

IMPLANTES DENTÁRIOS EM CONDIÇÕES DIABÉTICAS: microRNAs COMO CANDIDATOS A BIOMARCADORES DE OSSEOINTEGRAÇÃO

DENTAL IMPLANTS UNDER DIABETIC CONDITIONS: microRNAs AS CANDIDATE BIOMARKERS OF OSSEOINTEGRATION

IMPLANTES DENTALES EN CONDICIONES DIABÉTICAS: microARN COMO CANDIDATOS A BIOMARCADORES DE LA OSEOINTEGRACIÓN

Ana Beatriz Nunes Santos e Silva Barroso¹

Maria Cristina de Lima²

Danielly Suzana Costa de Oliveira³

Letícia Hellen Freitas da Silva⁴

Ivan Silva Andrade⁵

Sabrina Cristina Silva dos Santos⁶

Taylane Lopes Lima⁷

Gabriell Mafuz Penteado⁸

Camila Grasielle de Sá Azevedo⁹

Cecilia de Oliveira Costa Amorim¹⁰

Matheus Jardelino Dias¹¹

Bernardo Nascimento Kerber¹²

Aléxia Caroline Leandro da Conceição¹³

José da Silva Júnior¹⁴

1

RESUMO: O diabetes mellitus pode comprometer o metabolismo ósseo, a resposta imunoinflamatória e o processo de osseointegração de implantes dentários, especialmente em condições de controle glicêmico inadequado. Nesse contexto, os microRNAs (miRNAs), pequenos RNAs não codificantes envolvidos na regulação pós-transcricional da expressão gênica, têm sido investigados como possíveis

¹ Cirurgião-Dentista; Especialista em Implantodontia pela Faculdade Herrero; Especialista em Harmonização Orofacial (HOF) pela FACSETE; Capacitação em Sedação com Óxido Nitroso pela Faculdade FAIPE; Especialista em Endodontia pela FACSETE. Centro Universitário do Triângulo (UNITRI).

² Graduanda em Odontologia - Faculdade CTA Ipiranga.

³ Mestre em Odontologia Digital - Faculdade São Leopoldo Mandic.

⁴ Cirurgião-Dentista - FINAMA/PA.

⁵ Doutor em Implantodontia; Mestre em Periodontia; Mestre em Ortodontia; Coordenador de Especialização em Implantodontia e Periodontia - IOA Belo Horizonte.

⁶ Graduação em Odontologia - Centro Universitário Newton Paiva.

⁷ Cirurgião-Dentista pela Universidade Nove de Julho; Pós-Graduada em Implantodontia e Periodontia pelo Instituto Orofacial das Américas (IOA) - Universidade Nove de Julho / Instituto Orofacial das Américas (IOA).

⁸ Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - Universidade Positivo.

⁹ Mestre em Clínicas Odontológicas, com ênfase em Endodontia - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas).

¹⁰ Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial - Instituto de Traumatologia Bucomaxilofacial - Patos de Minas/MG.

¹¹ Especialista em Implantodontia e Prótese Dentária pela Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL) - Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

¹² Especialista em Implantodontia - IOA-RJ.

¹³ Mestre Profissional em Clínica Odontológica - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

¹⁴ Doutor em Implantodontia - Faculdade São Leopoldo Mandic.

indicadores moleculares da resposta óssea peri-implantar. O objetivo desta revisão foi analisar as evidências recentes sobre microRNAs associados à osseointegração em condições diabéticas e discutir seu potencial como candidatos a biomarcadores. Realizou-se revisão integrativa da literatura, com período de busca restrito aos últimos cinco anos e inclusão de estudos experimentais, transcriptômicos e bioinformáticos diretamente relacionados ao eixo diabetes-implante-miRNA. Seis estudos foram incluídos na síntese qualitativa final. Os estudos identificaram alterações envolvendo miR-207, miR-491-5p, miR-140-3p, miR-23a-3p, miR-15b-5p e miR-106b-5p, relacionadas a vias de osteogênese, resposta inflamatória, estresse oxidativo, angiogênese e metabolismo celular. Os miRNAs identificados apresentaram associação com mecanismos relacionados à formação óssea peri-implantar, enquanto o miR-207 demonstrou capacidade discriminatória promissora em modelo experimental. Entretanto, a ausência de estudos clínicos prospectivos em pacientes implantados impede sua aplicação diagnóstica de rotina. Conclui-se que os miRNAs constituem candidatos promissores a biomarcadores, porém ainda dependem de validação clínica e padronização analítica.

Palavras-chave: Micrornas. Implantes dentários. Diabetes mellitus. Osseointegração. Biomarcadores.

ABSTRACT: Diabetes mellitus may impair bone metabolism, immune-inflammatory responses, and dental implant osseointegration, particularly under inadequate glycemic control. In this context, microRNAs (miRNAs), small non-coding RNAs involved in post-transcriptional regulation of gene expression, have been investigated as potential molecular indicators of peri-implant bone response. This review aimed to analyze recent evidence regarding microRNAs associated with osseointegration under diabetic conditions and discuss their potential biomarker candidates. An integrative literature review was conducted using a search period restricted to the previous five years, including experimental, transcriptomic, and bioinformatic studies directly related to the diabetes-implant-miRNA axis. Six studies were included in the final qualitative synthesis. The studies identified alterations involving miR-207, miR-491-5p, miR-140-3p, miR-23a-3p, miR-15b-5p, and miR-106b-5p, associated with osteogenic differentiation, inflammatory responses, oxidative stress, angiogenesis, and cellular metabolism. The identified miRNAs were associated with mechanisms related to peri-implant bone formation, whereas miR-207 showed promising discriminatory capacity in an experimental model. However, the lack of prospective clinical studies involving diabetic patients receiving dental implants currently prevents their routine diagnostic application. MicroRNAs therefore represent promising biomarker candidates, but their translation into clinical implant dentistry requires validation in human cohorts, standardized sample collection, reproducible analytical methods, and correlation with established clinical and radiographic parameters of osseointegration.

Keywords: Micrornas. Dental implants. Diabetes mellitus. Osseointegration. Biomarkers.

RESUMEN: La diabetes mellitus puede comprometer el metabolismo óseo, la respuesta inmunoinflamatoria y el proceso de oseointegración de los implantes dentales, especialmente cuando el control glucémico es inadecuado. En este contexto, los microARN (miARN), pequeños ARN no codificantes implicados en la regulación postranscripcional de la expresión génica, han sido investigados como posibles indicadores moleculares de la respuesta ósea periimplantaria. El objetivo de esta revisión fue analizar las evidencias recientes sobre microARN asociados con la oseointegración en condiciones diabéticas y discutir su potenciales candidatos a biomarcadores. Se realizó una revisión integrativa de la literatura, restringiendo la búsqueda a los últimos cinco años e incluyendo estudios experimentales, transcriptómicos y bioinformáticos directamente relacionados con el eje diabetes-implante-miARN. Se incluyeron seis estudios en la síntesis cualitativa final. Los estudios identificaron alteraciones en miR-207, miR-491-5p, miR-140-3p, miR-23a-3p, miR-15b-5p y miR-106b-5p, relacionadas con diferenciación osteogénica, inflamación, estrés oxidativo, angiogénesis y metabolismo celular. Los miARN identificados mostraron asociación con mecanismos relacionados con la formación ósea periimplantaria,

mientras que miR-207 demostró una capacidad discriminatoria prometedora en un modelo experimental. Sin embargo, la ausencia de estudios clínicos prospectivos en pacientes diabéticos sometidos a implantes dentales impide actualmente su utilización diagnóstica rutinaria. Los miARN constituyen candidatos prometedores a biomarcadores, pero requieren validación en cohortes humanas, estandarización de la recolección de muestras y de los métodos analíticos, así como correlación con parámetros clínicos y radiográficos establecidos de oseointegración.

Palabras clave: Microarn. Implantes dentales. Diabetes mellitus. Oseointegración. Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

A osseointegração constitui um processo biológico fundamental para o sucesso dos implantes dentários, caracterizado pela formação de uma interface estrutural e funcional entre o tecido ósseo e a superfície do implante. Embora a terapia implantossuportada apresente elevados índices de sobrevivência, condições sistêmicas capazes de modificar o metabolismo ósseo, a vascularização e a resposta inflamatória podem interferir na qualidade e na velocidade desse processo. Entre essas condições, o diabetes mellitus apresenta particular relevância, principalmente quando associado ao controle glicêmico inadequado (AL ANSARI; SHAHWAN; CHRCANOVIC, 2022; SHAHI *et al.*, 2026).

A hiperglicemia persistente pode produzir alterações no microambiente peri-implantar por meio do acúmulo de produtos finais de glicação avançada, aumento do estresse oxidativo e manutenção de um perfil inflamatório capaz de comprometer o metabolismo ósseo. Em pacientes com diabetes ou hiperglicemia, foram observadas maiores concentrações de AGEs, IL-6, TNF- α , IL-8 e RANKL, além de resultados menos favoráveis para parâmetros como estabilidade do implante, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e perda óssea marginal (LV *et al.*, 2022).

Apesar desses efeitos, o diabetes mellitus não constitui contraindicação absoluta à instalação de implantes dentários. O controle metabólico parece desempenhar papel determinante no prognóstico, uma vez que pacientes com diabetes adequadamente controlado podem apresentar taxas elevadas de sobrevivência dos implantes, enquanto o controle glicêmico insatisfatório está associado a maior perda óssea marginal e maior frequência de alterações peri-implantares (AL ANSARI; SHAHWAN; CHRCANOVIC, 2022; SHAHI *et al.*, 2026).

A avaliação convencional da osseointegração baseia-se principalmente em parâmetros clínicos e radiográficos, como estabilidade do implante, perda óssea marginal e manutenção funcional. Entretanto, esses parâmetros podem refletir alterações que já se encontram

estabelecidas. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores moleculares capazes de detectar precocemente modificações da atividade osteogênica, inflamatória ou angiogênica apresenta interesse crescente na implantodontia, especialmente em pacientes submetidos a condições metabólicas desfavoráveis (LV *et al.*, 2022; HONG; LI, 2025).

Entre os candidatos investigados destacam-se os microRNAs (miRNAs), pequenas moléculas de RNA não codificante envolvidas na regulação pós-transcricional da expressão gênica. Diferentes miRNAs participam de mecanismos relacionados à diferenciação osteoblástica, atividade inflamatória, angiogênese, estresse oxidativo e metabolismo da matriz óssea, tornando plausível sua utilização futura como indicadores da resposta biológica peri-implantar (WANG *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2024).

Wang *et al.* (2021) investigaram possíveis biomarcadores relacionados à osseointegração prejudicada no diabetes mellitus tipo 2 por meio de análise bioinformática e validação experimental. Os autores construíram uma rede de interação miRNA-mRNA e identificaram rno-miR-207, Smpd3 e Itga10 como possíveis componentes relacionados às alterações do metabolismo ósseo e da integração de implantes em condição diabética. Esses resultados forneceram uma das primeiras evidências diretamente voltadas ao potencial dos miRNAs como biomarcadores da osseointegração no T2DM.

4

Estudos posteriores demonstraram que outros microRNAs podem participar de diferentes etapas da resposta peri-implantar. Zhang *et al.* (2024) identificaram redução da expressão de miR-140-3p em células-tronco derivadas do tecido adiposo de animais com T2DM, associada ao aumento de PTEN e à inibição da via AKT/mTOR/HIF-1 α , com prejuízo da diferenciação osteogênica. Da mesma forma, alterações envolvendo miR-23a-3p, miR-15b-5p, miR-491-5p e miR-106b-5p têm sido relacionadas à modulação da inflamação, estresse oxidativo, angiogênese e formação óssea ao redor de implantes em condições diabéticas. O miR-491-5p relaciona-se à diferenciação osteogênica por meio do eixo EGFR/SMAD/RUNX2 (WANG *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2024; CHENG *et al.*, 2025; WANG *et al.*, 2025; CAO *et al.*, 2025).

Entretanto, a identificação de uma molécula associada ao processo de osseointegração não significa que ela já possa ser considerada um biomarcador clínico validado. A maior parte das evidências disponíveis deriva de modelos celulares, experimentação animal, análises transcriptômicas ou vesículas extracelulares, permanecendo limitada a validação prospectiva

desses candidatos em pacientes diabéticos submetidos à instalação de implantes dentários (WANG *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências publicadas nos últimos cinco anos acerca dos microRNAs associados à osseointegração de implantes dentários em condições diabéticas, identificando candidatos a biomarcadores, mecanismos moleculares envolvidos e limitações existentes para sua aplicação clínica.

METODOLOGIA

Delineamento e questão da revisão

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter clínico-mecanicista, estruturada segundo os princípios metodológicos propostos para esse tipo de síntese (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A questão norteadora foi estabelecida da seguinte forma: quais microRNAs têm sido associados à osseointegração de implantes dentários em condições de diabetes mellitus e quais evidências sustentam seu potencial como candidatos a biomarcadores da resposta óssea peri-implantar?

Fontes de informação e estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada em 4 de setembro de 2026, considerando publicações entre 4 de setembro de 2021 e 4 de setembro de 2026, e estruturada para as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e ScienceDirect. Para evitar recuperação excessivamente ampla, a estratégia principal exigiu a presença simultânea dos quatro componentes da questão: implante + diabetes + microRNA + osseointegração/osteogênese.

Quadro 1 – Estratégia de busca utilizada no PubMed/MEDLINE

Base	Estratégia
PubMed/ MEDLINE	("Dental Implants"[Mesh] OR "dental implant*" [Title/Abstract] OR "titanium implant*" [Title/Abstract]) AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh] OR diabet* [Title/Abstract] OR hyperglyc* [Title/Abstract]) AND ("MicroRNAs"[Mesh] OR microRNA* [Title/Abstract] OR miRNA* [Title/Abstract] OR miR* [Title/Abstract]) AND

Base	Estratégia
	(osseointegration[Title/Abstract] OR osteogenesis[Title/Abstract] OR "peri-implant bone"[Title/Abstract] OR biomarker*[Title/Abstract]) AND ("2021/09/04"[Date - Publication] : "2026/09/04"[Date - Publication])

Fonte: elaboração dos autores, 2026.

Para Scopus, Web of Science e ScienceDirect, a estratégia foi adaptada às particularidades de sintaxe e indexação de cada plataforma, mantendo-se os mesmos quatro eixos conceituais. O Google Scholar não foi incluído na estratégia principal, com o objetivo de preservar maior especificidade da busca e reduzir a recuperação de registros pouco relacionados à questão norteadora.

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis estudos publicados no período estabelecido que avaliassem diretamente microRNAs em associação ao diabetes mellitus, ambiente hiperglicêmico ou alterações metabólicas relacionadas à doença e sua relação com a osseointegração, osteogênese peri-implantar ou metabolismo ósseo associado a implantes de titânio. Considerando o caráter emergente do tema e a limitada disponibilidade de estudos clínicos, foram admitidos diferentes delineamentos, incluindo estudos com seres humanos, modelos animais, estudos celulares, análises transcriptômicas, bioinformáticas e investigações experimentais, desde que apresentassem relação direta com o eixo diabetes-implante-miRNA e fornecessem dados relacionados à expressão, regulação ou função de microRNAs no processo de formação óssea peri-implantar.

Foram considerados relevantes estudos que investigassem microRNAs associados à diferenciação osteogênica, resposta inflamatória, estresse oxidativo, angiogênese, metabolismo celular ou outras vias moleculares envolvidas na osseointegração em condições diabéticas. Também foram admitidos trabalhos que avaliassem genes-alvo, vias de sinalização ou redes de interação miRNA-mRNA, desde que o microRNA constituísse componente central da investigação e estivesse relacionado ao contexto de diabetes e implantes dentários.

Foram excluídos estudos sobre doença periodontal sem avaliação peri-implantar, pesquisas envolvendo microRNAs sem associação ao diabetes ou à hiperglicemia, estudos sobre diabetes sem investigação de implantes ou osseointegração e trabalhos que não analisassem microRNAs diretamente. Também foram excluídos estudos exclusivamente relacionados a implantes ortopédicos sem aplicabilidade ao contexto odontológico, relatos de caso, cartas ao editor, editoriais, comentários, publicações sem dados suficientes para análise e estudos envolvendo microRNAs utilizados exclusivamente como agentes terapêuticos ou componentes de revestimento de implantes sem avaliação concomitante de diabetes ou ambiente hiperglicêmico.

Revisões sistemáticas, metanálises e outras sínteses de caráter geral sobre implantes dentários em pacientes diabéticos, controle glicêmico, desfechos implantológicos e biomarcadores peri-implantares convencionais foram utilizadas exclusivamente como evidência contextual para fundamentação da introdução e discussão. Essas publicações não foram consideradas estudos elegíveis para a matriz principal, não integraram a síntese qualitativa dos microRNAs e não foram contabilizadas no fluxo PRISMA principal, uma vez que não avaliaram diretamente a relação entre microRNAs, diabetes e osseointegração.

Seleção dos estudos

A seleção foi realizada por dois revisores independentes, em duas etapas. Inicialmente, títulos e resumos foram analisados conforme os critérios de elegibilidade. Posteriormente, as publicações potencialmente pertinentes foram submetidas à leitura integral pelos mesmos dois avaliadores. Divergências foram solucionadas por consenso e, quando necessário, mediante consulta a um terceiro avaliador. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi apresentado conforme as recomendações do PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021).

Extração dos dados

A extração foi realizada de forma padronizada, contemplando autoria, ano, delineamento, modelo experimental ou população, tipo de diabetes, tipo de implante, microRNA investigado, gene-alvo ou via de sinalização, método de quantificação e principais desfechos relacionados à formação óssea peri-implantar. Foram priorizados resultados relacionados a expressão diferencial de miRNAs, contato osso-implante, volume ósseo,

arquitetura trabecular, marcadores osteogênicos, inflamação, angiogênese e capacidade discriminatória dos candidatos moleculares.

Síntese dos resultados

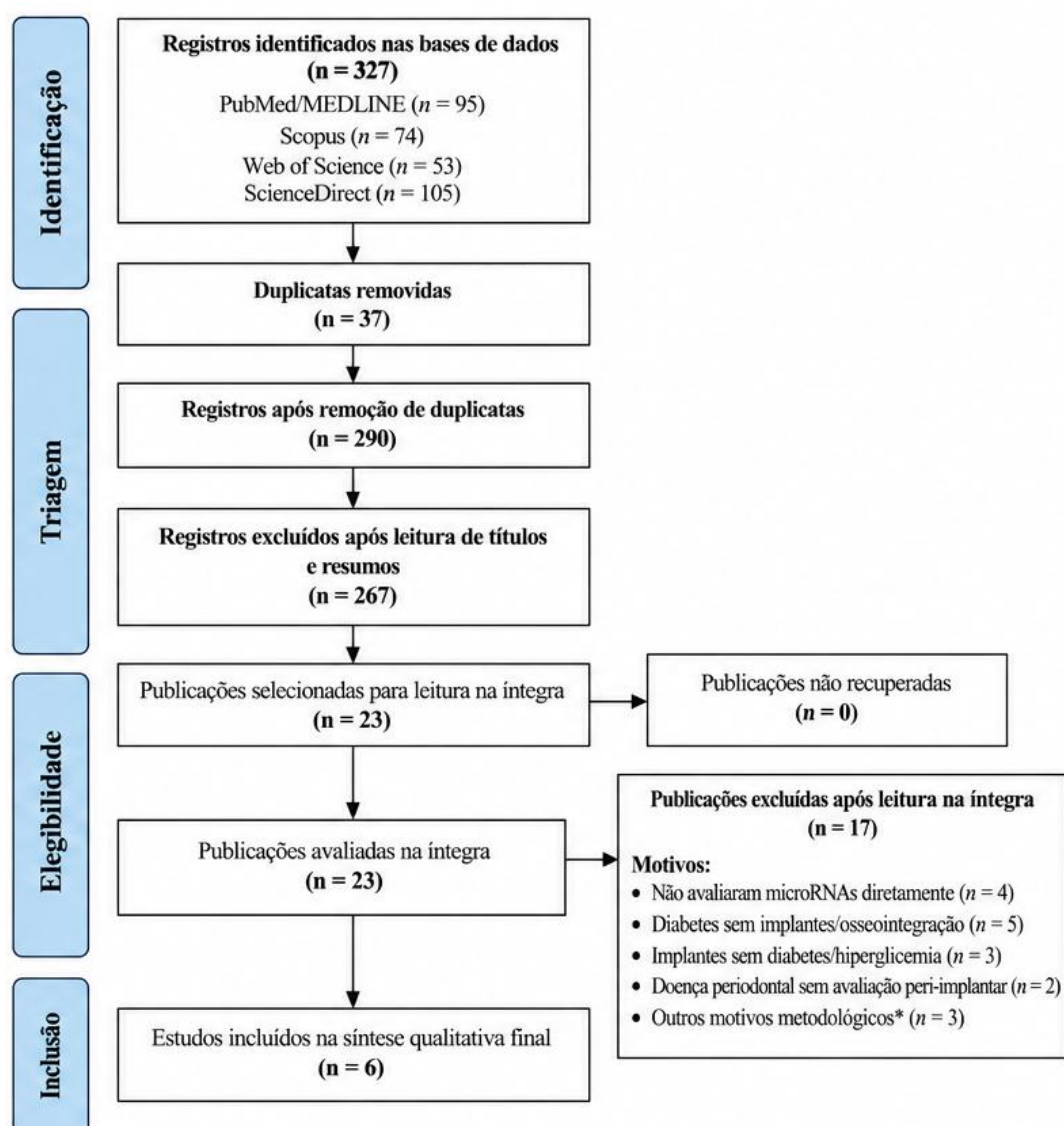
A análise foi realizada de forma narrativa e comparativa. Os achados foram organizados em quatro eixos: (1) diabetes e comprometimento da osseointegração; (2) microRNAs como candidatos a biomarcadores; (3) mecanismos envolvendo osteogênese, osteoimunologia e angiogênese; e (4) limitações para tradução clínica.

As revisões e metanálises de caráter geral foram utilizadas exclusivamente para contextualização clínica na introdução e discussão, não integrando a matriz principal de estudos incluídos. A identificação dos microRNAs específicos e a síntese das evidências foram fundamentadas nos estudos experimentais, transcriptômicos e bioinformáticos diretamente relacionados ao eixo diabetes-implante-miRNA.

Não foi realizada metanálise própria em razão da heterogeneidade dos modelos, microRNAs avaliados, métodos laboratoriais, tecidos analisados e desfechos de osseointegração.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados resultou na identificação inicial de 327 registros, distribuídos entre PubMed/MEDLINE (n = 95), Scopus (n = 74), Web of Science (n = 53) e ScienceDirect (n = 105). Após a remoção de 37 duplicatas, permaneceram 290 registros para triagem por títulos e resumos, dos quais 267 foram excluídos. Em seguida, 23 publicações foram avaliadas na íntegra. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 17 publicações foram excluídas, resultando em seis estudos diretamente relacionados ao eixo diabetes-implante-miRNA incluídos na síntese qualitativa final. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão está apresentado na Figura 1, conforme as recomendações do PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021).



Fonte: elaboração dos autores (2026).

A matriz de síntese foi composta por seis publicações diretamente relacionadas ao eixo diabetes-implante-miRNA, publicadas entre 2021 e 2025, incluindo estudos experimentais, análises bioinformáticas e investigações com material biológico humano. Entre os principais microRNAs identificados destacaram-se miR-207, miR-491-5p, miR-140-3p, miR-23a-3p, miR-15b-5p e miR-106b-5p, relacionados a mecanismos de diferenciação osteogênica, inflamação, estresse oxidativo, angiogênese e regulação do metabolismo ósseo. As características metodológicas e os principais resultados desses estudos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos com evidência direta sobre microRNAs, diabetes mellitus e osseointegração de implantes dentários

Autor/ano	Delineamento/contexto	Marcador ou eixo avaliado	Principais resultados
Wang <i>et al.</i> , 2021	Análise bioinformática com validação em ratos com T2DM submetidos à instalação de implantes	miR-207; Smpd3; Itga10	Identificou rede miRNA-mRNA relacionada ao metabolismo ósseo. O rno-miR-207 apresentou alteração associada à osseointegração em condição diabética e foi indicado como candidato experimental a biomarcador.
Wang <i>et al.</i> , 2023	Estudo com células-tronco mesenquimais da medula óssea dos maxilares de pacientes com T2DM, associado a análises funcionais	miR-491-5p/EGFR/SMAD/RUNX2	O miR-491-5p encontrava-se reduzido no T2DM. Sua expressão favoreceu a diferenciação osteogênica por regulação de EGFR e da via SMAD/RUNX2.
Zhang <i>et al.</i> , 2024	Estudo celular e modelo de T2DM em ratos com implantes	miR-140-3p/PTEN/AKT/mTOR/HIF-1α	A redução de miR-140-3p relacionou-se ao aumento de PTEN e menor capacidade osteogênica. A inibição de PTEN reduziu inflamação e favoreceu formação óssea peri-implantar.
Cheng <i>et al.</i> , 2025	Estudos in vitro e in vivo com implantes de titânio em condição diabética	miR-23a-3p/NEK7/NLRP3	Vesículas extracelulares de macrófagos M2 transportaram miR-23a-3p, reduziram a ativação do inflamassoma NLRP3 e favoreceram mineralização e deposição óssea peri-implantar.
Wang <i>et al.</i> , 2025	Sequenciamento de miRNAs, estudos celulares e animais e análise complementar de dados humanos	miR-15b-5p/TXNIP	A expressão de miR-15b-5p foi reduzida em ambiente hiperglicêmico. O eixo miR-15b-5p/TXNIP foi associado a estresse oxidativo, inflamação e comprometimento da osteogênese peri-implantar.
Cao <i>et al.</i> , 2025	Estudo com vesículas extracelulares de células-tronco mesenquimais e modelo de implante em ratos diabéticos	miR-106b-5p/HIF-1α	Vesículas provenientes de células pré-condicionadas por hipóxia favoreceram angiogênese e formação óssea peri-implantar, com participação do eixo miR-106b-5p/HIF-1α.

Fonte: elaboração dos autores, 2026.

Como contextualização clínica, evidências recentes demonstram que o diabetes mellitus pode interferir na osseointegração por meio de alterações metabólicas, inflamatórias e celulares que modificam o microambiente peri-implantar. A hiperglicemia persistente está relacionada ao aumento do estresse oxidativo, à formação de produtos finais de glicação avançada e ao desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea. Apesar disso, a presença do diabetes não determina necessariamente a falha do implante, principalmente quando existe controle glicêmico adequado, indicando que o comportamento peri-implantar resulta da interação entre condição metabólica, resposta local e características individuais do paciente (AL ANSARI; SHAHWAN; CHRCANOVIC, 2022; SHAHI *et al.*, 2026).

Em caráter contextual, essa influência sistêmica também pode ser observada por meio de alterações nos biomarcadores peri-implantares. Lv *et al.* (2022) identificaram maiores concentrações de produtos finais de glicação avançada, IL-6, TNF- α , IL-8 e RANKL em pacientes com diabetes ou hiperglicemia. Além disso, foram observados resultados menos favoráveis para estabilidade do implante, sangramento à sondagem, profundidade de sondagem e perda óssea marginal. Esses achados reforçam que modificações moleculares podem ocorrer paralelamente às alterações clínicas e sustentam a investigação de marcadores capazes de representar mais precocemente o estado biológico do tecido ao redor dos implantes.

11

Nesse contexto, os microRNAs têm despertado interesse por atuarem como reguladores pós-transcricionais de genes envolvidos na osteogênese, angiogênese, resposta inflamatória e estresse oxidativo. Diferentemente de parâmetros como perda óssea marginal e estabilidade mecânica, que refletem consequências já estabelecidas do processo de cicatrização, alterações na expressão de determinados miRNAs podem teoricamente sinalizar modificações celulares anteriores às manifestações clínicas. Entretanto, seu potencial como biomarcadores deve ser interpretado de forma cautelosa, pois grande parte das evidências disponíveis ainda deriva de modelos experimentais e não de acompanhamento prospectivo de pacientes diabéticos submetidos à instalação de implantes.

Wang *et al.* (2021) apresentaram uma das evidências mais diretamente relacionadas à identificação de microRNAs associados à osseointegração em condição diabética. A partir de análises transcriptômicas e validação em modelo de diabetes mellitus tipo 2, os autores identificaram uma rede de interação entre miRNAs e genes envolvidos no metabolismo ósseo. Entre os candidatos avaliados, destacou-se o miR-207, cuja expressão apresentou

comportamento distinto entre animais diabéticos e controles durante o processo de osseointegração. O estudo também identificou os genes *Smpd3* e *Itga10* como componentes potencialmente relevantes dessa rede regulatória (WANG *et al.*, 2021).

O interesse no miR-207 aumentou devido aos resultados obtidos na análise de capacidade discriminatória. Wang *et al.* (2021) observaram área sob a curva ROC de aproximadamente 0,90 para esse microRNA no modelo experimental, resultado superior ao encontrado para alguns dos genes avaliados. Embora esse desempenho sugira potencial para diferenciação entre condições favoráveis e comprometidas de osseointegração, ele não representa validação diagnóstica em humanos. Assim, o miR-207 deve ser classificado como candidato experimental a biomarcador, sendo necessários estudos que avaliem sua expressão em amostras clínicas e sua relação com o comportamento longitudinal dos implantes.

Outro mecanismo relevante foi descrito por Zhang *et al.* (2024), que identificaram redução da expressão de miR-140-3p em células provenientes de animais com diabetes mellitus tipo 2. Essa alteração foi associada ao aumento da expressão de PTEN e à redução da atividade da via AKT/mTOR/HIF-1 α , comprometendo a diferenciação osteogênica. A inibição experimental de PTEN favoreceu marcadores de formação óssea e melhorou a resposta peri-implantar, indicando que o eixo miR-140-3p/PTEN pode participar diretamente das alterações osteogênicas induzidas pelo ambiente diabético (ZHANG *et al.*, 2024).

Os resultados de Zhang *et al.* (2024) também evidenciaram uma interação entre osteogênese e resposta imunológica. A modulação da via estudada favoreceu maior presença de características associadas a macrófagos M2, relacionados à resolução da inflamação e ao reparo tecidual. Isso demonstra que os microRNAs podem influenciar a osseointegração por mecanismos que ultrapassam a atividade exclusiva dos osteoblastos. Dessa forma, alterações em miRNAs podem refletir simultaneamente a capacidade osteogênica e o estado imunológico do microambiente peri-implantar, característica potencialmente interessante para o desenvolvimento futuro de biomarcadores.

A participação da osteoimunomodulação também foi demonstrada por Cheng *et al.* (2025), que investigaram vesículas extracelulares derivadas de macrófagos M2. Essas vesículas apresentavam concentração elevada de miR-23a-3p, capaz de atuar sobre NEK7 e reduzir a ativação do inflamassoma NLRP3. A modulação desse eixo diminuiu mediadores pró-inflamatórios e favoreceu a mineralização e a formação óssea ao redor de implantes em condição

diabética. Esses resultados sugerem que o miR-23a-3p pode representar um indicador de transição entre um ambiente inflamatório persistente e uma condição mais favorável à regeneração óssea (CHENG *et al.*, 2025).

Outro microRNA potencialmente relevante é o miR-15b-5p. Wang *et al.* (2025) demonstraram que células de Schwann submetidas a altas concentrações de glicose produziam vesículas extracelulares com menor expressão desse miRNA. A redução do miR-15b-5p esteve relacionada ao aumento de TXNIP, molécula associada ao estresse oxidativo e à resposta inflamatória, com repercussão negativa sobre a diferenciação osteogênica. Os autores também observaram resultados compatíveis em dados provenientes de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, ampliando a plausibilidade translacional do eixo miR-15b-5p/TXNIP (WANG *et al.*, 2025).

A angiogênese representa outro componente fundamental da formação óssea peri-implantar e também parece sofrer regulação por microRNAs. Cao *et al.* (2025) investigaram vesículas extracelulares produzidas por células-tronco mesenquimais submetidas a pré-condicionamento hipóxico e observaram melhora da angiogênese e da osteogênese em condições diabéticas. Entre os mecanismos envolvidos, destacou-se o eixo miR-106b-5p/HIF-1 α . A atuação sobre a resposta hipóxica e a formação vascular reforça que o potencial dos miRNAs como biomarcadores pode envolver diferentes dimensões do processo regenerativo, e não apenas a diferenciação osteoblástica.

Considerados em conjunto, os estudos demonstram que diferentes microRNAs estão associados a etapas distintas da osseointegração. O miR-207 apresenta relação com redes regulatórias do metabolismo ósseo; o miR-140-3p envolve osteogênese e modulação imunológica; o miR-23a-3p participa da regulação do inflamassoma NLRP3; o miR-15b-5p relaciona-se ao estresse oxidativo por meio de TXNIP; o miR-491-5p relaciona-se à diferenciação osteogênica por meio do eixo EGFR/SMAD/RUNX2; e o miR-106b-5p apresenta associação com mecanismos angiogênicos. Essa diversidade indica que o processo provavelmente não poderá ser representado adequadamente por uma única molécula, sendo plausível que futuros métodos empreguem painéis combinados de miRNAs.

Como contextualização, a comparação com biomarcadores convencionais também é relevante. Hong e Li (2025) observaram que intervenções destinadas a melhorar a osseointegração em condições diabéticas produziram aumento de marcadores clássicos da

diferenciação osteogênica, como fosfatase alcalina, osteocalcina e osteopontina. Esses marcadores apresentam importância consolidada na caracterização da atividade osteoblástica, mas representam etapas relativamente estabelecidas da formação óssea. Os microRNAs, por atuarem em níveis regulatórios anteriores, podem futuramente oferecer informações complementares sobre alterações celulares precoces; entretanto, ainda não há evidências de que apresentem desempenho superior aos marcadores convencionais.

Em caráter contextual, o controle glicêmico permanece um fator indispensável para a interpretação desses candidatos a biomarcadores. Al Ansari, Shahwan e Chrcanovic (2022) e Shahi *et al.* (2026) demonstraram que pacientes diabéticos podem apresentar resultados satisfatórios com implantes, principalmente quando a doença está adequadamente controlada. Em contrapartida, níveis elevados de HbA_{1c} estão associados a maior inflamação e perda óssea peri-implantar. Consequentemente, estudos futuros sobre microRNAs deverão considerar a HbA_{1c} como variável importante, uma vez que diferenças na expressão molecular podem refletir tanto alterações específicas da osseointegração quanto o grau de descompensação metabólica do paciente.

A principal limitação das evidências disponíveis é a predominância de estudos experimentais. Embora os resultados envolvendo miR-207, miR-140-3p, miR-23a-3p, miR-15b-5p, miR-491-5p e miR-106b-5p apresentem plausibilidade biológica, ainda não existem valores de referência ou pontos de corte capazes de prever clinicamente sucesso ou falha da osseointegração em pacientes diabéticos. Além disso, os estudos utilizaram diferentes tecidos, modelos celulares, espécies animais e técnicas laboratoriais, dificultando comparações diretas. Dessa forma, ainda são necessários estudos prospectivos que avaliem essas moléculas em sangue, saliva ou fluido peri-implantar e correlacionem sua expressão com estabilidade do implante, perda óssea marginal e outros desfechos clínicos.

De modo geral, as evidências atuais sustentam os microRNAs como candidatos promissores a biomarcadores, mas não como instrumentos diagnósticos já estabelecidos. Sua principal contribuição atual está na compreensão dos mecanismos moleculares pelos quais o diabetes interfere na osseointegração. A evolução desse campo dependerá da validação dos candidatos identificados em populações humanas, da padronização dos métodos de coleta e análise e da demonstração de que essas moléculas acrescentam capacidade prognóstica aos parâmetros já utilizados na prática clínica. A associação entre controle metabólico, avaliação

clínica e perfis de microRNAs poderá, futuramente, contribuir para uma abordagem mais individualizada do paciente diabético submetido à terapia com implantes dentários.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que os microRNAs participam de diferentes mecanismos envolvidos na osseointegração em condições diabéticas, incluindo diferenciação osteogênica, resposta imunoinflamatória, estresse oxidativo e angiogênese. Entre os candidatos identificados, destacam-se miR-207, miR-491-5p, miR-140-3p, miR-23a-3p, miR-15b-5p e miR-106b-5p, associados a vias moleculares capazes de influenciar a formação óssea peri-implantar. Apesar da plausibilidade biológica e dos resultados experimentais favoráveis, esses microRNAs ainda não podem ser considerados biomarcadores clínicos validados, uma vez que predominam estudos celulares e modelos animais, com limitada investigação prospectiva em pacientes diabéticos submetidos à instalação de implantes dentários. Dessa forma, seu principal papel atual permanece relacionado à compreensão dos mecanismos moleculares do comprometimento da osseointegração e à identificação de potenciais marcadores para futura estratificação de risco. Estudos clínicos longitudinais, com padronização das amostras, métodos analíticos e correlação com controle glicêmico, estabilidade do implante e perda óssea marginal, são necessários para determinar sua real aplicabilidade na prática implantodontológica.

15

REFERÊNCIAS

AL ANSARI, Yasmin; SHAHWAN, Halime; CHRCANOVIC, Bruno Ramos. Diabetes mellitus and dental implants: a systematic review and meta-analysis. *Materials*, v. 15, n. 9, art. 3227, 2022. DOI: 10.3390/ma15093227.

CAO, Xi-Meng *et al.* Extracellular vesicles from hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cell improve peri-implant osteogenesis under type 2 diabetes condition. *Journal of Controlled Release*, v. 388, pt. 1, art. 114276, 2025. DOI: 10.1016/j.jconrel.2025.114276.

CHENG, Yuzhao *et al.* Immunomodulation with M2 macrophage-derived extracellular vesicles for enhanced titanium implant osseointegration under diabetic conditions. *Materials Today Bio*, v. 30, art. 101385, 2025. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101385.

HONG, Le; LI, Hao. The effect of different surface modifications on the osseointegration of dental implant under diabetic conditions: a systematic review and meta-analysis of in vitro research. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, v. 25, n. 3, art. 102170, 2025. DOI: 10.1016/j.jebdp.2025.102170.

LV, Xiaolei *et al.* Effects of diabetes/hyperglycemia on peri-implant biomarkers and clinical and radiographic outcomes in patients with dental implant restorations: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, v. 33, n. 12, p. 1183-1198, 2022. DOI: 10.1111/clr.14010.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto – Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: 10.1590/S0104-07072008000400018.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

SHAHI, Shahriar *et al.* Dental implant outcomes in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Oral Health*, v. 26, art. 1277, 2026. DOI: 10.1186/s12903-026-07782-0.

WANG, Lingxiao *et al.* Potential biomarkers of abnormal osseointegration of implants in type II diabetes mellitus. *BMC Oral Health*, v. 21, art. 583, 2021. DOI: 10.1186/s12903-021-01939-9.

WANG, Lingxiao *et al.* microRNA-491-5p regulates osteogenic differentiation of bone marrow stem cells in type 2 diabetes. *Oral Diseases*, v. 29, n. 1, p. 308-321, 2023. DOI: 10.1111/odi.14005.

WANG, Yingying *et al.* Peripheral nerves modulate the peri-implant osteogenesis under type 2 diabetes through exosomes derived from Schwann cells via miR-15b-5p/Txnip signaling axis. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 23, art. 51, 2025. DOI: 10.1186/s12951-025-03160-0.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x.

ZHANG, Guanhua *et al.* Inhibition of PTEN promotes osteointegration of titanium implants in type 2 diabetes by enhancing anti-inflammation and osteogenic capacity of adipose-derived stem cells. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 12, art. 1358802, 2024. DOI: 10.3389/fbioe.2024.1358802.