

BIOMARCADORES SALIVARES COMO POTENCIAL FERRAMENTA DIAGNÓSTICA NAS DISFUNÇÕES TEMPOROMANDIBULARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Amanda Marota de Oliveira¹;

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/6054343995569743>

Mariana Simões de Oliveira²;

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/6775676104322820>

Matheus Fernandes Lasneau Moraes³;

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/9232160855552892>

Taleessa Vieira Gomes⁴;

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/3196740867823035>

Vitória Batista Clemente⁵.

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/0694762609260416>

RESUMO: As DTM representam a principal causa de dor orofacial não odontogênica, com etiologia multifatorial e impacto relevante na qualidade de vida. A saliva tem se destacado como uma ferramenta promissora para compreender os mecanismos fisiopatológicos das DTM e complementar o diagnóstico clínico, devido à coleta simples, não invasiva e ao seu potencial para refletir processos biológicos. Evidências apontam a participação de mediadores como cortisol, IL-1 β , glutamato e NGF, relacionados ao estresse, à inflamação e à dor crônica, embora ainda não haja consenso sobre seus níveis em pacientes com DTM. Apesar desse potencial, as pesquisas ainda apresentam limitações, incluindo o número reduzido de estudos, a heterogeneidade metodológica e a falta de padronização nas técnicas de coleta e análise, o que dificulta a comparação entre os resultados e restringe a aplicabilidade clínica. Assim, embora os biomarcadores salivares representem uma abordagem promissora para o diagnóstico e o monitoramento das DTM, são necessários estudos com metodologias bem delineadas para validar seu uso na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcadores. Saliva. Síndrome da Disfunção da Articulação

SALIVARY BIOMARKERS AS A POTENTIAL DIAGNOSTIC TOOL IN TMD: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Temporomandibular disorders (TMD) represent the leading cause of non-odontogenic orofacial pain, with a multifactorial etiology and a significant impact on quality of life. Saliva has emerged as a promising tool for understanding the pathophysiological mechanisms of TMD and for complementing clinical diagnosis, owing to its simple, non-invasive collection and its potential to reflect biological processes. Evidence points to the involvement of mediators such as cortisol, IL-1 β , glutamate, and NGF, which are related to stress, inflammation, and chronic pain, although there is still no consensus regarding their levels in patients with TMD. Despite this potential, current research has limitations, including the small number of studies, methodological heterogeneity, and lack of standardization in collection and analysis techniques, which hinders comparison across results and restricts clinical applicability. Therefore, although salivary biomarkers represent a promising approach for the diagnosis and monitoring of TMD, studies with well-designed methodologies are still needed to validate their use in clinical practice.

KEY-WORDS: Biomarkers. Saliva. Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Academia Americana de Dor Orofacial, as disfunções temporomandibulares (DTM) compreendem um conjunto heterogêneo de condições clínicas que afetam os músculos mastigatórios, a articulação temporomandibular (ATM) e estruturas adjacentes. São associadas à limitação funcional, ruídos articulares e dor crônica de caráter debilitante, impactando de maneira significativa a qualidade de vida (Aoun *et al.*, 2023). Embora existam diferentes sistemas de classificação, as DTM são agrupadas em três categorias principais: disfunções musculares, disfunções discais e alterações articulares de natureza degenerativa e/ou inflamatória (Schiffman *et al.*, 2014).

As disfunções musculares representam as manifestações mais frequentes entre as DTM. Embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam totalmente esclarecidos, evidências indicam que proteínas e peptídeos bioativos participam da fisiopatologia dessas alterações e podem ser detectados na saliva de pacientes com mialgia relacionada à DTM, atuando como biomarcadores salivares (Jasim *et al.*, 2020a). De forma semelhante, níveis elevados de cortisol salivar, marcador fisiológico do estresse, têm sido associados à dores crônicas orofaciais (Chinthakanan *et al.*, 2018).

Recentemente, a investigação de biomarcadores salivares como abordagem complementar aos critérios clínicos tem ganhado destaque, especialmente por se tratar de um método não invasivo, de fácil coleta e com potencial para refletir alterações fisiopatológicas associadas às DTM (Alam *et al.*, 2024; Aoun *et al.*, 2023). As pesquisas atuais focam na identificação de novos alvos moleculares em saliva, com ênfase na segurança, viabilidade e aplicabilidade clínica, além de avaliar a sensibilidade e especificidade desses marcadores como potenciais ferramentas diagnósticas para as DTM (Aoun *et al.*, 2023).

Indivíduos com mialgia frequentemente apresentam alterações em biomarcadores relacionados ao estresse, como o cortisol, além de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a interleucina-1 β (Alam *et al.*, 2024; Andrade *et al.*, 2021; Cê *et al.*, 2018; Khayamzadeh *et al.*, 2019). Também são relatadas concentrações elevadas de glutamato e redução do fator de crescimento nervoso (NGF), associado a desregulações neurológicas e psicológicas em casos crônicos de disfunções da ATM (Jasim *et al.*, 2020b).

Nesse contexto, a análise de biomarcadores salivares ainda permanece pouco explorada e carece de revisões que abordem o conhecimento disponível. Portanto, este trabalho tem por objetivo revisar as evidências acerca dos principais biomarcadores salivares investigados em DTM, destacando seus potenciais, limitações e lacunas ainda presentes na literatura.

OBJETIVO

Revisar a literatura acerca das evidências sobre os principais biomarcadores salivares investigados em DTM, destacando seus potenciais, limitações e as lacunas ainda presentes na pesquisa.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Scopus, utilizando os descritores “*biomarkers*”, “*saliva*” e “*temporomandibular joint dysfunction syndrome*”, combinados com os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos com texto completo disponível em português ou inglês, sem restrição de data de publicação, que abordassem biomarcadores salivares em indivíduos diagnosticados com DTM. Cartas ao editor, estudos que não tratavam da temática e artigos sem acesso ao texto completo foram excluídos. A seleção inicial dos estudos ocorreu por meio da leitura dos títulos e, posteriormente, dos resumos. Em seguida, os textos completos foram obtidos para leitura integral e elaboração de fichamentos, a fim de extrair as informações relevantes para a redação desta revisão.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Biomarcadores são moléculas liberadas pelas células em contextos fisiológicos ou patológicos e estão envolvidas na sinalização celular, na resposta inflamatória e em processos de remodelação tecidual. Essas substâncias atuam por mecanismos autócrinos ou parácrinos, regulando eventos como crescimento, proliferação, diferenciação e apoptose por meio de vias de sinalização altamente reguladas (Severino e Chambery, 2013; [Stastna e Eyk, 2012](#)).

Podem ser detectadas em diversos fluidos corporais, como sangue, líquido cefalorraquidiano (Dayon, Cominetti e Affolter, 2022) e também a saliva (Jasim et al., 2018). Esta última favorece a aplicabilidade em contextos clínicos e de pesquisa, facilitando o monitoramento não invasivo de processos biológicos e patológicos, além de reforçar o potencial dos biomarcadores como ferramentas diagnósticas, prognósticas e de acompanhamento terapêutico (Severino e Chambery, 2013; [Stastna e Eyk, 2012](#)).

Considerando o manejo da saúde bucal, os biomarcadores presentes na saliva têm ganhado destaque como instrumentos promissores por serem capazes de refletir processos biológicos. Essas substâncias fornecem informações sobre a presença de doenças, fatores de risco, resposta a terapias e composição da microbiota oral (Alam et al., 2024), além de representarem uma alternativa viável e confortável para pacientes e pesquisadores (Szabo e Slavish, 2021).

Alguns biomarcadores têm sido associados às DTM, com evidências de níveis aumentados de IL-1 β , glutamato e cortisol em pacientes acometidos, sugerindo a ativação de mecanismos biológicos relacionados à fisiopatologia da condição (Alam et al., 2024; Aoun et al., 2023). Alterações em biomarcadores inflamatórios também foram observadas na síndrome da dor miofascial, sugerindo possível relação dessas substâncias na formação de pontos-gatilho e na perpetuação do quadro doloroso, embora as relações causais ainda não estejam totalmente esclarecidas (Duarte et al., 2021; Grosman-Rimon et al., 2016).

Nesse contexto, a saliva surge como uma matriz promissora e segura para a detecção de biomarcadores. Apesar dos avanços obtidos, o desempenho diagnóstico ainda constitui um dos principais focos das investigações atuais. Assim, futuros estudos devem se concentrar na validação desses marcadores como ferramentas auxiliares no diagnóstico e monitoramento das DTM (Aoun et al., 2023).

Cortisol

O cortisol, também conhecido como hidrocortisona, é um hormônio esteroide que atua como o principal glicocorticoide no organismo humano. Sua produção ocorre no córtex das glândulas suprarrenais, sendo principalmente controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Esse hormônio desempenha funções essenciais na manutenção da homeostase e na resposta ao estresse (Hannibal e Bishop, 2014).

A resposta fisiológica ao estresse é ativada diante de ameaças ao bem-estar, envolvendo a liberação de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) e do hormônio cortisol. A exposição repetida ao estresse, relacionada ou não à dor, pode causar liberação excessiva de cortisol e reativação constante da resposta ao estresse, levando à disfunção no controle desse hormônio. Esse desequilíbrio pode agravar a dor e contribuir para o desenvolvimento de sintomas crônicos (Hannibal e Bishop, 2014).

A análise do cortisol salivar em pacientes com DTM foi abordada por Qays e Hadi (2015), que identificaram uma associação fraca, mas significativa, entre os níveis hormonais e a dor à palpação. De forma semelhante, AlSahman *et al.* (2024) observaram níveis significativamente mais elevados de cortisol em casos de deslocamento de disco sem redução com limitação de abertura bucal. Valores elevados também foram encontrados em pacientes com bruxismo (Fritzen *et al.*, 2022; Kaya, Koç e Huyut, 2025; Khayamzadeh *et al.*, 2019).

Por outro lado, Doepel *et al.* (2009) não encontraram relação significativa entre estresse e cortisol antes do tratamento com placas oclusais, nem alterações nos níveis do hormônio após a intervenção, apesar da melhora clínica. De forma semelhante, Almeida *et al.* (2014) não identificaram associação entre DTM, depressão e aumento do cortisol salivar. Tais divergências podem estar relacionadas a diferenças metodológicas, especialmente quanto ao horário da coleta, uma vez que o cortisol é um hormônio que deve ser mensurado pela manhã, nas primeiras horas após o despertar, período correspondente ao seu pico fisiológico (Doepel *et al.*, 2009).

IL-1 β

A IL-1 é formada por duas isoformas principais: IL-1 α e IL-1 β . Esta última destaca-se como uma citocina inflamatória central, produzida principalmente por células do sistema imune inato, como monócitos e macrófagos, na forma inativa de pró-IL-1 β . A ativação da IL-1 β depende do reconhecimento de sinais específicos, que acionam o inflamassoma e a caspase-1 para liberar sua forma ativa. Essa regulação cuidadosa faz da IL-1 β um alvo importante para tratamentos em várias doenças inflamatórias (Dinarello, 2011; Dinarello, Renfer e Wolff, 1977; Lopez-Castejon e Brough, 2011; Takeuchi e Akira, 2010).

Nesse contexto, a dosagem salivar de IL-1 β tem se mostrado promissora como biomarcador não invasivo em condições inflamatórias, incluindo as DTM (Ce *et al.*, 2018), embora ainda haja poucos estudos que explorem diretamente essa associação. Paralelamente, a IL-1 β já foi identificada no líquido sinovial de pacientes com a condição (Kaneyama *et al.*, 2002), e análises imunohistoquímicas demonstraram sua participação em processos inflamatórios e degenerativos dos discos articulares da ATM (Almeida *et al.*, 2017).

Um estudo conduzido por Ce *et al.* (2018) avaliou pacientes com DTM, fibromialgia e a combinação de ambas as condições. Os níveis salivares de IL-1 β foram significativamente elevados em pacientes com DTM, indicando seu papel no processo inflamatório. Por outro lado, não foram observadas elevações significativas da IL-1 β em pacientes com fibromialgia isolada, o que pode estar relacionado ao uso frequente de analgésicos e anti-inflamatórios. Portanto, esses dados sugerem que a DTM exerce significativa influência sobre a IL-1 β salivar.

A presença elevada de IL-1 β na saliva de indivíduos com DTM, em comparação a controles saudáveis, reforça a hipótese de uma resposta inflamatória local associada à disfunção articular. A análise salivar, além de minimamente invasiva, mostrou-se eficaz na detecção dessa citocina, o que destaca seu potencial como ferramenta auxiliar no diagnóstico da DTM (Ce, 2015).

Glutamato

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC em vertebrados, desempenhando papel crucial na comunicação neuronal (Danbolt, 2001). Ele é sintetizado no tecido nervoso a partir da glicose e de outros precursores (Gheni *et al.*, 2014), e seus níveis extracelulares precisam ser rigorosamente regulados. Concentrações elevadas podem contribuir para distúrbios do neurodesenvolvimento (Lewerenz e Maher, 2015), enquanto níveis reduzidos têm sido associados ao desenvolvimento da esquizofrenia (Grewer e Rauen, 2005).

Estudos recentes têm explorado o papel do glutamato como um potencial biomarcador. Evidências indicam níveis elevados dessa substância na saliva de pacientes com enxaqueca crônica (Nam *et al.*, 2018) e em indivíduos com mialgias (Jasim *et al.*, 2020b), destacando seu possível valor diagnóstico em diferentes condições clínicas. Entretanto, seu papel nas DTM ainda é pouco explorado na literatura.

Há evidências de que os níveis de glutamato estão elevados em articulações submetidas a condições inflamatórias, como doenças degenerativas. Além disso, Alstergren *et al.* (2010) observaram que a injeção de glutamato em ATM saudáveis provoca dor imediata. Nesse contexto, a redução da dor exigiria o bloqueio dos receptores de glutamato, evidenciando seu papel no processamento da dor.

Um estudo de Castrillón *et al.* (2010) avaliou os níveis de glutamato em pacientes com dor miofascial por DTM, demonstrando aumento significativo da concentração de glutamato intersticial no músculo masseter desses pacientes. Isso sugere que o glutamato periférico pode estar envolvido na fisiopatologia da dor miofascial na DTM. Entretanto, não foram observadas diferenças nas concentrações plasmáticas entre pacientes e controles, e os níveis salivares não foram analisados.

Por outro lado, Jasim *et al.* (2020b) observaram que pacientes com DTM apresentaram níveis significativamente maiores de glutamato na saliva e no plasma em comparação com indivíduos saudáveis. Ainda, entre os pacientes com DTM, indivíduos do sexo masculino apresentaram níveis mais elevados de glutamato salivar, embora essa diferença não tenha sido observada no plasma.

Além disso, em uma investigação conduzida por Jasim *et al.* (2020a), os níveis salivares de glutamato foram avaliados em diferentes momentos ao longo do dia, desde a manhã até a tarde. Os resultados mostraram que as concentrações de glutamato, tanto em saliva estimulada quanto não estimulada, permanecem estáveis, sem variações significativas nos horários analisados. Essa estabilidade indica que o glutamato pode ser um marcador salivar confiável e prático, facilitando seu uso em estudos clínicos.

Nesse sentido, o entendimento desse biomarcador é de extrema importância no contexto das DTM, uma vez que grande parte dos indivíduos acometidos sofre com dor intensa (Aoun *et al.*, 2023). Além disso, são escassos os estudos que avaliam os níveis desse biomarcador na saliva, especialmente em relação às comorbidades associadas às DTM e aos hábitos parafuncionais.

NGF

O NGF é uma proteína neurotrófica essencial para o crescimento, a diferenciação e a sobrevivência dos neurônios aferentes simpáticos e sensoriais. Desempenha papel central na modulação da nocicepção e atua em diferentes sistemas fisiológicos, incluindo o neurológico, endócrino e imunológico, além de estar envolvido nas respostas ao estresse e na regulação do estado emocional. Ademais, a redução de seus níveis tem sido associada ao agravamento de sintomas relacionados ao bem-estar mental (Chen *et al.*, 2015).

As neurotrofinas são mediadores conhecidos da dor persistente. O NGF é expresso após lesões ou inflamação da ATM, ativando cascatas de sinalização em neurônios sensoriais periféricos (Shrivastava, Battaglini e Ye, 2021). Ele também modula a liberação de citocinas e outros mediadores da dor periférica e central (Barker *et al.*, 2020). Além disso, níveis elevados de NGF na saliva já foram observados em enxaqueca e síndrome da ardência bucal, indicando seu papel na manutenção da dor crônica (Borelli *et al.*, 2010; Jang *et al.*, 2011).

Por outro lado, pacientes com DTM do tipo mialgia apresentaram níveis significativamente reduzidos, com correlação moderada entre essas concentrações e sofrimento emocional (Jasim *et al.*, 2020b). Esse achado é relevante, considerando que as DTM frequentemente se associam a sintomas depressivos e somáticos (Fillingim *et al.*, 2013), ao passo que níveis diminuídos de NGF também têm sido relacionados a quadros depressivos (Chen *et al.*, 2015). Assim, a redução dessa neurotrofina pode refletir um estado psicológico comprometido, comumente observado em pacientes com DTM (Aoun *et*

al., 2023).

Ainda não está claro se os níveis dessa neurotrofina tendem a se elevar ou diminuir em pacientes com DTM, podendo variar conforme o diagnóstico. A saliva, nesse contexto, constitui uma fonte relevante de informações bioquímicas sobre o NGF, reforçando a necessidade de estudos contínuos voltados para diagnósticos e estratégias terapêuticas personalizadas (Shrivastava, Battaglino e Ye, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, diversos biomarcadores salivares, incluindo cortisol, IL-1 β , glutamato e NGF, apresentam alterações relevantes em indivíduos com DTM, evidenciando a participação desses mediadores na fisiopatologia da dor e nos processos inflamatórios associados à condição. A saliva se mostra uma matriz promissora para investigação clínica, além de constituir um método simples e não invasivo.

No entanto, apesar do avanço das pesquisas, persistem limitações importantes, como o número reduzido de estudos, a heterogeneidade metodológica e a ausência de padronização nas técnicas de coleta e análise. Essas lacunas dificultam a comparação entre os resultados e ainda inviabilizam a aplicação desses biomarcadores na prática clínica. Dessa forma, os biomarcadores salivares representam um campo promissor em expansão, mas que demanda estudos com metodologias mais consistentes e amostras mais robustas, para que seu papel no diagnóstico e no monitoramento das DTM seja estabelecido.

REFERÊNCIAS

1. ALAM, M.K.; et al. Salivary Biomarkers and Temporomandibular Disorders: A Systematic Review conducted according to PRISMA guidelines and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.51, n.2, p.416-426, 2024.
2. ALMEIDA, C.; et al. Saliva cortisol levels and depression in individuals with temporomandibular disorder: preliminary study. **Revista Dor: Pesquisa Clínica e Terapêutica**, v.15, n.3, p.169-172, 2014.
3. ALMEIDA, L.E.; et al. Immunohistochemical analysis of IL-1 beta in the discs of patients with temporomandibular joint dysfunction. **Cranio**, v.35, n.4, p.233-237, 2017.
4. ALSAHMAN, L.; et al. Does salivary cortisol serve as a potential biomarker for temporomandibular disorders in adults? **BMC Oral Health**, v.24, n.1, p.1364, 2024.
5. ALSTERGREN, P. et al. Glutamate-induced temporomandibular joint pain in healthy individuals is partially mediated by peripheral NMDA receptors. **Journal of Orofacial Pain**, v.24, p.172-180, 2010.

6. ANDRADE, C.M.; et al. Salivary biomarkers for caries susceptibility and mental stress in individuals with facial pain. **Cranio**, v.39, n.3, p.231-237, 2021.
7. AOUN, Y.; et al. Salivary biomarkers as potential diagnostic tool for temporomandibular disorders: A comprehensive review. **Cranio**, v.12, p.1-10, 2023.
8. BARKER, P.A.; et al. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. **Journal of Pain Research**, v.13, p.1223-1241, 2020.
9. BORELLI, V.; et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. **Oral Diseases**, v.16, n.4, p.365-374, 2010.
10. CASTRILLÓN, E.E.; et al. Interstitial glutamate concentration is elevated in the masseter muscle of myofascial temporomandibular disorder patients. **Journal of Orofacial Pain**, v.24, n.4, p.350, 360, 2010.
11. CÉ, P.S.; et al. Salivary Levels of Interleukin-1 β in Temporomandibular Disorders and Fibromyalgia. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v.32, n.2, p.130-136, 2018.
12. CÉ, Patricia dos Santos. **Correlação entre fibromialgia e desordens temporomandibulares: avaliação dos níveis salivares de IL-1beta**. 2015. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
13. CHEN, Y.W.; et al. Significantly lower nerve growth factor levels in patients with major depressive disorder than in healthy subjects: a meta-analysis and systematic review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v.11, p.925-933, 2015.
14. CHINTHAKANAN, S.; et al. Reduced heart rate variability and increased saliva cortisol in patients with TMD. **Archives of Oral Biology**, v.90, p.125-129, 2018.
15. DANBOLT, N.C. Glutamate uptake. **Progress in Neurobiology**, v.65, n.1, p.1-105, 2001.
16. DAYON, L.; COMINETTI, O.; AFFOLTER, M. Proteomics of human biological fluids for biomarker discoveries: technical advances and recent applications. **Expert Review of Proteomics**, v.19, n.2, p.131-151, 2022.
17. DINARELLO, C.A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. **Blood**, v.117, n.14, p.3720-3732, 2011.
18. DINARELLO, C.A.; RENFER, L.; WOLFF, S.M. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.74, n.10, p.4624-4627, 1977.
19. DOEPEL, M.; et al. Salivary cortisol and IgA levels in patients with myofascial pain treated with occlusal appliances in the short term. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.36, p.210-216, 2009.

20. [DUARTE](#), F.C.K.; et al. Re-Examining Myofascial Pain Syndrome: Toward Biomarker Development and Mechanism-Based Diagnostic Criteria. **Current Rheumatology Reports**, v.23, n.8, p.69, 2021.
21. [FILLINGIM](#), R.B.; et al. Psychological factors associated with development of TMD: the OPPERA prospective cohort study. **The Journal of Pain**, v.14, (12 Suppl), T75-90, 2013.
22. [FRITZEN](#), V.M. Níveis de cortisol salivar em adultos e crianças com diagnóstico de bruxismo: uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of EvidenceBased Dental Practice**, v.22, n.1, 2022.
23. GHENI, G.; et al. Glutamate acts as a key signal linking glucose metabolism to incretin/cAMP action to amplify insulin secretion. **Cell Reports**, v.9, n.2, p.661-673, 2014.
24. GREWER C.; RAUEN, T. Electrogenic Glutamate Transporters in the CNS: Molecular Mechanism, Pre-steady-state Kinetics, and their Impact on Synaptic Signaling. **The Journal of Membrane Biology**, v.203, n.1, p.1-20, 2005.
25. GROSMAN-RIMON, L.; et al. Circulating biomarkers in acute myofascial pain: a case-control study. **Medicine (Baltimore)**, v.95, n.37, e4650, 2016.
26. HANNIBAL, K.E.; BISHOP, M.D. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. **Physical Therapy**, v.94, n.12, p.1816-1825, 2014.
27. JANG, M.U.; et al. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. **Oral Diseases**, v.17, n.2, p.187-193, 2011.
28. JASIM, H.; et al. Altered levels of salivary and plasma pain related markers in temporomandibular disorders. **The Journal of Headache and Pain**, v.21, n.1, p.105, 2020b.
29. [JASIM](#), H.; et al. Daytime changes of salivary biomarkers involved in pain. **Journal of Oral Rehabilitation**, v.47, n.7, p.843-850, 2020a.
30. [JASIM](#), H.; et al. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. **Scientific Reports**, v.8, n.1, p.3220, 2018.
31. [KANEYAMA](#), K.; et al. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.40, n.5, p.418-423, 2002.
32. KHAYAMZADEH, M.; et al. Relationship between parafunctional habits and salivary biomarkers. **Frontiers in Dentistry**, v.16, n.6, p.465-472. 2019.
33. KHAYAMZADEH, M.; et al. Relationship between parafunctional habits and salivary biomarkers. **Frontiers in Dentistry**, v.16, n.6, p.465-472. 2019.
34. [LEWERENZ](#), J.; [MAHER](#), P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases-What is the Evidence? **Frontiers in Neuroscience**, v.9, p.469, 2015.

35. [LOPEZ-CASTEJON, G.](#); [BROUGH, D.](#) Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.22, n.4, p.189-195, 2011.
36. [NAM, J.H.](#); et al. Salivary glutamate is elevated in individuals with chronic migraine. **Cephalalgia**, v.38, n.8, p.1485-1492, 2018.
37. QAYS S, HADI R. Assessment of cortisol as salivary psychological stress marker in relation to temporomandibular disorders among a sample of dental students. **Journal of Baghdad College of Dentistry**, v.27, n.2, p.86-92, 2015.
38. 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 Groupdagger. **Journal of Oral & Facial Pain and Headache**, v.28, n.1, p.6-27, 2014.
39. [SEVERINO, V.](#); [FARINA, A.](#); [CHAMBERY, A.](#) Analysis of secreted proteins. **Methods in Molecular Biology**, v.1002, p.37-60, 2013.
40. SHRIVASTAVA, M.; BATTAGLINO, R.; YE, L. Acomprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. **International Journal of Oral Science**, v.13, n.1, p.23, 2021.
41. [STASTNA, M.](#); [EYK, J.E.E.](#) Secreted proteins as a fundamental source for biomarker discovery. **Proteomics**, v.12, n.4-5, p.722-735, 2012.
42. [SZABO, Y.Z.](#); [SLAVISH, D.C.](#) Measuring salivary markers of inflammation in health research: A review of methodological considerations and best practices. **Psychoneuroendocrinology**, v.124, 2021.
43. TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, v.140, n.6, p.805-820, 2010.