nos tecidos periodontais, os macrófagos desempenham um papel importante na manutenção da homeostase dos tecidos e no estabelecimento de mecanismos de defesa. No entanto, a agregação e ativação excessivas destes macrófagos podem danificar os tecidos periodontais (Blancas-Luciano et al., 2023).

As bactérias e os seus produtos, como as endotoxinas, podem ativar o sistema monócito/macrófago, levando à produção de um grande número de fatores pró-inflamatórios. Juntamente com os PMNs, os macrófagos desempenham um papel importante na imunidade inata e têm capacidade fagocitária (Kurgan & Kantarci, 2018; Xu et al., 2021).

De facto, face à inflamação, os monócitos migram para o local e diferenciam-se em macrófagos (Sun et al., 2021). Eles podem ser ativados por PAMPs (via PRRs) e se diferenciar em 2 tipos: M1 e M2 (Kurgan & Kantarci, 2018; Xu et al., 2021).

Os macrófagos M1, ou macrófagos clássicos ativados (CAMs), são espécies pró-inflamatórias que predominam na DP.

Eles produzem um grande grupo de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) e enzimas (MMPs) que são fundamentais para a inflamação e a degradação do osso alveolar (Könönen et al., 2019; Xu et al., 2021; Blancas-Luciano et al., 2023). A *P. gingivalis* também participa na produção preferencial de M1 e, portanto, contribui para o estabelecimento da inflamação crônica (Jia et al., 2019; Sun et al., 2021).

Os macrófagos M2, ou macrófagos alternativamente ativados (AAMs), estão associados ao processo de reparação tecidual e eliminam a inflamação no periodonto (Xu et al., 2021; Sun et al., 2021). Os AAMs produzem citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, IL-4 e o Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β). Estas reduzem a ação das citocinas pró-inflamatórias e MMPs inibindo a reabsorção óssea (Xu et al., 2021; Blancas-Luciano et al., 2023).

Para além da sua polarização, os macrófagos assumem um carácter crucial na eliminação de neutrófilos apoptóticos através do processo de *efferocitose*, essencial para a resolução da inflamação (Sochalska e Potempa, 2017). Através da sua intervenção, a *P. gingivalis* provoca uma sobre reserva de neutrófilos no espaço subgingival. Estes PMNs apoptóticos libertam o seu conteúdo (enzimas, ROS, etc.) no espaço, intensificando a inflamação e a destruição dos tecidos (Könönen et al., 2019).

Consequentemente, a falta de regulação das atividades dos macrófagos, exacerbada pelo *P. gingivalis*, contribui para a perpetuação de processos inflamatórios cronicamente destrutivos para os tecidos periodontais (Blancas-Luciano et al., 2023).

Quando a imunidade inata não é capaz de resolver a inflamação, a resposta adaptativa é ativada, amplificando e cronificando os processos inflamatórios.

1.3.2. Imunidade adaptativa: amplificação e cronicidade

Quando a inflamação aguda persiste, torna-se crônica e desencadeia-se a resposta imune adaptativa (Liccardo et al., 2019). Os principais componentes celulares desta resposta são os linfócitos B e T (Maniyammai et al., 2021; Xu et al., 2021).

a) Linfócitos B

Os linfócitos B (células B), parte da imunidade humoral, especializam-se na produção de anticorpos (Figueredo et al., 2019; Xu et al., 2021). Após ativação, diferenciam-se em células plasmáticas e produzem anticorpos solúveis (Muñoz-Carrillo et al., 2019). Estes anticorpos ligam-se a agentes patogénicos e corpos estranhos presentes no espaço extracelular (Cekici et al., 2014; Xu et al., 2021).

Além disso, as células B atuam como Células Apresentadoras de Antígeno (APCs) e sintetizam citocinas que modulam a inflamação. Este papel regulador pode, contudo, contribuir para a destruição dos tecidos (Xu et al., 2021).

Os linfócitos B expressam RANKL (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand*), elemento central na ativação e diferenciação de osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea característica da DP (Muñoz-Carrillo et al., 2019; Qasim et al., 2020).

b) Linfócitos T

Os linfócitos T (células T) derivam da medula óssea e maturam no timo. Estas células coordenam a imunidade celular por meio do reconhecimento antigénico (Xu et al., 2021). Conforme a expressão de moléculas de superfície, diferenciam-se em linfócitos T CD4⁺ ou T CD8⁺ (Figueredo et al., 2019; Xu et al., 2021).

Os CD4⁺ originam subpopulações *T-helper* (Th) e *T-reguladores* (Tregs). Os CD8⁺, células T citotóxicas (CTLs) (Xu et al., 2021).

As células Th CD4⁺ são prevaletentes na destruição óssea (Xu et al., 2021). Dependendo do ambiente de citocinas, diferenciam-se em Th1, Th2, Th17 e Tregs (Könönen et al., 2019; Qasim et al., 2020). Cada uma tem um papel específico a cumprir no processo de imunidade.

- Os Th1 e Th17 sintetizam citocinas pró-inflamatórias, como interferon gamma (IFN- γ) e IL-17. Estas citocinas promovem o recrutamento de neutrófilos, ativam macrófagos e induzem a produção de mediadores inflamatórios (Pan et al., 2019; Figueredo et al., 2019).
- Os Th2 desempenham função protetora. Sintetizam citocinas como IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, com efeitos anti-inflamatórios e inibem a ativação dos macrófagos (Xu et al., 2021).
- Os Tregs exercem efeito protetor nos tecidos periodontais (Cekici et al., 2014). Durante a DP, os Tregs exercem uma ação oposta à das Th17 (González-Osuna et al., 2022). Ao secretarem IL-4, IL-10 e TGF- β , reduzem a inflamação (Pan et al., 2019; González-Osuna et al., 2022). Uma vez que a periodontite passa a ser crônica, a inflamação exagerada causa desequilíbrio no balanço Th17/Tregs, favorecendo perda óssea (González-Osuna et al., 2022).

O predomínio de perfis pró-inflamatórios (Th1/Th17) sobre anti-inflamatórios (Th2/Tregs) leva à progressão da doença (Xu et al., 2021). A IL-17, fortemente associada à perda de suporte ósseo, depende da ativação dos linfócitos T (Figueredo et al., 2019). Num ambiente pró-inflamatório, Tregs podem diferenciar-se em Th17, exacerbando a destruição óssea (Xu et al., 2021).

Como consequência da disbiose, ocorre desregulação das vias celulares, com aumento da atividade pró-inflamatória (Könönen et al., 2019). Isso leva à produção exacerbada de citocinas culminando na destruição dos tecidos periodontais (Lasserre et al., 2018).

1.3.3. Mediadores inflamatórios e destruição dos tecidos

As células imunitárias e residentes nos tecidos periodontais articulam a resposta imunitária e levam à destruição dos tecidos através da produção de uma complexa rede de mediadores inflamatórios (Yucel-Lindberg & Båge, 2013; Pan et al., 2019).

Entre estes mediadores destacam-se as citocinas pró-inflamatórias, a PGE₂, as metaloproteinases de matriz, o sistema RANK/RANKL/OPG e o stress oxidativo.

a) Citocinas pró-inflamatórias

Estes mediadores compreendem citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17) e quimiocinas (IL-8) (Lasserre et al., 2018; Pan et al., 2019). Em conjunto, atuam no recrutamento contínuo de células imunitárias e na amplificação da destruição tecidual (Pan et al., 2019; Qasim et al., 2020; Xu et al., 2021).

A IL-6, a IL-1 β e o TNF- α podem causar o recrutamento constante de células imunitárias, exacerbando a inflamação dos tecidos (Cekici et al., 2014; Könönen et al., 2019).

Essas moléculas atuam em diferentes níveis da cadeia inflamatória:

A IL-1 β é considerada um mediador potente, sobretudo produzida por macrófagos e DCs. Ela promove a produção de PGE₂, MMPs e RANKL, causando perda óssea e perda de inserção (Cheng et al., 2020; Luchian et al., 2022).

O TNF- α , produzido por macrófagos e linfócitos, reforça a inflamação crônica e contribui para a perda de inserção clínica ao estimular MMPs e o eixo RANK/RANKL (Cekici et al., 2014; Neurath & Kesting, 2024).

A IL-6, citocina pró-inflamatória libertada por PMNs e macrófagos (Pan et al., 2019; Neurath & Kesting, 2024). Ela apresenta um papel dual: está associada à fase aguda da inflamação e à diferenciação Th17, mas também pode exercer funções reguladoras

sobre a barreira epitelial (Pan et al., 2019; Gasmi et al., 2022).

Finalmente, a IL-17, derivada das células Th17, intensifica a inflamação crônica ao recrutar neutrófilos e induzir outros mediadores inflamatórios, estando fortemente associada à perda óssea (Figueredo et al., 2019; Xu et al., 2021).

A **Tabela 1** resume as principais características destas citocinas pró-inflamatórias na periodontite.

Tabela 1. Citocinas pró-inflamatórias associadas à periodontite: fontes, recetores, ações principais e consequências clínicas.

Citocina	Fonte principal	Recetor/ Família	Ações principais	Consequências clínicas	Referências
IL-1β	Macrófagos, DCs, PMNs, fibroblastos	IL-1R1 (família IL-1)	Induz PGE ₂ , MMPs e RANKL; amplifica inflamação	Forte destruição tecidual e reabsorção óssea	Cheng et al., 2020; Luchian et al., 2022; Neurath & Kesting, 2024
TNF-α	Macrófagos, linfócitos	TNFR1 / TNFR2 (família TNF)	Estimula MMPs e RANKL; mantém inflamação crônica	Perda de inserção e reabsorção óssea alveolar	Neurath & Kesting, 2024; Cekici et al., 2014; Xu et al., 2021
IL-6	PMNs, macrófagos, fibroblastos	Recetor IL-6 (família IL-6)	Diferenciação Th17; ativa linfócitos B; possível regulação epitelial	Inflamação aguda, perda óssea; algum papel protetor	Pan et al., 2019; Gasmi et al., 2022; Neurath & Kesting, 2024
IL-17	Linfócitos Th17	Recetor IL-17R (família IL-17)	Recrutamento de neutrófilos; induz TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE ₂ ; aumenta RANKL	Inflamação crônica intensa e perda óssea alveolar	Figueredo et al., 2019; Xu et al., 2021; Neurath & Kesting, 2024

b) PGE₂

A prostaglandina E₂ (PGE₂) é um mediador lipídico fundamental na inflamação periodontal. Sintetizada a partir do ácido araquidônico através da ação da cicloxigenase tipo 2 (Cox-2) e das PGE sintases, a sua produção é estimulada por vários sinais pró-inflamatórios, tais como IL-1 β , TNF- α e produtos microbianos, como o LPS (Arroyo et al., 2022; Ren et al., 2023).

É produzida por diferentes tipos de células presentes nos tecidos periodontais, tais como fibroblastos gengivais, macrófagos, células epiteliais e osteoblastos (Arroyo et al., 2022; Ren et al., 2023).

A PGE₂ permite a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, o que favorece o acesso das células imunitárias ao local da inflamação (Luchian et al., 2022). Além disso, amplifica a resposta inflamatória, provocando a secreção de outras citocinas pró-inflamatórias (IL-17) e enzimas proteolíticas, tais como as MMPs. Também atua na destruição óssea via sistema RANK/RANKL/OPG, ao inibir OPG e estimular RANKL nos precursores osteoclásticos (Arroyo et al., 2022; Ren et al., 2023).

Portanto, além dos efeitos diretos na reabsorção óssea, a PGE₂ contribui para degradação tecidual ao induzir MMPs e citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e IL-17 (Arroyo et al., 2022; Luchian et al., 2022; Ren et al., 2023).

c) Metaloproteinases de matriz

Além das citocinas, enzimas proteolíticas desempenham um papel crítico na destruição periodontal, entre as quais se destacam as MMPs.

As MMPs são enzimas extracelulares envolvidas na remodelação da matriz extracelular (MEC) (Qasim et al., 2020; Luchian et al., 2022). Estão repartidas em 5 famílias classificadas de acordo com a sua estrutura e função: collagenases, gelatinases, estromelisinases, matrilisinas e MMPs de matriz membranar (MT-MMPs) (Fisher & Riedl, 2019; Qasim et al., 2020).

São libertadas por células imunitárias (macrófagos ou PMNs) e células locais (principalmente fibroblastos) ao longo da inflamação (Hienz et al., 2015; Lasserre et al., 2018).

As collagenases (MMP-1, MMP-8, MMP-13) degradam o colágeno, um elemento estrutural fulcral do tecido conjuntivo gengival e do osso alveolar (Könönen et al., 2019; Luchian et al., 2022).

A MMP-8, ou collagenase neutrófila, foi identificada como a principal enzima na degradação do colágeno (Cekici et al., 2014; Könönen et al., 2019). Além disso, foi demonstrado que a MMP-9, uma gelatinase, desempenha um papel no controle de determinados marcadores chaves (IL-6, IL-8 e PGs) no início da inflamação (Luchian et al., 2022). Também facilita o movimento dos osteoclastos para a zona afetada.

A MMP-13 noutro lado, ativa os osteoclastos e acelera a degradação do colágeno (Könönen et al., 2019; Blancas-Luciano et al., 2023).

A atividade das MMPs é regulada pelos TIMPs (*Tissues Inhibitors of Metalloproteinases*). Os TIMPs são fabricados por diferentes tipos de células (PMNs, macrófagos, linfócitos) (Luchian et al., 2022). Em condições fisiológicas, o rácio MMP/TIMP é regulado e controla a remodelação da MEC, algo importante para a regeneração dos tecidos e a preservação do periodonto (Fisher & Riedl, 2019). No entanto, na DP a produção exagerada de citocinas desequilibra a balança a favor das MMPs, promovendo degradação colagénica excessiva e perda de inserção (Hienz et al., 2015; Könönen et al., 2019; Luchian et al., 2022).

d) Sistema RANK/RANKL/OPG

Para além da degradação da matriz, a destruição óssea é um eixo central da DP, mediado sobretudo pelo sistema RANK/RANKL/OPG. Em indivíduos saudáveis, a formação óssea é mediada por dois tipos de células: osteoblastos (OB) e osteoclastos

(OC) (Yucel-Lindberg & Båge, 2013). O equilíbrio OB/OC no osso alveolar mantém a homeostase óssea. Na DP, os mediadores inflamatórios rompem esse equilíbrio (Valverde et al., 2024; Ustianowska et al., 2024).

O sistema RANK/RANKL/OPG é crucial na regulação da atividade osteoclástica (Hienz et al., 2015; Qasim et al., 2020). O recetor de ativação do NF- κ B (RANK) encontra-se na superfície dos OC (Zhu et al., 2022), enquanto o ligante RANKL é expresso por OB e também por várias células T (Qasim et al., 2020). Por outro lado, a osteoprotegerina (OPG), membro da família do TNF, é uma molécula produzida pelos OBs (Zhu et al., 2022, Neurath & Kesting, 2024). Sendo um recetor alternativo, o seu papel consiste em ligar-se ao RANKL, impedindo assim a interação RANK/RANKL e, consequentemente, a osteoclastogénese (Qasim et al., 2020; Valverde et al. 2024).

Ao promoverem a produção de RANKL e a sua ligação à RANK e ao inibirem a OPG, as citocinas pró-inflamatórias favorecem osteoclastogénese e reabsorção óssea, além de induzir a produção de MMPs. (Neurath & Kesting., 2024; Valverde et al., 2024).

e) Espécies ROS

Além das vias inflamatórias convencionais, atribui-se um papel importante ao stress oxidativo na progressão da DP.

O stress oxidativo é um mecanismo biológico complexo que envolve a produção excessiva de ROS, que, por sua vez, atuam como destruidores do equilíbrio redox do organismo e causam danos oxidativos (Shang et al., 2023).

Os ROS, produzidos principalmente pelos neutrófilos ativados durante a inflamação, agem como um amplificador das cascatas imunoinflamatórias já existentes (Wang et al., 2017). A acumulação excessiva dessas espécies ultrapassa as capacidades antioxidantes do hospedeiro e provoca um desequilíbrio oxidativo. Isso se traduz em danos às proteínas, lipídios e DNA, mas também na promoção da reabsorção óssea por meio de uma modulação negativa da relação RANKL/OPG. Assim, o stress oxidativo atua em simbiose com os mediadores inflamatórios e contribui para a destruição periodontal (Wang et al., 2017; Viglianisi et al., 2023).

Em resumo, a DP resulta de uma resposta imunoinflamatória complexa, na qual citocinas, MMPs, PGE₂, o sistema RANK/RANKL/OPG e o stress oxidativo interagem de forma sinérgica. Este desequilíbrio conduz a inflamação persistente, degradação da MEC e reabsorção óssea progressiva, comprometendo irreversivelmente os tecidos de suporte dentário.

De forma integrada, a patogênese da periodontite pode ser resumida como uma cascata iniciada pela disbiose do biofilme, que progride através da ativação e desregulação da imunidade do hospedeiro, e culmina na produção de mediadores inflamatórios responsáveis pela destruição dos tecidos de suporte (Pan et al., 2019; Xu et al., 2021).

A Figura 2 ilustra esta sequência de eventos.

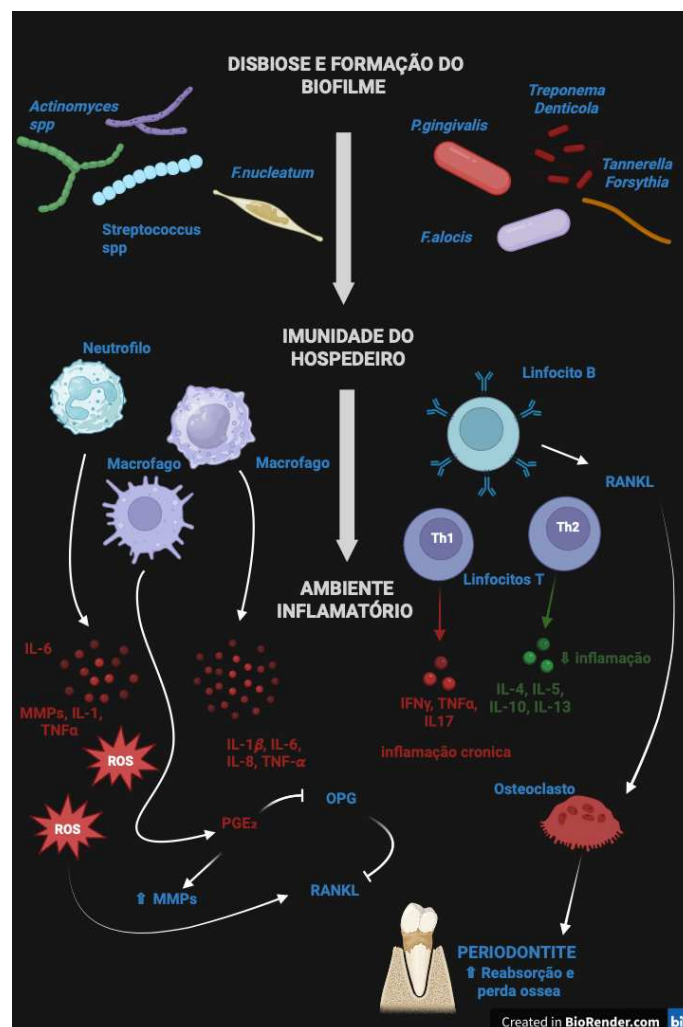


Figura 2. Cascata imunoinflamatória na DP. (Adaptado a partir de Neurath & Kesting, 2024; Sedghi et al., 2021; Kinane et al., 2017; Xu et al., 2021). Realizado com <https://BioRender.com>.

Nesta perspetiva, a compreensão dos mecanismos bioquímicos não se limita à explicação da patogénese, mas abre caminho para a identificação de biomarcadores capazes de refletir a atividade da doença, prever a sua progressão e avaliar a resposta ao tratamento (González-Ramírez et al., 2020; Gürsoy & Kantarci, 2022).

Estes aspetos serão explorados no capítulo seguinte.

II.2 Biomarcadores bioquímicos: identificação e potencial clínico

Atualmente, o diagnóstico da DP baseia-se principalmente em parâmetros clínicos, como profundidade de sondagem (PS), perda de inserção clínica (CAL), hemorragia à sondagem (HS) e avaliação radiográfica da perda óssea. Embora constituam o padrão de referência (*Gold Standard*) na prática clínica, estas medidas apresentam algumas limitações: estão sujeitas a variabilidade entre examinadores e não permitem a deteção precoce da doença, devido ao seu carácter retrospectivo, uma vez que evidenciam lesões já presentes (Ghallab, 2018; Gürsoy & Kantarci, 2022).

Num contexto em que a medicina evolui para abordagens mais personalizadas e preventivas, a atenção centra-se no desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico mais sensíveis, objetivas e preditivas, capazes de identificar os pacientes em risco antes do aparecimento de danos irreversíveis (Rakić et al., 2021; Gürsoy & Kantarci, 2022).

Os biomarcadores são definidos como «parâmetros objetivamente quantificáveis, que refletem um estado fisiológico ou patológico, permitem avaliar o prognóstico e a evolução de uma doença ou ainda medir a resposta a uma intervenção terapêutica» (Biomarkers Definition Workgroup, 2001).

No contexto periodontal, incluem uma ampla variedade de moléculas tal como citocinas, enzimas, mediadores lipídicos e marcadores de stress oxidativo, que podem auxiliar no diagnóstico e monitorização da doença, bem como na avaliação da resposta do organismo ao tratamento (González-Ramírez et al., 2020).

Estas moléculas podem ser detetadas em diferentes fluidos biológicos, tais como saliva, fluido crevicular gengival (FCG) e sangue (soro/plasma), que constituem fontes potenciais para a sua análise (Bibi et al., 2021; Gürsoy & Kantarci, 2022).

2.1. Fontes de biomarcadores

Na DP, as interações entre o hospedeiro e os agentes patogénicos geram uma infinidade de biomarcadores que refletem a extensão da inflamação e a destruição tecidual. A sua análise pode ser feita em diferentes fluidos biológicos, incluindo saliva, FCG e sangue (soro/plasma), que representam as principais fontes exploradas na investigação e na prática clínica (Gürsoy & Kantarci, 2022).

2.1.1. Saliva

Em indivíduos saudáveis, a saliva é um fluido oral produzido continuamente pelas glândulas salivares maiores e menores. Ela contém vários componentes, como proteínas, bactérias e células epiteliais, refletindo não apenas o estado da cavidade oral, mas também o do organismo de forma mais geral (Khurshid et al., 2021; Wei et al., 2022).

A saliva apresenta várias vantagens como fonte de biomarcadores: a sua recolha é simples, rápida e não invasiva, o que a torna uma ferramenta particularmente interessante para o rastreio e acompanhamento de doenças orais e sistémicas (Kageyama et al., 2017; Ghallab, 2018).

Muitas moléculas relacionadas com a DP foram identificadas nela, incluindo citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α , IL-6) e enzimas de degradação da matriz (MMPs), demonstrando seu potencial como fluido diagnóstico e de pesquisa (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021; Luchian et al., 2022).

2.1.2. Fluido Crevicular Gengival (FCG)

O fluido crevicular gengival (FCG) é um fluido corporal e pode apresentar-se como um exsudado durante a inflamação (Ghallab, 2018). No contexto da DP, invade as bolsas subgengivais (sulco) e preenche-as à medida que a doença progride (Khurshid et al., 2021; Bibi et al., 2021). Representa um conjunto complexo de moléculas (leucócitos, enzimas, citocinas, etc.) provenientes dos tecidos e do biofilme, entre outros (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021).

Existem diferentes métodos de recolha do FCG: intracrevicular e extracrevicular (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021).

A técnica intracrevicular é a mais utilizada devido à sua precisão. O procedimento consiste na colocação cuidadosa de uma tira de papel absorvente (PerioPaper®) no sulco gengival, durante aproximadamente 30 segundos, evitando a contaminação por saliva ou sangue (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021; Khurshid et al., 2021).

Inicialmente presente em pequenas quantidades, o volume do FCG aumenta significativamente durante a inflamação. Por este motivo, o FCG é considerado uma fonte direta e localizada de biomarcadores que refletem o estado inflamatório e os processos de destruição periodontal. (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021).

Para ilustrar de forma esquemática o FCG e a sua recolha através da técnica *PerioPaper*®, a Figura 3 apresenta uma secção transversal simplificada do dente e dos tecidos gengivais.

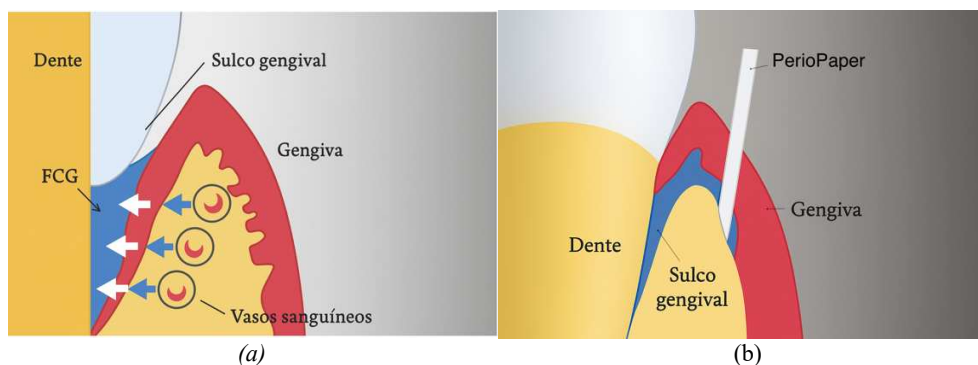


Figura 3. Fluido crevicular gengival: (a) Exsudação do FCG. (b) Recolha com tira de PerioPaper®. Adaptada de Aguiar et al., 2017.

Encontram-se nele, nomeadamente, citocinas, enzimas e marcadores relacionados com a remodelação óssea, tornando este fluido um suporte privilegiado para o estudo da progressão da doença (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021; Luchian et al., 2022).

2.1.3. Sangue: plasma e soro

O sangue é um líquido biológico complexo composto por células e plasma. Ele representa uma fonte sistêmica que permite explorar as repercussões da DP além da cavidade oral (González-Ramírez et al., 2020; Khurshid et al., 2021).

O sangue, geralmente coletado por punção venosa de forma pouco invasiva, pode então ser tratado de diferentes maneiras para obter seus derivados. No caso do soro, ele é obtido após coagulação seguida de centrifugação, enquanto o plasma é isolado a partir de uma amostra coletada sem coagulação, graças à adição de um anticoagulante e, em seguida, centrifugação. Estas duas frações sanguíneas são comumente utilizadas no estudo de biomarcadores periodontais (González-Ramírez et al., 2020; Arregoces et al., 2025).

Durante a inflamação, mediadores bioquímicos provenientes dos tecidos periodontais podem ser detetados na circulação sanguínea, refletindo a natureza sistêmica da periodontite (Villoria et al., 2024). Assim, o soro e o plasma fornecem informações complementares aos fluidos orais, reforçando o interesse de uma abordagem biológica para avaliar a atividade da doença e suas implicações na saúde geral do indivíduo (Villoria et al., 2024; Arregoces et al., 2025).

Entre os biomarcadores frequentemente identificados no soro e no plasma, encontram-se diferentes citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-17) e enzimas (MMP-8, MMP-9), todas associadas à gravidade e à progressão da DP (González-Ramírez et al., 2020; Villoria et al., 2024).

A análise dos diferentes fluidos biológicos evidencia características complementares.

A saliva, pela sua disponibilidade e facilidade de recolha, oferece uma abordagem promissora para o rastreio em larga escala, mas continua sensível a variações relacionadas com a higiene oral ou o fluxo salivar (Khurshid et al., 2021; Luchian et al., 2022).

O FCG, mais específico, constitui um indicador local e direto da atividade inflamatória e da destruição tecidual, embora a sua recolha necessite de uma técnica rigorosa para evitar contaminações (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021).

Por fim, o soro e o plasma refletem o impacto sistêmico da periodontite e sua potencial ligação com patologias gerais, mas sua especificidade para o diagnóstico periodontal permanece mais limitada (Villoria et al., 2024; Arregoces et al., 2025). Portanto, em vez de opor essas matrizes, sua utilização conjunta poderia reforçar a precisão diagnóstica e o acompanhamento clínico, abrindo caminho para uma abordagem integrada e personalizada do tratamento periodontal (Gürsoy & Kantarci, 2022).

Assim, quer se trate da saliva, do FCG ou ainda do sangue nas suas diferentes formas, cada um destes meios biológicos oferece uma visão complementar da atividade periodontal. O seu estudo conjunto não se limita à simples deteção de moléculas, mas abre caminho para uma compreensão mais integrada da doença e das suas repercussões locais e sistémicas (Ghallab, 2018; Viglianisi et al., 2023).

Portanto, essa diversidade de fontes constitui uma base essencial para a exploração do potencial clínico dos biomarcadores, que abordaremos na seção seguinte.

2.2. Biomarcadores candidatos e seus papeis

A identificação de biomarcadores bioquímicos tem como objetivo traduzir os processos moleculares descritos anteriormente em ferramentas clínicas mensuráveis.

Nesta secção, serão abordados os biomarcadores candidatos mais relevantes na periodontite, cuja deteção em diferentes fluidos biológicos traduz a atividade inflamatória e a destruição tecidual (González-Ramírez et al., 2020; Gürsoy & Kantarci, 2022).

Entre eles destacam-se as citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), as MMPs, os marcadores de stress oxidativo, com potencial valor para diagnóstico, monitorização e prognóstico da doença.

2.2.1. Citocinas inflamatórias

As citocinas inflamatórias desempenham um papel essencial na progressão da DP. Além do seu papel biológico, elas se tornaram candidatas fundamentais no acompanhamento clínico.

Entre elas, a IL-1 β , a IL-6 e o TNF- α são as mais estudadas e os seus perfis refletem não só a presença, mas também a intensidade e a evolução da inflamação periodontal (Yucel-Lindberg & Båge, 2013; Pan et al., 2019).

Estas moléculas encontram-se em diferentes fluidos biológicos. O FCG, por sua proximidade direta com o local da lesão, é a fonte mais reveladora: IL-1 β e TNF- α aparecem regularmente aumentados em pacientes com periodontite, em comparação com indivíduos saudáveis (Gürsoy & Kantarci, 2022; Neurath & Kesting, 2024).

A IL-1 β continua a ser o biomarcador mais estudado. Anteriormente descrita como *fator ativador de osteoclastos*, está fortemente envolvida na reabsorção óssea e o seu aumento está associado a locais ativos da doença. Vários trabalhos demonstraram uma diminuição dos seus níveis após o tratamento periodontal, o que reforça o seu interesse como ferramenta de monitorização terapêutica (Ghallab, 2018). Da mesma forma, na saliva, foram relatados níveis elevados de IL-1 β , TNF- α e IL-6 nos locais ativos, com uma tendência de diminuição após a terapia (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021).

Em termos de diagnóstico, a IL-1 β surge como um dos biomarcadores mais robustos, estando o seu aumento relacionado com a atividade da doença e a gravidade da perda óssea (Cheng et al., 2020; Bibi et al., 2021).

O TNF- α , identificado desde a década de 1990 como mediador central da destruição periodontal (Barbara et al., 1996), também está associado à progressão das lesões e a uma CAL mais acentuada (Neurath & Kesting, 2024). Uma meta-análise de 88 estudos confirmou níveis significativamente mais elevados de TNF- α em pacientes afetados do que em indivíduos saudáveis (Arroyo et al., 2022). No mesmo sentido, na ausência de comorbidades sistémicas, foram demonstrados níveis séricos e salivares elevados deste mediador na periodontite crónica (Villoria et al., 2024).

A IL-6, no entanto, destaca-se pelo seu interesse no acompanhamento terapêutico, confirmando o seu potencial como biomarcador de resposta (Neurath & Kesting, 2024; Arregoces et al., 2025).

Uma investigação realizada em pacientes hipertensos com periodontite também mostrou uma redução significativa nos níveis séricos de IL-17 e IL-6 após o tratamento, o que reforça a ideia de que a terapia periodontal influencia a inflamação sistémica (Arregoces et al., 2025). Assim, o aumento persistente ou a diminuição das citocinas circulantes confirmam o impacto sistémico da doença e apoiam a sua integração entre as doenças inflamatórias crónicas (Huang et al., 2023; Villoria et al., 2024).

Níveis mais elevados de PGE₂ também são encontrados no FCG de pacientes com periodontite em comparação com os níveis encontrados no FCG de indivíduos saudáveis. Assim, o aumento dos níveis de PGE₂ no fluido crevicular tem sido sugerido como um indicador da CAL (Yucel-Lindberg & Båge, 2013; Villoria et al., 2024).

2.2.2. MMPs

As MMPs desempenham um papel essencial na degradação da MEC durante a periodontite, e várias delas, particularmente a MMP-8 e a MMP-9, revelaram-se como biomarcadores promissores para a avaliação clínica da doença (Luchian et al., 2022; Zalewska et al., 2024).

A MMP-8, também conhecida como collagenase neutrófila, é atualmente considerada uma das candidatas mais fiáveis para o diagnóstico e a previsão da DP na saliva (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021; Luchian et al., 2022).

Expressada pelo organismo durante a inflamação, ela pode ser detetada na saliva ou no FCG de pacientes afetados, permitindo assim o monitoramento da evolução da doença.

Sua concentração está relacionada aos parâmetros clínicos da periodontite, especialmente a CAL. Vários autores confirmaram que níveis elevados de MMP-8 no FCG são proporcionais à profundidade das bolsas e ao sangramento à sondagem (Luchian et al., 2022; Zalewska et al., 2024). Além da sua presença aumentada em pacientes afetados, diferentes estudos relataram uma diminuição significativa das suas concentrações após o tratamento periodontal, tornando-a um indicador sensível da atividade destrutiva e da resposta terapêutica (Khurshid et al., 2021; Arroyo et al., 2022; Zalewska et al., 2024). Em alguns casos, níveis persistentes de MMP-8 após o tratamento indicam uma resposta fraca ou resistência à terapia (Luchian et al., 2022).

Na prática, o interesse pela MMP-8 é reforçado pelo desenvolvimento de testes rápidos no consultório (*point-of-care PoC*) capazes de detetar a sua atividade na saliva ou no FCG. O mais comum é o teste *Active-MMP-8 Chairside*, avaliado em vários estudos e proposto como um indicador rápido e robusto da progressão e gravidade da DP, bem como da resposta ao tratamento (Qasim et al., 2020; Zalewska et al., 2024).

A MMP-9, uma gelatinase produzida por neutrófilos e macrófagos, também tem um papel importante na DP. Está envolvida na degradação dos componentes da MEC e na modulação de citocinas como IL-6 e IL-8, o que destaca a sua função de mediadora entre a inflamação e a destruição tecidual. O seu aumento na saliva e no FCG foi associado a locais ativos da doença (Luchian et al., 2022).

Embora seja menos estudada e validada do que a MMP-8, a sua deteção poderia enriquecer os painéis de biomarcadores combinados e contribuir para melhorar a sensibilidade do diagnóstico, especialmente em associação com a MMP-13, candidata emergente para prever a destruição óssea avançada (Könönen et al., 2019; Luchian et al., 2022).

Em síntese, as MMPs representam uma classe de biomarcadores essenciais, com a MMP-8 a afirmar-se como a mais robusta e mais próxima da aplicação clínica graças aos testes PoC, enquanto a MMP-9 e a MMP-13 parecem ser complementos úteis para afinar a avaliação. A integração destas enzimas em painéis multibiomarcadores poderia oferecer uma abordagem mais precisa e dinâmica ao diagnóstico e acompanhamento periodontal.

2.2.3. Marcadores de stress oxidativo

O stress oxidativo, já mencionado nos mecanismos biológicos da DP, traduz-se num desequilíbrio entre a produção excessiva de ROS e as capacidades antioxidantes do hospedeiro (Shang et al., 2023).

Este desequilíbrio provoca peroxidação lipídica (LPO), oxidação de proteínas e danos oxidativos no ADN, que podem traduzir-se clinicamente pelo aumento de vários

biomarcadores mensuráveis na saliva, no FCG e no soro (Wang et al., 2017; Shang et al., 2023).

Os marcadores salivares do stress oxidativo foram foco de debate há muito tempo, especialmente no que diz respeito à sua fiabilidade como ferramentas de diagnóstico periodontal (Ghallab, 2018).

Os produtos da LPO representam os substratos de ROS mais estudados na DP. O malondialdeído (MDA), produto final da LPO, é particularmente documentado. A sua presença na saliva confirma o estado inflamatório oxidativo e as suas concentrações foram comparadas entre indivíduos afetados e de controlo em vários estudos. Estes concluíram que existe uma relação estatisticamente significativa entre níveis elevados de MDA salivar e a presença de periodontite (Wang et al., 2017; Viglianisi et al., 2023).

Um estudo realizado por Veljovic et al. (2022) em 30 pacientes com periodontite confirmou essa diferença significativa, com níveis elevados de MDA na saliva e no FCG dos pacientes em comparação com os controles saudáveis. O MDA pode, portanto, ser considerado um indicador confiável da presença de DP e da resposta ao tratamento, com suas concentrações diminuindo após a terapia periodontal (Shang et al., 2023).

Além dos lípidos, os ROS também interagem com o ADN. No contexto periodontal, um excesso de ROS pode induzir danos oxidativos no material genético. A 8-hidroxi-deoxiguanosina (8-OHdG) é, assim, reconhecida como um marcador importante da destruição tecidual. Diferentes trabalhos demonstraram níveis elevados de 8-OHdG, tanto na saliva como no FCG, em pacientes afetados em comparação com controles saudáveis. Além disso, essa molécula está fortemente associada à CAL: vários autores demonstraram uma proporcionalidade entre o aumento da CAL e a concentração salivar de 8-OHdG. Ela também pode ser usada para avaliar a eficácia das terapias periodontais, uma vez que sua concentração tende a diminuir após o tratamento (Wang et al., 2017; González-Ramírez et al., 2020; Viglianisi et al., 2023).

Paralelamente aos marcadores de danos oxidativos, várias enzimas antioxidantes endógenas, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPx), foram estudadas como indicadores da capacidade defensiva do hospedeiro. A sua atividade é significativamente reduzida em pacientes periodontais em comparação com indivíduos saudáveis, refletindo o esgotamento progressivo das defesas face ao excesso de ROS (Wang et al., 2017; Shang et al., 2023).

Essas enzimas apresentam, portanto, uma relação inversa com os marcadores de danos oxidativos: quanto mais a doença progride, mais sua concentração diminui (Viglianisi et al., 2023). Seu controle nos fluidos biológicos poderia, assim, complementar a avaliação do stress oxidativo, oferecendo uma imagem mais completa do equilíbrio oxidante/antioxidante na DP.

2.2.4. Métodos de análise dos biomarcadores

A análise de biomarcadores bioquímicos baseia-se em diferentes métodos laboratoriais, que representam a articulação essencial entre a investigação e a sua aplicação clínica. Essas técnicas, clássicas ou mais recentes, permitem quantificar com precisão as citocinas, MMPs ou marcadores de stress oxidativo na saliva, no FCG ou no soro.

O método ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) é o mais utilizado. Graças a anticorpos específicos, permite detetar antígenos-alvo com grande precisão (Constantin et al., 2025). Na periodontologia, é particularmente útil para identificar e quantificar moléculas reveladoras da evolução da doença, como diferentes citocinas ou a MMP-8. É o método de referência devido à sua sensibilidade, acessibilidade e reprodutibilidade (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021; Zalewska et al., 2024).

Para outros biomarcadores, em particular os relacionados com o stress oxidativo, como o MDA e o 8-OHdG, os métodos mais utilizados são a espectrofotometria e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A combinação desta última com a espectrometria de massa deu origem à LC-MS/MS (*Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*), que oferece excelente especificidade e sensibilidade. No entanto, esta técnica requer equipamento sofisticado e dispendioso, o que limita a sua utilização a

laboratórios especializados (Wang et al., 2017; Khurshid et al., 2021; Shang et al., 2023).

2.3. Aplicabilidade clínica:

2.3.1. Integração dos biomarcadores

Cada biomarcador reflete, por si só, um aspeto diferente da periodontite. As citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , refletem a intensidade da resposta imunitária e indicam a presença de inflamação ativa (Yucel-Lindberg & Båge, 2013; Pan et al., 2019).

As enzimas matriciais, em particular a MMP-8, estão diretamente envolvidas na degradação do colagénio. Este processo conduz à CAL, expressão do carácter destrutivo da doença (Luchian et al., 2022).

A isso acrescentam-se os marcadores de stress oxidativo (MDA, 8-OHdG), que revelam o impacto deletério dos ROS nos tecidos.

Por fim, observa-se uma diminuição das enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx), que ilustra o esgotamento progressivo das defesas do hospedeiro face ao excesso oxidativo (Wang et al., 2017; Viglianisi et al., 2023; Shang et al., 2023).

Esta visão integrada mostra que, considerados separadamente, cada biomarcador esclarece um aspeto da doença, mas não permite compreender toda a sua complexidade. A sua associação, por outro lado, oferece uma leitura mais global e subtil do processo patológico. O principal interesse reside, portanto, menos no seu valor isolado do que na sua utilização combinada, sugerindo a ideia de painéis multibiomarcadores (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021; Bibi et al., 2021).

2.3.2. Limites de utilização dos biomarcadores

Apesar do seu potencial evidente, a utilização clínica dos biomarcadores em periodontologia continua a ter vários limites.

- Variabilidade interindividual: fatores locais (ex: idade, tabagismo) e sistémicos (ex: doenças crónicas) alteram diretamente os níveis de citocinas, MMPs ou marcadores de stress oxidativo, afetando os níveis de biomarcadores e, consequentemente, a sua interpretação (Pan et al., 2019; González-Ramírez et al., 2020; Shang et al., 2023).

O stress oxidativo ilustra bem esta problemática. Estudos mostram que a coexistência da DP com outras patologias amplifica o nível de ROS e reduz as concentrações de antioxidantes na saliva e no plasma (Viglianisi et al., 2023). Num estudo transversal com 40 pacientes, Shee et al. (2020) demonstraram que os níveis salivares de MDA foram significativamente mais elevados ($p < 0,001$) em indivíduos com periodontite associada simultaneamente ao tabagismo e à diabetes.

- Falta de padronização dos métodos de recolha e análise. A variabilidade entre os fluidos estudados (saliva, FCG, soro), os métodos laboratoriais (ELISA, espectrofotometria, testes rápidos) e até as condições de armazenamento influencia fortemente os resultados (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021). Para ultrapassar esta heterogeneidade, Gürsoy & Kantarci (2022) propuseram um “roteiro” com sete recomendações práticas destinadas a harmonizar a investigação e estabelecer as bases para futuras diretrizes clínicas.
- Falta de validação clínica robusta. A maioria dos dados atuais provém de estudos-piloto ou transversais, enquanto os ensaios longitudinais e multicêntricos continuam a ser insuficientes. Como referem Constantin et al. (2025), o futuro depende da elaboração de protocolos uniformes para a recolha, análise e interpretação dos biomarcadores, condição indispensável à sua integração na prática clínica.

Em síntese, estas limitações impedem atualmente a utilização ampla dos biomarcadores na área de periodontologia. São necessários esforços coordenados para estabelecer protocolos fiáveis e reprodutíveis antes de poderem ser aplicados no diagnóstico e acompanhamento da doença. No entanto, avanços metodológicos e a padronização internacional poderão, no futuro, superar os problemas de especificidade, sensibilidade e utilidade, abrindo caminho para a sua integração na prática diária (Ghallab, 2018).

2.3.3. Perspetivas futuras

Até agora, os biomarcadores estudados baseiam-se principalmente em moléculas identificadas e analisadas separadamente. As investigações atuais estão agora a orientar-se para abordagens combinadas. O objetivo é constituir painéis multibiomarcadores capazes de caracterizar melhor a doença do que um único marcador isolado. Vários autores concordam com o seu potencial em antecipar a progressão e acompanhar com maior precisão o efeito dos tratamentos sobre a DP (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021; Bibi et al., 2021).

Novas tecnologias, como testes rápidos no consultório e biossensores salivares, abrem caminho para uma utilização mais acessível na prática clínica (Khurshid et al., 2021; Zalewska et al., 2024; Constantin et al., 2025). Elas anunciam o surgimento de uma medicina periodontal mais individualizada, temas que serão aprofundados nos capítulos seguintes (Ghallab, 2018; Gürsoy & Kantarci, 2022).

II.3. Interações Sistémicas

Anteriormente considerada uma doença estritamente local dos tecidos de suporte, a DP é hoje reconhecida como uma afeção inflamatória crónica com repercussões sistémicas alargadas (Sedghi et al., 2021; Villoria et al., 2024).

A inflamação persistente que a caracteriza leva à disseminação de diferentes mediadores bioquímicos circulantes, como citocinas, MMPs ou derivados do stress oxidativo, que passam para a circulação sanguínea e desencadeiam respostas inflamatórias à distância (Wang et al., 2017; Sudhakara et al., 2018; Bourgeois et al., 2019; Villoria et al., 2024).

Um número crescente de estudos destaca a existência de relações bidirecionais entre a periodontite e várias comorbidades, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares (DCV), osteoporose, bem como certos tipos de cancro e doenças neurodegenerativas (Bui et al., 2019; Zhang et al., 2021; Zhu et al., 2022; Villoria et al., 2024).

Neste contexto, a DP não se limita a exacerbar a inflamação sistémica: ela também é influenciada por essas patologias gerais, estabelecendo um círculo vicioso alimentado pelo desequilíbrio microbiano e pela liberação excessiva de mediadores inflamatórios na circulação (Hajishengallis & Chavakis, 2021; Zhang et al., 2021; Villoria et al., 2024).

No plano clínico, estas observações assumem uma dimensão particularmente importante. Vários estudos demonstraram que o tratamento periodontal permite reduzir certos marcadores sistémicos, melhorar o controle glicémico em pacientes diabéticos e diminuir os marcadores de inflamação cardiovascular (Enteghad et al., 2024; Villoria et al., 2024).

A DP não deve, portanto, ser considerada apenas uma patologia local, mas um indicador sentinela do estado geral de saúde, ou mesmo um alvo terapêutico indireto na gestão do risco sistémico (Bourgeois et al., 2019; Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Nesta perspetiva, a presente secção propõe-se examinar as principais associações bidirecionais entre a DP e diferentes afeções sistémicas, destacando o papel central dos biomarcadores como mediadores e como potenciais ferramentas de acompanhamento clínico integrado (Bui et al., 2019).

3.1. Relações bidirecionais com condições sistémicas

A DP é cada vez mais reconhecida como uma doença sistémica por direito próprio, interagindo de forma bidirecional com diferentes patologias sistémicas e crónicas. Essa relação complexa explica-se, entre outros fatores, pela partilha de diversos fatores de risco (genéticos, hábitos, ambientais, etc.), bem como por uma imunopatologia comum (Bourgeois et al., 2019; Bui et al., 2019; Villoria et al., 2024).

A DP surge, assim, como um fator de risco potencialmente modificável para várias dessas doenças. Ela pode influenciar a sua progressão e, inversamente, estas podem agravar a sua evolução (Bourgeois et al., 2019; Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Nas secções seguintes, serão exploradas estas associações, com ênfase no papel dos biomarcadores bioquímicos como testemunhas e mediadores destas interações.

3.1.1. Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia persistente. Resulta de um defeito na produção ou ação da insulina pelas células β pancreáticas e divide-se principalmente em duas formas: DM tipo 1 (DT1), marcada por uma produção insuficiente de insulina, e DM tipo 2 (DT2), caracterizada por resistência à insulina e sensibilidade reduzida dos tecidos a essa hormona (Bourgeois et al., 2019; Bui et al., 2019).

A interação entre DM e DP é uma das mais estudadas e ilustra perfeitamente a complexidade das ligações entre o periodonto e a saúde sistémica.

Numerosos dados epidemiológicos confirmam que existe uma relação estreita entre estas duas doenças crónicas, cada uma influenciando negativamente a evolução da outra e contribuindo para o estabelecimento de um círculo patológico perverso (Enteghad et al., 2024). Nesta revisão, os autores reportaram que o DT2 aumenta a gravidade da periodontite, com um risco relativo de cerca de 1,34 de desenvolver a DP. Por outro lado, a periodontite grave aumenta o risco de desenvolver diabetes tipo 2 em 53%. Estes resultados confirmam uma relação bidirecional, em que o controlo glicémico desempenha um papel determinante na evolução e interação destas duas patologias.

Por um lado, a periodontite compromete o controlo glicémico. A inflamação crónica do periodonto estimula a produção de mediadores inflamatórios que interagem com ácidos gordos, lípidos e produtos finais de glicação avançada (AGEs), característicos do DM (Liccardo et al., 2019; Bourgeois et al., 2019). Essas interações perturbam as vias metabólicas responsáveis pela sensibilidade à insulina e alimentam a resistência à insulina (Bui et al., 2019). O stress oxidativo amplifica o processo: é gerado na DP e

reforçado pelo próprio DM, aumentando a inflamação e acelerando a progressão de ambas as patologias (Liccardo et al., 2019; Shang et al., 2023).

Os doentes diabéticos apresentam um risco até três vezes superior de desenvolver DP em comparação com não diabéticos (Bui et al., 2019). A hiperglicemia crônica ativa, nomeadamente, o fator NF- κ B nos fibroblastos periodontais, estimula o eixo RANKL/OPG e promove a formação de AGEs, amplificando a resposta inflamatória (Zhang et al., 2021; Villoria et al., 2024). Estes mecanismos explicam a progressão mais rápida e grave da DP em doentes com DM.

A relação é bidirecional: a periodontite agrava o controlo glicémico, aumentando os níveis de HbA1c. Em contrapartida, o tratamento periodontal pode melhorar significativamente este parâmetro (Liccardo et al., 2019; Shang et al., 2023; Enteghad et al., 2024).

3.1.2. Doenças cardiovasculares

A relação entre a DP e as DCV é forte e complexa, podendo cada uma influenciar a evolução da outra. Além da presença de fatores de risco comuns, a DP pode iniciar ou agravar as DCV por diferentes mecanismos (Bourgeois et al., 2019; Liccardo et al., 2019).

As bactérias características da DP e os produtos resultantes do FCG podem penetrar na circulação sanguínea. Liberam então endotoxinas, LPS e mediadores inflamatórios que atingem a parede dos vasos sanguíneos (Bui et al., 2019; Zhang et al., 2021). A *P. gingivalis*, em particular, foi detetada nos tecidos vasculares e exerce um efeito direto no endotélio, contribuindo para o desenvolvimento de DCV (Zhang et al., 2021). A deteção de ADN bacteriano em amostras vasculares reforça a ideia de uma migração sistémica de bactérias orais (Liccardo et al., 2019).

Além disso, a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como IL-6, TNF- α e CRP, promove uma inflamação de baixo grau e contribui para a instabilidade das placas ateroscleróticas nas artérias (Hajishengallis, 2015; Liccardo et al., 2019; Hajishengallis & Chavakis, 2021; Villoria et al., 2024).

Essas observações sustentam a ideia de que a DP não é apenas uma doença associada, mas que pode constituir um fator de risco modificável no desenvolvimento de DCV (Hajishengallis & Chavakis, 2021; Villoria et al., 2024).

Embora as evidências de um efeito direto das DCV na progressão da DP continuem limitadas, é provável que o estado cardiovascular crónico mantenha um ambiente favorável à inflamação e à destruição do tecido periodontal (Villoria et al., 2024).

3.1.3. Doenças autoimunes e neurodegenerativas

As doenças autoimunes e neurodegenerativas, tal como a DP, são acompanhadas por um estado inflamatório crónico e uma estimulação excessiva do sistema imunitário. Embora a literatura seja menos abundante do que para a DM ou as DCV, vários trabalhos sugerem associações significativas entre estas patologias e a DP, com base em processos biológicos comuns (Sedghi et al., 2021; Villoria et al., 2024).

a) Artrite reumatoide

No que diz respeito às doenças autoimunes, a artrite reumatoide (AR) é o exemplo mais estudado. Afeção crónica das articulações, caracteriza-se pela produção de autoanticorpos, nomeadamente anticorpos anti proteínas citrulinadas (ACPA). A *P. gingivalis*, principal agente patogénico da DP, expressa uma enzima capaz de citrulinar peptídeos, podendo participar no desencadeamento da resposta autoimune (Hajishengallis, 2015, Hajishengallis & Chavakis, 2021).

O aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e, frequentemente, IL-1 β) nas duas doenças reflete um contexto inflamatório comum, o que pode explicar a gravidade potencialmente aumentada da DP em pacientes com AR (Zhang et al., 2021; Hajishengallis & Chavakis, 2021; Villoria et al., 2024). De facto, a inflamação é considerada a ligação mais evidente entre a DP e a AR (Bui et al., 2019).

b) Doença de Alzheimer

No que diz respeito às doenças neurodegenerativas, a doença de Alzheimer é a mais registrada.

A hipótese principal relaciona a neuroinflamação ao aumento de mediadores derivados da DP (CRP, IL-6, TNF- α), com, em paralelo, a possibilidade de passagem de produtos bacterianos (por exemplo, LPS de *P. gingivalis*) para o sistema nervoso central através da corrente sanguínea. Foram relatadas assinaturas bacterianas (ADN) em tecidos cerebrais de pacientes afetados, o que sugere um possível envolvimento na cascata neuro inflamatória (Sedghi et al., 2021; Hajishengallis & Chavakis, 2021).

A relação também pode ser mantida no sentido inverso: a doença de Alzheimer é frequentemente acompanhada por uma higiene oral deteriorada e falta de cuidados, favorecendo a progressão da DP (Bui et al., 2019; Hajishengallis & Chavakis, 2021).

Esses dados, ainda menos consolidados do que para DM ou DCV, apoiam a ideia de uma base inflamatória e oxidativa comum que relaciona a DP a certas doenças autoimunes e neurodegenerativas. Eles justificam abordar essas ligações com rigor e cautela, ao mesmo tempo em que reconhecem seu crescente interesse (Sedghi et al., 2021; Villoria et al., 2024).

3.1.4. Gravidez e cancro: associações emergentes

A DP também foi estudada em relação a doenças sistêmicas emergentes, incluindo complicações obstétricas e certos tipos de cancro (Hajishengallis, 2015).

Embora as evidências ainda sejam heterogêneas, essas associações sugerem que a DP exerce uma influência muito além da esfera bucal (Sedghi et al., 2021; Villoria et al., 2024).

a) Gravidez e complicações obstétricas

A DP está associada a resultados adversos na gravidez, como parto prematuro e baixo peso ao nascer. As mulheres grávidas apresentam maior suscetibilidade à gengivite, que pode evoluir para DP na ausência de acompanhamento buccodental adequado.

Os produtos bacterianos e inflamatórios resultantes da DP podem atravessar a barreira placentária, atingir a unidade feto-placentária e perturbar o bom andamento da gravidez. A inflamação característica da DP também pode circular pela via sanguínea, atingir a placenta e, assim, aumentar o risco de complicações (Hajishengallis, 2015; Bui et al., 2019; Hajishengallis & Chavakis, 2021).

b) Cancro

A ligação entre a DP e o cancro tem atraído cada vez mais atenção nos últimos anos. As observações dizem respeito principalmente a certos cancros digestivos, como o colorretal e o pancreático, mas também a cancros orais (Sedghi et al., 2021; Villoria et al., 2024). A inflamação crónica característica da DP cria um ambiente biológico suscetível de promover a carcinogénese: produção excessiva de citocinas, stress oxidativo persistente e desregulação das respostas imunitárias (Bourgeois et al., 2019).

Além dessa componente inflamatória, várias bactérias periodonto patógenas parecem desempenhar um papel direto. *P. gingivalis* e *F. nucleatum*, identificadas em tecidos tumorais, são capazes de modular as vias de sinalização celular, promover a sobrevivência de células malignas e contribuir para a sua progressão (Zhang et al., 2021).

Esses resultados, ainda heterogêneos, não permitem afirmar uma causalidade direta. No entanto, sugerem que a DP pode atuar como um fator de risco indireto, criando um clima inflamatório e microbiano propício ao desenvolvimento tumoral, reforçando assim a ideia de que a saúde oral e a saúde geral estão intimamente ligadas (Villoria et al., 2024).

Em resumo, a DP mantém relações bidirecionais bem estabelecidas com várias patologias sistêmicas, como é o caso da DM e das DCV, mas também ligações mais emergentes, descritas com certas doenças autoimunes, neurodegenerativas, complicações obstétricas e cânceros. Em todos estes contextos, os mecanismos em jogo assentam numa base comum de inflamação crónica, stress oxidativo e desequilíbrios imunitários e microbianos, capazes de influenciar tanto a progressão da DP como a das infeções sistêmicas associadas (Sedghi et al., 2021; Villoria et al., 2024).

No entanto, para compreender plenamente o alcance clínico dessas relações, é essencial considerar os biomarcadores bioquímicos que traduzem e medem essa atividade inflamatória compartilhada. É precisamente isso que será desenvolvido na secção seguinte, dedicada ao impacto das comorbidades nos biomarcadores e ao seu papel na avaliação do risco sistémico.

3.2. Impacto das comorbidades nos biomarcadores inflamatórios

3.2.1. Citocinas e CRP

As citocinas e a CRP ocupam um lugar central na relação entre DP e comorbidades. Elas estão entre os biomarcadores mais estudados, pois refletem o estado inflamatório crónico característico da DP e explicam a sua influência a nível sistémico (Hajishengallis & Chavakis, 2021; Neurath & Kesting, 2024).

A DP é caracterizada por níveis locais elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF e IL-1 β . Essas moléculas estão envolvidas na inflamação excessiva encontrada na patologia (Neurath & Kesting, 2024).

As citocinas aparecem localmente e depois passam para as vias sanguíneas, causando uma inflamação global que pode agravar doenças sistêmicas já presentes (Villoria et al., 2024). Por exemplo, níveis elevados de IL-6 foram observados em pacientes com DT2, bem como em pacientes com cancro (Villoria et al., 2024; Neurath & Kesting, 2024).

Em pacientes com AR, também foi observada uma elevação de citocinas como IL-1 β , TNF e IL-6 (Bourgeois et al., 2019; Villoria et al., 2024).

O tratamento periodontal demonstrou um efeito benéfico na redução desses mediadores, especialmente em pacientes com MCV controlada e DT2. Níveis elevados de CRP também são observados nesses pacientes, e sua diminuição após o tratamento reforça a ideia de uma correlação bidirecional entre DP e doenças sistêmicas (Liccardo et al., 2019; Villoria et al., 2024).

Em resumo, as citocinas e a CRP parecem ser indicadores biológicos importantes do círculo viciado entre DP e comorbidades. O seu aumento reflete a sinergia inflamatória, enquanto a sua diminuição após o tratamento sugere o seu potencial papel como ferramentas de acompanhamento clínico (Hajishengallis, 2015; Villoria et al., 2024).

3.2.2. Stress oxidativo

O stress oxidativo é um mecanismo fundamental que liga a DP às comorbidades sistêmicas. Reflete um desequilíbrio entre a produção de ROS e a capacidade antioxidante do organismo, causando danos celulares e teciduais (Shang et al., 2023).

Entre os biomarcadores estudados, o MDA é considerado um importante indicador de stress oxidativo. Os seus níveis são elevados na DP e ainda mais acentuados em pacientes diabéticos (Shee et al., 2020).

A DM estimula a produção de ROS, aumenta significativamente o MDA e diminui a atividade de enzimas antioxidantes como a SOD. Esses resultados refletem uma relação bidirecional e sinérgica entre DP e DM, cada uma agravando o stress oxidativo da outra (Liccardo et al., 2019; Shee et al., 2020). Além disso, o stress oxidativo desempenha um papel transversal noutras comorbidades: promove a disfunção endotelial nas DCV, mantém a inflamação sistêmica na DM e participa na neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas (Wang et al., 2017; Sedghi et al., 2021; Shang et al., 2023; Villoria et al., 2024).

Assim, o stress oxidativo surge como um denominador comum entre a DP e várias doenças crónicas. A sua redução poderia não só melhorar a saúde periodontal, mas também limitar o impacto sistémico dessas comorbidades (Liccardo et al., 2019; Viglianisi et al., 2023).

As múltiplas evidências acumuladas confirmam que a DP mantém relações bidirecionais com várias patologias sistémicas (Hajishengallis & Chavakis, 2021; Villoria et al., 2024).

A Figura 4 resume de forma esquemática estas interações, destacando o papel central dos mediadores inflamatórios como elo comum.

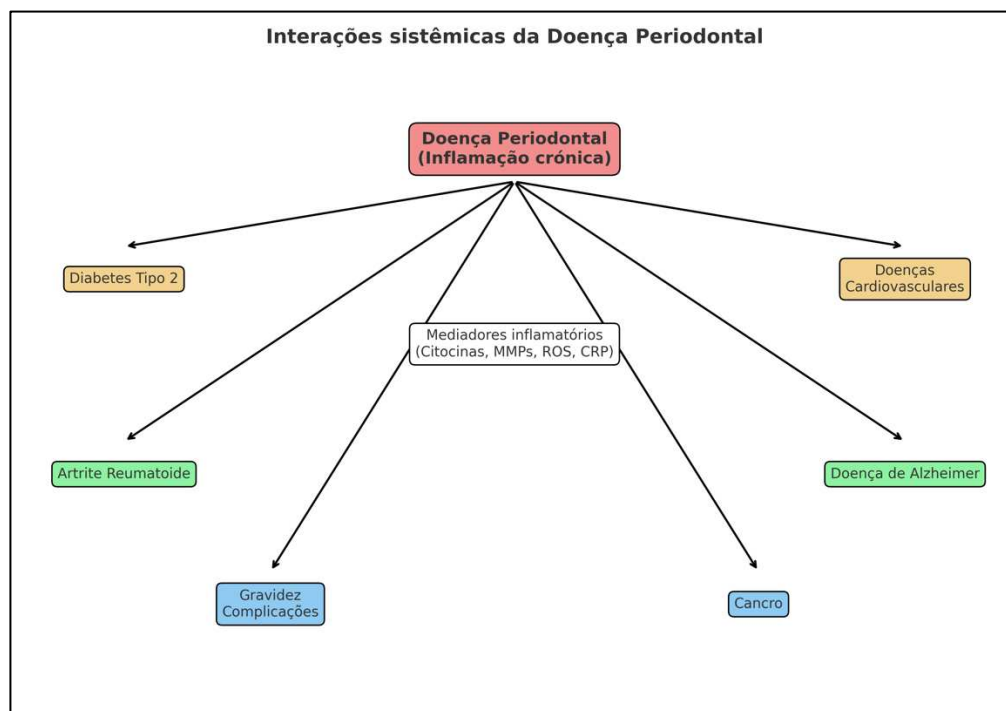


Figura 4. Principais interações sistêmicas da periodontite com doenças crónicas.

Por conseguinte, os biomarcadores apresentam-se como testemunhos quantificáveis da associação entre diabetes e comorbidades, bem como indicadores potenciais para um acompanhamento clínico. Eles abrem caminho para uma abordagem de medicina personalizada, que será desenvolvida no capítulo seguinte Shang et al., 2023; Enteghad

et al., 2024).

II.4. Implicações diagnósticas e terapêuticas

Após ter evidenciado o impacto dos biomarcadores sobre as diversas comorbidades, é conveniente examinar o seu alcance clínico atual. Os trabalhos disponíveis, ainda limitados, sublinham o seu potencial como ferramentas de diagnóstico precoce e acompanhamento da doença (Ghallab, 2018). Eles também abrem caminho para novas estratégias em que os biomarcadores se tornam alvos terapêuticos potenciais (Balta et al., 2021; Sedghi et al., 2021). Por fim, essa orientação da pesquisa introduz gradualmente o conceito de medicina personalizada, levando à individualização da terapia periodontal (Rakic et al., 2021).

4.1. Papel atual dos biomarcadores

Os biomarcadores periodontais, além do seu papel de indicadores da doença, começam a encontrar um papel no seu diagnóstico precoce.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos dispositivos simples e utilizáveis diretamente na prática clínica: os testes rápidos no consultório (*Point of Care, PoC*). O mais documentado é o *Active-MMP-8 Chairside*, que permite medir em poucos minutos a atividade da MMP-8 na saliva ou no FCG. Vários estudos confirmaram a sua capacidade de diferenciar pacientes com periodontite de indivíduos saudáveis e de refletir a gravidade e a progressão da doença (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021; Zalewska et al., 2024). A sua utilização foi ainda proposta como autoteste doméstico, permitindo aos pacientes detetarem eles próprios uma eventual atividade periodontal antes de consultar o médico, o que facilitaria o rastreio precoce (Ghallab, 2018).

Embora promissores, esses testes ainda precisam de validação em larga escala e padronização dos limites antes de se tornarem rotina clínica. Nesse sentido, Ghallab (2018) e Rakić et al. (2021) destacam a necessidade de protocolos harmonizados e insistem na importância de um quadro metodológico claro para levar os biomarcadores

da pesquisa para a prática clínica.

Nesta perspectiva, Gürsoy & Kantarci (2022) propõem uma abordagem estruturada desde a fase experimental até a sua integração na prática clínica (ver Figura 5). Ela começa com a determinação precisa da doença e da população estudada, seguida pela escolha de amostras biológicas adequadas (saliva, FCG, soro). O biomarcador deve apresentar características confiáveis, como estabilidade suficiente e resistência às variações do meio. A validação exige, em seguida, métodos estatísticos robustos, tamanhos de amostra adequados e técnicas de detecção que ofereçam alta sensibilidade e reprodutibilidade. Por fim, para ser integrado na prática clínica, qualquer teste deve atender a três critérios essenciais: simplicidade, rapidez e viabilidade.

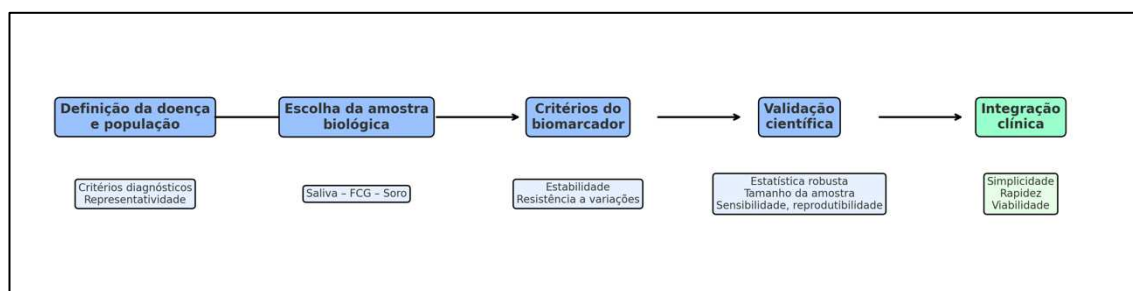


Figura 5. Etapas para validação e integração clínica de biomarcadores periodontais, desde a fase de pesquisa (em azul) até à aplicação clínica (em verde). *Adaptado de Gürsoy & Kantarci, 2022.*

Este guia fornece, assim, um quadro funcional para acompanhar a transição dos biomarcadores da teoria para a aplicação clínica validada. Esses avanços destacam que os biomarcadores podem, a longo prazo, tornar-se ferramentas de monitorização individualizada da atividade periodontal, integradas numa abordagem mais personalizada do tratamento.

4.2. Direções futuras e abertura terapêutica

4.2.1. Painéis multibiomarcadores

Isoladamente, cada biomarcador reflete um aspeto restrito da DP: inflamação, destruição óssea, stress oxidativo. Esta abordagem fragmentada não abrange toda a complexidade da doença. Para superar essa limitação, vários trabalhos propõem o uso

de painéis multibiomarcadores, combinando diferentes moléculas para melhorar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico (Ghallab, 2018; Bibi et al., 2021).

Numa revisão sistemática e meta-análise, Blanco-Pintos et al. (2023) avaliaram a eficácia dessas combinações. Testes combinatórios de dois biomarcadores representam uma estratégia promissora para o rastreio não invasivo da periodontite. Os seus resultados mostram que, na saliva e no FCG, associações simples como IL-1 β ; IL-6; MMP-8 permitem detetar a DP com uma sensibilidade e especificidade de cerca de 82-84%. Em outras palavras, não é necessário multiplicar os marcadores: combinações limitadas já parecem suficientes para obter bons resultados.

Esses dados são promissores, mas ainda há um passo importante a ser dado. Como lembram Kinane et al. (2017), ainda são necessários estudos longitudinais e de grande escala para validar o valor prognóstico desses painéis e confirmar a sua utilidade no monitoramento da doença. É através desse tipo de trabalho que será possível identificar as assinaturas moleculares mais confiáveis do início e da progressão da DP (Bibi et al., 2021; Blanco-Pintos et al., 2023).

Esta estratégia combinada abre logicamente o caminho para pesquisas baseadas em outras estratégias *ómicas*, capazes de explorar conjuntos muito mais vastos de biomarcadores para identificar perfis específicos de cada paciente.

4.2.2. Abordagens ómicas e medicina de precisão

O futuro da investigação periodontal está, portanto, a caminhar para as abordagens denominadas «ómicas» (*genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica*), que se baseiam na análise global do conjunto de genes, proteínas ou metabolitos presentes numa amostra biológica. Ao contrário do estudo de um único biomarcador, estes métodos permitem identificar um painel complexo de moléculas, suscetíveis de revelar assinaturas específicas da DP (Khurshid et al., 2021; Wei et al., 2022; Gürsoy & Kantarci, 2022).

A genómica pretende caracterizar as variações genéticas que podem modular a resposta inflamatória e a suscetibilidade individual.

Oferece um quadro conceptual para compreender por que razão alguns pacientes apresentam uma progressão mais rápida da doença. Embora os dados disponíveis ainda sejam exploratórios e necessitem de validações clínicas mais amplas (Ghallab, 2018; Qasim et al., 2020; Khurshid et al., 2021).

A proteómica é a abordagem que teve o desenvolvimento mais acentuado na periodontologia. A análise das proteínas presentes nos fluidos biológicos, nomeadamente a saliva e o FCG, permitiu identificar moléculas diretamente envolvidas na inflamação e destruição tecidular (Ghallab, 2018; Ahmad et al., 2024).

Proteínas como a cistatina e as histonas foram descritas como potenciais biomarcadores, oferecendo uma visão mais detalhada dos mecanismos ativos da doença. Por vezes, permitem diferenciar pacientes com periodontite de indivíduos saudáveis, ou mesmo refletir a severidade da doença (Ghallab, 2018; Qasim et al., 2020).

Resultados mais recentes de uma revisão sistemática e meta-análise baseada na proteómica confirmam esta tendência, identificando proteínas com expressão diferencial (DEPs) associadas à inflamação e à destruição tecidular. Entre estas, destacam-se a MMP-9, a SERPINA1 (antitripsina $\alpha 1$), a albumina, cuja expressão aumenta progressivamente desde o estado de saúde até à gengivite e à periodontite (Ahmad et al., 2024). Estes achados reforçam o potencial da proteómica para distinguir os estados de saúde periodontal e acompanhar a progressão da doença.

A metabolómica também constitui uma via promissora. Ela examina os metabolitos resultantes da interação entre o hospedeiro e a microbiota, fornecendo informações adicionais sobre a atividade biológica em curso. Assinaturas salivares específicas, particularmente aquelas relacionadas a aminoácidos e lipídios, foram associadas à atividade da doença e podem constituir novas ferramentas diagnósticas ou prognósticas (Wei et al., 2022; Ustianowska et al., 2024).

Além disso, alguns estudos relatam níveis mais baixos de vitaminas antioxidantes (A, C, E) em pacientes afetados, correlacionados com a gravidade da DP, sugerindo um papel

potencial do desequilíbrio oxidativo (Qasim et al., 2020).

Por fim, a salivômica, que integra os diferentes dados ômicos provenientes da saliva, representa uma via em expansão. Oferece uma abordagem não invasiva e padronizável, suscetível de acelerar a implementação de testes personalizados (PoC) aplicáveis na prática clínica (Ghallab, 2018; Khurshid et al., 2021).

Em resumo, as abordagens ômicas abrem a possibilidade de individualização do diagnóstico e do tratamento periodontal. Ao estabelecer um perfil biológico único para cada paciente, elas estabelecem as bases para a periodontologia de precisão, onde a compreensão das suscetibilidades individuais permitiria adaptar as estratégias de prevenção e tratamento (Ghallab, 2018; Rakić et al., 2021; Gürsoy & Kantarci, 2022).

4.2.3. Perspetivas inovadoras e abertura terapêutica

Outras abordagens mais inovadoras, como os biossensores salivares, estão a ser exploradas. Elas poderiam permitir uma deteção mais rápida e sensível de biomarcadores, mas atualmente estão ainda confinadas à investigação experimental. A inteligência artificial, por sua vez, está cada vez mais integrada à investigação biomédica e pode contribuir para a uniformização da deteção e interpretação de biomarcadores, abrindo caminho para uma melhor identificação e gestão de doenças inflamatórias crónicas, como a DP (Constantin et al., 2025).

Paralelamente, alguns biomarcadores são considerados não apenas como ferramentas de diagnóstico, mas também como potenciais alvos terapêuticos (Neurath & Kesting, 2024). Várias moléculas foram testadas nesse sentido. Os bisfosfonatos demonstraram ser úteis para limitar a reabsorção óssea, enquanto alguns agentes antirreumáticos foram estudados como potenciais moduladores da resposta inflamatória (Balta et al., 2021; Valverde et al., 2024).

As estatinas, conhecidas pelas suas propriedades pleiotrópicas, distinguem-se pelos seus efeitos anti-inflamatórios e pró-regenerativos, o que suscita um interesse particular na

periodontologia (Balta et al., 2021; Valverde et al., 2024). O uso da nisina, um peptídeo antimicrobiano, também mostrou vantagens no controle da infecção periodontal e merece ser mais explorado (Sedghi et al., 2021).

Além das moléculas, a investigação também explora caminhos mais inovadores, como o desenvolvimento de uma vacina experimental contra a *P. gingivalis*, que poderá, no futuro, alterar a prevenção e a imunização contra a doença (Kinane et al., 2017).

Embora promissoras, estas estratégias ainda são experimentais e requerem investigação aprofundada antes de encontrarem o seu lugar na prática clínica.

III. CONCLUSÕES

A DP continua a ser uma das doenças crônicas mais comuns no mundo, afetando uma grande parte da população adulta. Não se resume a uma mera inflamação local da gengiva: é uma patologia complexa, na qual o biofilme bacteriano interage com a resposta imunoinflamatória do hospedeiro, provocando a destruição progressiva dos tecidos de suporte. As suas consequências vão além da esfera bucal, uma vez que provoca perda de função, alteração da qualidade de vida e mantém uma estreita ligação com várias doenças sistêmicas.

Neste contexto, compreender a periodontite exige ir além do exame clínico para aceder à dimensão biológica e molecular da doença. É precisamente a este nível que os biomarcadores bioquímicos assumem todo o seu significado. Os dados acumulados nas últimas décadas mostram que moléculas como citocinas, MMPs ou produtos do stress oxidativo permitem compreender a intensidade e a progressão da destruição periodontal. A sua presença em fluidos acessíveis, como a saliva ou o FCG, abre o caminho para um acompanhamento não invasivo, mais próximo da realidade biológica do que apenas parâmetros clínicos.

Esses marcadores não se limitam a descrever o processo local. Eles intervêm no diálogo silencioso entre a boca e o organismo, destacando a relação bidirecional entre a periodontite e muitas comorbidades, como DM, DCV ou certas doenças neurodegenerativas. Assim, eles confirmam que a saúde periodontal é parte integrante da saúde geral.

Estes avanços traçam um quadro promissor, mas ainda incompleto. Os resultados disponíveis confirmam o potencial dos testes rápidos e das combinações de biomarcadores, capazes de atingir níveis interessantes de sensibilidade e especificidade.

No entanto, a variabilidade metodológica, a falta de protocolos padronizados e a insuficiência de estudos longitudinais impedem a sua integração na prática clínica. A investigação terá de ultrapassar este obstáculo para transformar estas ferramentas em instrumentos realmente úteis para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes.

O futuro está, sem dúvida, no desenvolvimento de abordagens globais, sejam painéis multibiomarcadores ou estratégias ómicas, que oferecem a possibilidade de identificar assinaturas biológicas específicas a cada indivíduo.

Paralelamente, a perspetiva de considerar certos biomarcadores não apenas como instrumentos de controlo, mas como verdadeiros alvos terapêuticos, marca uma viragem significativa. Moléculas como as estatinas, moléculas anti-inflamatórias ou abordagens mais experimentais, como as vacinas contra a *P. gingivalis*, lembram que a investigação em periodontologia está agora tanto orientada para o diagnóstico como para a intervenção ativa nos mecanismos da doença.

Assim, os biomarcadores bioquímicos abrem uma perspetiva profundamente renovada da periodontologia. Eles convidam a repensar a disciplina numa lógica integrativa, onde a saúde periodontal não está mais dissociada da saúde geral, mas constitui um reflexo e uma alavanca dela. O seu estudo ultrapassa o âmbito académico: questiona a prática clínica do futuro, no sentido de uma abordagem mais preditiva, mais personalizada e mais humanizada da medicina oral.

BIBLIOGRAFIA

Ahmad, P., Escalante-Herrera, A., Marin, L. M., & Siqueira, W. L. (2024). Progression from healthy periodontium to gingivitis and periodontitis: Insights from bioinformatics-driven proteomics – A systematic review with meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.13313>

Aguiar, M. C. S., Perinetti, G., & Capelli, J. (2017). The Gingival Crevicular Fluid as a Source of Biomarkers to Enhance Efficiency of Orthodontic and Functional Treatment of Growing Patients. *BioMed Research International*, 2017, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2017/3257235>

Arregoces, F. M. E., Roa, N. S., Velosa-Porras, J., Rodríguez, L. V., Merchan, M. J., Poveda, J. C. V., Otero, L., Ruiz, Á. J., & Uriza, C. L. (2025). Changes in Serum Inflammatory Markers and in Clinical Periodontal Condition After Non-Surgical Periodontal Treatment in Hypertensive Patients. *Biomedicines*, 13(2), 374. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020374>

Arroyo, E., Oliveira-Alves, M. G., Chamorro-Petronacci, C. M., Marichalar-Mendia, X., Bravo-López, S. B., Blanco-Carrión, J., & Pérez-Sayáns, M. (2022). Protein-based salivary biomarkers for the diagnosis of periodontal diseases: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 18(4), 737–747. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.12.004>

Aruni, A. W., Mishra, A., Dou, Y., Chioma, O., Hamilton, B. N., & Fletcher, H. M. (2015). Filifactor alocis--a new emerging periodontal pathogen. *Microbes and infection*, 17(7), 517–530. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.03.011>

Balta, M. G., Papathanasiou, E., Blix, I. J., & Van Dyke, T. E. (2021). Host Modulation and Treatment of Periodontal Disease. *Journal of dental research*, 100(8), 798–809. <https://doi.org/10.1177/0022034521995157>

Barbara, J. A., Van ostade, X., & Lopez, A. (1996). Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha): the good, the bad and potentially very effective. *Immunology and cell biology*, 74(5), 434–443. <https://doi.org/10.1038/icb.1996.73>

Bibi, T., Khurshid, Z., Rehman, A., Imran, E., Srivastava, K. C., & Shrivastava, D. (2021). Gingival Crevicular Fluid (GCF): A Diagnostic Tool for the Detection of Periodontal Health and Diseases. *Molecules*, 26(5), 1208. <https://doi.org/10.3390/molecules26051208>

Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

Blancas-Luciano, B. E., Zamora-Chimal, J., da Silva-de Rosenzweig, P. G., Ramos-Mares, M., & Fernández-Presas, A. M. (2023). Macrophages immunomodulation induced by Porphyromonas gingivalis and oral antimicrobial peptides. *Odontology*, 111(4), 778–792. <https://doi.org/10.1007/s10266-023-00798-w>

Blanco-Pintos, T., Regueira-Iglesias, A., Seijo-Porto, I., Balsa-Castro, C., Castelo-Baz, P., Nibali, L., & Tomás, I. (2023). Accuracy of periodontitis diagnosis obtained using multiple molecular biomarkers in oral fluids: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 50(11), 1420–1443. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13854>

Bourgeois, D., Inquimbert, C., Ottolenghi, L., & Carrouel, F. (2019). Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*, 7(10), 424. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100424>

Bui, F. Q., Almeida-da-Silva, C. L. C., Huynh, B., Trinh, A., Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., & Ojcius, D. M. (2019). Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical journal*, 42(1), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>

Butt, K., Butt, R., & Sharma, P. (2019). The burden of periodontal disease. *Dental Update*, 46(10), 907–913. <https://doi.org/10.12968/denu.2019.46.10.907>

Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57–80. <https://doi.org/10.1111/prd.12002>

Cheng, R., Wu, Z., Li, M., Shao, M., & Hu, T. (2020). Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *International journal of oral science*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0068-8>

Constantin, V., Luchian, I., Goriuc, A., Budala, D. G., Bida, F. C., Cojocaru, C., Butnaru, O.-M., & Virvescu, D. I. (2025). Salivary Biomarkers Identification: Advances in Standard and Emerging Technologies. *Oral*, 5(2), 26. <https://doi.org/10.3390/oral5020026>

Enteghad, S., Shirban, F., Nikbakht, M. H., Bagherniya, M., & Sahebkar, A. (2024). Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporaneous Review. *International dental journal*, 74(3), 426–445. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.03.010>

Faisal, R. H., & Ali, A. O. (2025). Increased bacterial load of *Filifactor alocis* in deep periodontal pockets discriminate between periodontitis stage 3 and 4. *Frontiers in oral health*, 6, 1543030. <https://doi.org/10.3389/froh.2025.1543030>

Figueredo, C. M., Lira-Junior, R., & Love, R. M. (2019). T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. *International journal of molecular sciences*, 20(16), 3949. <https://doi.org/10.3390/ijms20163949>

Fischer, T., & Riedl, R. (2019). Inhibitory Antibodies Designed for Matrix Metalloproteinase Modulation. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(12), 2265. <https://doi.org/10.3390/molecules24122265>

Gasmi Benahmed, A., Kumar Mujawdiya, P., Noor, S., & Gasmi, A. (2022). *Porphyromonas Gingivalis* in the Development of Periodontitis: Impact on Dysbiosis and Inflammation. *Archives of Razi Institute*, 77(5), 1539–1551. <https://doi.org/10.22092/ARI.2021.356596.1875>

Ghallab N. A. (2018). Diagnostic potential and future directions of biomarkers in gingival crevicular fluid and saliva of periodontal diseases: Review of the current evidence. *Archives of oral biology*, 87, 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.12.022>

González-Osuna, L., Sierra-Cristancho, A., Cafferata, E. A., Melgar-Rodríguez, S., Rojas, C., Carvajal, P., Cortez, C., & Vernal, R. (2022). Senescent CD4+CD28– T Lymphocytes as a Potential Driver of Th17/Treg Imbalance and Alveolar Bone Resorption during Periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2543. <https://doi.org/10.3390/ijms23052543>

González-Ramírez, J., Nicolás Serafin-Higuera, Mancilla, M., Martínez-Coronilla, G., Jesús Famanía-Bustamante, & Lopez, A. (2020). Use of Biomarkers for the Diagnosis of Periodontitis. *IntechOpen EBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85394>

Gürsoy, U. K., & Kantarci, A. (2022). Molecular biomarker research in periodontology: A roadmap for translation of science to clinical assay validation. *Journal of clinical periodontology*, 49(6), 556–561. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13617>

Hajishengallis G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>

Hajishengallis G. (2020). New developments in neutrophil biology and periodontitis. *Periodontology 2000*, 82(1), 78–92. <https://doi.org/10.1111/prd.12313>

Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature reviews. Immunology*, 21(7), 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>

Hienz, S. A., Paliwal, S., & Ivanovski, S. (2015). Mechanisms of Bone Resorption in Periodontitis. *Journal of immunology research*, 2015, 615486. <https://doi.org/10.1155/2015/615486>

Huang, S. J., Li, R., Xu, S., Liu, Y., Li, S. H., & Duan, S. Z. (2023). Assessment of bidirectional relationships between circulating cytokines and periodontitis: Insights from a mendelian randomization analysis. *Frontiers in genetics*, 14, 1124638. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1124638>

Hussain, M., Stover, C. M., & Dupont, A. (2015). P. gingivalis in Periodontal Disease and Atherosclerosis - Scenes of Action for Antimicrobial Peptides and Complement. *Frontiers in immunology*, 6, 45. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00045>

Jia, L., Han, N., Du, J., Guo, L., Luo, Z., & Liu, Y. (2019). Pathogenesis of Important Virulence Factors of Porphyromonas gingivalis via Toll-Like Receptors. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 262. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00262>

Kageyama, S., Takeshita, T., Asakawa, M., Shibata, Y., Takeuchi, K., Yamanaka, W., & Yamashita, Y. (2017). Relative abundance of total subgingival plaque-specific bacteria in salivary microbiota reflects the overall periodontal condition in patients with periodontitis. *PloS one*, 12(4), e0174782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174782>

Kinane, D., Stathopoulou, P., and Papapanou, P. (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

Könönen, E., Gursoy, M., & Gursoy, U. K. (2019). Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues. *Journal of clinical medicine*, 8(8), 1135. <https://doi.org/10.3390/jcm8081135>

Kurgan, S., & Kantarci, A. (2018). Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontology 2000*, 76(1), 51–67. <https://doi.org/10.1111/prd.12146>

Khurshid, Z., Warsi, I., Moin, S. F., Slowey, P. D., Latif, M., Zohaib, S., & Zafar, M. S. (2021). Biochemical analysis of oral fluids for disease detection. *Advances in clinical chemistry*, 100, 205–253. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2020.04.005>

Lamont, R. J., Koo, H., & Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>

Lasserre, J. F., Brex, M. C., & Toma, S. (2018). Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials (Basel, Switzerland)*, 11(10), 1802. <https://doi.org/10.3390/ma11101802>

Li, X., Liu, Y., Yang, X., Li, C., & Song, Z. (2022). The oral Microbiota: Community composition, influencing factors, pathogenesis, and interventions. *Frontiers in Microbiology*, 13, 895537. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.895537>

Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1414. <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>

Luchian, I., Goriuc, A., Sandu, D., & Covasa, M. (2022). The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1806. <https://doi.org/10.3390/ijms23031806>

Maniyammai A. S., Dr. Renukadevi R, Dr. Esther Nalini H, Dr. Arun Kumar Prasad and Dr. Amudha M. (2021). Adaptive immune response: Molecular aspects of periodontal disease. *Int. J. Appl. Dent. Sci.* 2021;7(4):89-92. <https://doi.org/10.22271/oral.2021.v7.i4b.1356>

- Mohanty, R., Asopa, S. J., Joseph, M. D., Singh, B., Rajguru, J. P., Saidath, K., & Sharma, U. (2019). Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review. *Journal of family medicine and primary care*, 8(11), 3480–3486. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_759_19
- Muñoz-Carrillo, J. L., Hernández-Reyes, V. E., García-Huerta, O. E., Chávez-Ruvalcaba, F., Chávez-Ruvalcaba, M. I., Chávez-Ruvalcaba, K. M. & Díaz-Alfaro, L. (2019). *Pathogenesis of Periodontal Disease*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86548>
- Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *TheScientificWorldJournal*, 2020, 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
- Neurath, N., & Kesting, M. (2024). Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1435054>
- Pan, W., Wang, Q., & Chen, Q. (2019). The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science*, 11(3), 30. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>
- Qasim, S. S. B., Al-Otaibi, D., Al-Jasser, R., Gul, S. S., & Zafar, M. S. (2020). An Evidence-Based Update on the Molecular Mechanisms Underlying Periodontal Diseases. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 3829. <https://doi.org/10.3390/ijms21113829>
- Rakic, M., Pejic, N., Perunovic, N., & Vojvodic, D. (2021). A Roadmap towards Precision Periodontics. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(3), 233. <https://doi.org/10.3390/medicina57030233>

Ren, J., Fok, M. R., Zhang, Y., Han, B., & Lin, Y. (2023). The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs as adjuncts to periodontal treatment and in periodontal regeneration. *Journal of translational medicine*, 21(1), 149. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03990-2>

Sedghi, L. M., Bacino, M., & Kapila, Y. L. (2021). Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 766944. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>

Shang, J., Liu, H., Zheng, Y., & Zhang, Z. (2023). Role of oxidative stress in the relationship between periodontitis and systemic diseases. *Frontiers in Physiology*, 14, 1210449. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1210449>

Shee, F., Pralhad, S., Natarajan, S., Manaktala, N., Arun, S., & Marathe, A. (2020). Cellular and biochemical changes in different categories of periodontitis: A patient-based study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 10(3), 341–349. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_42_20

Sochalska, M., & Potempa, J. (2017). Manipulation of Neutrophils by *Porphyromonas gingivalis* in the Development of Periodontitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 197. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00197>

Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Smith, C., & Kent, R. L., Jr (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>

Sudhakara, P., Gupta, A., Bhardwaj, A., & Wilson, A. (2018). Oral Dysbiotic Communities and Their Implications in Systemic Diseases. *Dentistry journal*, 6(2), 10. <https://doi.org/10.3390/dj6020010>

Sun, X., Gao, J., Meng, X., Lu, X., Zhang, L., & Chen, R. (2021). Polarized Macrophages in Periodontitis: Characteristics, Function, and Molecular Signaling. *Frontiers in immunology*, 12, 763334. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.763334>

- Trindade, D., Carvalho, R., Machado, V., Chambrone, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2023). Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Journal of clinical periodontology*, 50(5), 604–626. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13769>
- Uriarte, S. M., & Hajishengallis, G. (2023). Neutrophils in the periodontium: Interactions with pathogens and roles in tissue homeostasis and inflammation. *Immunological reviews*, 314(1), 93–110. <https://doi.org/10.1111/imr.13152>
- Ustianowska, K., Ustianowski, Ł., Bakinowska, E., Kielbowski, K., Szostak, J., Murawka, M., Szostak, B., & Pawlik, A. (2024). The Genetic Aspects of Periodontitis Pathogenesis and the Regenerative Properties of Stem Cells. *Cells*, 13(2), 117. <https://doi.org/10.3390/cells13020117>
- Valm A. M. (2019). The Structure of Dental Plaque Microbial Communities in the Transition from Health to Dental Caries and Periodontal Disease. *Journal of molecular biology*, 431(16), 2957–2969. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.016>
- Valverde, A., George, A., Nares, S., & Naqvi, A. R. (2024). Emerging therapeutic strategies targeting bone signaling pathways in periodontitis. *Journal of periodontal research*, 60(2), 101–120. <https://doi.org/10.1111/jre.13326>
- Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., & Reynolds, E. C. (2020). The nexus between periodontal inflammation and dysbiosis. *Frontiers in Immunology*, 11, 511. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00511>
- Veljovic, T., Djuric, M., Mirnic, J., Gusic, I., Maletin, A., Ramic, B., Neskovic, I., Vukoje, K., & Brkic, S. (2022). Lipid Peroxidation Levels in Saliva and Plasma of Patients Suffering from Periodontitis. *Journal of clinical medicine*, 11(13), 3617. <https://doi.org/10.3390/jcm11133617>

Viglianisi, G., Tartaglia, G. M., Santonocito, S., Amato, M., Polizzi, A., Mascitti, M., & Isola, G. (2023). The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *Journal of Personalized Medicine*, 13(2), 166. <https://doi.org/10.3390/jpm13020166>

Villoria, G. E. M., Fischer, R. G., Tinoco, E. M. B., Meyle, J., & Loos, B. G. (2024). Periodontal disease: A systemic condition. *Periodontology 2000*, 96(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12616>

Wang, Y., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2017). *Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis*. *Frontiers in Physiology*, 8, 910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>

Wei, Y., Shi, M., Nie, Y., Wang, C., Sun, F., Jiang, W., Hu, W., & Wu, X. (2022). Integrated analysis of the salivary microbiome and metabolome in chronic and aggressive periodontitis: A pilot study. *Frontiers in microbiology*, 13, 959416. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.959416>

Xu, W., Zhou, W., Wang, H., & Liang, S. (2020). Roles of Porphyromonas gingivalis and its virulence factors in periodontitis. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 120, 45–84. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.12.001>

Xu, X. W., Liu, X., Shi, C., & Sun, H. C. (2021). Roles of Immune Cells and Mechanisms of Immune Responses in Periodontitis. *The Chinese journal of dental research*, 24(4), 219–230. <https://doi.org/10.3290/j.cjdr.b2440547>

Yucel-Lindberg, T., & Båge, T. (2013). Inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontitis. *Expert reviews in molecular medicine*, 15, e7. <https://doi.org/10.1017/erm.2013.8>

Zalewska, E. A., Ławicka, R., Grygorczuk, P., Nowosielska, M., Kicman, A., & Ławicki, S. (2024). Importance of Metalloproteinase 8 (MMP-8) in the Diagnosis of Periodontitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2721. <https://doi.org/10.3390/ijms25052721>

Zhang, Z., Liu, D., Liu, S., Zhang, S., & Pan, Y. (2021). The role of Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles in periodontal disease and related systemic diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 585917. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.585917>

Zhu, L., Zhou, C., Chen, S., Huang, D., Jiang, Y., Lan, Y., Zou, S., & Li, Y. (2022). Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells*, 11(21), 3380. <https://doi.org/10.3390/cells11213380>