



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós graduação em Odontologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**EXPRESSÃO DE CITOCINAS NO FLUIDO CREVICULAR DE PACIENTES COM
DOENÇA PERIODONTAL E DIABETES MELLITUS - Uma revisão sistemática.**

MARIA LUIZA DOS SANTOS STANGHERLIN TAVARES

Brasília, 2025.

**EXPRESSÃO DE CITOCINAS NO FLUIDO CREVICULAR DE PACIENTES COM
DOENÇA PERIODONTAL E DIABETES MELLITUS - Uma revisão sistemática.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira
Coorientadora: Prof. Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães

Brasília, 2025.

MARIA LUIZA DOS SANTOS STANGHERLIN TAVARES

**EXPRESSÃO DE CITOCINAS NO FLUIDO CREVICULAR DE PACIENTES COM
DOENÇA PERIODONTAL E DIABETES MELLITUS - Uma revisão sistemática.**

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data da defesa: 18/02/2025

Banca examinadora:

Prof Dr. Laudimar Alves de Oliveira (Presidente),

Profa. Dra. Daniela Corrêa Grisi (membro),

Profa. Dra. Valéria Martins de Araújo Carneiro (membro),

Profa. Dra. Bruna Frizon Greggianin (Suplente).

*A Deus, a minha mãe e àqueles que me
ensinaram a forjar a eternidade nas brasas do
efêmero.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, agradeço pela minha vida, pelo discernimento e pela sabedoria de criar algo eterno, significativo e duradouro a partir daquilo que é transitório e breve. Agradeço por me ensinar a aproveitar as oportunidades e os momentos fugazes, as experiências passageiras ou as dificuldades, transformando-os em algo perene, como memórias, aprendizados, valores ou criações que resistem ao tempo.

À minha mãe, Damiana, agradeço pela segurança que brota do seu amor, como um solo fértil onde meus sonhos podem criar raízes. Por ser abrigo nos vendavais da vida e por nunca deixar que me faltem caminhos seguros para onde eu possa recorrer sempre que a jornada se torna árdua e desafiadora.

À minha família: ao meu irmão João, que me ensina todos os dias como as diversidades da vida podem ser mais simples; à vó Zefa, que é a maior responsável por todas as nossas conquistas, é o alicerce da nossa família; à tia Deda, a Isadora e a Isabela, que sempre me recebem com alegria e amor, tornando tudo mais fácil; às minhas primas Bruna e Rafaela, que são mulheres inspiradoras e me acompanharam durante todos esses anos. Ao Lucas, meu primo e irmão que tanto me ensinou durante a minha trajetória clínica. A todos os meus familiares, vocês são minha inspiração e o motivo do meu esforço diário. Juntos, sempre dividimos o verdadeiro significado de coragem e esperança.

Ao meu pai, que um dia também foi professor e me ensinou como ninguém a acentuação tônica da língua portuguesa; ao Vô Chim e aos entes queridos que partiram, este trabalho é também um tributo à memória de cada um de vocês, que continuam vivos em meus pensamentos e no meu coração. Obrigada por terem guiado a minha jornada, mesmo que pelo plano espiritual.

Ao meu professor orientador, Prof. Dr. Laudimar Alves de Oliveira, por acreditar no meu potencial desde o processo seletivo, pela empatia e pelo estímulo a ingressar na jornada acadêmica. Uma vez orientador, sempre orientador. Minha gratidão pelos ensinamentos! Agradeço de coração à professora Dra. Maria do Carmo Machado Guimarães por ter sido compreensiva ao longo deste caminho, pelos ensinamentos compartilhados no estágio em docência e pela disponibilidade em me ajudar e corrigir sempre que necessário. Peço a Deus que sempre ilumine e guie o seu caminho.

Ao Guilherme, que foi o primeiro a celebrar comigo a aprovação e o início desta jornada na pós-graduação. Tenho a certeza de que, onde quer que esteja, seu coração transborda ao me ver concluir esta etapa. Sua memória continua sendo uma luz que me inspira a seguir em frente. Ajami.

Ao meu amigo Marco, que sempre acreditou em mim; às minhas amigas Denise, Camila e Alexia, que estiveram esses anos ao meu lado — estaremos sempre juntas; e aos amigos que a docência me presenteou: Ataydes, Camilla, Danilo, Victor e Uriel. É um prazer caminhar com vocês. Foi a primeira vez que desejei que o caminho fosse mais longo.

Aos meus professores: professora Dani, professor Eric, professor Alexandre, professora Anne, professora Elaine, professora Laís, professor Marcos e professora Tatiana. Vocês são e sempre serão a minha grande inspiração na carreira acadêmica. Foram vocês os responsáveis pelo sonho de, um dia, também ser capaz de ensinar.

RESUMO

A literatura conceitua a doença periodontal em uma doença inflamatória causada pelo estado de disbiose entre a ausência do equilíbrio periodontal e à quebra da homeostasia estabelecida da população microbiana, ambiente e *sistema imunológico* do hospedeiro, é caracterizada pela destruição reversível e irreversível dos tecidos de proteção, sustentação e suporte dentário. A presença do biofilme como agente etiológico e periodontopatógenos é necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento da doença. Como resultado da interação hospedeiro-biofilme um desequilíbrio na resposta fisiológica leva a liberação de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas, metabólitos e enzimas proteolíticas, estes contribuem para o dano tecidual e destruição óssea. A hipótese deste estudo é que há presença de biomarcadores no fluido crevicular gengival que podem ser úteis no diagnóstico e prognóstico da doença periodontal, e como sugestão a depender dos níveis desses marcadores, sua possível utilização para avaliação do quadro inflamatório sistêmico desses pacientes. Aumento dos níveis de citocinas pró inflamatórias tem sido associado ao quadro de periodontite e foi sugerido um papel para as doenças periodontais como contribuintes potenciais para a inflamação geral e o desenvolvimento de doenças sistêmicas como a diabetes mellitus. **Objetivo:** Avaliar a possível relação entre o aumento dos níveis de citocinas pró inflamatórias no fluido crevicular gengival de pacientes adultos com doença periodontal e a presença de *Diabetes Melitus*. **Metodologia:** Foi realizado uma revisão sistemática, proveniente de uma busca avançada nas bases de dados *Pubmed*, *Medline*, *Lilacs*, *Embase*, *Web of Science*, *Cochrane* e literatura cinzenta: *google acadêmico*, sem limite temporal e em todos os idiomas existentes. Na pesquisa avançada foi obtido 973 trabalhos que posteriormente após a remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos e leitura completa dos textos, passaram a ser apenas 20 trabalhos. A pergunta focada foi definida com base no acrônimo PECO's (P - população, E - exposição, C - Comparação, O – Outcome (desfecho). Foram elegíveis os estudos realizados em pacientes adultos com periodontite e portadores de diabetes tipo II que apresentavam coleta de citocinas no fluido crevicular gengival. Os 20 artigos que atenderam aos critérios de seleção foram analisados metodologicamente através do GRADE STROBE. **Resultados:** Pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e periodontite apresentaram níveis elevados de mediadores inflamatórios no fluido gengival crevicular (FGC). Sendo eles IL-1 β , TNF- α e IL-6. Estes biomarcadores estavam associados à intensificação da atividade inflamatória local e sistêmica. IL-10, foi encontrada em níveis menores, o que denota alta atividade das citocinas pró inflamatórias. A IL-17 foi citada em apenas 2 trabalhos, desempenhando afinidade em recrutar osteoclastos, apresentando atividade importante no quesito de destruição óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes mellitus, Citocinas, Biomarcadores, Doença periodontal, Fluido crevicular.

ABSTRACT

The literature conceptualizes periodontal disease as an inflammatory condition caused by a state of dysbiosis resulting from the loss of periodontal equilibrium and the disruption of the established homeostasis of the microbial population, environment, and host immune system. It is characterized by reversible and irreversible destruction of the protective, supportive, and anchoring dental tissues. The presence of biofilm as an etiological agent, along with periodontopathogens, is necessary but not sufficient for disease development. As a result of the host-biofilm interaction, an imbalance in the physiological response leads to the release of inflammatory mediators, including cytokines, chemokines, metabolites, and proteolytic enzymes, which contribute to tissue damage and bone destruction. The hypothesis of this study is that biomarkers in gingival crevicular fluid (GCF) may serve as useful tools for the diagnosis and prognosis of periodontal disease. Additionally, depending on the levels of these biomarkers, they may be considered for assessing the systemic inflammatory status of affected patients. Increased levels of pro-inflammatory cytokines have been associated with periodontitis, and periodontal diseases have been suggested to play a role as potential contributors to systemic inflammation and the development of systemic conditions such as diabetes mellitus. **Objective:** To evaluate the possible relationship between increased levels of pro-inflammatory cytokines in the gingival crevicular fluid of adult patients with periodontal disease and the presence of diabetes mellitus. **Methodology:** A systematic review was conducted through an advanced search in PubMed, Medline, Lilacs, Embase, Web of Science, Cochrane, and gray literature (Google Scholar) databases, with no time restrictions and including all available languages. The initial search retrieved 973 studies, which, after duplicate removal, title and abstract screening, and full-text assessment, were reduced to 20 eligible studies. The focused research question was structured based on the PECO acronym (P – Population, E – Exposure, C – Comparison, O – Outcome). Eligible studies included adult patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in which pro-inflammatory cytokines were measured in gingival crevicular fluid. The 20 selected articles were methodologically analyzed using the GRADE and STROBE frameworks. **Results:** Adult patients with T2DM and periodontitis exhibited elevated levels of inflammatory mediators in GCF, specifically IL-1 β , TNF- α , and IL-6. These biomarkers were associated with an increased inflammatory response both locally and systemically. IL-10 levels were lower, indicating heightened activity of pro-inflammatory cytokines. IL-17 was reported in only two studies and was found to play a role in osteoclast recruitment, highlighting its significance in bone destruction.

KEYWORDS: Diabetes mellitus, Cytokines, Biomarkers, Periodontal disease, Gingival crevicular fluid.

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

- DM:** *Diabetes Mellitus*
DP: *Doença periodontal*
IL: *Interleucina*
TH4: *T-helper*
IL-1: *Interleucina 1*
IL-2: *Interleucina 2*
IL-4: *Interleucina 4*
IL6: *Interleucina 6*
IL-1 β : *Interleucina 1 Beta*
IL-17: *Interleucina 17*
IL-8: *Interleucina 8*
IL-12: *Interleucina 1 12*
ELAM-1: *Molécula de adesão leucócito-endotélio 1*
ICAM-1: *Molécula de adesão intercelular-1*
FCG: *Fluido crevicular gengival*
TNF: *Fator de Necrose Tumoral*
Th17: *Célula T Helper 17*
Th2: *Célula T Helper 2*
Th1: *Célula T Helper 1*
Th4: *Célula T Helper 4*
TReg: *Linfócitos T reguladores*
TNF- α : *Fator de Necrose Tumoral Alfa*
IFN- γ : *Interferon Gama*
PMN: *Neutrófilos polimorfonucleares*
PCR: *Proteína C Reativa*
RI: *Resistência à insulina*
AGEs: *produtos de glicação avançada*
RAGE's: *Receptor de produtos de glicação avançada*
MMP-1: *matrix metalloproteinases 1*
MMP-3: *matrix metalloproteinases 2*
NF κ B: *fator nuclear kappa B*
RANK-L: *receptor ativador do fator nuclear kappa B*
KDa: *Kilodalton*
PGE-2: *prostaglandina E2*
MNPs: *fagócitos mononucleares*
APCs: *células apresentadoras de抗ígenos*
NIC: *Nível de inserção Clínica*
BP: *Bolsa Periodontal*
PRRs: *receptores de padrões de reconhecimento*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos gerais	
2.2 Objetivos específicos	
2.3 Hipótese Nula	
2.4 Hipótese alternativa	
3. REVISÃO DA LITERATURA	14
3.1 Citocinas	
3.2 Citocinas pró inflamatórias	
3.3. Lesão Inicial descrita por Page e Schroeder	
3.4 Lesão Precoce descrita por Page e Schroeder.	
3.5 Lesão estabelecida descrita por Page e Schroeder	
3.6 Conceitos atuais	
3.7 Fluido Crevicular gengival	
3.8 Diabetes Mellitus	
3.9 Patogênese da Diabetes Mellitus	
3.9.1 Diabetes Mellitus e Doença Periodontal	
4. METODOLOGIA	35
4.1 Pergunta focada	
4.2 Protocolo e registro	
4.3 Desenho do estudo e critérios de elegibilidade	
4.4 Estratégia de busca	
4.5 Seleção de estudos	
4.6 Coleta de dados	
4.7 Resultados	
4.8 Discussão	
4.9 Conclusão	
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
6. PRESS RELEASE	52

APÊNDICE I - Estratégia de busca em cada base de dados.

APÊNDICE II - Tabela com as características dos artigos incluído.

1. INTRODUÇÃO

Os biomarcadores de origem local e sistêmica coletados nos fluidos orais, normalmente podem servir como base para diagnósticos específicos. O fluido crevicular gengival (FCG) é um fluido fisiológico que por vezes se torna exsudato inflamatório de origem do plexo gengival de vasos sanguíneos no sulco gengival. A presença de líquido no sulco gengival é descrita desde o século XIX [1]. Estudos clássicos de Waerhaug, 1988 descreveram a alteração na composição do FCG e seu fluxo em resposta às doenças periodontais [2,3]. Originalmente, a maioria dos estudos classificaram o fluido crevicular gengival como exsudado inflamatório [3]. No entanto, há evidências que sugerem que o FCG de tecido clinicamente normal é um transudato sérico alterado que só se torna exsudato quando a doença está clinicamente presente [4].

A periodontite consiste em doença inflamatória crônica que causa danos de caráter irreversível aos tecidos periodontais podendo levar à perda dentária, ao edentulismo e até mesmo consequências sistêmicas negativas, caso não haja intervenção terapêutica e tratamento. A doença periodontal apresenta etiologia multifatorial, abrangendo indicadores de risco sistêmico, disbiose e desregulações imunológicas do hospedeiro [5]. A periodontite se caracteriza por padrão não linear de progressão, com múltiplas ações de atividade alternadas com períodos de remissão. O ideal é interceptar os estágios iniciais do curso da doença e evitar destruição tecidual. Para isso, um caminho busca validar uma ferramenta de diagnóstico periodontal precisa [6]. Desta forma, pesquisadores das ciências genômicas têm realizado inúmeros estudos que podem considerar o fluido crevicular como ferramenta poderosa para a descoberta e validação de biomarcadores na Odontologia [7]. O FCG se constitui em fluido complexo presente no sulco/bolsa periodontal e contém metabólitos e biomarcadores e derivados das bactérias ou do hospedeiro que podem ser utilizados como amostra específica de estudo do local e da atividade da doença [8]. O FGC tem atraído o interesse da pesquisa periodontal devido à sua coleta não invasiva e ao potencial para espelhar as condições periodontais e sistêmicas do paciente [9].

A inter-relação da doença periodontal e diabetes é frequentemente estudada. Isso pode estar evidenciado na relação intrinsecamente equilibrada encontrada entre os sistemas de resposta imune e metabólica [10]. O paciente saudável apresenta medidas imunológicas compensatórias e adaptativas mantendo o equilíbrio. No entanto, pacientes expostos a quadros inflamatórios podem apresentar perfil metabólico alterado. A resposta metabólica em termos de hiperglicemia crônica altera a qualidade de vida, com impacto na saúde periodontal e na gravidade da doença [11]. A intensidade da inflamação periodontal por estar fortemente associada a medidas de regulação glicêmica e os mecanismos de controle anti-inflamatório são considerados suprimidos em pacientes com

periodontite. Há estudos com evidente relação dos biomarcadores presentes no fluido crevicular de bolsa periodontal com o acometimento e aspectos relevantes sistêmicos do portador de Diabetes Mellitus tipo II. Além disso, o mecanismo de destruição óssea e tecidual na periodontite é atenuado na presença de hiperglicemia [12].

O controle glicêmico é fundamental no tratamento dos pacientes com Diabetes Mellitus. Alguns estudos sugerem relação bidirecional entre controle glicêmico e periodontite e a expressão de biomarcadores comuns no fluido crevicular gengival [13].

As citocinas apresentam significado clínico sob a perspectiva de seus efeitos que podem ser pró e anti-inflamatórias. Normalmente, há alguns fatores que afetam a quantificação de citocinas em fluidos biológicos. As citocinas desempenham papel crucial na supervisão e regulação das respostas imunológicas e inflamatórias por meio de intrincadas redes, além de servirem como biomarcadores para várias doenças. A avaliação dos níveis de citocinas possui relevância significativa, tanto na prática clínica quanto na pesquisa biológica, pois esses níveis fornecem *insights* sobre processos fisiológicos e patológicos, podendo ser úteis no diagnóstico e tratamento [14].

REFERÊNCIAS

1. Barros SP, Williams R, Offenbacher S, Morelli T. Gingival crevicular fluid as a source of biomarkers for periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016 Feb;70(1):53-64. doi: 10.1111/prd.12107. PMID: 26662482; PMCID: PMC4911175.
2. Waerhaug J. The source of mineral salts in subgingival calculus. *J Dent Res*. 1955; 34:563–568. [PubMed: 13242723]
3. Waerhaug J, Steen E. The presence or absence of bacteria in gingival pockets and the reaction in healthy pockets to certain pure cultures; a bacteriological and histological investigation. *Odontol Tidskr*. 1952; 60:1–24.
4. Weinstein EM, I D, Salkind A, Oshrain HI, Pappas GD. Studies of Gingival Fluid. *Periodontics*. 1967; 5:161–166.
5. Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(12):745-759. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x> 5.
6. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
7. Baima G, Corana M, Iaderosa G, Romano F, Citterio F, Meoni G, Tenori L, Aimetti M. Metabolomics of gingival crevicular fluid to identify biomarkers for periodontitis: A systematic review with meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2021

- Aug;56(4):633-645. doi: 10.1111/jre.12872. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710624.
8. Zhang L, Chen M. An application of ontology-based filtering method in discovery of saliva biomarkers for gastric cancer. In: Proceedings - 2014 IEEE Workshop on Electronics, Computer and Applications, IWECA 2014. 2014:852-855. <https://doi.org/10.1109/IWECA.2014.6845755>.
 9. Nguyen T, Sedghi L, Ganther S, Malone E, Kamarajan P, Kapila YL. Host-microbe interactions: Profiles in the transcriptome, the proteome, and the metabolome. *Periodontol 2000*. 2020;82(1):115-128. <https://doi.org/10.1111/prd.12316>.
 10. P. Holmstrup, C. Damgaard, I. Olsen et al., "Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician," *Journal of Oral Microbiology*, vol. 9, no. 1, 2017.
 11. R. T. Demmer, A. Squillaro, P. N. Papapanou et al., "Periodontal infection, systemic inflammation, and insulin resistance: results from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 11, pp. 2235–2242, 2012.
 12. W. J. Teeuw, M. X. F. Kosho, D. C. W. Poland, V. E. A. Gerdes, and B. G. Loos, "Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus," *BMJ Open Diabetes Research & Care*, vol. 5, no. 1, p. e000326, 2017.
 13. Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, Iheozor-Ejiofor Z, Wild SH, Qureshi A, Walker A, Patel VA, Boyers D, Twigg J. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Apr 14;4(4):CD004714. doi: 10.1002/14651858.CD004714.pub4. PMID: 35420698; PMCID: PMC9009294.
 14. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Aug;8(15):e2004433. doi: 10.1002/advs.202004433. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34114369; PMCID: PMC8336501.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Analisar, por meio de uma revisão sistemática, se existem diferenças ou correlação nos níveis de citocinas pró inflamatórias presentes no fluido gengival crevicular (FGC) entre pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com periodontite.

2.2 Objetivos Específicos

Identificar e revisar criticamente os estudos científicos que avaliaram a presença e os níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival crevicular (FCG) de pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e periodontite.

Comparar os níveis de citocinas pró-inflamatórias no FGC entre pacientes com DM2 e periodontite e aqueles sem diabetes, analisando possíveis diferenças significativas na resposta inflamatória local e sistêmica.

Avaliar a correlação entre a presença de DM2 e a intensidade da resposta inflamatória no periodonto, considerando a variação dos biomarcadores inflamatórios.

A relação entre a gravidade da periodontite e os níveis de citocinas pró-inflamatórias no FCG de pacientes com DM2, verificando se há um impacto progressivo da doença metabólica na inflamação periodontal.

Investigar o papel dos biomarcadores inflamatórios no FCG como possíveis preditores da evolução da periodontite em pacientes com DM2, sugerindo sua aplicabilidade clínica para diagnóstico e prognóstico.

2.3 Hipótese nula

Não há diferença significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido crevicular gengival (FCG) entre pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e periodontite e aqueles sem diabetes. Além disso, não existe correlação entre os níveis dessas citocinas e a presença de DM2.

2.4 Hipótese Alternativa

Existem diferenças significativas nos níveis de citocinas pró-inflamatórias no FCG entre pacientes adultos com DM2 e periodontite e aqueles sem diabetes. Além disso, há uma correlação positiva entre a presença de DM2 e o aumento dos níveis dessas citocinas, indicando uma possível influência da condição sistêmica na inflamação periodontal.

3. REVISÃO DA LITERATURA

As citocinas são moléculas extracelulares, de natureza polipeptídica ou glicoproteíca, com massa molecular entre 8 e 30 kDa. Solúveis em água, são produzidas, em geral, como resposta a estímulos抗gênicos, atuando como mensageiras químicas que regulam os sistemas imunológicos inato e adaptativo, sendo também denominadas mediadores inflamatórios. Originalmente, algumas citocinas receberam a designação de interleucinas (IL) por serem sintetizadas por leucócitos e direcionadas a outros leucócitos. No entanto, pesquisas revelaram que as interleucinas podem tanto ser produzidas quanto atuar em outros tipos celulares, embora a nomenclatura tenha sido mantida por razões de padronização técnica. Essas proteínas são amplamente sintetizadas por células envolvidas na resposta imune, especialmente pelos linfócitos T-helper (Th4) [1]. As citocinas podem ser classificadas em pró e anti-inflamatórias, conforme sua influência na interação e comunicação entre células. No contexto das doenças periodontais, desempenham papel crucial na regulação da homeostase e nos processos inflamatórios, conectando barreiras físicas de defesa a células imunológicas, como linfócitos e outras células de defesa [1-5].

As citocinas pró-inflamatórias são cruciais na amplificação da resposta inflamatória, recrutando células imunológicas para os locais afetados e estimulando a produção de mais citocinas do mesmo tipo. Exemplos incluem TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8. Essas moléculas desempenham papel significativo em condições inflamatórias crônicas e doenças autoimunes, embora possam ter ações diversas dependendo do contexto [2-8].

Tabela 1. Descrição das citocinas pró inflamatórias, origem celular e efeitos biológicos.

Citocinas	Descrição	Origem Celular	Principal Efeito Biológico
TNF (Fator de Necrose Tumoral)	Principal mediador da resposta inflamatória aguda.	Macrófagos, células T e células NK.	Estimula a expressão de moléculas de adesão endotelial para recrutar neutrófilos e monócitos ao local da inflamação.
IL-1 (Interleucina 1)	Citocina inflamatória chave na resposta imune inata.	Macrófagos, células dendríticas e fibroblastos.	Estimula a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e promove o recrutamento de leucócitos para o local de infecção.
IL-1 β (Interleucina 1 Beta)	Forma biologicamente ativa da IL-1.	Macrófagos ativados, células dendríticas e células epiteliais.	Estimula a liberação de outras citocinas pró-inflamatórias.
IL-6 (Interleucina 6)	Citocina pró-inflamatória com papel em respostas agudas e crônicas.	Macrófagos, células T, células endoteliais e fibroblastos.	Estimula a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, como a proteína C reativa (PCR), e a diferenciação de linfócitos T em células Th17.
IL-17 (Interleucina 17)	Promove a resposta imune contra patógenos extracelulares.	Células Th17 e outros linfócitos T.	Estimula a produção de quimiocinas e citocinas que recrutam neutrófilos.
IL-8 (Interleucina 8)	Quimiocina inflamatória que regula a migração celular.	Macrófagos, células epiteliais e fibroblastos.	Atraí neutrófilos para o local da inflamação e aumenta a capacidade de fagocitose dos neutrófilos.
IL-12 (Interleucina 12)	Citocina que promove a resposta imune celular contra infecções intracelulares.	Macrófagos, células dendríticas e células B.	Estimula a diferenciação de linfócitos T CD4+ em células Th1, aumenta a produção de IFN- γ e ativa células NK e T citotóxicas.
TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa)	Forma mais estudada do fator de necrose tumoral, com efeitos pró-inflamatórios marcantes.	Macrófagos, células T ativadas e células NK.	Induz a apoptose de células infectadas e estimula o recrutamento de neutrófilos e células T ao local da infecção.
IFN- γ (Interferon Gama)	Citocina fundamental na ativação de macrófagos e imunidade celular.	Linfócitos T CD4+ (Th1), linfócitos T CD8+ e células NK.	Promove a expressão de moléculas de MHC classe I e II, aumentando a apresentação de抗genos.

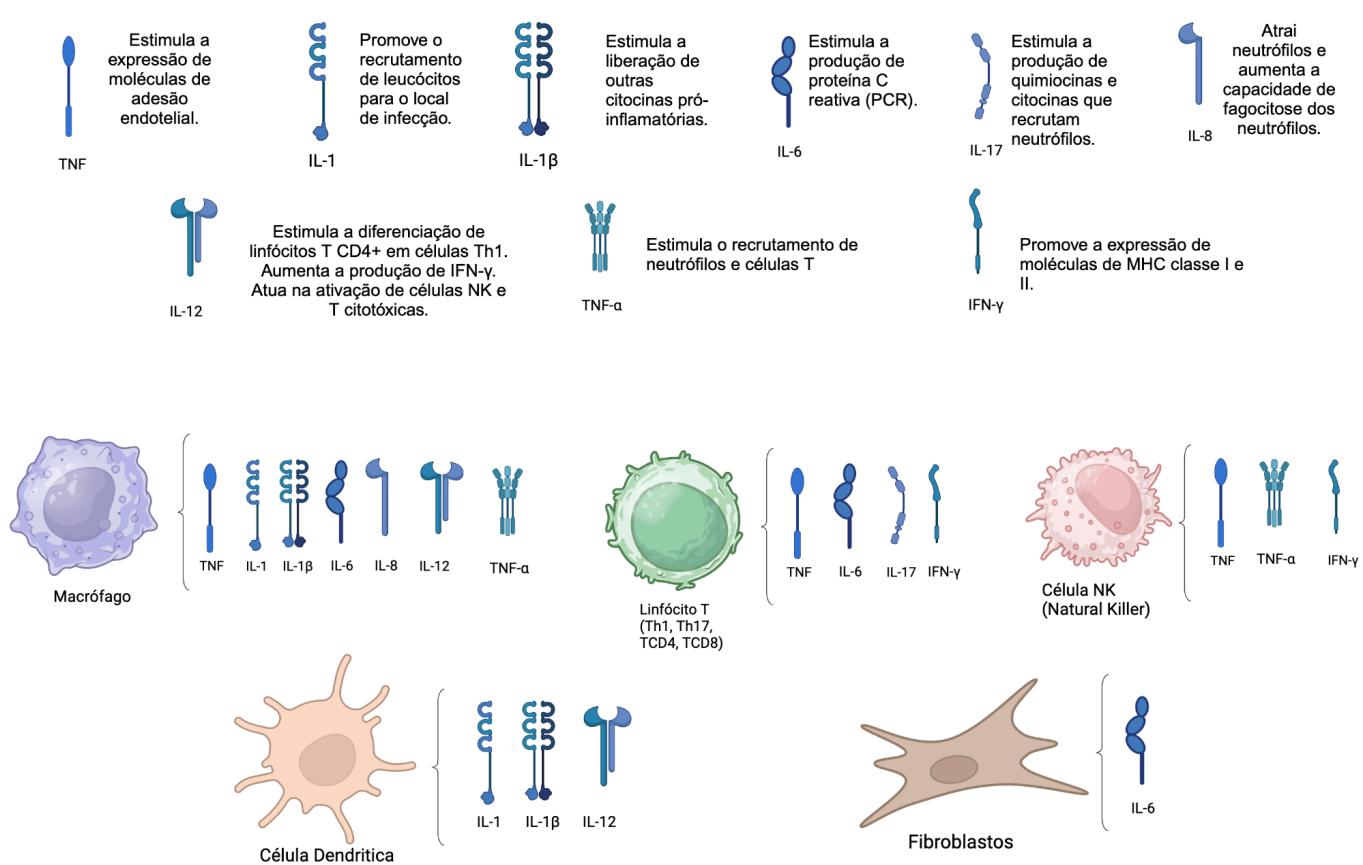
Adaptado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. **Imunologia Básica: Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2021.

A periodontite consiste em doença inflamatória, que se caracteriza pela inflamação dos tecidos moles de proteção e suporte periodontais e pela perda progressiva das fibras de inserção, do ligamento periodontal e do osso alveolar subjacente [9].

Em contexto histórico, os problemas relacionados à periodontite vêm sendo correlacionados em concordância com as suas apresentações clínicas e com a história médica sistêmica e odontológica dos pacientes [10]. Porém, há grande diversidade no diagnóstico da doença periodontal e por isso divide-se dessa forma em categorias, tendo em vista os avanços nos seus respectivos entendimentos sobre o processo da microbiota e nas atividades dos mecanismos celulares e moleculares abrangidos na etiopatogênese das doenças periodontais [11].

No ano de 1976, os autores Page e Schroeder classificaram a progressão da inflamação gengival e periodontal, baseando-se nas evidências clínicas e histopatológicas. Dessa forma, dividiram a progressão da lesão em quatro fases: lesão inicial, precoce, estabelecida e avançada. Esse modelo de classificação, que fora apresentado por Page e Schroeder, foi baseado em informações obtidas predominantemente de material de biópsias de animais e algumas amostras de adolescentes humanos e adaptado pelos autores Kinane e Lindhe [12].

Figura 1: Ilustração esquemática das citocinas pró-inflamatórias, principal função biológica e origem celular (Figura criada pelo autor com BioRender [Internet]. 2023).



3.1 Lesão Inicial descrita por Page e Schroeder.

No estudo de Page e Schroeder em 1976, a lesão inicial ocorre nos primeiros quatro dias após o acúmulo de placa bacteriana/biofilme bacteriano. Dessa forma é apresentado quadro subclínico, o qual pode ser observado apenas histologicamente. Já clinicamente, a gengiva se apresenta com aspectos de saúde gengival. A lesão inicial foi descrita e caracterizada pela formação de edema, aumento do fluido crevicular gengival, acúmulo de leucócitos polimorfonucleares e perda de tecido conjuntivo. À medida em que há acúmulo de biofilme microbiano. As enzimas bacterianas e subprodutos metabólicos aumentam a permeabilidade do epitélio juncional, diminuindo a sua característica de primeira barreira física de proteção, aumentando, assim, a passagem desses produtos e do fluido gengival [12].

A ativação do sistema complemento presente no fluido gengival leva à liberação de aminas vasoativas oriundas de mastócitos, que por sua vez, são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular e consequentemente formação de edema. Também são liberadas citocinas, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), responsáveis pela expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e migração de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) para dentro dos tecidos gengivais, acumulando-se principalmente no epitélio juncional e no sulco gengival, e para fora do sulco gengival. Os próprios produtos bacterianos, juntamente com anafilatoxinas do sistema complemento, promovem a migração de PMN capazes de liberar enzimas (hidrolases, elastase e proteases ácidas) que lisam essas bactérias e, posteriormente, as fagocitam. A fagocitose leva à morte do neutrófilo, liberando essas enzimas lisossômicas, que retornam ao tecido gengival e promovem destruição do tecido conjuntivo local. A lesão ocupa cerca de 5 a 10% do tecido conjuntivo [12].

3.2 Lesão precoce descrita por Page e Schroeder.

No estágio da lesão precoce, o número de linfócitos e macrófagos aumenta, formando infiltrado misto abaixo do epitélio juncional, e as alterações vasculares tornam-se mais acentuadas entre quatro e sete dias de acúmulo de placa bacteriana. O aumento da permeabilidade devido ao aumento dos espaços intercelulares do epitélio juncional permite a difusão de produtos bacterianos no tecido gengival. Entre doze e vinte e um dias se torna visível clinicamente, momento em que 70% das células do infiltrado inflamatório são linfócitos e 10% são plasmócitos e PMN. O infiltrado de células inflamatórias pode constituir até 15% do volume do tecido conjuntivo. Há aumento no número de moléculas de adesão específicas, como molécula de adesão leucócito-endotélio-1 (ELAM-1) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), e produção de IL-8 pelas células epiteliais, estabilizando o fluxo de neutrófilos para dentro do sulco gengival [12].

3.3 Lesão estabelecida descrita por Page e Schroeder.

A contínua presença dos patógenos e a resposta Th1 insuficiente, leva a mudança na natureza do infiltrado inflamatório após duas a três semanas de acúmulo de placa bacteriana e, observa-se a progressão da lesão precoce para lesão estabelecida, na qual há predomínio de células B/plasmócitos, produção de altos níveis de citocinas (IL-1 e IL-6), degradação de tecido conjuntivo e perda óssea. Os plasmócitos representam cerca de 50% de todas as células e os linfócitos B representam 18%. O epitélio juncional migra em direção apical, formando a bolsa periodontal, delimitada pelo epitélio da bolsa, que invagina para o tecido conjuntivo adjacente e não se encontra mais firmemente inserido à superfície do dente. O aumento da permeabilidade desse epitélio permite o ingresso de produtos microbianos, produção de citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF- α e prostaglandina E2 (PGE2), e perpetuação do processo inflamatório, levando à contínua destruição tecidual. A produção de IL-4 proveniente de mastócitos ativa a resposta de Th2, que, por sua vez, induz a imunidade humoral, eliminando patógenos extracelulares mediante ativação de linfócitos B, produção de imunoglobulinas e estão relacionados aos estágios tardios da periodontite São responsáveis pela liberação de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Também foram identificadas as células Th17 e outras células T regulatórias, responsáveis pela produção de IL-1 β , TNF- α , MMP-1 e MMP-3 e IL-17, que estão relacionadas com o ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa B (NFkB), o RANK-L, que, por sua vez, promove a reabsorção óssea, e pode ter efeito destrutivo ou protetor nos tecidos com doença periodontal à medida que pode ser convertido em Th1 ou Th2. O que realmente determina se uma lesão terá característica Th1 ou Th2 é a natureza do desafio microbiano, assim como fatores genéticos e ambientais. Apesar da produção de mediadores e células que podem desencadear o processo de reabsorção óssea, não se encontra perda óssea neste estágio, e sim perda de colágeno [12].

3.4 Lesão avançada descrita por Page e Schroeder.

A lesão avançada possui os mesmos componentes celulares da lesão estabelecida, porém o nível de inserção clínica (NIC) é evidente tanto histológica, quanto clinicamente. O nível de inserção clínica é uma medida utilizada para avaliar a saúde periodontal de um paciente. Refere-se à distância entre a junção cemento esmalte e o fundo de sulco ou fundo de bolsa. Esse nível é crucial para determinar a gravidade da doença periodontal e para planejar o tratamento adequado [6]. Com a maior profundidade da Bolsa periodontal (BP), o biofilme microbiano prossegue seu crescimento no sentido apical, desenvolvendo-se em nichos anaeróbicos. O infiltrado exibe características de uma inflamação crônica. Linfócitos Polimorfonucleares ainda podem ser encontrados no sulco gengival e migrar para o epitélio juncional em todos os estágios da doença. Juntamente com os macrófagos, constituem 5% de todas as células encontradas nas lesões periodontais. As

citocinas liberadas estimulam fibroblastos e macrófagos a produzirem MMP, principais fatores responsáveis pela degradação da matriz extracelular, com destruição do ligamento periodontal. A contínua ativação de células B pode levar ao aumento dos níveis de IL-1, intensificando a reabsorção óssea, ao estimular o recrutamento de osteoclastos, aumentando a produção de MMP e prostaglandinas, resultando na destruição tecidual. Com a ativação de osteoclastos, a perda óssea se torna aparente [12]. O conceito mais tradicional a respeito da patogênese da doença periodontal foi modificado recentemente. Inúmeras pesquisas realizadas nas décadas de 70 e 80 indicaram as atividades de bactérias Gram-negativas anaeróbias ou até mesmo microaerófilas, características na evolução da doença periodontal [12]. O papel protetor ou destrutivo das condições correspondentes ao processo de imuno inflamatório foi relatado a partir dos estados de saúde e doença. Entre os cruciais papéis dos neutrófilos, os seus mecanismos de ação, decorrente na destruição dos tecidos periodontais, se tornou amplamente conhecido [12].

Neste cenário, o início e avanço da doença periodontal foram caracterizados pelo aspecto histopatológico, em estágios distintos. Primeiramente, surge a lesão inicial, que se caracteriza por formação de lesões agudas, com prevalência de neutrófilos, e que começam a se manifestar até quatro dias após o acúmulo da placa bacteriana. Após, tem-se a lesão precoce por intensificação dos achados microscópicos que foram observados na lesão inicial, principalmente o acréscimo na quantidade de linfócitos, chegando a representar 75% das células inflamatórias, atentando-se no avanço da gengivite clinicamente. Posteriormente, instala-se a lesão estabelecida, que se caracteriza por acentuação dos achados observados na lesão precoce, principalmente quanto ao aumento do número de linfócitos B e plasmócitos, o que significa a cronificação da lesão. Por fim, evidencia-se a lesão avançada decorrente da proliferação apical e lateral das células do epitélio da bolsa, que se torna ulcerado, acompanhado de destruição de colágeno gengival e do tecido ósseo, levando à formação da bolsa periodontal [12-19].

3.5 Conceitos atuais

Na atualidade, a doença periodontal é conceituada como doença infecciosa, com característica inflamatória complexa, envolvendo diferentes fatores etiológicos e sua forma clínica não demonstra simplesmente a correlação entre o equilíbrio bacteriano e a resposta do hospedeiro. Sendo assim, existem outros fatores que podem interferir e influenciar a gravidade da doença e alterar os mecanismos protetores, como o fumo e a diabetes não controlada [20]. As associações inflamatórias e imunológicas presentes devido ao biofilme microbiano retratam as particularidades e diferenças proeminentes entre a gengivite e a periodontite. A atuação inflamatória é extremamente aparente por meio dos achados histológicos e clínicos no periodonto afetado e descreve a resposta do hospedeiro à presença da placa bacteriana. Os tecidos periodontais do hospedeiro acometido desenvolvem alterações patológicas clinicamente identificadas como doença periodontal [20-22].

A periodontite é descrita como doença disbiótica, que em indivíduos suscetíveis, afeta a integridade dos tecidos periodontais de proteção e de suporte. O estado de disbiose reflete a ausência do equilíbrio periodontal e está associada à quebra da homeostasia estabelecida entre a população microbiana, ambiente e sistema imunológico do hospedeiro. Como resultado, as comunidades microbianas associadas à doença desenvolvem estratégias de sobrevivência imunológica para neutralizar a resposta imune do hospedeiro, provocando um estado de inflamação desregulada e sem resolução, com danos colaterais nos tecidos e, com consequente, progressão da doença periodontal [22].

Na periodontite, o deslocamento da composição e abundância do ecossistema microbiano altera os termos do diálogo inicial estabelecido entre o hospedeiro e os simbiontes microbianos. A quebra destes termos resulta no desenvolvimento de uma estratégia de ataque mais poderosa implantada pelo sistema imunológico, com consequências indesejadas para o hospedeiro suscetível. Na mucosa oral, os neutrófilos, componente vital da resposta inata do hospedeiro, dialogam com os membros da comunidade microbiana simbiótica para manter um estado mutualístico dentro da barreira da mucosa oral. No entanto, ocorre uma transformação sob condições disbióticas, e os parceiros microbianos tornam-se adversários, mudando o tom da relação inicial entre hospedeiro e micrório. Os neutrófilos possuem um vasto e diversificado arsenal de recursos antimicrobianos para lidar com organismos microbianos, que montam estratégias sofisticadas de evasão para sobreviver ao encontro. Sob este novo ambiente supranumerário, os neutrófilos hiperativados chegam ao tecido da mucosa, onde liberam a carga tóxica que contribui para danos colaterais nos tecidos. O papel primordial que os neutrófilos desempenham na preservação da saúde bucal é destacado por estudos em humanos e ratos que descrevem como a neutropenia, a neutrofilia e os defeitos nas funções efetoras dos neutrófilos estão associados à periodontite [22,23,24,25].

A destruição do periodonto de proteção e de sustentação é causada por uma disbiose microbiana e marcada por eventos relacionados à resposta imunológica do hospedeiro [26]. Assim como ocorre em outros locais relacionados à barreira de defesa e proteção, incluindo os tratos gastrointestinal e respiratório, o tecido periodontal está continuamente exposto à microbiota oral e a outros estímulos físicos e químicos gerados pela mastigação e respiração. Há um equilíbrio entre a resposta imune local e a microbiota em condições fisiológicas, de forma que o sistema imunológico apresenta determinada tolerância à microbiota local sem a ocorrência de uma resposta inflamatória grave [27]. No entanto, após a colonização de um conjunto de agentes patogénicos, os constituintes da microbiota e as suas contagens totais são alterados, o que eleva a patogenicidade de toda a comunidade e perturba a homeostase dos tecidos. Sob estas condições, a resposta imune é alterada, o que leva à infiltração de células imunes, ativação da atividade osteoclástica e, eventualmente, destruição de tecidos moles e duros[28,29,30].

A resposta imune patológica do hospedeiro contra a atividade microbiana disbiótica local pode ser categorizada aproximadamente em três estágios. O primeiro estágio ocorre diretamente entre a microbiota e as células hospedeiras, que incluem células do tecido periodontal, nomeadamente células epiteliais da mucosa e fibroblastos gengivais e leucócitos. Além disso, devido à estimulação contínua e aos danos causados pela microbiota local e pela mastigação, células imunológicas, como fagócitos mononucleares (MNP), células apresentadoras de抗原 (APCs) e subconjuntos específicos de células T (como Th17) residem localmente e podem ser recrutados. As interações entre a microbiota e todas as células hospedeiras ativam a primeira etapa de secreção de citocinas pela ativação do receptor de reconhecimento de padrões e sua sinalização [30].

As citocinas presentes nesse processo são as famílias da interleucina-1 (IL-1), da IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF). Estas citocinas têm efeitos pleiotrópicos na promoção de linfócitos e na destruição de tecidos e são todas reconhecidas como citocinas pró-inflamatórias. A ação pleiotrópica é a denominação utilizada para definir o estado de um gene, quando esse possui mais de uma atuação sobre o fenótipo [31]. Além disso, um grupo de citocinas, normalmente relacionadas com a diferenciação de um subconjunto específico de linfócitos, é secretado por MNP, APCs e linfócitos locais após estimulação pelo microbioma. Com a participação de citocinas, tais como, IL-1 e IL-6, a estimulação destas citocinas leva à ativação das vias de sinalização correspondentes e à maturação e diferenciação de determinadas células. Cada um destes subconjuntos de células secreta um certo padrão de citocinas, que pode atuar como um mecanismo de feedback positivo ou efetor direto. A maioria dos efeitos dessas citocinas e subconjuntos celulares são complexos, incluindo o aumento da barreira mucosa, o controle de patógenos, a indução ou supressão da atividade osteoclástica e a inibição por feedback da resposta imune superativada [32].

A relação entre a vigilância imunológica e a resposta imune do hospedeiro induzida por agentes microbianos orais pode ser diversa e distinta. Se a estimulação local e uma resposta imunológica rápida do hospedeiro estiverem equilibradas, a resposta imunológica apropriada domina [30]. Entretanto, se a patogenicidade da microbiota local for elevada pela colonização de agentes patogénicos que ativam excessivamente a resposta imunitária do hospedeiro, a destruição tecidual é iniciada. A patogênese e a resposta imune à periodontite são assuntos levantados com frequência em pesquisas e estudos [33]. A homeostasia do tecido periodontal, a patogênese da periodontite e o papel das citocinas estão intrinsecamente relacionados. Em situação de saúde, o equilíbrio entre a defesa local e a resposta imune moderada do hospedeiro é mantido. Tanto a microbiota comensal quanto a estimulação mecânica pela mastigação contribuem para o treinamento da imunidade local da mucosa. Neste estado, há um número adequado de neutrófilos infiltrando o sulco gengival, além de células imunes residentes no tecido gengival,

incluindo células Th17 e células linfoides inatas. Entretanto, se a patogenicidade da microbiota local for exacerbada pela colonização de outros patógenos, que ativam intensamente a resposta imune do hospedeiro, a destruição tecidual é iniciada [34].

A interação entre a microbiota e as células hospedeiras desencadeia a primeira fase de secreção de citocinas, que amplifica principalmente a cascata de citocinas pró-inflamatórias e promove o recrutamento, ativação e diferenciação de células imunes específicas. Adicionalmente, um conjunto de citocinas relacionadas à diferenciação de um subconjunto específico de linfócitos é secretado por macrófagos mononucleares e células apresentadoras de antígeno após estimulação pelo microbioma. Cada subconjunto celular secreta um padrão específico de citocinas, que pode atuar como um fator de feedback positivo ou como efeito direto, eventualmente contribuindo para a destruição do tecido periodontal [34]. Citocinas pró-inflamatórias das famílias IL-1, IL-6 e TNF são secretadas por células periodontais hospedeiras após estímulo por patógenos. Essas citocinas ativam e recrutam subconjuntos específicos de células imunes, causando danos diretos aos tecidos. Posteriormente, células T e células B diferenciam-se em células T maduras ou células plasmáticas sob a influência de citocinas específicas, ativando ou promovendo outras células, como osteoclastos e neutrófilos, que secretam aglomerados de citocinas específicas com efeitos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios. Entre esses subconjuntos de células, as células Th1 e TReg desempenham um papel predominante na proteção, enquanto as células Th2/B e Th17 têm efeitos complexos que podem resultar em destruição tecidual [35].

Embora muitos dos conceitos propostos por Page & Schroeder, em 1976, tenham se mantido relevantes ao longo do tempo, os avanços substanciais nos campos da imunologia básica e periodontal exigem uma revisão crítica de seu trabalho à luz dos novos conceitos emergentes. Nos últimos anos, houve progressos significativos na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à indução, regulação e execução das respostas imunes e inflamatórias [12]. Um dos avanços mais destacados é a evolução do entendimento da imunidade inata, que transcende as simples barreiras físicas e químicas. Atualmente há o reconhecimento da imunidade inata como uma rede altamente complexa e regulada de células e moléculas, incluindo citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e seus receptores, que não apenas atuam como barreira inicial contra desafios bacterianos, mas também desempenham papéis críticos na indução e regulação das respostas imunes do hospedeiro [31,32,33,34].

Os componentes da resposta imune inata desempenham papéis cruciais na determinação da necessidade e do momento das respostas imunológicas adaptativas. Por exemplo, subconjuntos especializados de células dendríticas, macrófagos, células T e células B foram identificadas, revolucionando nossa compreensão sobre a função das células apresentadoras de antígenos e linfócitos, assim como os mecanismos que coordenam essas respostas [34].

Adicionalmente, novas descobertas demonstraram que os neutrófilos, tradicionalmente vistos como efetores antimicrobianos simples, possuem versatilidade funcional considerável, incluindo a regulação de outras células imunes. O papel do epitélio juncional na modulação da inflamação gengival induzida pela placa também foi amplamente estudado, mostrando seu impacto significativo na resposta inflamatória local. Além disso, surgiu um novo campo de estudo, a osteoimunologia, que investiga os vínculos entre os eventos imuno inflamatórios e as células responsáveis pela formação e reabsorção óssea. Isso sublinha a complexidade dos mecanismos envolvidos na regulação do equilíbrio entre formação e destruição óssea durante doenças periodontais e outras condições inflamatórias [34,35].

Em síntese, enquanto os fundamentos estabelecidos por Page & Schroeder continuam a fornecer uma base crucial, a integração desses novos conhecimentos é essencial para avançar no conhecimento da patogênese das doenças periodontais baseadas em uma compreensão mais abrangente dos processos imunológicos e inflamatórios envolvidos.

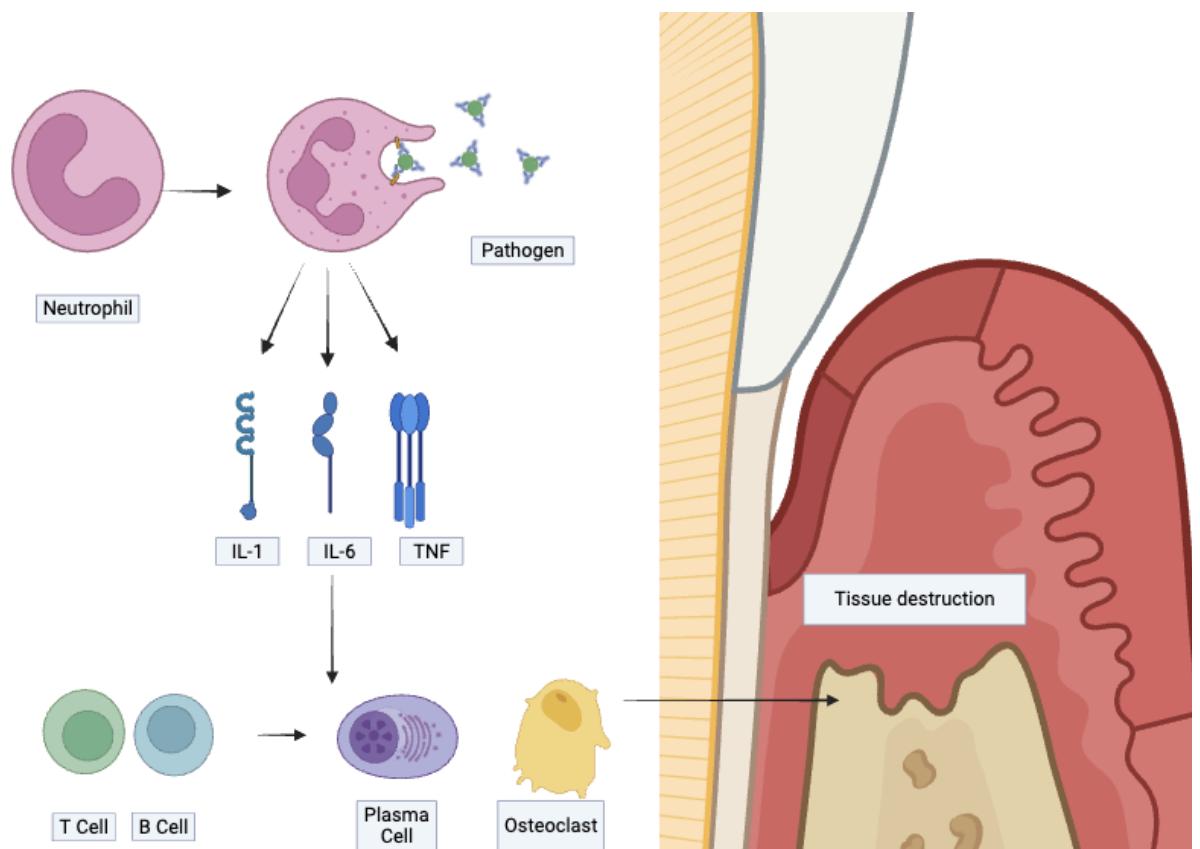


Figura 2. Citocinas pró-inflamatórias das famílias IL-1, IL-6 e TNF são secretadas por células periodontais hospedeiras após estímulo por patógenos. Essas citocinas

ativam e recrutam subconjuntos específicos de células imunes, causando danos diretos aos tecidos. Posteriormente, células T e células B diferenciam-se em células T maduras ou células plasmáticas sob a influência de citocinas específicas, ativando ou promovendo outras células, como osteoclastos e neutrófilos, que secretam aglomerados de citocinas específicas com efeitos pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios. Figura criada pelo autor com **BioRender** [Internet]. 2023.

3.6 Fluido crevicular gengival

O fluido crevicular gengival (FCG) consiste em líquido derivado dos tecidos periodontais, podendo ser obtido no sulco gengival [36]. Sua relevância diagnóstica tem sido reconhecida e estudada por mais de sessenta anos, com estudos pioneiros iniciados na década de 1950. O sulco gengival está constantemente exposto a agressões bacterianas e mecânicas e mecanismos como a saliva, fluido crevicular e a resposta inflamatória inicial atuam como defesa a tais agressões [37]. Este fluido apresenta composição semelhante ao plasma sanguíneo e tem sido objeto de investigações como um indicador não invasivo para a presença de doença periodontal. A sua análise tem sido explorada como ferramenta prognóstica antes e após terapias periodontais, de forma que tem sido estudado e amplamente discutido na literatura periodontal [38].

Além disso, o FCG tem sido empregado na avaliação da periodontite, oferecendo informações sobre indicadores de destruição óssea e tecidual. A presença de mediadores inflamatórios contribui para aumento do volume do líquido crevicular, refletindo o estado inflamatório e servindo como indicador das alterações teciduais subjacentes [39,40,41]. A análise bioquímica do FCG proporciona uma abordagem não invasiva para avaliar a resposta do hospedeiro à doença periodontal. Durante a fase ativa da doença, é possível detectar enzimas bacterianas, produtos de degradação tecidual, mediadores inflamatórios e proteínas da matriz extracelular. Além disso, o seu potencial indicador prognóstico oferece insights sobre a eficácia terapêutica [42].

O fluido crevicular gengival (FCG) e a saliva representam os principais fluidos presentes na cavidade oral [43]. O FCG é um líquido de origem plasmática ou sérica, derivado dos vasos sanguíneos localizados no tecido conjuntivo gengival, que se exsuda para o espaço dentogengival. Por outro lado, a saliva é uma secreção aquosa produzida pelas glândulas salivares na boca [44]. Ambos desempenham papel essencial na preservação das funções físicas, protegendo os tecidos orais contra patógenos e doenças bucais [45]. As citocinas, que são pequenas proteínas mensageiras extracelulares, desempenham papel crucial na regulação das funções celulares, particularmente nas células do sistema imunológico [46]. Recentes evidências sugerem que certas citocinas presentes na saliva ou no FCG podem servir como biomarcadores promissores para a identificação de doenças bucais ou sistêmicas [47]. Por exemplo, a inflamação

gengival precoce pode estar correlacionada com uma diminuição nos níveis de IL-8 salivar, uma citocina inflamatória. Estudos indicam que citocinas salivares específicas podem ter um potencial significativo nesse contexto [48].

Evidências emergentes mostram que certas citocinas na saliva ou FCG servem como biomarcadores promissores para determinar doenças orais ou sistêmicas. Na saliva, a inflamação gengival precoce está associada a uma redução no nível de IL-8 salivar, uma citocina inflamatória [49]. Estudos sugerem que citocinas salivares específicas podem ser promissoras biomarcadores para um diagnóstico de determinadas doenças [50].

No fluido crevicular gengival, estudos mostram que os perfis de citocinas, bem como de fatores de crescimento, diferem entre indivíduos saudáveis e pacientes com doenças periodontais [41,42,43,44]. Entre essas citocinas/mediadores, a IL-1 α , IL-1 β e IL-17a são sugeridas como biomarcadores promissores para distinguir pacientes com periodontite de indivíduos saudáveis [51]. Apesar do potencial promissor das citocinas na saliva e no FCG, os perfis de citocinas na saliva e no FCG têm sido investigados principalmente de forma separada. Ainda falta uma visão geral completa e uma comparação sistemática dos perfis desses fatores relacionados ao sistema imunológico (citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento) entre a saliva e o FCG, especialmente em indivíduos saudáveis [52-53].

Em condições de saúde gengival, o sulco apresenta uma quantidade mínima de FCG. Durante o processo inflamatório que afeta os tecidos de proteção e suporte do dente, esse fluido, migra por microcapilares presentes nos tecidos conjuntivos inflamados, carregando consigo marcadores moleculares biológicos. Consequentemente, o FCG é reconhecido como uma ferramenta crucial para a avaliação do estado de saúde e doença periodontal. Em condições de saúde, o FCG irriga o sulco gengival de cada dente, eliminando patógenos e metabólitos tóxicos do periodonto, desempenhando um papel de barreira protetora contra agentes nocivos externos. No entanto, durante o processo inflamatório, suas propriedades se alteram de um transudato sérico para um exsudato inflamatório, caracterizado pela presença abundante de biomarcadores biológicos, incluindo moléculas de defesa do hospedeiro e mediadores anti-inflamatórios. Dessa forma, a natureza do fluido é transformada em exsudado, refletindo a atual resposta inflamatória. [54,55,56,57].

3.7 Diabetes Mellitus

Há séculos, a humanidade tem conhecimento da diabetes mellitus (DM). No antigo Egito, por volta de 1500 a.C., o papiro de Ebers já fazia menção à condição que se manifestava através da excreção abundante de urina. No entanto, foi no século II que Aretaeus da Capadócia deixou sua marca, ao definir o termo "diabetes" (do grego, "correr através de sifão"), descrevendo vividamente como "a carne do corpo

e dos membros se derretia e se convertia em urina". Embora relatos semelhantes tenham sido encontrados na China, Japão e Índia, foi apenas em 1675 que Willis, ao observar a presença de glicose e a viscosidade da urina em certos indivíduos, deu nome à condição como diabetes mellitus [58].

Pré-diabetes é um estágio intermediário de hiperglicemia, em que os níveis de glicose no sangue excedem os limites normais, mas ainda não alcançam os valores diagnósticos para diabetes mellitus [59]. Conforme relatado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2017, cerca de 7,3% da população global de adultos, totalizando 352 milhões de pessoas, estava em um estado de pré-diabetes. Projeções sugerem que até 2045, esse número poderá subir para 8,3%, atingindo aproximadamente 587 milhões de adultos [60].

Nos Estados Unidos, dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) em 2018 revelaram que cerca de 34,5% dos adultos com mais de 18 anos, totalizando 88 milhões de pessoas, estavam vivenciando a condição de pré-diabetes. Entre os indivíduos com mais de 65 anos, aproximadamente 24,2 milhões foram afetados pela pré-diabetes. Assim como no caso da diabetes mellitus (DM), esse aumento na prevalência do pré-diabetes está intimamente ligado à transição epidemiológica e nutricional, bem como ao estilo de vida sedentário. Além disso, esse cenário eleva o risco de desenvolvimento de outras doenças, como doenças cardiovasculares e renais, além da própria DM [61].

A diabetes mellitus é caracterizada por hiperglicemia resultante de alterações na produção e secreção de insulina pelas células pancreáticas, desenvolvendo determinada resistência à insulina nos tecidos, ou ambos [62]. De acordo com sua fisiopatologia, a doença pode ser classificada em diabetes tipo 1 (DM1) ou diabetes tipo 2 (DM2). A DM2 é responsável por 90% dos casos de diabetes e poderia ser prevenida em grande escala pela adoção de um estilo de vida saudável. A DM2 é considerada uma doença metabólica multifatorial e crônica, no qual o histórico médico familiar, a idade, o estilo de vida, a dieta, a genética e os fatores ambientais desempenham um papel importante [63]. A DM2 geralmente se desenvolve gradualmente – os estágios iniciais da doença podem ser assintomáticos e não serem detectados por vários anos, apresentando assim uma complexidade no diagnóstico [64].

Os sintomas iniciais normalmente incluem polidipsia, poliúria, polifagia e, eventualmente, perda de peso. Essa doença crônica desencadeia uma série de complicações com alto grau de morbidade e mortalidade, resultando em número significativo de consultas médicas, internações, incapacidades e óbitos. Exemplos dessas complicações multissistêmicas incluem eventos microvasculares, como retinopatia, nefropatia e neuropatia, e eventos macrovasculares, incluindo doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica [65].

A alta incidência da diabetes tipo 2 representa grande impacto para os sistemas de saúde pública globais. Estratégias de prevenção da diabetes desempenham um papel crucial na melhoria da qualidade de vida e na redução dos custos com saúde, permitindo o diagnóstico precoce e, assim, diminuindo a prevalência de subdiagnóstico e a geração de complicações, o que, a longo prazo, alivia a pressão sobre os sistemas de saúde. Portanto, é imperativo priorizar o desenvolvimento de estratégias focadas na prevenção, diagnóstico, controle e tratamento nos próximos anos. Esta revisão destaca os avanços recentes em biomarcadores e métodos como alternativas custo-efetivas para o rastreamento e diagnóstico precoce da diabetes tipo 2, potencialmente aplicáveis a indivíduos aparentemente saudáveis [66].

3.8 Patogênese da Diabetes Mellitus.

A DM2 é caracterizada por uma deficiência relativa de insulina e disfunção no metabolismo da glicose, lipídios e proteínas, o que determina ainda mais suas características comuns. Estas incluem hiperglicemia, dislipidemia, disfunção metabólica e complicações associadas de longo prazo no sistema microvascular (como aterosclerose, doença arterial coronariana, cardiomiopatia, doença cerebrovascular, doença arterial periférica e amputações de membros inferiores), assim como complicações microvasculares (como retinopatia, nefropatia e neuropatia) [67]. A resistência à insulina em órgãos-alvo, como por exemplo, fígado, tecido adiposo, músculos esqueléticos e a disfunção das células beta pancreáticas, têm um papel fundamental nos mecanismos patogênicos da DM2. A resistência à insulina é definida como a redução na captação de glicose mediada pela insulina nas células-alvo, sendo a característica predominante durante o desenvolvimento do pré-diabetes para a diabetes tipo 2 manifestada. No pâncreas, as células beta das ilhotas respondem à resistência à insulina aumentando sua massa, o que leva a um aumento compensatório na secreção de insulina [68,69,70].

Aproximadamente um terço dos indivíduos obesos desenvolvem diabetes mellitus tipo 2 (DM2), variando conforme a capacidade funcional das células beta pancreáticas em compensar a resistência à insulina (RI) [71]. Adicionalmente, certos pacientes com a DM2 progredirão gradualmente para uma deficiência evidente de insulina, necessitando de terapia ou tratamento que realize a reposição de insulina. Contudo, os mecanismos subjacentes à patogênese da RI e à disfunção das células beta ainda não são completamente compreendidos [72]. A identificação de aumento nos níveis de biomarcadores inflamatórios circulantes, como proteína C reativa (PCR), quimiocinas e citocinas em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), junto com elevados níveis de fator de necrose tumoral α (TNF- α) no tecido adiposo, que está associado à resistência à insulina decorrente da obesidade e inflamação das ilhotas pancreáticas, representa um avanço significativo na compreensão da fisiopatologia da DM2. Esse achado destaca o papel crucial da inflamação no desenvolvimento e progressão da doença [73].

A obesidade representa um dos principais fatores de risco para o surgimento da diabetes mellitus tipo 2. O tecido adiposo visceral, um importante órgão endócrino, é caracterizado pela infiltração de diversas células do sistema imunológico, incluindo macrófagos, células T e B. A quantidade e a atividade inflamatória dessas células estão diretamente relacionadas com o grau de obesidade e a severidade da resistência à insulina [74]. No tecido adiposo visceral, os macrófagos são os principais produtores do biomarcador pró-inflamatório TNF- α . O tecido adiposo visceral, o fígado e as ilhotas pancreáticas também secretam diversos fatores inflamatórios, incluindo interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR) e várias quimiocinas. A elevação dos níveis desses mediadores inflamatórios reflete a presença de inflamação crônica de baixo grau nos tecidos, associada à obesidade, e pode servir como preditora para o desenvolvimento da doença diabetes mellitus tipo 2 [75].

3.9 Diabetes e doença periodontal.

As complicações decorrentes da diabetes frequentemente estão relacionadas ao aumento da resposta inflamatória. Como manifestação sistêmica, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 apresentam níveis elevados no sangue de fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6, além de uma proporção aumentada de células Th1/Th2, o que está associado a complicações microvasculares. Um dos principais efeitos da diabetes é o aumento da inflamação em diversos tecidos [72,73,74,75].

A diabetes mellitus tipo 2 resulta em um aumento na expressão de citocinas inflamatórias nos tecidos periodontais. Por exemplo, há elevações observadas de interleucina-1beta e de prostaglandina E2 no fluido crevicular gengival de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Estudos indicam um aumento na expressão do fator de necrose tumoral, interleucina-1 beta, interleucina-17, interleucina-23 e interleucina-6 na bolsa periodontal de pacientes diabéticos, bem como em estudos *in vitro* utilizando amostras de animais diabéticos [75].

A hiperglicemia crônica presente na diabetes mellitus desencadeia uma cascata de eventos moleculares que contribuem para a destruição periodontal. O aumento dos níveis de glicose promove a formação de produtos de glicação avançada (AGEs), que induzem a produção de espécies reativas de oxigênio e a ativação de vias inflamatórias. Além disso, a hiperglicemia altera a função das células endoteliais e a resposta imune, comprometendo a reparação tecidual e favorecendo a progressão da doença periodontal [75].

REFERÊNCIAS

1. DELVES, P.; MARTIN, S.J; BURTON, D.R.; ROITT, I.M. Fundamentos de Imunologia. 12^a Edição – GUANABARA KOOGAN. 2013.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Básica - Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. (6th edição) : Grupo GEN; 2021.
3. ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular. 8^a Edição. Elsevier, 2015.
3. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Aug;8(15):e2004433. doi: 10.1002/advs.202004433. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34114369; PMCID: PMC8336501.
4. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007 Nov;37 Suppl 1(Suppl 1):S34-45. doi: 10.1002/eji.200737772. PMID: 17972343; PMCID: PMC3140102.
5. DELVES, P.; MARTIN, S.J; BURTON, D.R.; ROITT, I.M. Fundamentos de Imunologia. 12^a Edição – GUANABARA KOOGAN. 2013.
6. Boukortt, K. N. et al. Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. *Arch. Oral. Biol.* 60, 1463–1470 (2015).
7. Ding, C., Ji, X., Chen, X., Xu, Y. & Zhong, L. TNF- α gene promoter polymorphisms contribute to periodontitis susceptibility: evidence from 46 studies. *J. Clin. Periodontol.* 41, 748–759 (2014).
8. Li, Z. G., Li, J. J., Sun, C. A., Jin, Y. & Wu, W. W. Interleukin-18 promoter polymorphisms and plasma levels are associated with increased risk of periodontitis: a meta-analysis. *Inflamm. Res.* 63, 45–52 (2014).
9. Newman MG. Newman e Carranza - Periodontia Clínica. 13th ed. [Local da Editora]: Grupo GEN; 2020.
10. Chapple ILC, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol.* 2017;44:S39-51.

11. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976 Mar;34(3):235-49. PMID: 765622.
12. Kinane DF, Berglundh T, Lindhe J. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. Cap. 11, p. 271-291.
13. Lindhe J, Lang NP. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 6th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. 1292 p.
14. Basher SS, et al. Impact of non-surgical periodontal therapy on OHRQoL in an obese population, a randomised control trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):225.
15. Gharbi A, et al. Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. *BMC Oral Health.* 2019;19(1).
16. Papapanou PN, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89:173-82.
17. Kilian M, et al. The oral microbiome - An update for oral healthcare professionals. *Br Dent J.* 2016;221(10):657-66.
18. Van Dyke TE, Sima C. Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases: Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve? *Periodontol 2000.* 2020;82:205-13.
19. Hajishengallis G, Lamont RJ. Polymicrobial communities in periodontal disease: their quasi-organic nature and dialogue with the host. *Periodontol 2000.* 2021;86(1):210-30. PMID: 33690950.
20. Cowland JB, Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils. *Immunol Rev.* 2016;273(1):11-28. PMID: 27558325.
21. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019 Nov 5;11(3):30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z. PMID: 31685798; PMCID: PMC6828663.
22. Moutsopoulos NM, Konkel JE. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol.* 2018;39:276-87.
23. Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The oral microbiota is modified by systemic diseases. *J Dent Res.* 2019;98:148-56.

24. Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, Garlanda C. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity. *Immunity*. 2019;50:778-95.
25. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018;281:8-27.
26. García-Hernández AL, et al. Upregulation of proteins of the NLRP3 inflammasome in patients with periodontitis and uncontrolled type 2 diabetes. *Oral Dis*. 2019;25:596-608.
27. Gursoy UK, Özdemir Kabalak M, Gursoy M. Advances in periodontal biomarkers. *Adv Clin Chem*. 2024;120:145-68. doi: 10.1016/bs.acc.2024.03.003. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38762240.
28. Gursoy UK, Kantarci A. Molecular biomarker research in periodontology: A roadmap for translation of science to clinical assay validation. *J Clin Periodontol*. 2022 Jun;49(6):556-61. doi: 10.1111/jcpe.13617. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35322451; PMCID: PMC9321848.
29. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998 Feb;25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x. PMID: 9495612.
30. Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151-70. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22703178; PMCID: PMC3518434.
31. NIH HMP Working Group; Peterson J, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec;19(12):2317-23. doi: 10.1101/gr.096651.109. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19819907; PMCID: PMC2792171.
32. Diaz PI, Hoare A, Hong BY. Subgingival Microbiome Shifts and Community Dynamics in Periodontal Diseases. *J Calif Dent Assoc*. 2016;44(7):421-35. PMID: 27514154.
33. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):30-44.
34. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaau3333. PMID: 30746447.

- 35.Hajishengallis G, Diaz PI. *Porphyromonas gingivalis*: Immune subversion activities and role in periodontal dysbiosis. *Curr Oral Health Rep.* 2020 Mar;7(1):12-21. doi: 10.1007/s40496-020-00249-3. Epub 2020 Jan 10. PMID: 33344104; PMCID: PMC7747940.
35. Goodson, J.M.; Tanner, A.C.R.; Haffajee, A.D.; Sornberger, G.C.; Socransky, S.S. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.* 1982, 9, 472–481.
36. Albandar, J.M. Periodontal diseases in North America. *Periodontology 2000* 2002, 29, 31–69.
37. Zhou, J.; Yao, Y.; Jiao, K.; Zhang, J.; Zheng, X.; Wu, F.; Hu, X.; Li, J.; Yu, Z.; Zhang, G.; et al. Relationship between Gingival Crevicular Fluid Microbiota and Cytokine Profile in Periodontal Host Homeostasis. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 2144.
38. Darveau, R.P. Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8, 481–490.
39. Ebersole, J.L. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: Local and systemic implications. *Periodontology 2000* 2003, 31, 135–166.
40. Pei, J.; Li, F.; Xie, Y.; Liu, J.; Yu, T.; Feng, X. Microbial and metabolomic analysis of gingival crevicular fluid in general chronic periodontitis patients: Lessons for a predictive, preventive, and personalized medical approach. *EPMA J.* 2020, 11, 197–215.
41. Tonetti, M.S.; Jepsen, S.; Jin, L.; Otomo-Corgel, J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J. Clin. Periodontol.* 2017, 44, 456–462.
42. Khurshid, Z.; Mali, M.; Naseem, M.; Najeeb, S.; Zafar, M.S. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent. J.* 2017, 5, 12.
43. Brill, N.; Krasse, B.O. The Passage of Tissue Fluid into the Clinically Healthy Gingival Pocket. *Acta Odontol. Scand.* 1958, 16, 233–245.
- 10.Griffiths, G.S. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology 2000* 2003, 31, 32–42.
44. Armitage, G.C. The complete periodontal examination. *Periodontology 2000* 2004, 34, 22–33.
- 45.Arias-Bujanda, N.; Regueira-Iglesias, A.; Alonso-Sampedro, M.; González-Peteiro, M.M.; Mira, A.; Balsa-Castro, C.; Tomás, I. Cytokine thresholds in

gingival crevicular fluid with potential diagnosis of chronic periodontitis differentiating by smoking status. *Sci. Rep.* 2018, 8, 1–12.

46. Günday, S.; Topcu, A.O.; Ercan, E.; Yamalik, N. Analysis of Daytime Variations in Gingival Crevicular Fluid: A Circadian Periodicity? *J. Periodontol.* 2014, 85, e47–e56.

47. Winer, R.A.; O'Donnell, L.J.; Chauncey, H.H.; McNamara, T.F. Enzyme Activity in Periodontal Disease. *J. Periodontol.* 1970, 41, 449–456.

48. Oswal, S.; Dwarakanath, C. Relevance of gingival crevice fluid components in assessment of periodontal disease—A critical analysis. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2010, 14, 282–286.

49. Shrivastava, D.; Srivastava, K.C.; Dayakara, J.K.; Sghaireen, M.G.; Gudipaneni, R.K.; Al-Johani, K.; Baig, M.N.; Khurshid, Z. BactericidalActivity of Crevicular Polymorphonuclear Neutrophils in Chronic Periodontitis Patients and Healthy Subjects under the Influence of Areca Nut Extract: An In Vitro Study. *Appl. Sci.* 2020, 10, 5008.

50. Skapski, H.; Lehner, T. A crevicular washing method for investigating immune components of crevicular fluid in man. *J. Periodontal Res.* 1976, 11, 19–24.

51. Buduneli, N. Biomarkers in periodontal health and disease: Rationale, benefits, and future directions. In *Biomarkers in Periodontal Health and Disease: Rationale, Benefits, and Future Directions*; Springer: Cham, Switzerland, 2019; Volume 90.

52. Subrahmanyam, M.V.; Sangeetha, M. Gingival crevicular fluid a marker of the periodontal disease activity. *Indian J. Clin. Biochem.* 2003, 18, 5–7.

53. De Alencar Silva, F.G.; Gomes, S.C. Validation of an alternative absorbent paper for collecting gingival crevicular fluid/Validação de um papel absorvente para coleta de Fluido Crevicular Gengival. *Periodontia* 2009, 19, 85–90.

54. Konopka, Ł.; Pietrzak, A.; Brzezińska-Błaszczyk, E. Effect of scaling and root planing on interleukin-1 β , interleukin-8 and MMP-8 levels in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. *J. Periodontal Res.* 2012, 47, 681–688.

55. Arias-Bujanda, N.; Regueira-Iglesias, A.; Alonso-Sampedro, M.; González-Peteiro, M.M.; Mira, A.; Balsa-Castro, C.; Tomás, I. Cytokine thresholds in gingival crevicular fluid with potential diagnosis of chronic periodontitis differentiating by smoking status. *Sci. Rep.* 2018, 8, 1–12.

56. Khurshid, Z.; Mali, M.; Naseem, M.; Najeeb, S.; Zafar, M.S. Human Gingival Crevicular Fluids (GCF) Proteomics: An Overview. *Dent. J.* 2017, 5, 12.

57. Arias-Bujanda, N.; Regueira-Iglesias, A.; Alonso-Sampedro, M.; González-Peteiro, M.M.; Mira, A.; Balsa-Castro, C.; Tomás, I. Cytokine thresholds in gingival crevicular fluid with potential diagnosis of chronic periodontitis differentiating by smoking status. *Sci. Rep.* 2018, 8, 1–12.
58. Dobbson M. Experiments and observations on the urine in diabetes. In: Medical observations and inquiries. London: Society of Physicians in London; 1776. p. 298–316.
59. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014;37:14-80.
60. Bergman M, Abdul-Ghani M, DeFronzo RA et al. Review of methods for detecting glycemic Disorders. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;165(108233).
61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National diabetes statistics report, 2020. Atlanta, GA: CDC, US Department of Health and Human Services; 2020.
62. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Ninth edit. Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Salpea P, editors. IDF Diabetes Atlas. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
63. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th edition. Boyko EJ, Magliano DJ, Karuranga S, Piemonti L, Riley P, Saeedi P, et al., editors. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
64. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* [Internet]. 2020;43:S14–31.
65. Adler IA. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2000;321:412–9.
66. S. Chatterjee, K. Khunti, and M. J. Davies, “Type 2 diabetes,” *Lancet*, vol. 389, no. 10085, pp. 2239–2251, 2017.
67. Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, et al. Type 2 diabetes: how much of an autoimmune disease - *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:451.
68. DeFuria J, Belkina AC, Jagannathan-Bogdan M, et al. B cells promote inflammation in obesity and type 2 diabetes through regulation of T-cell function and

an inflammatory cytokine profile. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(13):5133-5138.

69. Winer DA, Winer S, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. Nat Med. 2011;17(5):610-617.

70. T. Zhou, Z. Hu, S. Yang, L. Sun, Z. Yu, and G. Wang, "Role of adaptive and innate immunity in type 2 diabetes mellitus," *Journal of Diabetes Research*, vol. 2018, Article ID 7457269, 9 pages, 2018.

71. K. Shirakawa, X. Yan, K. Shimura et al., "Obesity accelerates T cell senescence in murine visceral adipose tissue," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 126, no. 12, pp. 4626–4639, 2016.

72. Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF-alpha, osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(1):123-131.

73. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1353-1362.

74. Southerland JH, Taylor GW, Offenbacher S. Diabetes and periodontal infection: making the connection. *Clin Diabetes*. 2005;23:171-178.

75. Salvi G, Yalda B, Collins J, et al. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*. 1997;68: 127-135.

76. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 beta, and TNF-alpha responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol*. 1998;3(1):40-50.

4. METODOLOGIA - REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1 Pergunta Focada

Qual é a expressão dos mediadores pró-inflamatórios presentes no líquido crevicular gengival de pacientes adultos com periodontite e diabetes tipo II?

4.2 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi relatada de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [1]. O protocolo detalhado foi registrado no banco de dados do International prospective register of systematic reviews (PROSPERO - Disponível em www.crd.york.ac.uk/PROSPERO) com o registro CRD42023477455.

4.3 Desenho do estudo e critério de elegibilidade

O objetivo desta revisão sistemática foi responder à seguinte pergunta focada “Qual a expressão de mediadores inflamatórios presentes no fluido crevicular de pacientes adultos com periodontite e diabetes tipo II? Dessa forma, buscou-se Identificar diferenças nos níveis de citocinas entre pacientes diabéticos com e sem doença periodontal pode contribuir para a compreensão dos mecanismos envolvidos na interação entre essas duas condições, além de auxiliar no desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes a elucidar a relação entre diabetes mellitus tipo 2, doença periodontal e a resposta inflamatória no periodonto, por meio da análise comparativa dos níveis de citocinas no FCG. Os critérios de inclusão foram definidos pela estratégia PECO – em que a população (P) incluiu pacientes adultos com periodontite e diabéticos, a Exposição (E): o fluido crevicular como um local de coleta de biomarcadores. Na comparação (C): A diabetes mellitus, já que a pergunta focada visa identificar os biomarcadores em comum, Desfecho (O): As citocinas e/ou biomarcadores que se apresentam envolvidos em ambas as patologias. Estudos de coorte (tanto prospectivos quanto retrospectivos) e transversais foram elegíveis. Os critérios de exclusão foram: 1) Estudos in vitro, os realizados com animais, 2) Estudos em que os pacientes foram submetidos a alguma intervenção de tratamento para periodontite, 3) Artigos de revisão da literatura, relatos de caso, séries de casos, artigos de opinião, capítulos de livro, painéis, editoriais, resumos de congressos, além de estudos em que o acesso não foi possível; 4) Estudos que não apresentavam os biomarcadores.

4.4 Estratégia de Busca

Foram desenvolvidas estratégias de buscas individuais para as bases: *PUBMED/Medline*, Embase, *LILACS*, *Web of Science*, *Cochrane*. Pesquisa adicional foi realizada na literatura cinzenta, incluindo Google Scholar. Os termos de pesquisa incluíram termos livres, descritores do (MeSH), além de termos

controlados disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Após a seleção dos descritores foi realizada uma combinação de descritores e termos livres para “periodontitis,periodontal diseases”, “Crevicular Fluid Gingival”, “Diabetes Mellitus”, “Cytokines”. O apêndice 1 resume a estratégia de busca utilizada para cada base de dados. Todas as buscas foram realizadas no dia 17 de julho de 2023. Após realização da busca, as referências foram importadas para o software de gerenciamento de referência (*EndNoteWeb®*, Thomson Reuters, USA). No mesmo software, procedeu-se à remoção dos estudos duplicados. Em seguida, os arquivos sem estudos duplicados foram importados para o aplicativo online *Rayyan QCRI* (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar), havendo nova checagem de possíveis duplicados.

4.5 Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas, utilizando o aplicativo online *Rayyan QCRI*. Na etapa inicial, três revisores (M.L, L. e R.) avaliaram de forma independente os títulos e resumos dos estudos elegíveis, identificando e excluindo aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os artigos considerados relevantes tiveram seus textos completos revisados, também de maneira independente, pelos mesmos três revisores (M.L, L. e R.). Estudos que não atendiam aos critérios estabelecidos foram excluídos. Em ambas as etapas, eventuais divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores, sem a ocorrência de casos em que o consenso não foi alcançado.

A busca resultou em um total de 973 estudos, advindos das bases de dados e da literatura cinzenta, assim distribuídos: 144 estudos do Pubmed, 87 estudos do *Embase*, 48 estudos do Cochrane, 359 estudos do Lilacs, 245 estudos do Medline, e 90 estudos do Google Scholar foram considerados pela equipe. Após a remoção dos artigos duplicados 558 trabalhos foram excluídos. 415 estudos das bases de dados foram mantidos no presente estudo para a etapa seguinte, realizada no *Rayyan*. Durante a fase 1, os 415 estudos foram triados novamente para eliminação de possíveis duplicatas. Os 415 estudos restantes foram então submetidos a uma avaliação abrangente dos títulos e resumos. Destes, 379 foram excluídos, 35 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos para avaliação completa na fase seguinte. Assim, na fase 2, após a leitura completa e avaliação dos 35 artigos, considerando os critérios de inclusão, 15 artigos foram excluídos. Ao fim, 20 artigos preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão. Na figura 3. está representado o fluxograma (PRISMA *Flow diagram*, 2021) com o processo de identificação, inclusão e exclusão de estudos.

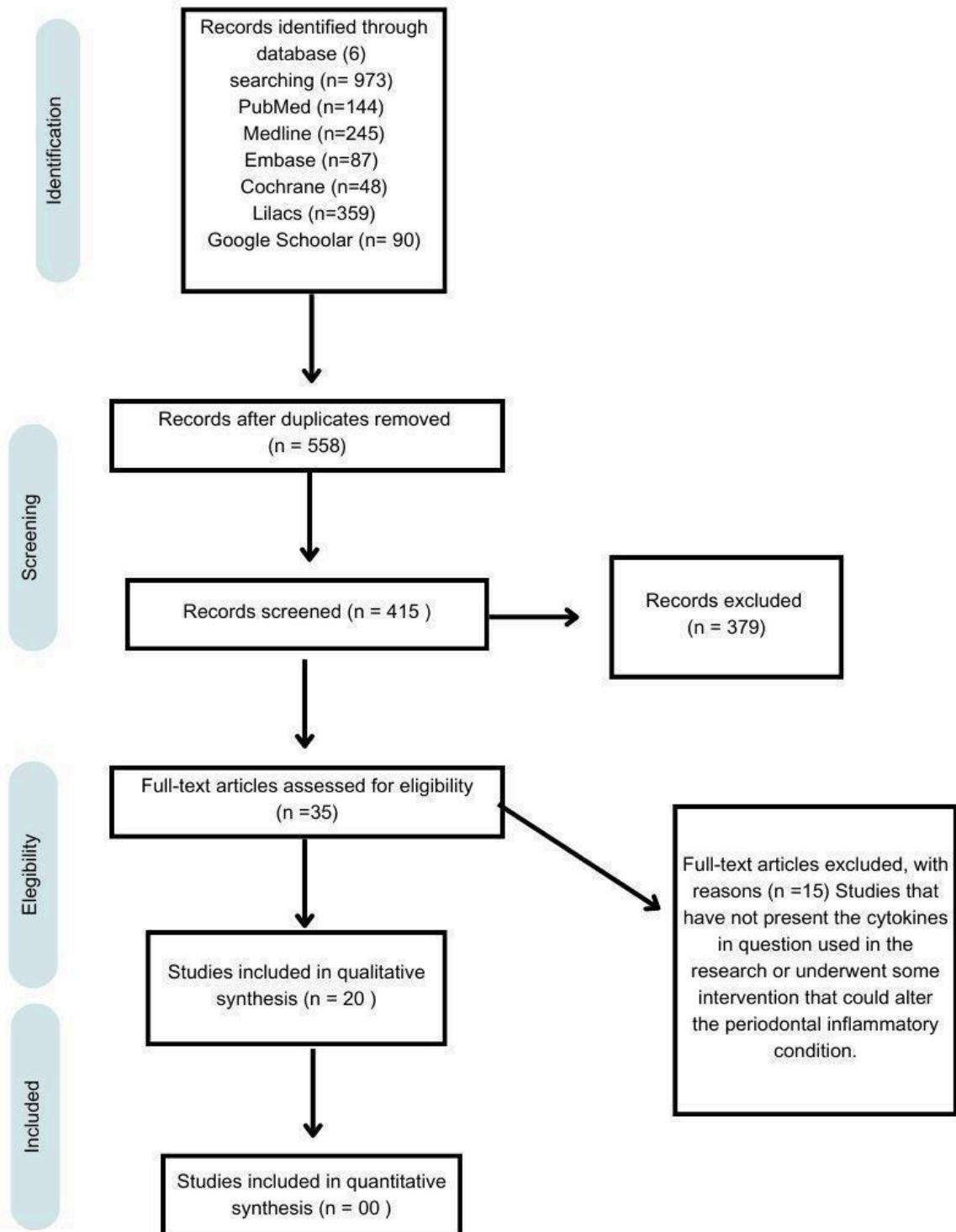


Figura 3 - Fluxograma da busca da literatura e critérios de seleção dos estudos (PRISMA [21].)

4.6 Características dos Estudos

A síntese qualitativa dos dados extraídos dos estudos incluídos pode ser encontrada na Tabela 1.

Autor/ Ano/ País	Tipo de Estudo	Amostra	Resultados
Giovanni E. Salvi et al. 1998, Suíça e EUA [1].	Estudo transversal observacional	103 indivíduos divididos em cinco grupos baseados na gravidade da periodontite e status diabético: Grupo A: 39 pacientes com diabetes mellitus com diferentes graus de saúde periodontal. Grupo B: 64 indivíduos não diabéticos com graus variados de saúde periodontal.	Pacientes diabéticos apresentaram níveis significativamente elevados de PGE2 e IL-1 β no GCF em comparação aos não diabéticos, independentemente do estado periodontal. A secreção monocítica de PGE2, IL-1 β e TNF- α foi significativamente maior em pacientes diabéticos com periodontite grave (grupo B) comparados àqueles com doença leve (grupo A)..
Bulent Kurtis et al., 1999, Turquia [2].	Estudo transversal observacional.	72 indivíduos divididos em três grupos: 24 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (NIDDM) e periodontite. 24 pacientes com periodontite crônica sem diabetes. 24 indivíduos saudáveis, sistematicamente e periodontalmente.	Os níveis de IL-6 no GCF foram significativamente mais elevados em pacientes diabéticos com periodontite em comparação com pacientes com periodontite sem diabetes e indivíduos saudáveis. Não foi observada correlação significativa entre os níveis de IL-6 e os parâmetros clínicos periodontais. Os níveis elevados de IL-6 em pacientes diabéticos podem estar associados a uma resposta imunológica alterada e a um ambiente microbiano diferenciado na bolsa periodontal.
Steven P. Engebretson et al, 2004, EUA [3].	Estudo transversal observacional.	45 indivíduos com diabetes tipo 2 e periodontite não tratada.	Pacientes com HbA1c > 8% apresentaram níveis significativamente mais altos de IL-1 β no FCG em comparação com aqueles com HbA1c ≤ 8%. Correlação positiva entre os níveis de IL-1 β no FCG e as medidas clínicas periodontais (profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e bolsa periodontal), bem como com os níveis de HbA1c e glicemia aleatória. HbA1c foi o principal preditor de níveis elevados de IL-1 β no FCG.

Steven P. Engebretson et al, 2006,EUA [4].	Estudo transversal observacional	<p>77 indivíduos com periodontite crônica, divididos em dois grupos:</p> <p>45 pacientes com diabetes tipo 2 (DM).</p> <p>32 indivíduos sem diabetes (não-DM).</p> <p>Todos os indivíduos apresentavam periodontite.</p>	<p>Níveis de IL-8 no FCG correlacionaram-se positivamente com a periodontite apenas em indivíduos sem diabetes.</p> <p>Não houve correlação entre os níveis de β-glucuronidase ou IL-8 no FCG e o controle glicêmico (HbA1c).</p>
Levent Kardeşler et al., 2008,Turquia [5].	Estudo transversal observacional	<p>51 indivíduos divididos em três grupos:</p> <p>Grupo 1 (DM): 17 pacientes com diabetes tipo 2 e doença periodontal.</p> <p>Grupo 2 (PD): 17 pacientes com doença periodontal sem diabetes.</p> <p>Grupo 3 (H): 17 indivíduos saudáveis, sistematicamente e periodontalmente</p>	<p>O grupo DM apresentou menores níveis de IL-1β total no GCF em comparação ao grupo PD.</p> <p>Correlação positiva significativa entre os níveis totais de PGE2 e medições clínicas como Bolsa periodontal e nível de inserção clínica no grupo DM2.</p>
Levent Kardeşler et al, 2011, Turquia [6].	Estudo longitudinal observacional	<p>56 indivíduos divididos em dois grupos:</p> <p>25 pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite (DM)</p> <p>31 pacientes não diabéticos com periodontite (não-DM)</p>	<p>Os pacientes diabéticos apresentaram maiores níveis de IL-6 no baseline e ao longo do estudo, indicando maior inflamação local.</p>
Fernanda Vieira Ribeiro et al,2011,Brasil [7].	Estudo transversal observacional.	<p>57 participantes divididos em dois grupos:</p> <p>37 pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite (diabéticos)</p> <p>20 pacientes sistematicamente saudáveis com periodontite (não-diabéticos)</p>	<p>Níveis de IL-17, IL-23, IFN-γ, RANKL foram significativamente mais elevados em pacientes diabéticos com periodontite em comparação aos sistematicamente saudáveis.</p> <p>Pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado mostraram maior RANKL/OPG e citocinas pró-inflamatórias.</p>

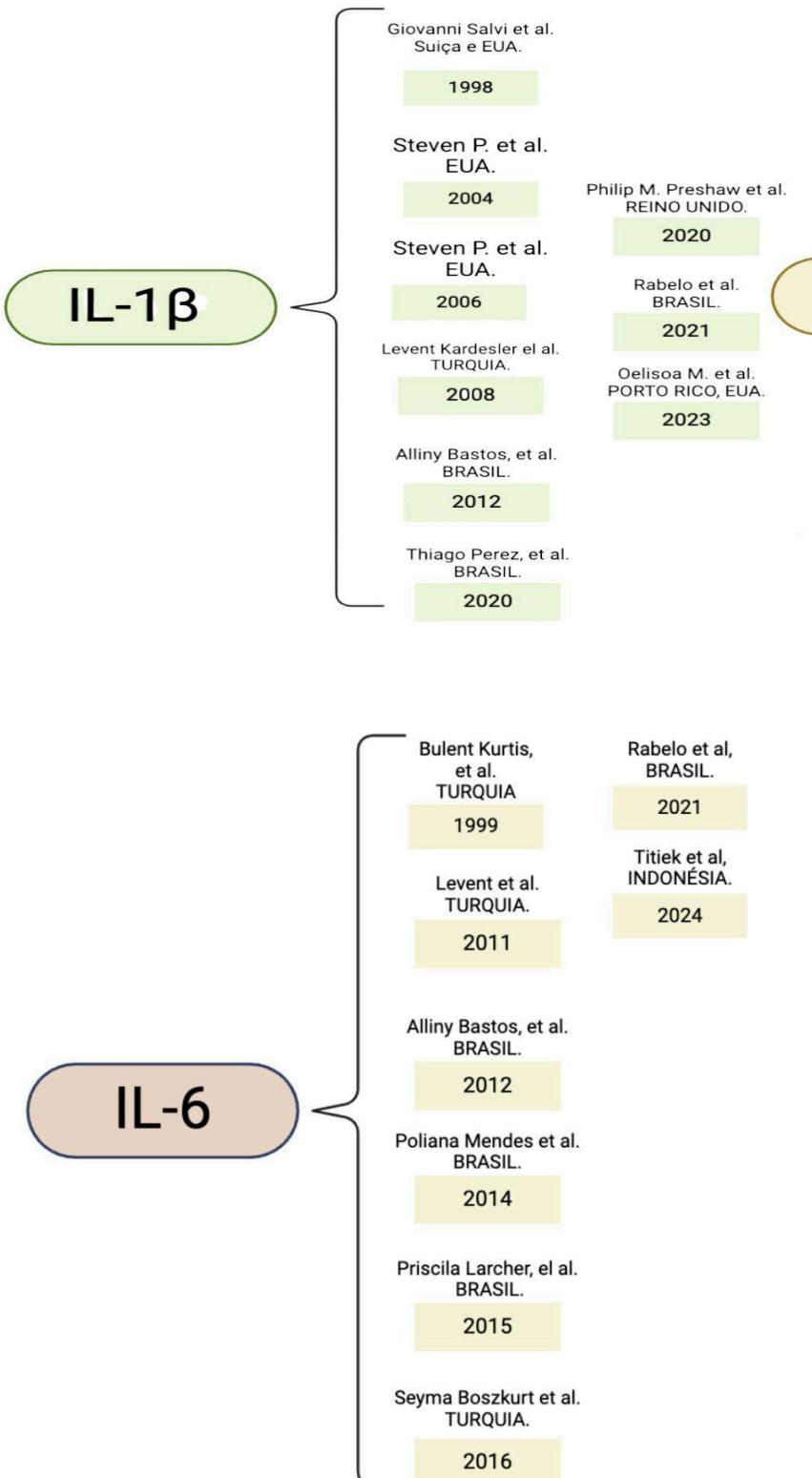
Alliny S. Bastos et al, 2012, Brasil [8].	Estudo transversal observacional.	<p>120 indivíduos divididos em quatro grupos:</p> <p>Grupo 1: Diabéticos descontrolados com dislipidemia (30 pacientes)</p> <p>Grupo 2: Diabéticos bem controlados com dislipidemia (30 pacientes)</p> <p>Grupo 3: Normoglicêmicos com dislipidemia (30 pacientes)</p> <p>Grupo 4: Saudáveis sem diabetes ou dislipidemia (30 pacientes)</p> <p>Todos os indivíduos apresentavam periodontite.</p>	<p>IL-6, TNF-α e IL-10 estavam elevados nos sítios doentes de diabéticos descontrolados, correlacionando-se com maiores valores de PD e BoP.</p> <p>Diabetes descontrolado aumentou a gravidade da inflamação periodontal e a expressão de marcadores inflamatórios locais.</p>
Poliana Mendes Duarte et al, 2014, Brasil [9].	Estudo transversal observacional	<p>46 indivíduos divididos em dois grupos:</p> <p>26 pacientes com diabetes tipo 2 descontrolado ($HbA1c > 7.5\%$) e periodontite.</p> <p>20 pacientes sem diabetes e com periodontite.</p>	<p>Níveis mais altos de IL-6, TNF-α e IL-12 foram encontrados nos sítios saudáveis e doentes de pacientes diabéticos, indicando um perfil pró-inflamatório exacerbado.</p> <p>Pacientes diabéticos apresentaram níveis mais baixos de IL-10 nos sítios saudáveis e doentes em comparação aos não-diabéticos, sugerindo uma redução na imunidade protetora.</p>
Priscila Larcher Longo et al./2015/Brasil (10).	Estudo piloto transversal observacional	<p>21 pacientes divididos em três grupos:</p> <p>Grupo 1: 7 pacientes com periodontite sem diabetes (controle)</p> <p>Grupo 2: 7 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico adequado ($HbA1c < 8\%$)</p> <p>Grupo 3: 7 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 8\%$)</p>	<p>Não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de IL-6, IL-8 e TNF-α entre os grupos, independentemente do controle glicêmico ou da presença de diabetes.</p> <p>Pacientes diabéticos apresentaram maior profundidade de sondagem em comparação ao grupo controle, mas isso não influenciou os níveis de citocinas.</p>
Hasaan G. Mohamed et al, 2015, Sudão e Noruega [11].	Estudo transversal observacional	<p>108 indivíduos divididos em três grupos:</p>	O grupo DM + O grupo com DP apresentou níveis mais elevados de IL-8 e níveis mais baixos de

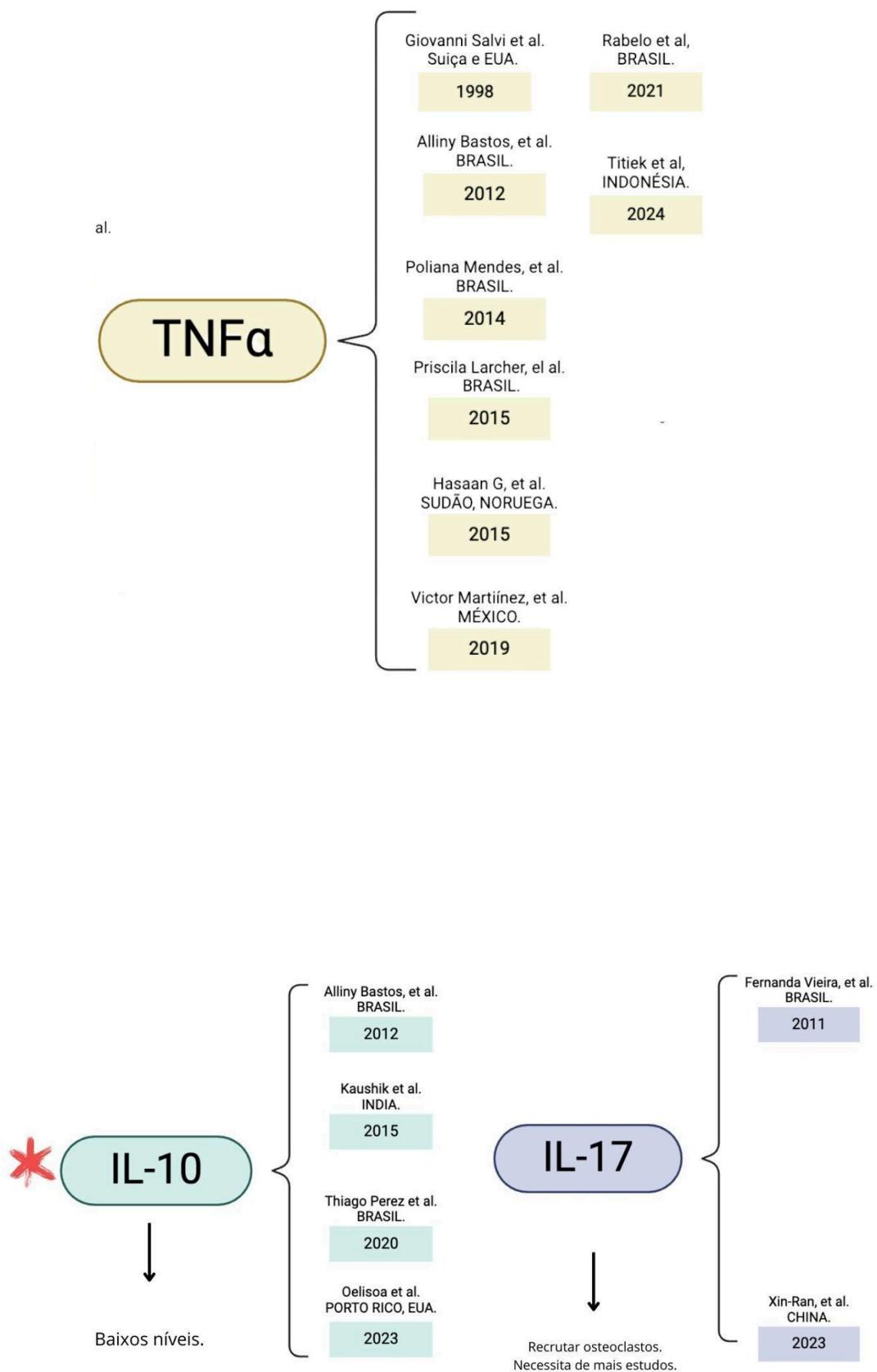
		<p>54 com diabetes tipo 2 e periodontite (DM + CP)</p> <p>30 com periodontite (CP)</p> <p>24 com diabetes tipo 2 sem periodontite (DM)</p>	<p>TNF-α, IL-4, INF-γ em comparação ao grupo CP.</p> <p>O grupo DM teve níveis mais altos de IL-10 e VEGF comparado ao grupo CP.</p> <p>Diabetes tipo 2 foi associado a um aumento na razão Th-2/Th-1, indicando uma resposta humoral exacerbada.</p> <p>HbA1c correlacionou-se positivamente com citocinas pró-inflamatórias ($r=0.27$, $p=0.02$).</p>
Kaushik Patnaik et al./2015/India [12].	Estudo transversal observacional	<p>40 participantes divididos em 3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: 10 indivíduos periodontais saudáveis Grupo 2: 15 indivíduos com periodontite crônica (PC) Grupo 3: 15 indivíduos com PC e diabetes tipo 2 (DM) 	Níveis mais altos de chemerin no FCG e IL-6 em PC (periodontite crônica) + DM (diabetes mellitus).
Şeyma Bozkurt Doğan et al./2016/ Turquia [13].	Estudo longitudinal	<p>60 participantes divididos em 4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupo controle saudável sistematicamente e periodontalmente (CTRL, n=15) Grupo controle com diabetes tipo 2 periodontalmente saudáveis (DM-CTRL, n=15) Grupo com periodontite sistematicamente saudável (CP, n=15) Grupo com periodontite associada a diabetes tipo 2 (DM-CP, n=15) 	Quantidade maior de IL-6 em paciente com periodontite.
Victor M. Martínez-Aguilar, 2019, México [14].	Estudo transversal observacional.	<p>160 participantes distribuídos em 4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> G1: Periodontite estágio 2 grau B (n=44). G2: Diabetes mellitus tipo 2 (n=37). G3: Periodontite e diabetes mellitus tipo 2 (n=40). G4: Grupo controle saudável sem doenças periodontais ou diabetes (n=39). 	<p>Não houve diferenças significativas nos níveis de TNF-α entre os grupos.</p> <p>Uma correlação negativa fraca foi identificada entre os níveis de TNF-α e a perda de inserção clínica (LI).</p> <p>Uma correlação positiva moderada foi encontrada entre perda de inserção clínica (LI) e profundidade de sondagem (PD).</p> <p>Os grupos com periodontite (com ou sem diabetes) apresentaram</p>

			os maiores valores de LI e PD.
Thiago Perez et al, 2020, Brasil [15].	Caso controle Observacional.	<p>30 indivíduos:</p> <p>15 portadores de DM2 com DP 15 saudáveis sistemicamente e com DP</p>	<p>Os indivíduos com diabetes apresentaram níveis significativamente mais altos de, IL-10, IL-1β, além de níveis mais baixos de IL-17 no FCG em comparação ao grupo não diabético.</p> <p>Em diabéticos, foram correlacionados positivamente com IL-17 e negativamente com IL-10, sugerindo um ambiente inflamatório mais exacerbado.</p>
Philip M. Preshaw et al, 2020, Reino Unido[16].	Estudo clínico observacional / Descritivo.	<p>158 participantes divididos em dois grupos principais:</p> <p>83 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.</p> <p>75 indivíduos sem diabetes (grupo controle).</p> <p>Todos os participantes apresentavam periodontite e foram acompanhados por 12 meses após tratamento periodontal.</p>	<p>IL-6 (Interleucina-6): Detectada com níveis significativamente mais altos em pacientes com diabetes e periodontite.</p> <p>TNF-α (Fator de Necrose Tumoral Alfa): Também encontrada em ambos os locais, sendo associada a níveis elevados de inflamação sistêmica e local nos pacientes com diabetes e periodontite.</p> <p>IL-1β: Presente no GCF e no plasma, com aumento significativo em indivíduos com periodontite e diabetes comparado ao grupo controle.</p>
Rabelo et al 2021, Brasil, Estados Unidos [17].	Estudo clínico experimental controlado com intervenção.	<p>60 participantes divididos em quatro grupos:</p> <p>Controle saudável (n=15).</p> <p>Normoglicêmicos com periodontite generalizada (n=15).</p> <p>Pré-diabéticos com periodontite generalizada (n=15).</p> <p>Diabéticos tipo 2 com periodontite generalizada (n=15).</p>	<p>Presença significativamente alta de níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival (IL-1β e IFN-γ), independentemente do status glicêmico.</p> <p>A inflamação local foi mais influenciada pela severidade da periodontite do que pela hiperglicemia.</p>

Xin-Ran Xu et al, 2023, China [18].	Estudo caso controle transversal.	<p>100 participantes divididos em 3 grupos:</p> <p>20 indivíduos saudáveis (grupo H - sem periodontite ou diabetes).</p> <p>40 pacientes com periodontite (grupo CP).</p> <p>40 pacientes com periodontite e diabetes mellitus tipo 2 (grupo DC).</p>	<p>Pacientes com periodontite e diabetes mellitus (DM) apresentaram níveis significativamente mais elevados de IL-17, visfatin e RANKL/OPG no fluido gengival e no soro em comparação aos outros grupos.</p> <p>A inflamação sistêmica correlacionou-se positivamente com a inflamação local, indicando uma relação bidirecional entre periodontite e diabetes mellitus.</p> <p>Diabetes exacerbou a inflamação periodontal, mesmo em bolsas periodontais menos profundas.</p>
Oelisoa M et al, 2023. Porto Rico e Estados Unidos (19).	Estudo transversal observacional.	<p>248 participantes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e periodontite.</p>	<p>Aumento dos níveis de IL-10 no soro e de IL-1α e IL-1β no GCF foi associado a maior profundidade de bolsa periodontal (PPD \geq 4 mm).</p> <p>Níveis elevados de IL-10 no GCF foram relacionados com maior perda de inserção clínica (CAL \geq 4 mm).</p> <p>RANKL/OPG elevado no GCF teve associação inversa com perda de inserção clínica.</p>
Titiek Berniyanti et al, 2024. Indonésia [20].	Estudo transversal observacional.	<p>90 participantes divididos em 4 grupos - 156 amostras.</p> <p>G1. Pacientes com periodontite sem diabetes mellitus.</p> <p>G2. Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sem periodontite.</p> <p>G3. Pacientes com periodontite e diabetes mellitus tipo 2.</p> <p>G4. Grupo controle (sem periodontite e sem diabetes mellitus).</p>	<p>O grupo com periodontite apresentou os níveis mais elevados de IL-10, seguido pelo grupo com periodontite associada ao diabetes mellitus tipo 2. Altos níveis de IL-10 reduziram a síntese de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1, e IL-6.</p> <p>O estilo de vida influenciou significativamente os níveis de IL-10 e a gravidade da inflamação periodontal.</p> <p>O estudo concluiu a viabilidade de definir o agravamento da doença periodontal através da mensuração da IL10.</p> <p>O nível mais elevado de IL10 foi em pacientes com DP e DM2.</p>

4.7 Resultados





Fluxogramas criados pelo autor utilizando a plataforma **BioRender** [Internet]. 2023.

4.8 Discussão

Essa revisão sistemática é a primeira ao explorar de forma abrangente os níveis de citocinas presentes no fluido crevicular gengival de pacientes adultos com periodontite e diabetes mellitus tipo II. Apesar de diversos estudos já terem investigado a relação entre diabetes e doença periodontal, ainda persiste uma lacuna significativa na literatura quanto ao consenso acerca dos biomarcadores envolvidos no processo fisiopatológico compartilhado por essas condições, que afetam tanto a saúde sistêmica quanto a bucal. Essa limitação na produção científica é refletida pelo número reduzido de estudos incluídos nesta revisão, totalizando 20 artigos selecionados. Os estudos corroboram a existência de uma interação bidirecional e multifatorial complexa entre a periodontite e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mediada por um perfil imuno inflamatório exacerbado em nível local e sistêmico. A elevação significativa de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α e IFN- γ , está fortemente associada ao aumento da resposta inflamatória sistêmica e local. Evidenciando o papel central de citocinas pró inflamatórias na perpetuação da degradação tecidual periodontal e na remodelação óssea patológica [1,19].

Esses mediadores desempenham um papel central na degradação da matriz extracelular, na ativação de osteoclastos e no recrutamento contínuo de células imunoinflamatórias, estabelecendo um microambiente tecidual marcado por um estado pró-inflamatório persistente. Essa condição é caracterizada pela manutenção do dano tecidual e pela limitada capacidade de resolução do processo inflamatório. Além disso, a redução de citocinas imunorreguladoras, como a IL-10 e a IL-4, indica uma alteração nos mecanismos homeostáticos, refletindo um desequilíbrio imunológico que favorece a cronicidade da resposta inflamatória[1-5].

A elevação de adipocinas, como quemerina e visfatinina, reflete a forte influência do estado metabólico na inflamação periodontal, destacando a interação entre inflamação sistêmica e metabólica associada ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Em particular, a quemerina apresenta uma correlação positiva com marcadores de resistência à insulina, níveis de HbA1c e parâmetros periodontais, como perda de inserção clínica (CAL) e índice gengival (GI), indicando seu potencial

como biomarcador sensível para avaliar o risco e a gravidade da periodontite em pacientes com DM2. Além disso, o desequilíbrio na relação entre RANKL e OPG, com aumento de RANKL e redução de OPG, evidencia uma disfunção osteoimunológica que promove a reabsorção óssea e prejudica a homeostase tecidual. O aumento nos níveis de IL-17 e RANKL reforça a ativação descontrolada de vias osteoclasticas, indicando um processo inflamatório crônico persistente em pacientes com periodontite associada ao DM2 [6].

A intensificação da resposta imunoinflamatória em pacientes com periodontite e DM2 parece ser influenciada não apenas pela hiperglicemia crônica, mas também pela exposição contínua a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como lipopolissacarídeos (LPS) e ácido lipoteicoico (LTA). Esses componentes modulam a expressão de citocinas e metaloproteinases de matriz (MMPs), como a MMP-2 e a MMP-9, cuja elevação em indivíduos diabéticos está associada a maior atividade proteolítica, contribuindo para a destruição acelerada da matriz extracelular e a perpetuação do dano periodontal. Além disso, o microbioma subgengival disbiótico e o desequilíbrio na microbiota geral exercem papel crucial na manutenção de um estado inflamatório crônico, especialmente em pacientes com controle glicêmico inadequado, em que o estresse oxidativo e a hiperglicemia exacerbaram a ativação de vias inflamatórias [7-9].

A eficácia da terapia periodontal não cirúrgica foi evidenciada pela redução de mediadores inflamatórios, como IL-6, IL-1 β e MMP-9, no fluido crevicular gengival (FCG) e na saliva. Entretanto, a persistência de níveis elevados de IL-6 e TNF- α em alguns pacientes reflete uma resposta inflamatória residual, que pode comprometer a eficácia das intervenções locais em indivíduos com regulação glicêmica deficiente. A hiperatividade de neutrófilos e macrófagos, observada em pacientes com DM2, também contribui para o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, agravando o quadro inflamatório e promovendo maior destruição tecidual. O perfil imunológico alterado, com predomínio das respostas Th1 e Th17 e redução da atividade Th2, caracteriza um padrão inflamatório polarizado, no qual mediadores regulatórios, como IL-4 e G-CSF, são suprimidos, dificultando o reparo tecidual e favorecendo a progressão da doença periodontal [9-13].

A ausência de correlação consistente entre os níveis glicêmicos e alguns mediadores inflamatórios relatada em estudos sugere que outros fatores, como disfunção monocítica, composição microbiana e ativação de receptores de padrões de reconhecimento (PRRs), podem desempenhar papéis centrais na modulação da resposta imune. A produção aumentada de IL-8 e MIP-1 β , acompanhada da redução de mediadores imunorreguladores, reforça o desequilíbrio imunológico, no qual o eixo pró-inflamatório predomina, comprometendo a homeostase tecidual [14].

A elevação dos níveis de quemerina ao longo do espectro clínico, desde indivíduos saudáveis até pacientes com periodontite associada ao DM2, destaca o papel dessa adipocina na sinalização de processos inflamatórios locais e sistêmicos. Sua capacidade de regular a expressão de quimiocinas e citocinas inflamatórias sugere uma relação direta com parâmetros clínicos, como profundidade de sondagem (PD) e índice gengival (GI), posicionando-a como um potencial marcador inflamatório sensível. Esses achados reforçam a importância de investigar a quemerina como alvo terapêutico em estratégias integradas para o manejo de periodontite e diabetes [15].

Por fim, a interação entre inflamação local e sistêmica exacerbada, disfunção imunológica e elevação de mediadores pró-inflamatórios em pacientes com DM2 e periodontite sublinha a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas. A integração de terapias periodontais direcionadas com controle glicêmico rigoroso pode restaurar o equilíbrio osteoimunológico, promovendo não apenas a preservação da saúde periodontal, mas também a melhora do prognóstico metabólico e a redução de complicações sistêmicas associadas ao DM2. Esses achados enfatizam a relevância de estratégias multidisciplinares que abordem de forma holística essas condições crônicas inter-relacionadas, visando a redução da carga inflamatória e a otimização dos desfechos clínicos [16-20].

4.9 Conclusão

Os resultados desta revisão sistemática evidenciam a forte interdependência entre periodontite e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), destacando o papel central de mediadores imuno inflamatórios, como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-17, na amplificação mútua dessas condições. O desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias, associado à hiperglicemia crônica e ao aumento de adipocinas como quemerina e visfatina, contribui para uma inflamação persistente e progressiva, que favorece a destruição periodontal e a disfunção metabólica.

Embora a terapia periodontal não cirúrgica reduza significativamente os marcadores inflamatórios no fluido crevicular gengival, a persistência de inflamação residual em pacientes com DM2, especialmente aqueles com controle glicêmico inadequado, reforça a necessidade de abordagens terapêuticas integradas e personalizadas. Estratégias que combinem controle metabólico rigoroso com modulação imunológica podem não apenas melhorar a saúde periodontal, mas também estabilizar o estado glicêmico e prevenir complicações sistêmicas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo reforçam a natureza interdependente e multifatorial da periodontite e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), evidenciando o papel crucial de mediadores imuno inflamatórios na exacerbação mútua dessas condições crônicas. A presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-17, associada à redução de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e IL-4, configura um cenário de resposta imune desbalanceada e inflamação sustentada, favorecendo a destruição tecidual periodontal e a reabsorção óssea. Além disso, o aumento de adipocinas, como quemerina e visfatina, e o desequilíbrio na razão RANKL/OPG reforçam a participação de mecanismos osteoimunológicos e metabólicos na progressão da doença periodontal em indivíduos com DM2.

A correlação positiva entre os níveis de HbA1c e mediadores inflamatórios sugere que a hiperglicemia crônica desempenha papel central na intensificação da resposta inflamatória, aumentando o recrutamento e a ativação de células imunológicas, como neutrófilos e macrófagos. No entanto, a ausência de correlação significativa em alguns estudos indica que fatores adicionais, como alterações no microbioma subgengival, disfunção monocítica e sinalização desregulada por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), também contribuem para o perfil inflamatório exacerbado. O papel de estímulos microbianos, como LPS e LTA, na modulação de citocinas e metaloproteinases de matriz (MMPs), destaca a relevância da interação entre fatores microbianos e o sistema imunológico na perpetuação do processo destrutivo.

Portanto, é evidente que o manejo integrado da periodontite associada ao DM2 requer estratégias que combinem o controle metabólico rigoroso com abordagens periodontais que visem à modulação da resposta imunoinflamatória. A restauração do equilíbrio osteoimunologia e a redução da carga inflamatória sistêmica podem não apenas melhorar o prognóstico periodontal, mas também contribuir para a estabilização do estado glicêmico e a prevenção de complicações sistêmicas. Investigações futuras devem explorar novos biomarcadores

inflamatórios e metabólicos, como a quemerina, e intervenções terapêuticas direcionadas que promovam a homeostase tecidual e o controle da inflamação crônica. Dessa forma, a compreensão aprofundada dos mecanismos imuno metabólicos subjacentes pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e individualizadas para o manejo de pacientes com periodontite e DM2, visando otimizar os desfechos clínicos e reduzir o impacto dessas condições na saúde global.

6. PRESS RELEASE

A periodontite e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são condições interdependentes que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, e seu manejo integrado pode trazer benefícios significativos para a saúde geral dos pacientes. Estudos recentes têm demonstrado que a interação entre essas doenças está diretamente ligada a mediadores imunoinflamatórios que exacerbam mutuamente suas progressões. A revisão sistemática realizada revelou a presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-17, associados à redução de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e IL-4. Este desbalanço cria um cenário de inflamação sustentada, favorecendo a destruição tecidual periodontal e a reabsorção óssea. Além disso, a pesquisa destacou a relevância de adipocinas como quemerina e visfatina, além do desequilíbrio na razão RANKL/OPG, apontando para mecanismos osteoimunológicos e metabólicos subjacentes.

O aumento dos níveis de HbA1c está diretamente relacionado à intensificação da resposta inflamatória, agravando a condição periodontal e dificultando a recuperação. Estratégias terapêuticas que incluem biomarcadores como quemerina e abordagens que promovam a homeostase tecidual podem otimizar os resultados clínicos. A revisão aponta a urgência em definir protocolos específicos para intervenções personalizadas, além de explorar novos tratamentos que reduzam a carga inflamatória sistêmica.

O estudo destaca que o manejo dessas condições vai além do controle local ou metabólico, exigindo uma abordagem holística e integrada. Investir em pesquisas adicionais sobre mediadores inflamatórios e terapias combinadas é fundamental para oferecer aos pacientes tratamentos mais acessíveis e eficazes, que resultem em melhor qualidade de vida e recuperação mais rápida.

REFERÊNCIAS

1. Salvi GE, Beck JD, Offenbacher S. PGE2, IL-1 β , and TNF- α responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):40-50.
2. Kurtis B, Develioglu H, Taner IL, Balo K, Tekin IO. IL-6 levels in gingival crevicular fluid from patients with non-insulin dependent diabetes mellitus, adult periodontitis, and healthy subjects. *J Oral Sci.* 1999;41(4):163-167.
3. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, et al. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1 β and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol.* 2004;75(9):1203-1208.
4. Engebretson SP, Vossoughi F, Hey-Hadavi J, Emingil G, Grbic JT. The influence of diabetes on gingival crevicular fluid β -glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol.* 2006;33(11):784-790.
5. Kardeşler L, Buduneli N, Bıyıkoglu B, Çetinkalp S, Kütükçüler N. Gingival crevicular fluid PGE2, IL-1 β , t-PA, PAI-2 levels in type 2 diabetes and their relationship with periodontal disease. *Clin Biochem.* 2008;41(12):863-868.
6. Kardeşler L, Buduneli N, Çetinkalp S, Lappin D, Kinane DF. Gingival crevicular fluid IL-6, tPA, PAI-2, albumin levels following initial periodontal treatment in chronic periodontitis patients with or without type 2 diabetes. *Inflamm Res.* 2011;60(2):143-151.
7. Ribeiro FV, Mendonça AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC, Duarte PM. Cytokines and bone-related factors in systemically healthy patients with chronic periodontitis and patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2011;82(8):1187-1196.
8. Bastos AS, Graves DT, Loureiro AP, Rossa Junior C, Abdalla DS, Faulin T, et al. Lipid peroxidation is associated with the severity of periodontal disease and local inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):E1353-62.
9. Duarte PM, Bezerra JP, Miranda TS, Feres M, Chambrone L, Shaddox LM. Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2014;41(1):11-18.

10. Mohamed HG, Idris SB, Ahmed MF, Åstrøm AN, Mustafa K, Ibrahim SO, et al. Influence of type 2 diabetes on local production of inflammatory molecules in adults with and without chronic periodontitis: a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2015;15(86). doi:10.1186/s12903-015-0073-z.
11. Longo PL, Artese HP, Horliana AC, Gomes GH, Romito GA, Dib SA, et al. Inflammatory markers in gingival crevicular fluid of periodontitis patients with type 2 diabetes mellitus according to glycemic control: A pilot study. *Dent Res J.* 2015;12(5):449-455.
12. Patnaik K, Pradeep AR, Nagpal K, Karvekar S, Singh P, Raju A. Human chemerin correlation in gingival crevicular fluid and tear fluid as markers of inflammation in chronic periodontitis and type-2 diabetes mellitus. *J Investig Clin Dent.* 2015;6(1):44-50. doi:10.1111/jicd.12181
13. Doğan SB, Öngöz Dede F, Ballı U, Sertoğlu E. Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Oral Sci.* 2016;58(3):379-389. doi:10.2334/josnusd.15-0731.
14. Martínez-Aguilar VM, Carrillo-Ávila BA, Sauri-Esquivel EA, Guzmán-Marín E, Jiménez-Coello M, Escobar-García DM, et al. Quantification of TNF- α in patients with periodontitis and type 2 diabetes. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7984891. doi:10.1155/2019/7984891
15. Preshaw PM, Taylor JJ, Jaedicke KM, De Jager M, Bikker JW, Selten W, et al. Treatment of periodontitis reduces systemic inflammation in type 2 diabetes. *J Clin Periodontol.* 2020;47(7):737-746. doi:10.1111/jcpe.13274
16. Rabelo MS, Gomes GH, Foz AM, Stadler AF, Cutler CW, Susin C, et al. Short-term effect of non-surgical periodontal treatment on local and systemic cytokine levels: Role of hyperglycemia. *Cytokine.* 2021;138:155360. doi:10.1016/j.cyto.2020.155360.
17. Rangel TP, Reis AA, Caponi L, Spirito LP, Ruiz KGS, Santamaria MP, et al. Subgingival endotoxin and lipoteichoic acid modulate cytokine production in diabetic subjects: a case-control study. *Oral Dis.* 2020;26(1):230-238. doi:10.1111/odi.13661.
18. Andriankaja OM, Adatorwovor R, Kantarci A, Hasturk H, Shaddox L, Levine MA. Periodontal disease, local and systemic inflammation in Puerto Ricans

- with type 2 diabetes mellitus. *Biomedicines.* 2023;11(10):2770. doi:10.3390/biomedicines11102770.
19. Xu XR, Xu JL, He L, Wang XE, Lu HY, Meng HX. Comparison of the inflammatory states of serum and gingival crevicular fluid in periodontitis patients with or without type 2 diabetes mellitus. *J Dent Sci.* 2023;18(5):1125-1133. doi:10.1016/j.jds.2022.11.006.
20. Berniyanti T, Palupi R, Alkadasi BA, Apriliani RR, Yaasir NI. Molecular detection of IL-10 level to determine severity of periodontitis in type 2 Diabetes Mellitus patients. *Braz Dent Sci.* 2024;27(1):e3960. doi:10.4322/bds.2024.e3960.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* [Internet]. 2021 Jul 21;6(7):e1000097. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

APÊNDICE I - Estratégia de busca em cada base de dados.

PLATAFORMA DE BUSCA (BUSCA FINAL)	RESULTADOS
<p>LILACS: ((periodontitis) OR (periodontitis) OR (periodontal diseases) OR (periodontal diseases) OR (periodontal disease)) AND ((crevicular fluid) OR (gingival) OR (crevicular fluids) OR (gingival fluid) OR (gingival crevicular) OR (fluids gingival crevicular) OR (gingival crevicular fluids) OR (gingival exudate) OR (exudate) OR (gingival exudates) OR (gingival exudates)) AND ((diabetes mellitus) OR (noninsulin- dependent) OR (diabetes mellitus) OR (ketosis-resistant) OR (diabetes mellitus) OR (ketosis resistant) OR (ketosis-resistant) OR (diabetes mellitus) OR (non insulin dependent) OR (diabetes mellitus) OR (non- insulin-dependent) OR (diabetes mellitus) OR (stable) OR (stable diabetes)) AND ((cytokines) OR (cytokine) OR (cytokinic) OR (cytokins) OR (interleukine) OR (intereukines) OR (interleukins) OR (interleukins) OR (interleukin) OR (interleukin)) AND (mj:"Periodontite" OR "Diabetes Mellitus Tipo 2" OR "Líquido do Sulco Gengival" OR "Citocinas")</p>	359
<p>PUBMED: "periodontal"[All Fields] OR "periodontally"[All Fields] OR "periodontically"[All Fields] OR "periodontics"[MeSH Terms] OR "periodontics"[All Fields] OR "periodontic"[All Fields] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR "periodontitis"[All Fields] OR "periodontitides"[All Fields] OR "periodontitis"[MeSH Terms] OR ("periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[All Fields] OR ("periodontal"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "periodontal disease"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal diseases"[MeSH Terms] OR ("periodontal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "periodontal diseases"[All Fields] OR "periodontal diseases"[MeSH Terms]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields] OR "adults"[All Fields] OR "adult s"[All Fields] OR "adult"[MeSH Terms]) AND (("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "noninsulin"[All Fields] AND "dependent"[All Fields]) OR "diabetes mellitus noninsulin dependent"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2</p>	144

diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "ketosis"[All Fields] AND "resistant"[All Fields])) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "ketosis"[All Fields] AND "resistant"[All Fields])) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("ketosis"[All Fields] AND "resistant"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "ketosis resistant diabetes mellitus"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "dependent"[All Fields]) OR "diabetes mellitus non insulin dependent"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "non"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "dependent"[All Fields]) OR "diabetes mellitus non insulin dependent"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "insulin"[All Fields] AND "dependent"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "non insulin dependent diabetes mellitus"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "stable"[All Fields]) OR "diabetes mellitus stable"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("stable"[All Fields] AND "diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "stable diabetes mellitus"[All Fields]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "diabetes mellitus type ii"[All Fields])) AND ((("chemokines"[Supplementary Concept] OR "chemokines"[All Fields] OR "cytokines

chemotactic"[All Fields] OR "chemokines"[MeSH Terms] OR ("cytokines"[All Fields] AND "chemotactic"[All Fields])) AND ("cytokin"[All Fields] OR "cytokine s"[All Fields] OR "cytokines"[Supplementary Concept] OR "cytokines"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields] OR "cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokinic"[All Fields] OR "cytokins"[All Fields]) AND ("chemokines"[Supplementary Concept] OR "chemokines"[All Fields] OR "cytokine chemotactic"[All Fields] OR "chemokines"[MeSH Terms] OR ("cytokine"[All Fields] AND "chemotactic"[All Fields])) AND ("cytokin"[All Fields] OR "cytokine s"[All Fields] OR "cytokines"[Supplementary Concept] OR "cytokines"[All Fields] OR "cytokine"[All Fields] OR "cytokines"[MeSH Terms] OR "cytokinic"[All Fields] OR "cytokins"[All Fields]) AND ("interleukine"[All Fields] OR "interleukines"[All Fields] OR "interleukins"[Supplementary Concept] OR "interleukins"[All Fields] OR "interleukin"[All Fields] OR "interleukins"[MeSH Terms]) AND ("interleukine"[All Fields] OR "interleukines"[All Fields] OR "interleukins"[Supplementary Concept] OR "interleukins"[All Fields] OR "interleukin"[All Fields] OR "interleukins"[MeSH Terms])).

EMBASE: ('periodontitis'/exp OR 'periodontitis' OR 'periodontal disease'/exp OR 'periodontal disease' OR 'periodontium'/exp OR 'periodontium' OR 'diseases periodontal diseases' OR 'periodontal diseases'/exp OR 'periodontal diseases') AND ('crevicular fluid' OR 'gingival' OR 'crevicular fluids' OR 'gingival fluid' OR 'gingival crevicular' OR 'fluids' OR 'gingival crevicular fluids' OR 'gingival exudate' OR 'exudate gingival' OR 'exudates gingival' OR 'gingival exudates') AND ('diabetes mellitus' OR 'noninsulin-dependent' OR 'ketosis-resistant' OR 'ketosis resistant' OR 'ketosis-resistant diabetes' OR 'mellitus' OR 'non insulin dependent' OR 'non- insulin-dependent' OR 'stable' OR 'stable diabetes') AND ('cytokines' OR 'cytokine' OR 'cytokinic' OR 'cytokins' OR 'interleukine' OR 'interleukines' OR 'interleukin')

87

MEDLINE: : ((periodontitis) OR (periodontitis) OR (periodontal diseases) OR (periodontal diseases) OR (periodontal disease)) AND ((crevicular fluid) OR (gingival) OR (crevicular fluids) OR (gingival fluid) OR (gingival crevicular) OR (fluids gingival crevicular) OR (gingival crevicular fluids) OR (gingival exudate) OR (exudate) OR (gingival exudates) OR (gingival exudates)) AND ((diabetes mellitus) OR (noninsulin- dependent) OR (diabetes mellitus) OR (ketosis-resistant) OR (diabetes mellitus) OR (ketosis resistant) OR (ketosis-resistant) OR (diabetes mellitus) OR (non insulin dependent) OR (diabetes mellitus) OR (non-insulin-dependent) OR (diabetes mellitus) OR (stable) OR (stable diabetes)) AND ((cytokines) OR (cytokine) OR (cytokinics) OR (cytokins) OR (interleukine) OR (intereukines) OR (interleukins) OR (interleukins) OR (interleukin) OR (interleukin)) AND (mj:"Periodontite" OR "Diabetes Mellitus Tipo 2" OR "Líquido do Sulco Gengival" OR "Citocinas").	245
COCHRANE: ((periodontitis OR periodontal diseases OR periodontal disease) AND (crevicular fluid OR gingival OR crevicular fluids OR gingival fluid OR gingival crevicular OR gingival crevicular fluids OR gingival exudate OR exudate OR gingival exudates) AND (diabetes mellitus OR noninsulin-dependent OR ketosis-resistant OR ketosis resistant OR stable diabetes) AND (cytokines OR cytokine OR interleukine OR interleukins)) AND mj:("Periodontitis" OR "Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Gingival Crevicular Fluid" OR "Cytokines").	48
GOOGLE ACADÊMICO: (periodontitis OR "periodontal diseases" OR "periodontal disease") AND ("crevicular fluid" OR gingival OR "crevicular fluids" OR "gingival fluid" OR "gingival crevicular" OR "gingival crevicular fluids" OR "gingival exudate" OR exudate OR "gingival exudates") AND ("diabetes mellitus" OR "noninsulin-dependent" OR	90

"ketosis-resistant" OR "ketosis resistant" OR "stable diabetes") AND (cytokines OR cytokine OR interleukine OR interleukins OR interleukin).

APÊNDICE II - Características dos estudos incluídos completa.

Autor/ Ano/ País	Tipo de Estudo	Amostra	Método de coleta de dados	Desfecho Principal	Resultados	Risco de Viés
Titiek Berniyanti et al, 2024. Indonésia..	Estudo transversal observacional.	90 participantes divididos em 4 grupos - 156 amostras. G1 Pacientes com periodontite sem diabetes mellitus. G2. Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 sem periodontite. G3.Pacientes com periodontite e diabetes mellitus tipo 2. G4.Grupo controle (sem periodontite e sem diabetes mellitus).	Coleta de fluido gengival crevicular (FCG) com cones de papeis absorventes para medição de IL-10.	Avaliar os níveis de IL-10 como indicador da gravidade da periodontite em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.	O grupo com periodontite apresentou os níveis mais elevados de IL-10, seguido pelo grupo com periodontite associada ao diabetes mellitus tipo 2. Altos níveis de IL-10 reduziram a síntese de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-1, e IL-6. O estilo de vida influenciou significativamente os níveis de IL-10 e a gravidade da inflamação periodontal. O estudo concluiu a viabilidade de definir o agravamento da doença periodontal através da mensuração da IL10. O nível mais elevado de IL10 foi em pacientes com DP e DM2.	Moderado: Os dados foram coletados de maneira adequada, mas há menção de fatores que podem influenciar os resultados, como o uso de medicamentos antidiabéticos com efeito anti-inflamatório.
Oelisoa M et al, 2023. Porto Rico e Estados Unidos.	Estudo transversal observacional.	248 participantes com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) e periodontite.	Amostras de sangue coletadas após 10 horas de jejum, armazenadas a -80°C e analisadas por multiplex e ELISA. Fluido Gengival Crevicular (GCF): Coletado com tiras de papel absorvente (PerioPaper) colocadas no sulco gengival por 30 segundos.	Avaliar a relação entre mediadores inflamatórios locais (GCF) e sistêmicos (soro) com parâmetros periodontais em pacientes hispânicos com T2DM.	Aumento dos níveis de IL-10 no soro e de IL-1α e IL-1β no GCF foi associado a maior profundidade de bolsa periodontal (PPD ≥ 4 mm). Níveis elevados de IL-10 no GCF foram relacionados com maior perda de inserção clínica (CAL ≥ 4 mm). RANKL/OPG elevado no GCF teve associação inversa com perda de inserção clínica.	Moderado: O estudo foi bem desenhado, mas limitações incluem viés de seleção (amostras convenientes) e ausência de causalidade devido ao desenho transversal. Além disso, interações desconhecidas de medicamentos podem ter influenciado os resultados.
Xin-Ran Xu et al, 2023. China.	Estudo caso controle transversal.	100 participantes divididos em 3 grupos: 20 indivíduos saudáveis (grupo H - sem periodontite ou diabetes). 40 pacientes com periodontite (grupo CP). 40 pacientes com periodontite e diabetes mellitus	Amostras de sangue venoso em jejum para análise de citocinas (IL-17, visfatinina e RANKL/OPG). Tiras de papel filtro estéreis (CHR 3 MM, Whatman) para coleta do fluido crevicular gengival.	Comparar os níveis inflamatórios locais (GCF) e sistêmicos (soro) entre pacientes com e sem periodontite, e entre aqueles com ou sem diabetes tipo 2, buscando associações entre inflamação periodontal e sistêmica.	Pacientes com periodontite e diabetes mellitus (DC) apresentaram níveis significativamente mais elevados de IL-17, visfatinina e RANKL/OPG no fluido gengival e no soro em comparação aos outros grupos. A inflamação sistêmica correlacionou-se positivamente com a inflamação local, indicando uma relação bidirecional entre periodontite e diabetes mellitus. Diabetes exacerbou a inflamação periodontal, mesmo em bolsas periodontais menos profundas.	Moderado: Limitações incluem ausência de grupo com diabetes sem periodontite e o desenho transversal, que não permite avaliar mudanças dinâmicas nos níveis inflamatórios ao longo do tempo.

		tipo 2 (grupo DC).				
Thiago Perez et al, 2020, Brasil.	Caso controle Observacional.	30 indivíduos: 15 portadores de DM2 com DP 15 saudáveis sistemicamente e com DP	Coleta com tiras de filtro de papel por 30 seg em bolsas com profundidade > 7mm, para detecção das IL-10, IL17, IL, 4 E INF-γ,	Avaliar o impacto dos níveis de LTA e LPS na modulação de citocinas inflamatórias e proteases (MMPs) em indivíduos diabéticos e não diabéticos.	Os indivíduos com diabetes apresentaram níveis significativamente mais altos de LPS, LTA, IL-10, IL-1β e MMP-2, além de níveis mais baixos de IL-17 no GCF em comparação ao grupo não diabético. LTA e LPS estavam associados à modulação do perfil inflamatório, mas de maneira distinta entre os grupos. Em diabéticos, LPS e LTA foram correlacionados positivamente com IL-17 e MMP-2 e negativamente com IL-10, sugerindo um ambiente inflamatório mais exacerbado.	Moderado: O estudo possui um tamanho de amostra limitado e não investigou fatores de confusão adicionais, como uso de medicamentos que poderiam influenciar os resultados. Além disso, o desenho caso-controle não permite estabelecer causalidade.
Rabelo et al 2021, Brasil, Estados Unidos.	Estudo clínico experimental controlado com intervenção.	60 participantes divididos em quatro grupos: Controle saudável (n=15). Normoglicêmicos com periodontite generalizada (n=15). Pré-diabéticos com periodontite generalizada (n=15). Diabéticos tipo 2 com periodontite generalizada (n=15).	Saliva não estimulada. Amostras de sangue periférico. Fluido gengival crevicular: Periopapper.	Avaliar o efeito de curto prazo do tratamento periodontal não cirúrgico nos níveis locais (fluido gengival e saliva) e sistêmicos (soro) de citocinas em pacientes com ou sem hiperglicemia.	O tratamento periodontal não cirúrgico reduziu significativamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival (IL-1β e IFN-γ) e na saliva (IL-1β), independentemente do status glicêmico. Não houve mudanças significativas nos níveis séricos de citocinas após o tratamento. A inflamação local foi mais influenciada pela severidade da periodontite do que pela hiperglicemia.	Moderado: O tamanho da amostra foi limitado, e os resultados são restritos a um conjunto de dez citocinas. Além disso, o período de acompanhamento foi curto (30 dias), o que pode não refletir efeitos de longo prazo.
Philip M. Preshaw et al, 2020, Reino Unido.	Estudo clínico observacional / Descritivo.	158 participantes divididos em dois grupos principais: 83 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. 75 indivíduos sem diabetes (grupo controle). Todos os participantes apresentavam periodontite e foram	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-α, IL-1β, entre outras) e níveis de HbA1c. Fluido crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Avaliar o impacto do tratamento periodontal na redução da inflamação sistêmica e local em indivíduos com periodontite, com ou sem diabetes mellitus tipo 2.	IL-6 (Interleucina-6): Detectada em ambos os compartimentos (GCF e plasma), com níveis significativamente mais altos em pacientes com diabetes e periodontite. TNF-α (Fator de Necrose Tumoral Alfa): Também encontrada em ambos os locais, sendo associada a níveis elevados de inflamação sistêmica e local nos pacientes com diabetes e periodontite. IL-1β: Presente no GCF e no plasma, com aumento significativo em indivíduos com periodontite e diabetes comparado ao grupo controle.	Moderado: Limitações incluem o desenho não randomizado, ausência de controle para fatores de confusão como tabagismo, e diferenças iniciais no IMC entre grupos. Além disso, houve perdas de acompanhamento no período de 12 meses.

		acompanhados por 12 meses após tratamento periodontal.				
Victor M. Martínez-Aguilar, 2019, México.	Estudo transversal observacional.	160 participantes distribuídos em 4 grupos: G1: Periodontite estágio 2 grau B (n=44). G2: Diabetes mellitus tipo 2 (n=37). G3: Periodontite e diabetes mellitus tipo 2 (n=40). G4: Grupo controle saudável sem doenças periodontais ou diabetes (n=39).	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluído crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Avaliar a relação entre os níveis de TNF-α e a presença de periodontite, diabetes mellitus tipo 2 ou a combinação de ambas as condições.	Não houve diferenças significativas nos níveis de TNF-α entre os grupos. Uma correlação negativa fraca foi identificada entre os níveis de TNF-α e a perda de inserção clínica (LI). Uma correlação positiva moderada foi encontrada entre perda de inserção clínica (LI) e profundidade de sondagem (PD). Os grupos com periodontite (com ou sem diabetes) apresentaram os maiores valores de LI e PD.	Moderado: O estudo foi bem estruturado, mas limitações incluem o tamanho da amostra e a ausência de controle de fatores de confusão, como medicação ou outras condições sistêmicas que podem afetar os níveis de TNF-α. Além disso, por ser transversal, não permite estabelecer causalidade.
Kaushik Patnaik et al./2015/Índia.	Estudo transversal observacional	40 participantes divididos em 3 grupos: Grupo 1: 10 indivíduos periodontais saudáveis Grupo 2: 15 indivíduos com periodontite crônica (CP) Grupo 3: 15 indivíduos com CP e diabetes tipo 2 (DM)	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluído crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Avaliar a correlação entre os níveis de chemerina no GCF e fluido lacrimal em CP + DM; correlação positiva com parâmetros clínicos (GI, PD, CAL).	Níveis mais altos de chemerina no GCF e fluido lacrimal em CP + DM; correlação positiva com parâmetros clínicos (GI, PD, CAL).	Moderado: tamanho amostral pequeno e inclusão de indivíduos com DM bem controlado, limitando a generalização.
Seyma Bozkurt Doğan et al./2016/ Turquia.	Estudo longitudinal	60 participantes divididos em 4 grupos: Grupo controle saudável sistemicamente e periodontalmente (CTRL, n=15)	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluído crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Avaliar os níveis de vaspina e omentina-1 e outros marcadores no Fluído crevicular gengival como potenciais marcadores de inflamação em pacientes com periodontite crônica com e sem diabetes tipo 2,	Quantidade maior IL-6 em paciente com periodontite.	Moderado: Amostra limitada e ausência de avaliação sérica dos marcadores.

		<p>Grupo controle com diabetes tipo 2 periodontalmente saudável (DM-CTRL, n=15)</p> <p>Grupo com periodontite sistemicamente saudável (CP, n=15)</p> <p>Grupo com periodontite associada a diabetes tipo 2 (DM-CP, n=15)</p>		<p>antes e depois terapia periodontal não cirúrgica.</p>		
Priscila Larcher Longo et al./2015/Brasil.	Estudo piloto transversal observacional	<p>21 pacientes divididos em três grupos:</p> <p>Grupo 1: 7 pacientes com periodontite sem diabetes (controle)</p> <p>Grupo 2: 7 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico adequado ($HbA1c < 8\%$)</p> <p>Grupo 3: 7 pacientes com diabetes tipo 2 e controle glicêmico inadequado ($HbA1c \geq 8\%$)</p>	<p>Avaliação clínica periodontal: profundidade de sondagem (PD > 6 mm), índice de placa (PI) e sangramento à sondagem (BOP).</p> <p>Medição de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF-α) no fluido gengival crevicular utilizando multiplex bead immunoassay.</p>	<p>Avaliar se o controle glicêmico interfere nos níveis de citocinas inflamatórias no fluido gengival crevicular em pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite.</p>	<p>Não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de IL-6, IL-8 e TNF-α entre os grupos, independentemente do controle glicêmico ou da presença de diabetes.</p> <p>Pacientes diabéticos apresentaram maior profundidade de sondagem em comparação ao grupo controle, mas isso não influenciou os níveis de citocinas.</p>	<p>Moderado: Tamanho da amostra pequeno, limitado a um centro de coleta, dificultando a generalização dos resultados.</p>
Hasaan G. Mohamed et al., 2015, Sudão e Noruega..	Estudo transversal observacional	<p>108 indivíduos divididos em três grupos:</p> <p>54 com diabetes tipo 2 e periodontite (DM + CP)</p> <p>30 com periodontite (CP)</p> <p>24 com diabetes tipo 2 sem periodontite (DM)</p>	<p>Medição de hemoglobina glicada ($HbA1c$) por cromatografia.</p> <p>Coleta do fluido gengival crevicular com papel absorvente de 2mm.</p>	<p>Avaliar o efeito do diabetes tipo 2 nos níveis locais de moléculas inflamatórias no fluido gengival crevicular em pacientes com e sem periodontite crônica.</p>	<p>O grupo DM + O grupo com DP apresentou níveis mais elevados de IL-8 e MIP-1β e níveis mais baixos de TNF-α, IL-4, INF-γ e RANTES em comparação ao grupo CP.</p> <p>O grupo DM teve níveis mais altos de IL-10 e VEGF comparado ao grupo CP.</p> <p>Diabetes tipo 2 foi associado a um aumento na razão Th-2/Th-1, indicando uma resposta humoral exacerbada.</p> <p>$HbA1c$ correlacionou-se positivamente com citocinas pró-inflamatórias ($r=0.27, p=0.02$).</p>	<p>Moderado: Potenciais limitações incluem o uso de pacientes com diabetes bem controlado e a falta de medição direta do volume de GCF, substituído por total de proteína.</p>

Poliana Mendes Duarte et al, 2014, Brasil.	Estudo transversal observacional	46 indivíduos divididos em dois grupos: 26 pacientes com diabetes tipo 2 descontrolado ($HbA1c > 7.5\%$) e periodontite. 20 pacientes sem diabetes e com periodontite.	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluído crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Avaliar os níveis de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias no GCF de pacientes com diabetes tipo 2 descontrolado e periodontite.	Níveis mais altos de eotaxina, MIP-1 α , GM-CSF, IL-6, TNF- α e IL-12 foram encontrados nos sítios saudáveis e doentes de pacientes diabéticos, indicando um perfil pró-inflamatório exacerbado. Pacientes diabéticos apresentaram níveis mais baixos de IL-10 nos sítios saudáveis e doentes em comparação aos não-diabéticos, sugerindo uma redução na imunidade protetora.	Moderado: Amostra limitada a um único centro e ausência de cálculo formal do tamanho da amostra.
Alliny S. Bastos et al, 2012, Brasil.	Estudo transversal observacional.	120 indivíduos divididos em quatro grupos: Grupo 1: Diabéticos descontrolados com dislipidemia (30 pacientes) Grupo 2: Diabéticos bem controlados com dislipidemia (30 pacientes) Grupo 3: Normoglicêmicos com dislipidemia (30 pacientes) Grupo 4: Saudáveis sem diabetes ou dislipidemia (30 pacientes) Todos os indivíduos apresentavam periodontite.	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluído crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Investigar a associação entre lipoperoxidação, inflamação periodontal e expressão de citocinas inflamatórias locais e sistêmicas em pacientes com diabetes tipo 2 e dislipidemia.	IL-6, TNF- α e IL-10 estavam elevados nos sítios doentes de diabéticos descontrolados, correlacionando-se com maiores valores de PD e BoP. Diabetes descontrolado aumentou a gravidade da inflamação periodontal e a expressão de marcadores inflamatórios locais.	Moderado: Limitações incluem o uso de uma amostra restrita a pacientes brasileiros e ausência de análise longitudinal para confirmar causalidade.
Fernanda Vieira Ribeiro et al, 2011, Brasil	Estudo transversal observacional.	57 participantes divididos em dois grupos: 37 pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite (diabéticos) 20 pacientes sistematicamente saudáveis com	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluído crevicular gengival com foram coletados com periopapper.	Investigar os níveis de citocinas inflamatórias e fatores ósseos no GCF de pacientes com periodontite, comparando indivíduos com e sem diabetes tipo 2.	Níveis de IL-17, IL-23, IFN- γ , sRANKL foram significativamente mais elevados em pacientes diabéticos com periodontite em comparação aos sistematicamente saudáveis. OPG e IL-4 apresentaram níveis mais baixos em pacientes diabéticos. Pacientes diabéticos com controle glicêmico inadequado mostraram maior RANKL/OPG e citocinas pró-inflamatórias.	Moderado: A exclusão de fumantes e outras condições sistêmicas reduz a generalização dos achados, além do pequeno tamanho da amostra limitar conclusões mais abrangentes.

		periodontite (não-diabéticos)				
Levent Kardeşler et al., 2011, Turquia	Estudo longitudinal observacional	56 indivíduos divididos em dois grupos: 25 pacientes diabéticos tipo 2 com periodontite (DM) 31 pacientes não diabéticos com periodontite (não-DM)	Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias. Fluido crevicular gengival com foram coletados com periopapper. Amostras contaminadas com sangue foram descartadas.	Avaliar o impacto do tratamento periodontal inicial nos níveis de marcadores inflamatórios (IL-6, tPA, PAI-2) e albumina no GCF em pacientes com e sem diabetes tipo 2.	Após o tratamento periodontal inicial, os níveis de IL-6, tPA, e PAI-2 no GCF diminuíram significativamente em ambos os grupos, mas as reduções foram mais pronunciadas no grupo diabético. Os pacientes diabéticos apresentaram maiores níveis de IL-6 no baseline e ao longo do estudo, indicando maior inflamação local.	Moderado: A amostra incluiu um número limitado de fumantes e não estratificou os pacientes diabéticos por controle glicêmico, o que pode limitar a generalização dos resultados.
Levent Kardeşler et al., 2008, Turquia	Estudo transversal observacional	51 indivíduos divididos em três grupos: Grupo 1 (DM): 17 pacientes com diabetes tipo 2 e doença periodontal. Grupo 2 (PD): 17 pacientes com doença periodontal sem diabetes. Grupo 3 (H): 17 indivíduos saudáveis, sistemicamente e periodontalmente	Utilização de tiras de papel absorvente (Peripaper). Amostras de sangue venoso coletadas para análise de citocinas pró-inflamatórias.	Avaliar se o diabetes tipo 2 aumenta os níveis de mediadores inflamatórios no GCF em pacientes com doença periodontal.	O grupo DM apresentou menores níveis de IL-1β total no GCF em comparação ao grupo PD. Correlação positiva significativa entre os níveis totais de PGE2 e medições clínicas como Bolsa periodontal e nível de inserção clínica no grupo DM2.	Moderado: Limitações incluem o pequeno tamanho da amostra, ausência de análise longitudinal e exclusão de pacientes com periodontite mais severa, reduzindo a generalização dos achados.
Steven P. Engebretson et al., 2006, EUA.	Estudo transversal observacional	77 indivíduos com periodontite crônica, divididos em dois grupos: 45 pacientes com diabetes tipo 2 (DM). 32 indivíduos sem diabetes (não-DM). Todos os indivíduos apresentavam	Amostras de fluido gengival crevicular (FCG) analisadas para β-glucuronidase (BG) por ensaio fluorométrico e interleucina-8 (IL-8) por ELISA. Fluido crevicular foi coletado utilizando tiras de papel de metilcelulose.	Avaliar o impacto do diabetes tipo 2 nos níveis de β-glucuronidase (BG) e interleucina-8 (IL-8) no fluido gengival crevicular de pacientes com periodontite.	Níveis de IL-8 no FCG correlacionaram-se positivamente com a periodontite apenas em indivíduos sem diabetes. Não houve correlação entre os níveis de β-glucuronidase ou IL-8 no FCG e o controle glicêmico (HbA1c).	Moderado: O estudo utilizou um tamanho de amostra relativamente pequeno e uma seleção específica de sítios para coleta do GCF, o que pode limitar a generalização dos resultados.

		periodontite.	Não foram reportados métodos de coleta de sangue, já que o estudo não envolveu análises sistêmicas.			
Steven P. Engebretson et al., 2004, EUA.	Estudo transversal observacional.	45 indivíduos com diabetes tipo 2 e periodontite não tratada.	Fluído Crevicular Gengival: Amostras coletadas com a utilização de tiras de papel de metilcelulose Sangue: Amostras de sangue total anticoagulado foram coletadas para análise de HbA1c e glicemia aleatória.	Investigar a relação entre os níveis de IL-1 β no FCG e o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite.	Pacientes com HbA1c > 8% apresentaram níveis significativamente mais altos de IL-1 β no FCG em comparação com aqueles com HbA1c ≤ 8%. Correlação positiva entre os níveis de IL-1 β no FCG e as medidas clínicas periodontais (profundidade de sondagem, perda de inserção clínica e bolsa periodontal), bem como com os níveis de HbA1c e glicemia aleatória. HbA1c foi o principal preditor de níveis elevados de IL-1 β no FCG.	Moderado: Limitado a uma amostra específica de pacientes com diabetes tipo 2 e periodontite crônica, o que pode restringir a generalização dos resultados.
Bulent Kurtis et al., 1999, Turquia.	Estudo transversal observacional.	72 indivíduos divididos em três grupos: 24 pacientes com diabetes melilitus tipo 2 (NIDDM) e periodontite. 24 pacientes com periodontite crônica sem diabetes. 24 indivíduos saudáveis, sistematicamente e periodontalmente.	Fluído Crevicular Gengival: Amostras foram coletadas utilizando tiras de papel padronizadas. e análise de IL-6 por ELISA. Sangue: Não foi relatada coleta de sangue neste estudo.	Determinar os níveis de interleucina-6 (IL-6) no fluido crevicular gengival e sua relação com o estado periodontal e a presença de diabetes mellitus tipo 2.	Os níveis de IL-6 no GCF foram significativamente mais elevados em pacientes diabéticos com periodontite em comparação com pacientes com periodontite sem diabetes (e indivíduos saudáveis). Não foi observada correlação significativa entre os níveis de IL-6 e os parâmetros clínicos periodontais. Os níveis elevados de IL-6 em pacientes diabéticos podem estar associados a uma resposta imunológica alterada e a um ambiente microbiano diferenciado na bolsa periodontal.	Moderado: Limitações incluem a falta de informações sobre o controle glicêmico dos pacientes diabéticos e o foco restrito à análise inicial, sem acompanhamento após tratamento periodontal.
Giovanni E. Salvi et al./1998/Suíça e EUA	Estudo transversal observacional	103 indivíduos divididos em cinco grupos baseados na gravidade da periodontite e status diabético: Grupo A: 39 pacientes com diabetes mellitus com diferentes graus de saúde periodontal.	Fluído Crevicular Gengival (GCF): Amostras coletadas em 16 sítios por paciente, utilizando tiras de papel absorvente. Quatro amostras por paciente foram usadas para análise de mediadores inflamatórios (PGE2, IL-1 β e TNF- α) por ELISA e RIA.	Investigar a relação entre diabetes mellitus tipo 1, níveis de mediadores inflamatórios no GCF e resposta inflamatória monocítica como marcadores de risco para periodontite.	Pacientes diabéticos apresentaram níveis significativamente elevados de PGE2 e IL-1 β no GCF em comparação aos não diabéticos, independentemente do estado periodontal. A secreção monocítica de PGE2, IL-1 β e TNF- α foi significativamente maior em pacientes diabéticos com periodontite grave (grupo B) comparados àqueles com doença leve (grupo A).	Moderado: As limitações incluem a inclusão de pacientes exclusivamente com diabetes tipo 1 e a falta de análise longitudinal para confirmar causalidades entre mediadores inflamatórios e progressão da periodontite.

		<p>Grupo B: 64 indivíduos não diabéticos com graus variados de saúde periodontal.</p> <p>Volume de GCF medido eletronicamente (Periotron 6000) antes de serem armazenadas em nitrogênio líquido.</p> <p>Sangue: Amostras de sangue periférico foram coletadas para isolamento de monócitos, analisados quanto à secreção de PGE2, IL-1β e TNF-α em resposta ao desafio com LPS de <i>Porphyromonas gingivalis</i>.</p>			
--	--	---	--	--	--