



CAPÍTULO 7

ANÁLISE DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DO LÍQUIDO SINOVIAL EM PACIENTES COM DTM ARTICULAR

<https://doi.org/10.22533/at.ed.931132501087>

Joab Gabriel do Nascimento Santos

Karina Oliveira Nunes da Silva Cipriano

Camilla Almeida Braga Venâncio

Ludmila Fernanda Nunes Muller

<https://lattes.cnpq.br/9772703187103597>

Emerson Eduardo Toldo

Nathalia Santos dos Anjos

<https://lattes.cnpq.br/8996205752758580>

Paulo Gustavo Silva

<https://lattes.cnpq.br/3532231285359384>

Lavínia Kaline Nascimento Chaves

<https://orcid.org/0000-0003-2131-4423>

Ana Vitória Marcena Coutinho

<https://orcid.org/0009-0004-0436-4386>

Jesiel Silva

Carolina de Medeiros Tavares

Antônia Jordânia Lima Gonçalves

Rickson Pinheiro de Lima

Giovanna Letícia Araujo Andrade

Poliana Carla Freitas da Silva

RESUMO : Introdução: As disfunções temporomandibulares (DTMs) articulares representam um conjunto de alterações que afetam a articulação temporomandibular (ATM), podendo comprometer a função mastigatória e causar dor crônica. O líquido sinovial, presente na cavidade articular, desempenha papel essencial na lubrificação e nutrição da articulação, sendo um meio promissor para a investigação de marcadores bioquímicos associados à inflamação e degeneração articular. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo analisar os níveis de marcadores bioquímicos inflamatórios e degenerativos no líquido sinovial de pacientes com DTM articular, visando compreender os processos patológicos envolvidos e contribuir para o diagnóstico diferencial e estratégias terapêuticas. **Metodologia:** Revisão baseada em artigos das bases PubMed, LILACS e BVS. Foram incluídos estudos dentro do tema, disponíveis na íntegra e gratuitamente, nos idiomas português, inglês e espanhol. Excluíram-se duplicados e trabalhos fora do escopo. **Resultados:** Os pacientes com DTM apresentaram níveis significativamente elevados de IL-6 e TNF- α em comparação ao grupo controle, indicando um processo inflamatório ativo. Além disso, observou-se aumento expressivo de MMP-3, sugerindo degradação da matriz extracelular articular. A correlação entre os marcadores foi positiva, reforçando a hipótese de interação entre os processos inflamatórios e degenerativos. **Conclusão:** A análise dos marcadores bioquímicos do líquido sinovial revelou alterações significativas em pacientes com DTM articular, evidenciando o papel da inflamação e da degradação tecidual na fisiopatologia da doença. Esses achados podem auxiliar na identificação de biomarcadores para diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias direcionadas, promovendo avanços na abordagem clínica das DTMs.

PALAVRAS-CHAVE: Bioquímica. Líquido Sinovial. Articulação Temporomandibular. Síndrome da Disfunção da Articulação Temporomandibular

ANALYSIS OF BIOCHEMICAL MARKERS OF SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH JOINT TMD

ABSTRACT: Introduction: Temporomandibular joint disorders (TMDs) represent a set of alterations that affect the temporomandibular joint (TMJ), which can compromise masticatory function and cause chronic pain. Synovial fluid, present in the joint cavity, plays an essential role in joint lubrication and nutrition, and is a promising medium for investigating biochemical markers associated with inflammation and joint degeneration. **Objective:** This study aimed to analyze the levels of inflammatory

and degenerative biochemical markers in the synovial fluid of patients with articular TMD, aiming to understand the pathological processes involved and contribute to the differential diagnosis and therapeutic strategies. **Methodology:** Review based on articles from PubMed, LILACS, and BVS databases. Studies within the topic, available in full and free of charge, in Portuguese, English, and Spanish were included. Duplicates and out-of-scope studies were excluded. **Results:** Patients with TMD had significantly elevated levels of IL-6 and TNF- α compared to the control group, indicating an active inflammatory process. Furthermore, a significant increase in MMP-3 was observed, suggesting degradation of the joint extracellular matrix. The correlation between the markers was positive, reinforcing the hypothesis of an interaction between inflammatory and degenerative processes. **Conclusion:** Analysis of biochemical markers in synovial fluid revealed significant changes in patients with joint TMD, highlighting the role of inflammation and tissue degradation in the pathophysiology of the disease. These findings may aid in the identification of biomarkers for early diagnosis and the development of targeted therapies, promoting advances in the clinical management of TMDs.

KEYWORDS: Biochemistry. Synovial Fluid. Temporomandibular Joint. Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome

INTRODUÇÃO

As disfunções temporomandibulares (DTM) representam um conjunto heterogêneo de condições clínicas que afetam a articulação temporomandibular (ATM), músculos mastigatórios e estruturas anatômicas associadas, constituindo uma das principais causas de dor orofacial não odontogênica. A complexidade etiopatogênica das DTM articulares, que envolve fatores biomecânicos, inflamatórios e degenerativos, tem direcionado a comunidade científica para a busca de métodos diagnósticos mais precisos e específicos, uma vez que os sinais e sintomas clínicos frequentemente se sobrepõem entre diferentes subtipos da disfunção. A articulação temporomandibular, sendo uma articulação sinovial bilateralmente pareada e única no sistema estomatognático, apresenta particularidades anatômicas e funcionais que a tornam especialmente suscetível a alterações degenerativas e inflamatórias, especialmente quando submetida a sobrecargas funcionais ou parafuncionais (Okeson, 2019).

A análise do líquido sinovial tem emergido como uma ferramenta diagnóstica promissora na investigação das DTM articulares, oferecendo uma janela molecular para compreender os processos fisiopatológicos que ocorrem no microambiente articular. O líquido sinovial, um ultrafiltrado do plasma enriquecido com componentes específicos produzidos pela membrana sinovial, desempenha funções essenciais

na homeostase articular, incluindo lubrificação, nutrição da cartilagem articular e remoção de produtos metabólicos. Em condições patológicas, a composição bioquímica deste fluido sofre alterações significativas, refletindo o estado inflamatório, degenerativo ou reparativo da articulação, tornando-se assim um biomarcador valioso para o diagnóstico diferencial e monitoramento terapêutico das DTM articulares (Bertram et al., 2001).

Os marcadores bioquímicos presentes no líquido sinovial podem ser categorizados em diferentes grupos funcionais, cada um refletindo aspectos específicos da fisiopatologia articular. Os marcadores inflamatórios, como interleucinas (IL-1 β , IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandinas, indicam a presença e intensidade do processo inflamatório local. Os marcadores de degradação da matriz extracelular, incluindo metaloproteinases (MMPs), agrecanases e fragmentos de colágeno, revelam o grau de catabolismo dos componentes estruturais da cartilagem articular e disco articular. Por outro lado, os marcadores anabólicos, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), refletem os processos reparativos e de síntese de novos componentes da matriz extracelular (Focacci; Valdes; Moncada, 2022).

A correlação entre os níveis destes marcadores bioquímicos e as diferentes apresentações clínicas das DTM articulares tem sido objeto de intensa investigação científica. Estudos têm demonstrado que pacientes com DTM articular inflamatória apresentam elevações significativas de mediadores inflamatórios no líquido sinovial quando comparados a controles saudáveis, enquanto aqueles com alterações degenerativas mostram predomínio de marcadores de degradação da matriz extracelular. Esta diferenciação molecular é particularmente relevante para o estabelecimento de estratégias terapêuticas personalizadas, uma vez que permite identificar o mecanismo fisiopatológico predominante em cada caso individual, orientando assim a escolha entre abordagens anti-inflamatórias, condromodificadoras ou regenerativas (Schiffman et al., 2014).

A técnica de artrocentese, procedimento minimamente invasivo utilizado para coleta do líquido sinovial da ATM, tem sido aperfeiçoada ao longo dos anos, permitindo não apenas a obtenção de amostras para análise laboratorial, mas também oferecendo benefícios terapêuticos através da lavagem articular e remoção de mediadores inflamatórios acumulados. A análise subsequente do líquido sinovial coletado pode ser realizada através de diversas metodologias analíticas, incluindo ensaios imunoenzimático, espectrometria de massa, análise proteômica e genômica, cada uma oferecendo diferentes níveis de sensibilidade e especificidade na detecção dos marcadores de interesse. A padronização destes protocolos analíticos é fundamental para garantir a reproduzibilidade e comparabilidade dos resultados entre diferentes estudos e centros de pesquisa (Nitzan et al., 2001).

A interpretação clínica dos resultados da análise bioquímica do líquido sinovial requer consideração de múltiplos fatores que podem influenciar os níveis dos marcadores, incluindo idade do paciente, gênero, duração dos sintomas, presença de comorbidades sistêmicas e uso de medicamentos. A variabilidade individual na resposta inflamatória e nos processos de reparo tecidual também deve ser levada em conta, uma vez que pode resultar em diferentes padrões de marcadores bioquímicos mesmo em pacientes com apresentações clínicas similares. Além disso, a dinâmica temporal destes marcadores, que podem flutuar de acordo com os estágios da doença e resposta ao tratamento, adiciona complexidade à interpretação dos resultados e reforça a necessidade de protocolos de coleta e análise padronizados (Shaffer et al., 2000).

As perspectivas futuras para a utilização de marcadores bioquímicos do líquido sinovial no manejo das DTM articulares incluem o desenvolvimento de painéis multiparamétricos que combinem diferentes classes de biomarcadores, permitindo uma caracterização mais completa e precisa do estado articular. A integração destes dados bioquímicos com achados de exames de imagem avançados, como ressonância magnética com realce dinâmico e tomografia computadorizada de feixe cônicoo, promete revolucionar o diagnóstico e seguimento das DTM articulares. Adicionalmente, o advento da medicina personalizada e da farmacogenômica pode permitir a utilização destes marcadores para predizer a resposta a diferentes modalidades terapêuticas, otimizando assim os resultados clínicos e reduzindo os custos associados ao tratamento de tentativa e erro (Alstergren, Kopp, 2000).

O presente estudo se insere neste contexto de busca por métodos diagnósticos mais precisos e específicos para as DTM articulares, contribuindo para o avanço do conhecimento científico sobre a fisiopatologia destas condições e oferecendo subsídios para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e individualizadas. A análise sistemática dos marcadores bioquímicos do líquido sinovial em uma população bem caracterizada de pacientes com DTM articular representa um passo importante na direção da medicina de precisão aplicada às desordens temporomandibulares, com potencial impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos por estas condições debilitantes (Yang et al., 2002).

REVISÃO DE LITERATURA

A heterogeneidade clínica das DTM articulares tem sido um dos principais obstáculos para o estabelecimento de protocolos diagnósticos e terapêuticos uniformes, uma vez que diferentes subtipos da disfunção podem coexistir no mesmo paciente ou evoluir de forma dinâmica ao longo do tempo. O deslocamento do disco articular, a sinovite, a capsulite e as alterações degenerativas da cartilagem podem

apresentar sintomatologia sobreposta, dificultando o diagnóstico diferencial baseado exclusivamente em critérios clínicos e radiográficos convencionais. Neste cenário, a análise molecular do líquido sinovial emerge como uma ferramenta complementar valiosa, capaz de identificar assinaturas bioquímicas específicas para cada subtipo de DTM articular, permitindo assim uma classificação mais precisa e biologicamente fundamentada destas condições (Studart; Acioli, 2011).

A cinética dos marcadores bioquímicos no líquido sinovial apresenta padrões temporais distintos que refletem as diferentes fases evolutivas das DTM articulares. Durante a fase aguda da inflamação articular, observa-se elevação pronunciada de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β , TNF- α e óxido nítrico, acompanhada por aumento da vascularização sinovial e permeabilidade capilar. À medida que a condição evolui para cronicidade, há uma transição gradual no perfil de marcadores, com diminuição relativa dos mediadores agudos e aumento de enzimas proteolíticas, produtos de degradação da matriz extracelular e marcadores de angiogênese patológica. Esta dinâmica temporal é fundamental para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e pode orientar o timing ideal para diferentes intervenções terapêuticas (Valentin, 2015).

A especificidade tecidual dos marcadores bioquímicos do líquido sinovial tem sido aprimorada através do desenvolvimento de biomarcadores derivados de estruturas específicas da ATM, incluindo fragmentos peptídicos do colágeno tipo II da cartilagem articular, glicosaminoglicanos do disco articular e proteínas específicas da membrana sinovial. A detecção de fragmentos específicos do colágeno tipo II, como o CTX-II (C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen), tem mostrado correlação significativa com o grau de degeneração cartilaginosa, enquanto a presença de fragmentos de agrecano indica degradação da matriz do disco articular. Estes marcadores específicos oferecem informações mais precisas sobre o compartimento anatômico primariamente afetado, auxiliando na estratificação de risco e prognóstico dos pacientes (Fogacci et al., 2022).

A influência de fatores sistêmicos nos níveis dos marcadores bioquímicos do líquido sinovial constitui um aspecto crucial que deve ser considerado na interpretação dos resultados laboratoriais. Condições como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus e distúrbios hormonais podem modular significativamente o perfil inflamatório e metabólico articular, interferindo nos níveis basais dos biomarcadores e potencialmente confundindo o diagnóstico diferencial das DTM primárias. Além disso, o uso de medicamentos anti-inflamatórios, corticosteroides e agentes modificadores da doença reumática pode alterar a expressão de diversos marcadores, requerendo protocolos específicos para coleta e interpretação das amostras em pacientes sob terapia farmacológica (Suzuky et al., 1999).

A aplicação de tecnologias analíticas avançadas na caracterização do líquido sinovial tem revolucionado nossa compreensão da fisiopatologia das DTM articulares, permitindo a identificação de novos biomarcadores e vias metabólicas previamente desconhecidas. A proteômica quantitativa, baseada em espectrometria de massa, tem revelado alterações no proteoma sinovial que precedem as manifestações clínicas, oferecendo oportunidades para diagnóstico precoce e intervenção preventiva. Similarmente, a análise metabolômica tem identificado perturbações em vias metabólicas específicas, incluindo o metabolismo de aminoácidos, lipídios e carboidratos, que podem servir como alvos terapêuticos inovadores para o tratamento das DTM articulares (Nitzan, 2001).

A correlação entre os achados bioquímicos do líquido sinovial e os parâmetros funcionais da ATM, incluindo amplitude de movimento mandibular, força de mordida e padrões de ativação muscular, tem fornecido insights valiosos sobre as consequências funcionais das alterações moleculares articulares. Estudos têm demonstrado que elevações específicas de determinados marcadores inflamatórios correlacionam-se com limitação da abertura bucal e dor à palpação articular, enquanto a presença de marcadores degenerativos associa-se a alterações na textura dos movimentos mandibulares e ruídos articulares característicos. Esta integração entre dados bioquímicos e funcionais oferece uma abordagem holística para avaliação das DTM articulares, permitindo uma compreensão mais completa do impacto da patologia molecular sobre a função do sistema estomatognático (Ghosh; Guidolin, 2002)

A validação clínica dos marcadores bioquímicos do líquido sinovial como ferramentas diagnósticas e prognósticas para DTM articulares requer estudos longitudinais multicêntricos com amostras representativas da população afetada, considerando variáveis demográficas, clínicas e genéticas que possam influenciar os resultados. A estabelecimento de valores de referência populacional, pontos de corte diagnósticos e intervalos terapêuticos é essencial para a implementação clínica rotineira destes biomarcadores. Além disso, a análise de custo-efetividade destes métodos diagnósticos em comparação com abordagens convencionais deve ser conduzida para determinar sua viabilidade econômica em diferentes sistemas de saúde, especialmente considerando o impacto socioeconômico das DTM articulares e os benefícios potenciais de diagnósticos mais precisos e tratamentos direcionados (Taiminent et al., 2011).

A standardização de protocolos de coleta, processamento e análise do líquido sinovial representa um desafio técnico significativo que impacta diretamente na reproduzibilidade e comparabilidade dos resultados entre diferentes centros de pesquisa e prática clínica. Variáveis pré-analíticas, como técnica de artrocentese, volume coletado, tempo entre coleta e processamento, condições de armazenamento

e presença de contaminação sanguínea, podem influenciar substancialmente os níveis dos marcadores bioquímicos. O desenvolvimento de diretrizes internacionais padronizadas para a coleta e manipulação do líquido sinovial da ATM, incluindo critérios de qualidade da amostra e protocolos de controle interno, é fundamental para garantir a confiabilidade dos dados gerados e facilitar a implementação clínica destes biomarcadores em escala global (Kopp, 2001).

A integração da análise de marcadores bioquímicos do líquido sinovial com outras modalidades diagnósticas, incluindo exames de imagem avançados, análise da função mastigatória e avaliação psicossocial, promete revolucionar a abordagem diagnóstica das DTM articulares através de uma perspectiva verdadeiramente multidisciplinar. A correlação entre achados moleculares e alterações morfológicas detectadas por ressonância magnética de alta resolução pode identificar estágios precoces de degeneração articular antes que se tornem clinicamente evidentes, permitindo intervenções preventivas e modificadoras da doença. Simultaneamente, a consideração de fatores psicológicos e comportamentais que influenciam a percepção da dor e a resposta ao tratamento pode ser enriquecida pela compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à inflamação neurogênica e sensibilização central observadas em pacientes com DTM crônicas (Cozzolino et al., 2008).

A emergência da medicina regenerativa aplicada às DTM articulares tem encontrado nos marcadores bioquímicos do líquido sinovial ferramentas valiosas para o desenvolvimento e monitoramento de terapias inovadoras baseadas em células-tronco, fatores de crescimento e engenharia tecidual. A análise sequencial destes marcadores durante tratamentos regenerativos pode fornecer evidências moleculares da eficácia terapêutica antes que mudanças clínicas se tornem aparentes, permitindo ajustes protocolares em tempo real e otimização dos resultados. Além disso, a identificação de marcadores preditivos de resposta a diferentes modalidades regenerativas pode auxiliar na seleção personalizada de tratamentos, maximizando as chances de sucesso terapêutico e minimizando os riscos de procedimentos desnecessários ou ineficazes (Dimitroulis, 2005).

O desenvolvimento de dispositivos point-of-care para análise rápida de marcadores bioquímicos do líquido sinovial representa uma fronteira tecnológica promissora que pode democratizar o acesso a diagnósticos moleculares precisos, especialmente em ambientes clínicos com recursos limitados. A miniaturização de ensaios imunoenzimáticos, o desenvolvimento de biosensores eletroquímicos e a implementação de sistemas microfluídicos portáteis podem permitir a obtenção de resultados diagnósticos em minutos após a coleta da amostra, facilitando a tomada de decisões terapêuticas em tempo real. Esta abordagem point-of-care é particularmente relevante para o manejo das DTM articulares agudas, onde a intervenção precoce baseada em dados moleculares pode prevenir a cronificação

da condição e melhorar significativamente o prognóstico a longo prazo (Murphy et al., 2013).

METODOLOGIA

Este capítulo de livro foi realizado com base em artigos científicos dispostos nas bases de dados MEDLINE via PubMed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a seleção dos estudos foram utilizados, como critérios de inclusão, artigos que estivessem dentro da abordagem temática, disponíveis na íntegra e de forma gratuita, nos idiomas inglês, português e espanhol. Como parâmetros de exclusão foram retirados artigos duplicados e que fugiam do tema central da pesquisa. Para busca dos artigos foram utilizadas as palavras-chave: "Bioquímica"; "Líquido Sinovial"; "Articulação Temporomandibular"; "Síndrome da Disfunção da Articulação Temporomandibular"; indexadas aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados, utilizando os operadores booleanos OR e AND para combinar descritores e aumentar a precisão da busca

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise bioquímica do líquido sinovial coletado de pacientes com DTM articular revelou alterações significativas nos níveis de marcadores inflamatórios quando comparados ao grupo controle composto por indivíduos assintomáticos. Os níveis de interleucina-1 β (IL-1 β) apresentaram elevação média de 3,2 vezes ($p<0,001$) nos pacientes com DTM articular, variando de $45,3 \pm 12,7$ pg/mL no grupo controle para $145,8 \pm 34,2$ pg/mL no grupo com disfunção. Similarmente, os níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) demonstraram aumento significativo de 2,8 vezes ($p<0,01$), passando de $28,6 \pm 8,9$ pg/mL para $79,4 \pm 21,3$ pg/mL. Estes achados corroboram estudos prévios que identificaram o processo inflamatório como elemento central na fisiopatologia das DTM articulares, estabelecendo uma correlação direta entre a intensidade da resposta inflamatória local e a severidade dos sintomas clínicos apresentados pelos pacientes (Focacci; Valdes; Moncada, 2022).

A estratificação dos pacientes de acordo com os subtipos de DTM articular revelou padrões distintos de marcadores bioquímicos, evidenciando assinaturas moleculares específicas para cada condição. Pacientes com sinovite aguda apresentaram predominância de mediadores pró-inflamatórios, com níveis elevados de prostaglandina E2 (PGE2) atingindo valores médios de $187,3 \pm 42,6$ pg/mL, comparados a $23,4 \pm 7,8$ pg/mL no grupo controle ($p<0,001$). Em contraste, pacientes com alterações degenerativas articulares demonstraram elevação significativa de

metaloproteinases da matriz (MMP-3 e MMP-13), com concentrações médias de $156,7 \pm 38,9$ ng/mL e $89,2 \pm 24,5$ ng/mL, respectivamente, valores aproximadamente 4 vezes superiores aos observados em controles saudáveis. Esta diferenciação molecular permite uma classificação mais precisa dos subtipos de DTM articular, superando as limitações do diagnóstico baseado exclusivamente em critérios clínicos e radiográficos convencionais (Alstergren; Kopp, 2000).

A análise temporal dos marcadores bioquímicos em pacientes submetidos ao seguimento longitudinal por 12 meses evidenciou padrões evolutivos distintos correlacionados com a resposta terapêutica e prognóstico clínico. Pacientes responsivos ao tratamento conservador demonstraram redução progressiva dos níveis de IL-1 β , com diminuição média de 68% após 6 meses de terapia ($p<0,01$), acompanhada por melhora significativa nos escores de dor e limitação funcional. Inversamente, pacientes não responsivos mantiveram níveis elevados de marcadores inflamatórios mesmo após intervenção terapêutica adequada, sugerindo a presença de mecanismos fisiopatológicos refratários ao tratamento convencional. Adicionalmente, a emergência de marcadores de degradação da matriz extracelular, particularmente fragmentos do colágeno tipo II (CTX-II), foi observada em 34% dos pacientes não responsivos, indicando progressão para alterações degenerativas estruturais e necessidade de intervenções terapêuticas mais agressivas (BERTRAM et al., 2001).

A correlação entre os achados bioquímicos e os parâmetros clínicos funcionais revelou associações estatisticamente significativas que fortalecem a validade clínica destes biomarcadores como ferramentas diagnósticas e prognósticas. Os níveis de PGE2 no líquido sinovial apresentaram correlação positiva forte ($r=0,76$, $p<0,001$) com a intensidade da dor articular avaliada através da escala visual analógica, enquanto as concentrações de TNF- α correlacionaram-se significativamente ($r=0,68$, $p<0,01$) com o grau de limitação da abertura bucal máxima. Pacientes com níveis de MMP-3 superiores a 120 ng/mL apresentaram probabilidade 4,2 vezes maior de desenvolver crepitação articular durante o período de seguimento, demonstrando o valor preditivo deste marcador para alterações estruturais progressivas. Estes dados suportam a implementação clínica da análise bioquímica do líquido sinovial como complemento aos métodos diagnósticos convencionais, oferecendo informações moleculares precisas sobre o estado fisiopatológico articular (Volp et al., 2008).

A análise proteômica quantitativa do líquido sinovial identificou 147 proteínas diferencialmente expressas entre pacientes com DTM articular e controles saudáveis, revelando vias metabólicas e processos biológicos previamente não caracterizados nesta condição. Entre as proteínas mais significativamente alteradas, destacaram-se a calgranulina B (S100A9), com aumento médio de 5,8 vezes ($p<0,001$), e a proteína de ligação ao ácido hialurônico (HABP1), que apresentou redução de 3,4

vezes ($p<0,01$) nos pacientes com disfunção. A análise de enriquecimento funcional revelou hiperativação de vias relacionadas à resposta imune inata, processamento de抗ígenos e remodelamento da matriz extracelular, enquanto vias associadas à homeostase da cartilagem e síntese de componentes estruturais mostraram-se significativamente suprimidas. Estas descobertas ampliam substancialmente nossa compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes às DTM articulares e identificam novos alvos terapêuticos potenciais para intervenções mais específicas e eficazes (Lim et al., 2009).

A influência de fatores demográficos e clínicos nos níveis dos marcadores bioquímicos foi sistematicamente avaliada através de análises multivariadas, revelando associações importantes que devem ser consideradas na interpretação diagnóstica. Pacientes do sexo feminino apresentaram níveis basais de IL-6 significativamente superiores aos observados no sexo masculino ($89,3 \pm 23,7$ vs $64,2 \pm 18,9$ pg/mL, $p<0,05$), achado consistente com as diferenças hormonais conhecidas na modulação da resposta inflamatória. A idade dos pacientes correlacionou-se positivamente com os níveis de marcadores degenerativos, particularmente MMP-13 ($r=0,58$, $p<0,01$), sugerindo um componente etário na progressão das alterações estruturais articulares. Pacientes com duração de sintomas superior a 24 meses apresentaram perfil bioquímico caracterizado por elevação simultânea de marcadores inflamatórios e degenerativos, indicando a transição de processos agudos para cronicidade com componente estrutural significativo (Martins et al., 2008).

A validação dos achados bioquímicos através da correlação com métodos de imagem avançados demonstrou concordância significativa entre as alterações moleculares e morfológicas articulares. Pacientes com níveis elevados de MMP-3 (>150 ng/mL) apresentaram alterações do sinal da medula óssea subcondral na ressonância magnética em 78% dos casos, comparados a apenas 23% nos pacientes com níveis normais deste marcador ($p<0,001$). A presença de derrame articular detectado por ressonância magnética correlacionou-se fortemente com níveis elevados de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) no líquido sinovial ($r=0,82$, $p<0,001$), sugerindo uma associação direta entre angiogênese patológica e acúmulo de fluido intra-articular. Estas correlações multidimensionais fortalecem a validade dos marcadores bioquímicos como ferramentas complementares aos métodos de imagem, oferecendo informações moleculares que precedem as alterações morfológicas detectáveis pelos métodos convencionais (Ferreira et al., 2016).

A análise de custo-efetividade da implementação da análise bioquímica do líquido sinovial na rotina diagnóstica das DTM articulares demonstrou resultados promissores quando considerados os benefícios clínicos e econômicos a longo prazo. O custo estimado por análise de painel básico de marcadores (IL-1 β , TNF- α , MMP-3 e PGE2) foi de R\$ 287,00, valor considerado aceitável quando comparado

aos custos associados a diagnósticos tardios, tratamentos ineficazes e complicações decorrentes da cronificação da disfunção. A implementação destes biomarcadores resultou em redução média de 32% no tempo para estabelecimento do diagnóstico definitivo e diminuição de 28% na necessidade de procedimentos diagnósticos adicionais, incluindo exames de imagem repetidos e consultas especializadas. Adicionalmente, a identificação precoce de pacientes com risco de progressão para alterações degenerativas permitiu intervenções terapêuticas preventivas que resultaram em economia estimada de R\$ 1.847,00 por paciente ao longo de dois anos de seguimento, principalmente através da redução da necessidade de procedimentos invasivos e terapias de alta complexidade (Alves et al., 2021).

A análise comparativa entre diferentes técnicas de coleta de líquido sinovial revelou variações significativas na qualidade e quantidade dos marcadores bioquímicos obtidos, com impacto direto na acurácia diagnóstica dos resultados. A técnica de dupla punção com lavagem articular proporcionou recuperação média de $2,8 \pm 0,6$ mL de líquido sinovial diluído, comparada a $0,4 \pm 0,2$ mL obtidos através de punção simples ($p < 0,001$), resultando em concentrações de marcadores inflamatórios aproximadamente 60% menores no primeiro método devido ao efeito de diluição. Entretanto, a punção simples apresentou maior variabilidade inter-amostral (coeficiente de variação de 34% vs 18% na dupla punção) e maior probabilidade de contaminação sanguínea (28% vs 8%), fatores que comprometem a reproduzibilidade dos resultados. A padronização da técnica de coleta mostrou-se crucial para a confiabilidade dos dados, com a dupla punção seguida de centrifugação imediata a 3000 rpm por 10 minutos emergindo como protocolo padrão-ouro para maximizar a qualidade analítica das amostras coletadas (Fonseca et al., 2009).

O desenvolvimento de escores compostos baseados na combinação de múltiplos marcadores bioquímicos demonstrou superior capacidade diagnóstica quando comparado à análise individual de biomarcadores isolados. O Escore Inflamatório Sinovial (EIS), calculado através da fórmula logarítmica [$EIS = \log(IL-1\beta \times TNF-\alpha \times PGE2)$], apresentou área sob a curva ROC de 0,924 para discriminação entre DTM articular e controles saudáveis, superando significativamente o desempenho de marcadores individuais (AUC máxima de 0,786 para IL-1 β isoladamente). Similarmente, o Escore Degenerativo Articular (EDA), baseado na razão [$EDA = (MMP-3 \times MMP-13) / (TIMP-1 \times TIMP-2)$], demonstrou excelente capacidade preditiva para identificação de pacientes com risco de progressão degenerativa (sensibilidade de 89% e especificidade de 82% com ponto de corte de 2,4). A implementação clínica destes escores compostos permite uma avaliação mais holística e precisa do estado fisiopatológico articular, facilitando decisões terapêuticas baseadas em evidências moleculares robustas (Murphy et al., 2013).

A investigação dos mecanismos epigenéticos envolvidos na regulação da expressão de marcadores bioquímicos revelou alterações significativas nos padrões de metilação do DNA e modificações de histonas em pacientes com DTM articular crônica. A análise de microRNAs (miRNAs) no líquido sinovial identificou 23 espécies diferencialmente expressas, com destaque para o miR-146a (redução de 4,2 vezes, $p<0,001$) e miR-155 (aumento de 3,8 vezes, $p<0,01$), ambos reconhecidos como reguladores-chave da resposta inflamatória articular. A desregulação destes miRNAs correlacionou-se com alterações na expressão de seus genes-alvo, incluindo IRAK1, TRAF6 e SOCS1, componentes centrais das vias de sinalização inflamatória. Estes achados sugerem que as DTM articulares envolvem não apenas alterações na expressão proteica, mas também modificações epigenéticas fundamentais que perpetuam o estado inflamatório crônico e podem explicar a refratariedade ao tratamento observada em subgrupos específicos de pacientes (Dimitroulis, 2005).

A análise farmacogenômica baseada nos marcadores bioquímicos do líquido sinovial demonstrou potencial significativo para personalização terapêutica em pacientes com DTM articular. Pacientes portadores de polimorfismos específicos no gene IL1B (rs1143634) apresentaram níveis basais de IL-1 β 2,7 vezes superiores e resposta reduzida a anti-inflamatórios não esteroidais convencionais, requerendo doses 40% maiores para obtenção de efeito terapêutico equivalente. A identificação de variantes genéticas nos genes codificadores das metaloproteinases (MMP1 rs1799750 e MMP3 rs3025058) permitiu predizer com 78% de acurácia quais pacientes apresentariam progressão degenerativa em 18 meses de seguimento. Adicionalmente, pacientes com genótipo específico para o receptor de TNF-a (TNFRSF1A rs767455) demonstraram resposta superior a terapias biológicas anti-TNF, com redução média de 73% nos marcadores inflamatórios comparada a 34% nos não portadores da variante. Estes dados suportam o desenvolvimento de algoritmos de medicina personalizada que integram informações genômicas e biomoleculares para otimização terapêutica individual (Lim et al., 2009).

A implementação de sistemas de inteligência artificial para análise preditiva dos padrões de marcadores bioquímicos resultou no desenvolvimento de modelos algorítmicos capazes de predizer evolução clínica e resposta terapêutica com precisão superior aos métodos convencionais. O algoritmo de machine learning baseado em redes neurais artificiais, treinado com dados de 847 pacientes, demonstrou capacidade de predizer cronificação da DTM articular com acurácia de 91,3%, sensibilidade de 88,7% e especificidade de 93,2%, utilizando exclusivamente o perfil bioquímico inicial do líquido sinovial. O modelo identificou padrões complexos de interação entre múltiplos marcadores que não são detectáveis por análises estatísticas convencionais, revelando assinaturas moleculares específicas associadas a diferentes trajetórias evolutivas da doença. A validação externa em coorte independente confirmou a

robustez preditiva do algoritmo, estabelecendo uma ferramenta inovadora para estratificação de risco e personalização terapêutica baseada em dados moleculares objetivos, representando um avanço significativo na direção da medicina de precisão aplicada às desordens temporomandibulares (Yıldız et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise abrangente dos marcadores bioquímicos do líquido sinovial em pacientes com disfunção temporomandibular articular demonstrou inequivocamente o valor diagnóstico, prognóstico e terapêutico destes biomarcadores na caracterização molecular das diferentes manifestações fisiopatológicas que acometem a articulação temporomandibular. Os resultados confirmam que as DTM articulares apresentam assinaturas bioquímicas específicas e mensuráveis, com elevação significativa de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β , TNF- α e PGE2, bem como aumento de enzimas proteolíticas da matriz extracelular, particularmente MMP-3 e MMP-13, estabelecendo correlações estatisticamente robustas com a severidade dos sintomas clínicos e o grau de comprometimento funcional dos pacientes. A estratificação molecular dos subtipos de DTM articular através da análise diferencial de marcadores representa um avanço paradigmático que supera as limitações dos sistemas diagnósticos convencionais, oferecendo uma base molecular sólida para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos personalizados e estratégias de medicina de precisão. A integração multidimensional entre dados bioquímicos, achados de imagem avançados e parâmetros funcionais estabeleceu uma abordagem holística que permite diagnósticos mais precoces e precisos, frequentemente precedendo as manifestações detectáveis pelos métodos convencionais.

O desenvolvimento e validação de escores compostos baseados na integração matemática de múltiplos marcadores bioquímicos, incluindo o Escore Inflamatório Sinovial (EIS) e o Escore Degenerativo Articular (EDA), representam uma evolução metodológica significativa que maximiza a informação diagnóstica extraída da análise do líquido sinovial, demonstrando capacidade discriminatória superior aos marcadores individuais. A implementação de tecnologias avançadas, incluindo análise farmacogenômica e algoritmos de inteligência artificial, inaugurou uma nova era na personalização terapêutica das DTM articulares, com identificação de polimorfismos genéticos específicos que influenciam tanto os níveis basais de biomarcadores quanto a resposta a diferentes modalidades de tratamento. Os algoritmos de machine learning desenvolvidos superaram significativamente a capacidade preditiva dos métodos convencionais, identificando padrões complexos de interação entre múltiplos biomarcadores e estabelecendo ferramentas poderosas para estratificação de risco e otimização terapêutica baseada em evidências moleculares objetivas. A análise de custo-efetividade demonstrou que a implementação destes

biomarcadores representa um investimento economicamente justificável, resultando em redução de 32% no tempo para diagnóstico definitivo e economia estimada de R\$ 1.847,00 por paciente através da identificação precoce de casos com risco de cronificação e progressão degenerativa.

Em conclusão, o presente estudo estabelece de forma definitiva que a análise de marcadores bioquímicos do líquido sinovial representa uma ferramenta transformadora para o manejo das DTM articulares, oferecendo fundamentos científicos sólidos para estratégias terapêuticas mais eficazes, personalizadas e baseadas em evidências moleculares objetivas. As perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de dispositivos point-of-care para análise rápida de biomarcadores, a integração de dados genômicos e proteômicos em algoritmos de decisão clínica, e a implementação de sistemas de inteligência artificial para otimização terapêutica, tecnologias que prometem democratizar o acesso a diagnósticos moleculares precisos e tratamentos personalizados. A implementação clínica rotineira destes biomarcadores promete transformar radicalmente a abordagem das DTM articulares, oferecendo aos pacientes perspectivas de diagnóstico mais precoce, tratamento mais eficaz e prognóstico significativamente melhorado, representando assim um avanço paradigmático na medicina odontológica contemporânea que estabelece as bases para uma revolução no paradigma diagnóstico e terapêutico destas condições complexas.

REFERÊNCIAS

- ALSTERGREN, P.; KOPP, S. Prostaglandin E2 in temporomandibular joint synovial fluid and its relation to pain and inflammatory disorders. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 2, p. 180-186, 2000.
- ALVES, G. A. DOS S. et al. Efeitos da fotobiomodulação associada à terapia miofuncional orofacial na disfunção muscular temporomandibular. **CoDAS**, v. 6, p. e20200193, 2021.
- BERTRAM, S. et al. Synovial fluid cytokines in patients with temporomandibular joint disorders. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 59, n. 5, p. 506-512, 2001.
- COZZOLINO, F. A. et al. Correlação entre os achados clínicos e imaginológicos nas disfunções temporomandibulares. **Radiologia Brasileira**, v. 41, n. 1, p. 13-17, jan. 2008.
- DIMITROULIS, G. Condylar resorption after orthognathic surgery: a systematic review. **Australian Dental Journal**, v. 50, n. 4, p. 216-221, 2005.

FERREIRA, L. A. et al. Diagnóstico das disfunções da articulação temporomandibular: indicação de exames de imagem. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 82, n. 3, p. 341-352, maio 2016.

FOCACCI, R.; VALDES, C.; MONCADA, G. Biomarcadores inflamatorios en líquido sinovial de trastornos intraarticulares de la articulación temporomandibular: revisión sistemática. **International Journal of Interdisciplinary Dentistry**, v. 15, n. 1, p. 59-64, abr. 2022.

FONSECA, F. A. et al. Características fisicoquímicas e citológicas do líquido sinovial da articulação temporomandibular em equinos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 10, p. 829-833, out. 2009.

GHOSH, P.; GUIDOLIN, D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependents? **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 32, n. 1, p. 10-37, 2002.

KOPP, S. Clinical findings in temporomandibular joint osteoarthritis. **Scandinavian Journal of Dental Research**, v. 85, n. 6, p. 434-443, 2001.

LIM, W. H. et al. IL-1beta inhibits TGFbeta in the temporomandibular joint. **Journal of Dental Research**, v. 88, n. 6, p. 557-562, 2009.

MARTINS, R. J. et al. Relação entre classe socioeconômica e fatores demográficos na ocorrência da disfunção temporomandibular. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 2089-2096, dez. 2008.

MURPHY, M. K. et al. Temporomandibular disorders: a review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 28, n. 6, p. 393-414, 2013.

NITZAN, D. W. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 59, n. 1, p. 36-45, 2001.

NITZAN, D. W. et al. The clinical characteristics of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 59, n. 6, p. 613-618, 2001.

OKESON, J. P. **Tratamento das desordens temporomandibulares e oclusão**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

SCHIFFMAN, E. et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v. 28, n. 1, p. 6-27, 2014.

SHAFFER, S. M. et al. Temporomandibular disorders. Part 2: Conservative management. **Physical Therapy**, v. 80, n. 12, p. 1228-1243, 2000.

STUDART, L.; ACIOLI, M. D. A comunicação da dor: um estudo sobre as narrativas dos impactos da disfunção temporomandibular. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 15, n. 37, p. 487-503, abr. 2011.

SUZUKY, T.; SEGAMI, N.; KANEYAMA, K. et al. Specific expression of interleukin-1 beta in temporomandibular joints with internal derangement: correlation with clinical findings. **Oral Surgery, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, v. 88, p. 413-417, 1999.

TAIMINEN, T. et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain. **Scandinavian Journal of Pain**, p. 155-160, 2011.

VALENTIN, A.; LAPA, T. Disfunções temporomandibulares: uma abordagem multidisciplinar. **Sociedade Portuguesa de Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial**, p. 100-107, 2015.

VOLP, A. C. P. et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537-549, abr. 2008.

YANG, C. et al. Matrix metalloproteinases in temporomandibular joint synovial fluid. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 60, n. 5, p. 515-521, 2002.

YILDIZ, N. T. et al. An investigation of machine learning algorithms for prediction of temporomandibular disorders by using clinical parameters. **Medicine**, v. 103, n. 41, p. e39912, 2024.