

DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS PERIODONTAIS POR MEIO DE BIOMARCADORES SALIVARES: REVISÃO DE LITERATURA

Diagnosis of periodontal diseases by salivary biomarkers: literature review

Manoel Pereira de Lima¹
Jefferson Lucas Mendes¹
Joyce Karoline Neves Azevedo¹
Mariana Cardoso de Araújo¹
Amanda Michelle Pereira de Araújo²

¹Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Araruna-PB.

²Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Araruna-PB.

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUS-VITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

RESUMO

Introdução: A doença periodontal (DP) é caracterizada por inflamação crônica em áreas subgengivais, onde uma vasta gama de metabólitos associados à inflamação é provavelmente produzida a partir de quebra do tecido, aumento da permeabilidade vascular e metabolismo microbiano. Apesar dos avanços feitos na patogênese da doença

Recebido em: 19/06/2019

Aceito em: 21/09/2019

periodontal, a maioria dos diagnósticos ainda se baseia quase que inteiramente na clínica tradicional. Na saliva, a presença de componentes denominados biomarcadores pode estar intimamente relacionada com a condição de saúde e mudar muito quando as doenças afligem o corpo, o que viabiliza seu uso como indicadores de certas patologias, como a doença periodontal. **Objetivo:** Verificar, através de uma revisão sistemática, a utilização da saliva como método diagnóstico de doenças periodontais. **Material e método:** Foram selecionados artigos publicados em inglês, nos bancos de dados *online Medline/Pubmed* e *Lilacs* com descritores “salivary biomarkers”, “periodontal disease”, “periodontitis”, “gingivitis” e “diagnosis”, entre o período de 2014 a abril de 2019. Foram obtidos 753 artigos. O estudo se conteve em 3 destes. **Resultados:** Os níveis salivares de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, interleucina-1 beta (IL1- β), metaloproteínas da matriz (MMP-8 y MMP-9) aumentam significativamente à medida que a doença progride, o que faz desses biomarcadores um grande potencial para a detecção e progressão da DP. **Conclusão:** O diagnóstico molecular na cavidade oral aparenta ser um método simples, não invasivo e muito promissor para o diagnóstico e monitoramento de patologias, como as doenças periodontais.

Palavras-chaves: Saliva. Biomarcadores. Diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: *Periodontal disease (PD) is characterized by chronic inflammation in subgingival areas, where a wide range of metabolites associated with inflammation is probably produced from tissue breakdown, increased vascular permeability, and microbial metabolism. Despite the advances made in the pathogenesis of periodontal disease, most diagnoses are still based almost entirely on the traditional clinic. In saliva, the presence of components called biomarkers can be closely related to the health condition and change a lot when diseases afflict the body, which makes it possible to use them as indicators of certain pathologies, such as periodontal disease.* **Objective:** *To verify, through a systematic review, the use of saliva as a diagnostic method for periodontal diseases.* **Material and method:** *Articles published in English were selected in the online databases Medline/Pubmed and Lilacs with descriptors “salivary biomarkers”, “periodontal disease”, “periodontitis”, “gingivitis” and “diagnosis”, between the period 2014 to April 2019. A total of 753 articles were obtained. The study was contained in 3 of these.* **Results:** *Salivary levels of calcium,*

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

LIMA, Manoel Pereira de et al. Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

*phosphorus, alkaline phosphatase, interleukin-1 beta (IL- β), matrix metalloproteinases (MMP-8 and MMP-9) increase significantly as the disease progresses, making these biomarkers a major potential for the detection and progression of PD. **Conclusion:** The molecular diagnosis in the oral cavity seems to be a simple, non-invasive and very promising method for the diagnosis and monitoring of pathologies, such as periodontal diseases.*

Key words: *Saliva. Biomarkers. Diagnosis.*

INTRODUÇÃO

As doenças periodontais (DP) caracterizam-se pela inflamação do tecido gengival e das demais estruturas de suporte que circundam os dentes. A inflamação do tecido gengival (gengivite) surge quando a placa dental se acumula ao longo da margem gengival devido à má higiene bucal. Se não tratada, a gengivite pode progredir para a periodontite, que se distingue pela destruição do tecido conjuntivo de suporte, perda óssea alveolar e, por fim, resulta em perda dentária. Embora os microrganismos sejam os principais agentes etiológicos, predisposição genética e fatores ambientais, como o tabagismo, podem alterar a resposta imunoinflamatória do hospedeiro (FUENTES *et al.*, 2014).

Apesar dos avanços feitos na patogênese da doença periodontal, a maioria dos diagnósticos ainda se baseia quase inteiramente na clínica tradicional. No entanto, com o uso crescente de genômica, proteômica e bioinformática, os métodos não invasivos para o diagnóstico de doenças são muito atraentes e, entre esses, a aplicabilidade salivar tem trazido resultados favoráveis, já que este líquido é amplamente rico em proteínas, glicoproteínas, eletrólitos e moléculas orgânicas pequenas, como compostos originados do sangue (HENDEK, ERDEMIR, KISA, 2015).

Na saliva, a presença de componentes denominados biomarcadores pode estar intimamente relacionada com a condição de saúde e mudar muito quando as doenças afligem o corpo, o que viabiliza seu uso como indicadores de certas patologias, como a doença periodontal (LIU, DUA, 2012). Além disso, componetes salivares podem determinar a atividade da doença, possibilitam uma triagem rápida e informações precisas, e permite uma avaliação confiável da condição de doença periodontal (LUKE *et al.*, 2015).

Além disso, os recentes avanços científicos e tecnológicos estão produzindo melhoras continuadas em aspectos como a determinação

dos componentes salivares, a obtenção de amostras comparativas e o aumento da especificidade e da sensibilidade dos procedimentos utilizados. Esses progressos apontam para uma nova era, em que o diagnóstico molecular na cavidade bucal terá grande importância (LIMA *et al.*, 2014; YOSHIKAWA *et al.*, 2013).

Diante dessas considerações, o presente estudo visa discorrer sobre os estudos presentes na literatura científica referentes ao uso da saliva como método diagnóstico de patologias periodontais, evidenciando quais os principais biomarcadores salivares utilizados neste processo, sua sensibilidade e validação, além da sua aplicabilidade no monitoramento e progressão da doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão atualizada de literatura acerca da aplicabilidade de biomoléculas salivares no diagnóstico e monitoramento das doenças periodontais. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicos *Medline/Pubmed* e *Lilacs* por um único pesquisador devidamente calibrado, a fim de identificar trabalhos que satisfizessem o objetivo do nosso estudo, sendo eles publicados a partir de 2014 até abril de 2019, utilizando isoladamente ou em associação os descritores “*salivary biomarkers*”, “*periodontal disease*”, “*periodontitis*”, “*gingivitis*” e “*diagnosis*”.

Inicialmente, 753 estudos foram encontrados e 40 foram selecionados a partir da leitura do título. Após isso, os artigos seguiram para leitura do resumo, procedimento em que foram selecionados 9 estudos. Em seguida, após leitura completa, 5 artigos foram excluídos por não estarem dentro dos requisitos estabelecidos na pesquisa (especificação e sensibilidade dos biomarcadores e/ou clareza nos métodos e técnicas utilizadas para o diagnóstico) ou não relacionados ao escopo de nosso estudo. Por fim, um total de 3 estudos seguiram os critérios de elegibilidade e foram mantidos para análise qualitativa. A tabela 1 resume a estratégia de seleção dos artigos para esta revisão.

Tabela 1 - Estratégia de busca e seleção dos artigos.

Identificação	Registros identificados pela estratégia de busca na bases de dados PubMed (n=698) e LILACS (n=55)
Triagem	Registros excluídos na análise de títulos (n=713)
	Registros excluídos na análise dos resumos (n=31)

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

Elegibilidade	Registros selecionados com potencial de elegibilidade (n=4)
	Artigos completos avaliados pelos critérios de elegibilidade (n=4)
Inclusão	Estudos incluídos na análise qualitativa (n=3)

REVISÃO DE LITERATURA

O objetivo do procedimento de diagnóstico periodontal é fornecer informações úteis relacionadas à atividade da doença periodontal atual, sua extensão e gravidade. Esta informação de diagnóstico ajuda na formulação do diagnóstico, plano de tratamento e fornece informações essenciais durante as fases de acompanhamento da doença do tratamento periodontal (PATEL *et al.*, 2016). Perfis de proteômica salivar em pacientes com periodontite e indivíduos saudáveis mostraram mudanças distintas nas proteínas presentes de inflamação, o que pode levar à melhora do diagnóstico da doença periodontal (NUNES, MUSSAVIRA, BINDHU, 2015).

Essas moléculas podem se originar tanto da bactéria quanto do hospedeiro, pois à medida que a periodontite progride, a inflamação gengival, a destruição dos tecidos moles e a destruição óssea ocorrem sequencialmente, e liberam proteínas ou metabólitos associados na saliva (JI, CHOI, 2015).

Esses biomarcadores têm sido encontrados na doença periodontal por meio das fases da doença: inflamação induzida pela infecção, degradação do colágeno e reabsorção óssea. No tecido periodontal infectado, inúmeras citocinas são liberadas devido à resposta imune pelas células presentes naquele tecido, entre elas a interleucina-1beta (IL-1 β), citocina muito relevante e indicativa de periodontite. Além disso, metaloproteinases do indivíduo são responsáveis por iniciar o processo de degradação da matriz extracelular, relacionada à periodontite. A MMP-8, especialmente, é uma enzima liberada pelos neutrófilos que atua na quebra de colágeno, e tem um grande potencial para ser um biomarcador da periodontite. Vários estudos mostram que há um aumento no número dessa enzima em pacientes que possuem doença periodontal, em comparação aos pacientes saudáveis (GÜNCÜ *et al.*, 2015; PODZIMEK *et al.*, 2015).

A predominância de Imunoglobulina A (IgA) na saliva pode indicar um risco aumentado de o paciente apresentar doença periodontal. Isto se dá devido ao fato de que esta imunoglobulina está relacionada com a defesa contra as bactérias periodontopatogênicas, interferindo em sua adesão e metabolismo. Os níveis de IgA encontrados na saliva de pacientes com doença periodontal estavam exacerbados,

enquanto em pacientes saudáveis os níveis eram significativamente mais baixos (TASOULAS *et al.*, 2015).

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca sistematizada, foram selecionados 3 artigos que resultaram em uma ampla discussão focada nas suas particularidades (Tabela 2).

Tabela 2 - Sumário das principais características dos estudos elegíveis para análise qualitativa.

Autor e ano	País	Amostra (n)	Média de idade	Origem dos indivíduos	Avaliação do status periodontal	Status periodontal	Método para análise salivar	Resultados
Patel <i>et al.</i> , ⁷ 2016	Índia	Grupo de casos A (50): 18 ♂ 32 ♀ Grupo de casos B (50): 20 ♂ 30 ♀ Grupo controle (50): 22 ♂ 28 ♀	Grupo de casos A: 41,96 ± 2,44 anos Grupo de casos B: 29,59 ± 5,47 anos Grupo controle: 24,94 ± 2,53 anos	Department of Periodontology, School of Dental Sciences	Simplified Oral Hygiene Index (Greene & Vermillion, 1964), Gingival Index (Löe & Silness, 1963), Plaque index (Silness & Loe 1964)	IHO-S (média ± DP): Grupo de casos A: 30.12 ± 8.77 Grupo de casos B: 21.47 ± 6.19 Grupo controle: 0.00 ± 0.00 Índice gengival (média ± DP): Grupo de casos A: 3.45 ± 3.81 Grupo de casos B: 1.58 ± 0.57 Grupo controle: 0.00 ± 0.00 Índice de placa (média ± DP): Grupo de casos A: 3.97 ± 0.64 Grupo de casos B: 1.45 ± 0.44 Grupo controle: 0.03 ± 0.21	Ensaio bioquímico: A estimativa de cálcio salivar inorgânico (Accucare Calcio Arsenazo III Lab Care Diagnostics), Estimativa de fósforo (Molibdato U.V. método Crest biosistema) e Estimativa de fosfato alcalino (Auto enzima cinética Accurex Biomedical Pvt. Ltd.)	Cálcio Salivar: Grupo de casos A: 8.40 ± 1.13 Grupo de casos B: 5.47 ± 1.39 Caso controle: 12.55 ± 2.73 Fósforo Salivar: Grupo de casos A: 7.68 ± 1.40 Grupo de casos B: 3.93 ± 1.89 Grupo controle: 14.50 ± 3.82 Fosfatase alcalina: Grupo de casos A: 33.06 ± 5.49 Grupo de casos B: 20.70 ± 7.18 Grupo controle: 49.62 ± 16.4
Gupta <i>et al.</i> , ¹³ 2015	Índia	Grupo de casos (20): — Grupo controle (20): —	*	Department of Dr. Ziauddin Ahmad Dental College and Hospital, Aligarh, India	Plaque Index (Silness & Loe 1964), Gingival Index (Löe & Silness, 1963)	Índice de placa (média ± DP): Grupo de casos: 2.48 ± 0.27 Grupo controle: 0.57 ± 0.10 Índice gengival (média ± DP): Grupo de casos: 2.38 ± 0.39 Grupo controle: 0.54 ± 0.11	Imunoensaio: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay -ELISA	MMP-8 Grupo de casos: 348.76 ± 202.1 Grupo controle: 190.91 ± 143.89
Wu <i>et al.</i> , ¹⁴ 2017	Taiwan	Grupo de casos (30): 13 ♂ 17 ♀ Grupo controle (27): 13 ♂ 14 ♀	Grupo de casos: 44.12 ± 12.00 ano Grupo controle: 40.63 ± 16.50 anos	Institutional Review Board Of National Taiwan University Hospital	Clinical Attachment Loss (mm) e Pocket Depth (mm)	Clinical Attachment Loss (média ± DP): Grupo de casos: 4.34 ± 0.88 Grupo controle: 2.02 ± 0.20 Pocket Depth Grupo de casos: 3.84 ± 0.63 Grupo controle: 1.98 ± 0.29	Imunoensaio: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay -ELISA	MMP-8 Sensibilidade: 86,7% Especificidade: 48,2% MMP-9 Sensibilidade: 86,7% Especificidade: 48,2% IL-1b Sensibilidade 83.3% Especificidade: 51,9%

Nota. – Não houve divisão de acordo com o sexo; * Não informado pelos autores; DP = desvio-padrão; ♀ = sexo feminino; ♂ = sexo masculino.

Os resultados encontrados no estudo de Patel *et al.* (2016) evidenciam níveis aumentados de cálcio e fosfato salivar nos pacientes com gengivites quando comparados aos do grupo controle. Estes resultados são consistentes com outros estudos presentes na literatura, os quais concluíram uma correlação positiva entre o alto teor de cálcio salivar e a periodontite (SEWON, SODERLING, KARJALAINEN, 1990; FIYAZ *et al.*, 2013).

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

Uma atividade aumentada de fosfatase alcalina (FA) é sugestiva de uma consequência de processos destrutivos no osso alveolar, que pode ser compatível com a ruptura periodontal avançada. Ainda de acordo com Patel *et al.* (2016), os níveis salivares de FA foram significativamente aumentados em indivíduos com periodontite crônica em comparação com gengivite e indivíduos saudáveis.

O aumento considerável da MMP-8 em indivíduos com doença periodontal em comparação com os do grupo controle foi bastante expressivo no estudo de Gupta *et al.* (2015), o que corrobora outros achados na literatura (SORSA *et al.*, 2006; KRAFT-NEUMÄRKER *et al.*, 2012), que evidenciam uma associação estatisticamente significativa entre o aumento da profundidade média da bolsa e a concentração de MMP-8.

O mesmo se repete em relação à MMP-8 no estudo de Wu *et al.* (2018) em associação, também, com o aumento da MMP-9 e da interleucina-1 beta (IL-1 β), sugerindo um maior potencial e confiabilidade desses três biomarcadores para o diagnóstico da doença periodontal.

A IL-1b é um estimulador inflamatório potente bem conhecido que é capaz de discriminar entre lesões periodontais ativas e inativas, a qual demonstrou sensibilidade confiável (83,3%) para o diagnóstico da DP. Já a MMP-8 é uma das proteinases mais prevalentes no indivíduo com DP, estando diretamente relacionada com a destruição inflamatória do periodonto. Este biomarcador foi bastante expressivo para o diagnóstico da DP nos pacientes deste estudo, demonstrando alta sensibilidade (86,7%) e especificidade (48,2%). Já MMP-9 é capaz de degradar proteínas da matriz extracelular e é um mediador da degradação tecidual e respostas imunes na periodontite, a qual expressou os mesmos resultados em relação à MMP-8, como observado por Wu *et al.* (2018).

Diante disso, fica evidente que os níveis salivares de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, IL1-b, MMP-8 e MMP-9 aumentam significativamente à medida que a doença progride, o que faz desses biomarcadores um grande potencial para a detecção e progressão da DP.

CONCLUSÃO

O diagnóstico molecular na cavidade oral aparenta ser um método simples, não invasivo e muito promissor para o diagnóstico e monitoramento de patologias, como as doenças periodontais. Para isso, se faz necessária a descoberta de biomarcadores específicos para essas enfermidades, sua validação e avaliação de sua sensibilidade.

de e especificidade, além da determinação de um padrão referencial para os constituintes salivares. No entanto, pesquisas sobre a saliva e suas aplicações para o diagnóstico da doença ainda estão em seus estágios iniciais e o progresso desses estudos é limitado pela falta de métodos e técnicas eficientes e úteis.

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

REFERÊNCIAS

FIYAZ, M.; RAMESH, A.; RAMALINGAM, K.; THOMAS, B.; SHETTY, S.; PRAKASH, P. Association of salivary calcium, phosphate, pH and flow rate on oral health: A study on 90 subjects. **Journal of Indian Society of Periodontology**, Sri Ganganagar, v. 17, n. 1, p. 454-60, 2013.

FUENTES, L.; YAKOB, M.; WONG, D. T. W. Emerging horizons of salivary diagnostics for periodontal disease. **British Dental Journal**, Los Angeles, v. 217, n. 10, p. 567-73, 2014.

GÜNCÜ, G. N.; YILMAZ, D.; KONONEMN, E.; GURSOY, U. K. Salivary Antimicrobial Peptides in Early Detection of Periodontitis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Ankara, v. 24, n. 1, p. 1-99, 2015.

GUPTA, N.; GUPTA, N. D.; GUPTA, A.; KHAN, S.; BANSAL, N. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis. **Frontiers in Medicine**, Beijing, v. 9, n. 1, p. 72-6, 2015.

HENDEK, M. K.; ERDEMIR, E. O.; KISA, U. Evaluation of salivary procalcitonin levels in different periodontal diseases. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 86, n. 6, p. 820-6, 2015.

JI, S.; CHOI, Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Seoul, v 3, n. 1, p. 5-65, 2015.

KRAFT-NEUMÄRKER, M.; LORENZ, K.; KOCH, R.; HOFFMANN, T.; MÄNTYLÄ, P.; SORSA, T.; NETUSCHIL, L. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. **Journal of Periodontal Research**, Dresden, v. 47, n. 1, p. 121-28, 2012.

LIMA, D. P.; CORREIA, A. S. C.; ANJOS, A. L.; BOER, N. P. O uso de saliva para diagnóstico de doenças orais e sistêmicas. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 35, n. 1, p. 55-9, 2014.

LIU, J.; DUA, Y. Saliva: a potential media for disease diagnostics and monitoring. **Oral Oncology**, Oxford, v. 48, n. 7, p. 569-77, 2012.

LUKE, R.; KHAN, S. N.; IQBAL, O. S.; SOMAN, R. R.; CHAKKARAYAN, J.; KRISHNAN, V. Estimation of specific salivary enzymatic biomarkers in individuals with gingivitis and chronic periodontitis: a clinical and biochemical study. **Journal of International Oral Health**, Amehabad, v. 7, n. 9, p. 54-7, 2015.

NUNES, L. A. S.; MUSSAVIRA, S.; BINDHU, O. S. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. **Biochemical Medicine**, Campinas, v. 25, n. 2, p. 177-92, 2015.

PATEL, R. M.; VARNA, S.; SURAGIMATH, G.; ZOPE, S. Estimation and comparison of salivary calcium, phosphorous, alkaline phosphatase and pH levels in periodontal health and disease: a cross-sectional biochemical stud. **Journal of Clinical and Diagnostic Research for doctors**, Maharashtra, v. 10, n. 7, p. 58-6, 2016.

PODZIMEK, S.; VONDRACKOVA, L.; DUSKOVA, J.; JANATOVA, T.; BROUKA, Z. Salivary Markers for Periodontal and General Diseases. **Disease Markers**, Praga, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2015.

SEWON, L.; SODERLING, E.; KARJALAINEN, S. Comparative study on mineralization related intra oral parameters in periodontitis affected and periodontitis free adults. **Scandinavian journal of dental research**, Copenhagen, v. 98, n. 4, p. 305-12, 1990.

SORSA, T.; TJÄDERHANE, L.; KONTTINEN, Y. T.; LAUHIO, A.; SALO, T.; LEE, H. M.; GOLUB, L. M.; BROWN, D. L.; MÄNTYLÄ, P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. **Annals of medicine**, Helsinki, v. 38, n. 5, p. 306-32, 2006.

TASOULAS, J.; PATSOURIS, E.; GIAGINIS, C.; THEOCHARIS, S. Salivaomics for oral diseases biomarkers detection. **Expert review of molecular diagnostics**, Abingdon, v. 16, n. 3, p. 285-95, 2015.

WU, Y. C.; NING, L.; TU, Y. K.; HUANG, C. P.; HUANG, N. T.; CHEN, Y. F.; CHANG, P. C. Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. **Journal of the Formosan Medical Association**, Taipé, v. 117, n. 9, p. 841-8, 2018.

YOSHIZAWA, J. M.; SCHAFER, C. A.; SCHAFER, J. J.; FARRELL, J. J.; PASTER, B. J.; WONG, D. T. W. Salivary Biomarkers: Toward Future Clinical and Diagnostic Utilities. **Clinical microbiology reviews**, Washington, v. 26, n. 4, p. 781-91, 2013.

LIMA, Manoel Pereira de *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.