



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

FRANCISCO DAYDSON PINTO DE MOURA

**BIOMARCADORES SALIVARES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA ESPINOCELULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**SOBRAL
2025**

FRANCISCO DAYDSON PINTO DE MOURA

BIOMARCADORES SALIVARES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA ESPINOCELULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia do Centro de Ciências
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharelado em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Hélien
Imaculada Pereira de Oliveira

SOBRAL

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M886b Moura, Francisco Daydson Pinto de.
Biomarcadores Salivares no Diagnóstico e Prognóstico do Carcinoma
Espinocelular : Revisão Integrativa / Francisco Daydson Pinto de Moura. – 2025.
23 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará,
Campus de Sobral, Curso de Odontologia, Sobral, 2025.

Orientação: Profa. Dra. Prof. Dra. Denise Hélen Imaculada Pereira de Oliveira.

1. Biomarcadores salivares. 2. Carcinoma espinocelular oral. 3.
Diagnóstico. 4. Prognóstico. I. Título.

CDD 617.6

FRANCISCO DAYDSON PINTO DE MOURA

BIOMARCADORES SALIVARES NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DO
CARCINOMA ESPINOCELULAR: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia do Centro de Ciências
da Universidade Federal do Ceará,
como requisito parcial à obtenção do
grau de Bacharelado em Odontologia.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Denise Hélien Imaculada Pereira de Oliveira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Filipe Nobre Chaves
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Ma. Gislayne Nunes de Siqueira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico inteiramente esse trabalho e todos os esforços que culminaram em sua conclusão a dona Maria de Lourdes, minha maior inspiração.

AGRADECIMENTOS

A jornada para a conclusão deste Trabalho de Conclusão de Curso foi desafiadora e enriquecedora, e não teria sido possível sem o apoio e a contribuição de diversas pessoas, às quais expresso minha mais sincera gratidão.

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, saúde e sabedoria para enfrentar cada etapa deste processo. Sem Sua presença em minha vida, este momento não seria possível.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, incentivo e apoio em todos os momentos. Minha mãe Lourdes, meu padrasto Denys, meus irmãos Dalyson e Daiana, minhas sobrinhas Isabely, Isis e lasmin. Suas palavras de encorajamento e compreensão foram fundamentais para que eu seguisse em frente, mesmo diante das dificuldades. E por fim a minha família que hoje estão cuidando de mim ao lado do Pai, minha tia e madrinha Celeste e meu pai Edilson. Sempre amarei e honrarei vocês.

A minha orientadora Prof. Dra. Denise Hélen, pela vasta paciência. Sua orientação foi essencial para a construção deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Aos colegas de curso, pelo companheirismo, trocas de conhecimento e apoio mútuo ao longo dessa caminhada. A amizade e os momentos compartilhados tornaram essa jornada mais leve e especial: Walyson, Yasmin, Felipe, Emille e Lidaiany.

A minha namorada Laysla, que fez toda essa jornada se tornar mais leve e que tivesse um propósito na minha vida para continuá-la. Te amo.

Por fim, a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, meu mais sincero agradecimento. Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e cada contribuição, por menor que tenha sido, tiveram um impacto significativo nesta conquista.

Com gratidão.

RESUMO

Introdução: O Carcinoma Espinocelular Oral (CECO) representa 90% de todos os cânceres orais, tendo elevada taxa de cura se diagnosticado precocemente, porém devido ao caráter assintomático da doença, torna-se dificultoso seu diagnóstico precoce. Ultimamente tem-se surgido métodos diagnósticos alternativos, como a análise de biomarcadores presentes na saliva. Muitos estudos foram dedicados à busca de vários biomarcadores salivares associados ao CECO, como o DNA tumoral circulante (ctDNA), MicroRNAs (miR-125, miR-21, miR-145, dentre outros). Outros estudos também encontraram relação da superexpressão de citocinas em pacientes com CECO, como a IL-6, IL-8 e TNF- α .

Objetivo: Analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre o uso dos biomarcadores salivares no diagnóstico e prognóstico do CECO.

Metodologia: Trata-se de uma Revisão Integrativa da literatura. A seleção de artigos foi realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os descritores “salivary biomarkers” AND “squamous cell carcinoma” AND “diagnosis” AND “prognosis”, considerando as publicações entre 2014 e 2024. Inicialmente, foram encontrados 82 artigos.

Resultados: Após análise, foram excluídos os artigos que abordavam o CECO de forma superficial e/ou não apresentavam uma descrição concisa dos biomarcadores, sendo selecionados 12 artigos.

Conclusão: Todos os estudos reforçaram a praticidade e abordagem não invasiva em se utilizar a saliva na biópsia líquida para análise diagnóstica, e que há evidências que refutam o uso de biomarcadores salivares no diagnóstico e prognóstico do CECO, porém foi sugerida a necessidade de mais pesquisas sobre o tema, a fim de refinar os testes de diagnóstico com materiais mais sensíveis aos biomarcadores.

Palavras-chave: biomarcadores salivares; carcinoma espinocelular oral; diagnóstico; prognóstico.

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) accounts for 90% of all oral cancers and has a high cure rate if diagnosed early. However, due to the asymptomatic nature of the disease, early diagnosis is difficult. Recently, alternative diagnostic methods have emerged, such as the analysis of biomarkers present in saliva. Many studies have been dedicated to the search for several salivary biomarkers associated with OSCC, such as circulating tumor DNA (ctDNA), MicroRNAs (miR-125, miR-21, miR-145, among others). Other studies have also found a relationship between the overexpression of cytokines in patients with OSCC, such as IL-6, IL-8 and TNF- γ . **Objective:** To analyze the scientific evidence available in the literature on the use of salivary biomarkers in the diagnosis and prognosis of OSCC. **Methodology:** This is an integrative review of the literature. The articles were selected from the National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, using the descriptors “salivary biomarkers” AND “squamous cell carcinoma” AND “diagnosis” AND “prognosis”, considering publications between 2014 and 2024. Initially, 82 articles were found. **Results:** After analysis, articles that addressed HNSCC superficially and/or did not present a concise description of the biomarkers were excluded, and 12 articles were selected. **Conclusion:** All studies reinforced the practicality and non-invasive approach of using saliva in liquid biopsy for diagnostic analysis, and that there is evidence to refute the use of salivary biomarkers in the diagnosis and prognosis of HNSCC, however, the need for further research on the subject was suggested, in order to refine diagnostic tests with materials more sensitive to biomarkers.

Keywords: salivary biomarkers; oral squamous cell carcinoma; diagnosis; prognosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 BIOMARCADORES DE CÂNCER	4
2.2 BIOMARCADORES SALIVARES	5
3. METODOLOGIA	7
4. RESULTADOS	8
5. DISCUSSÃO	11
6. CONCLUSÃO	12
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1. INTRODUÇÃO

O câncer oral é uma das neoplasias mais comuns no mundo, e dentre os cânceres que acometem essa região, cerca de 90% histologicamente se originam de células escamosas, classificados como Carcinoma Espinocelular Oral (CECO).³ Nos países ocidentais, o CECO corresponde a aproximadamente 4% de todos os casos de câncer, enquanto na Índia e no Sudeste Asiático esse percentual pode atingir 40%, tendo como fatores de risco clássicos o tabagismo e o álcool.⁷ Alterações mutacionais acumulativas acontecem nas células-tronco epiteliais da mucosa, e a multiplicação celular favorece a propagação de um conjunto de células com DNA modificado no tecido epitelial. Índícios clínicos e histopatológicos de epitélio comprometido podem, em certos casos, manifestar-se como leucoplasia/eritroplasia e displasia celular, respectivamente. Outros fatores de risco incluem a alimentação, a imunodeficiência e a infecção por HPV de alto risco.

Diversas modificações genéticas estão envolvidas na carcinogênese oral. Entre elas, alterações em genes supressores de tumor (APC, p53), proto-oncogenes (Myc), oncogenes (Ras) e genes responsáveis pelo controle de processos celulares normais (EIF3E, GSTM1). Essas alterações desempenham um papel essencial no desenvolvimento do câncer.⁶ Sob a influência de novas mutações, a conversão maligna pode ocorrer nessas regiões, resultando no surgimento de uma enfermidade infiltrativa.⁷

O diagnóstico do CECO é fundamentado na observação clínica, seguida de biópsia e análise histopatológica de tecidos suspeitos. Técnicas como coloração vital e imagem por autofluorescência podem evidenciar áreas de intensa proliferação celular, servindo como ferramentas complementares no diagnóstico, pois ajudam a distinguir tecidos saudáveis de displásicos ou cancerosos, além de auxiliar na escolha do local mais adequado para a biópsia.⁷

A frequência de diagnóstico do CECO em fase inicial é baixa, o que pode ser justificado pela natureza assintomática da doença nesse estágio e pela ausência de uma avaliação rotineira adequada da mucosa por parte dos profissionais de saúde.⁷ Em resposta à necessidade de detecção precoce do CECO, diversos métodos diagnósticos auxiliares foram desenvolvidos ou estão em fase de pesquisa, incluindo a análise de biomarcadores salivares. Até o

momento, o padrão ouro para o diagnóstico do CECO é representado por um exame clínico oral integrado por uma investigação histológica em biópsias de tecidos de lesões suspeitas.⁶ Foi identificado que a saliva contém componentes que refletem tanto o estado patológico quanto o fisiológico do organismo humano, tornando-se, assim, uma ferramenta promissora para diagnóstico. A busca por biomarcadores salivares confiáveis para a identificação precoce do CECO tem avançado rapidamente, impulsionada pelo fato de que a coleta de saliva é relativamente simples e não invasiva em comparação à coleta sanguínea.⁴

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 BIOMARCADORES DE CÂNCER

Diversos esforços foram realizados para identificar e categorizar biomarcadores do câncer utilizando distintas abordagens, porém, sem alcançar um consenso. Em suma, qualquer elemento ou processo de origem biológica que contribua para o diagnóstico do câncer, seja na avaliação prognóstica, triagem ou determinação de risco, tanto na fase diagnóstica quanto no acompanhamento pós-diagnóstico (incluindo estratégias terapêuticas e tratamento), pode ser considerado um potencial biomarcador oncológico.¹² Um esquema de classificação de biomarcadores é mostrado na Figura 1.

Fig. 1. Classificação de biomarcadores para o câncer. Adaptado do artigo (Mishra A, Verma M. Cancer biomarkers: are we ready for the prime time? Cancers (Basel). 2010)

Biomarcadores preditivos, também conhecidos como marcadores de resposta, são empregados exclusivamente para avaliar os efeitos da administração de um determinado fármaco. Esses biomarcadores auxiliam os profissionais de saúde na escolha de um conjunto de agentes quimioterápicos que apresentem maior eficácia para cada paciente de forma personalizada.¹² Os biomarcadores prognósticos são determinados com base nas diferenças essenciais entre tumores benignos e malignos. Além disso, podem ser selecionados conforme o grau de diferenciação tumoral, o que pode impactar as decisões médicas sobre as estratégias de tratamento. Esses biomarcadores também desempenham um papel crucial na previsão da recorrência do câncer oral.¹²

2.2 BIOMARCADORES SALIVARES

A detecção de biomarcadores salivares precisos para a triagem do CECO foi facilitada pela coleta simples e não invasiva da saliva, em contraste com a coleta sanguínea. As modificações nos tecidos subjacentes ao desenvolvimento da doença podem ser categorizadas em expressão genômica, proteômica ou metabólica (Figura 2).¹⁰

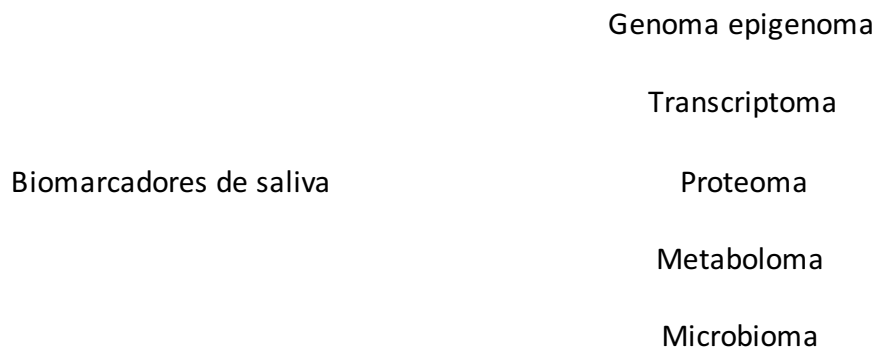


Fig. 2. Variedade de biomarcadores encontrados na saliva. Adaptado do artigo (Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2020).

Os biomarcadores estão presentes em qualquer estágio de desenvolvimento do CECO, e podem estar relacionados a angiogênese, inflamação, metástase, estresse oxidativo ou ao metabolismo.¹

As interleucinas (IL-6) e (IL-8) também conhecidas como citocinas pós inflamatórias, aumentam significativamente em pacientes com CECO, sugerindo seu valor como marcador diagnóstico de lesões malignas e pré-malignas orais.¹⁰

Nos últimos anos, a saliva emergiu como uma fonte promissora de biomarcadores devido à sua coleta não invasiva e à presença de diversas moléculas indicativas de processos patológicos, como metabólitos, proteínas, RNAs e DNAs.⁴

Dentre os biomarcadores podemos destacar O DNA tumoral circulante que é liberado durante a renovação celular normal ou em determinadas condições patológicas, quando células que passam por apoptose ou necrose soltam fragmentos e moléculas de DNA/RNA nos fluidos corporais. Em situações normais, essas moléculas e detritos celulares são eliminados por fagócitos. No entanto, em pacientes com câncer, esse processo é prejudicado, levando ao acúmulo de DNA livre de células (cfDNA) no microambiente dos tecidos e nos fluidos biológicos. Como consequência, indivíduos com câncer apresentam níveis elevados de cfDNA em seus fluidos corporais.¹

Outro biomarcador importante nesse cenário são os microRNAs - que são pequenas moléculas de RNA de fita simples, que são transcritas pela RNA polimerase da célula. Essas moléculas passam por um processo de clivagem em duas etapas: primeiro no núcleo, onde se formam como miRNA primário, e depois no citoplasma, onde se tornam miRNA precursor. Dependendo do grau de complementaridade com o RNA mensageiro (mRNA) alvo, os microRNAs podem clivar o mRNA ou inibir sua tradução. Os microRNAs podem ser encontrados em fluidos corporais na forma de miRNAs livres de células, ligados a proteínas que se conectam ao RNA, ou encapsulados de maneira seletiva em vesículas extracelulares (EVs). A pesquisa sobre seu papel em microambientes tumorais tem sido extensa, revelando que a expressão de miRNAs pode estar relacionada à desregulação de genes supressores de tumor ou oncogenes, o que pode influenciar tanto o desenvolvimento quanto a inibição do tumor.¹

As vesículas extracelulares (EVs) são amplamente reconhecidas como um dos principais mecanismos de comunicação entre células. A identificação de EVs originadas de células na saliva, que têm a capacidade de "encapsular" seletivamente componentes como DNAs, RNAs, miRNAs e proteínas, tem despertado o interesse de pesquisadores, pois essas vesículas podem servir

como fontes adicionais promissoras de biomarcadores. Até agora, as vesículas que mais têm sido estudadas em relação ao desenvolvimento e à progressão do câncer são os exossomos e as microvesículas.²

As células tumorais circulantes (CTCs) têm sido amplamente estudadas no sangue como possíveis biomarcadores para o CECO. Essas células se originam da massa tumoral primária e se disseminam através dos vasos sanguíneos e linfáticos para diferentes partes do corpo. A presença de CTCs na corrente sanguínea está associada a metástases, recidivas e a um prognóstico desfavorável. Elas podem contribuir para a formação de metástases e colonizar o local do tumor primário, favorecendo o crescimento do câncer em um processo conhecido como auto-semeadura tumoral. Diversos estudos ressaltaram a relação entre o aumento de CTCs e o diagnóstico de CECO; contudo, parece que o número elevado de CTCs está mais associado ao prognóstico e à recidiva locorregional do que ao diagnóstico inicial.²

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, estruturada nas seguintes etapas sequenciais: a) delimitação do tema e definição da pergunta norteadora de pesquisa; b) definição de critérios para seleção ou exclusão de estudos; c) leitura dos trabalhos selecionados; d) análise metodológica dos estudos incluídos; e) interpretação dos resultados e discussões; f) elaboração de uma síntese conclusiva e revisão crítica do material analisado.¹¹

Obedecendo à primeira etapa, elaborou-se a seguinte questão norteadora: “Qual a importância dos biomarcadores salivares no diagnóstico e prognóstico do Carcinoma Espinocelular Oral?”

A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para a seleção dos artigos foram considerados os seguintes descritores em saúde (decs.bvsalud.org) combinados com operadores booleanos: salivary biomarkers AND squamous cell carcinoma AND diagnosis AND prognosis.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas artigos publicados entre 2014 e 2024 com estudos que respondem à questão norteadora, com textos completos disponíveis online nos idiomas inglês e

português. Como critérios de exclusão definiram-se: estudos epidemiológicos, resumos simples e trabalhos que relacionavam outros assuntos além dos biomarcadores salivares e sua importância no diagnóstico e prognóstico no CECO. É importante reiterar que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção ocorreu por meio de leitura de títulos, resumos e quando necessária, a leitura integral dos textos como forma de selecioná-los de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Depois das buscas, foi contabilizado um número de 82 artigos e após a seleção foram excluídos 72 artigos. No processo de análise foram coletados dados referentes ao periódico (título, ano de publicação), aos autores (nomes completos) e ao estudo (objetivo, tipo de estudo e resultados). A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados a avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 12 estudos.

4. RESULTADOS

A tabela 1 apresenta um panorama dos estudos sobre biomarcadores salivares no diagnóstico e prognóstico do CECO entre 2014 e 2024.

Os artigos revisam e analisam diferentes biomarcadores, como proteínas salivares, RNA mensageiro (mRNA), microRNA (miRNA) e citocinas, além de suas metodologias de detecção, incluindo PCR, ELISA e espectrometria de massa. Os resultados destacam que biomarcadores como IL-6, IL-8, TNF- α , ErbB2 e perfis metabólicos salivares apresentam potencial diagnóstico, com alguns alcançando alta sensibilidade e especificidade.

Estudos mais recentes apontam que miRNAs salivares possuem um papel promissor, mas ainda necessitam de padronização para uso clínico. No geral, os biomarcadores salivares demonstram ser ferramentas promissoras para o diagnóstico não invasivo do CECO, mas a necessidade de validação e padronização ainda representa um desafio para sua implementação na prática clínica.³

Tabela 1. Biomarcadores Salivares no Diagnóstico e Prognóstico do CECO:
Revisão de Estudos (2014-2024).

Título	Ano	Autores	Objetivo	Tipo de Estudo	Resultados
Cancer biomarkers: Are we ready for the Prime Time?	2014	Alok Mishra, Mukesh Verma	Discutir o papel dos biomarcadores no diagnóstico e prognóstico do câncer, abordando os desafios para implementação clínica.	Revisão	Embora os biomarcadores sejam promissores para o diagnóstico e prognóstico do câncer, a maioria ainda não está pronta para o uso clínico devido à falta de validação e padronização. Os biomarcadores podem ser utilizados para diagnóstico, prognóstico e epidemiologia do câncer.
Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma An insight	2016	T. Radhika, Nadeem Jeddy, S. Nithya, R.M. Muthumeenakshi	Revisar o potencial dos biomarcadores salivares no diagnóstico e prognóstico do carcinoma de células escamosas oral (CECO)	Revisão	Os biomarcadores salivares são uma ferramenta promissora para o diagnóstico precoce e acompanhamento do CECO.
Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities	2017	M. Castagnola et al.	Explorar o potencial da proteômica salivar como ferramenta diagnóstica e prognóstica para diversas doenças, incluindo o CECO	Revisão	Identificou mais de 3000 proteínas salivares, destacando biomarcadores promissores como interleucinas e proteínas associadas ao câncer.
Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives	2019	Marta Cristaldi et al.	Analisar o papel dos biomarcadores salivares no diagnóstico e acompanhamento do CECO	Revisão	A saliva contém vários biomarcadores úteis para a detecção precoce e monitoramento do CECO, incluindo DNA tumoral circulante e microRNAs.
Salivary IL-6 mRNA is a Robust Biomarker in Oral Squamous Cell Carcinoma	2019	Ildikó Judit Márton et al.	Avaliar a expressão do mRNA da IL-6 na saliva de pacientes com CECO e sua eficácia como biomarcador	Estudo observacional	O mRNA da IL-6 está significativamente elevado na saliva de pacientes com CECO e pode ser um biomarcador confiável.
Oral squamous cell carcinoma diagnosed from saliva metabolic profiling	2020	Xiaowei Song et al.	Avaliar o uso de perfis metabólicos da saliva para diagnóstico de CECO	Estudo clínico	O uso de espectrometria de massa combinado com aprendizado de máquina alcançou 86,7% de precisão no diagnóstico do CECO.
Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma	2020	Nguyen TTH, Sodnom-Ish B, Choi SW, Jung HI, Cho J, Hwang I, Kim SM.	Discutir os desafios emergentes na identificação de biomarcadores salivares confiáveis para o carcinoma de células escamosas	Revisão	Mais de 100 biomarcadores salivares potenciais para o CECO foram relatados. No entanto, ainda existem obstáculos

			oral (CECO) e sugerir potenciais biomarcadores para detecção precoce		para identificar biomarcadores confiáveis e aplicá-los clinicamente no diagnóstico precoce do CECO. O artigo sugere biomarcadores salivares potenciais que são confiáveis, específicos e sensíveis para a detecção do CECO.
Salivary Micro-RNA and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review	2021	Maria Menini et al.	Revisar o potencial dos microRNAs salivares como biomarcadores para diagnóstico e prognóstico do CECO	Revisão sistemática	Os miRNAs salivares são promissores no diagnóstico não invasivo do CECO, mas estudos adicionais são necessários para validar sua eficácia clínica.
Salivary Cytokines as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review	2021	Elena Ferrari et al.	Revisar o papel das citocinas salivares no diagnóstico do CECO	Revisão sistemática	IL-6, IL-8 e TNF- α estão elevados na saliva de pacientes com CECO e podem ser usados para testes diagnósticos rápidos.
Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers in Detecting Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis	2022	Amar Kumar Shaw, Vikram Garcha, Vittaldas Shetty, Vineet Vinay, Ketaki Bhor, Kadambari Ambildhok, Purnima Karande	Avaliar a precisão diagnóstica de biomarcadores salivares na detecção precoce do carcinoma de células escamosas oral (CECO)	Revisão sistemática e meta-análise	A análise mostrou que os biomarcadores salivares mais eficazes para detecção precoce do CECO foram mRNA e miRNA, ambos avaliados por PCR, com sensibilidade de 91% e especificidade de 90%. A metanálise destacou a necessidade de mais estudos para validar esses biomarcadores antes de sua aplicação clínica.
Assessment of salivary levels of ErbB2 in oral squamous cell carcinoma	2023	Sujitha Jayarajkumar et al.	Avaliar a expressão do ErbB2 na saliva de pacientes com CECO e sua relevância diagnóstica	Estudo clínico	ErbB2 está significativamente elevado na saliva de pacientes com CECO e pode ser um marcador diagnóstico útil.
The prognostic role of salivary miRNAs in oral squamous cell carcinoma: technical challenges and clinical perspectives	2024	Chiara Romani et al.	Avaliar o papel prognóstico dos miRNAs salivares no CECO e os desafios metodológicos	Revisão narrativa	Os miRNAs salivares são promissores, mas é necessária padronização na coleta e análise para aumentar a precisão dos resultados.

5. DISCUSSÃO

É amplamente reconhecido que a inflamação e a imunidade mediada por células desempenham papéis importantes no controle da progressão do câncer oral. A capacidade das células tumorais de evitar a vigilância do sistema imunológico é considerada uma etapa fundamental no desenvolvimento do câncer. As citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8, TNF- α e o receptor solúvel de interleucina-2 (sIL-2R), são moléculas essenciais que participam da interação entre células estromais e células cancerígenas. A expressão dessas citocinas está, em certa medida, relacionada à promoção ou à inibição do crescimento dos tumores. ⁷

A saliva tem sido sugerida como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce, para a definição do perfil molecular de pacientes com câncer, e para o desenvolvimento de terapias personalizadas, além de permitir o monitoramento da resposta ao tratamento e da recidiva do câncer. Isso ocorre porque ela contém elementos bioativos, como ctDNAs, miRNAs e EVs provenientes de células de carcinoma espinocelular oral, os quais podem revelar alterações genéticas e epigenéticas facilmente detectáveis, fornecendo informações importantes. Em particular, ctDNA salivar, miRNAs e EVs são considerados biomarcadores promissores para a detecção e diagnóstico precoce, enquanto as CTCs, apesar de mais investigadas no plasma, parecem ser mais úteis para prever o prognóstico. ⁵

Os métodos tradicionais de diagnóstico para tumores malignos, como a biópsia de tecido e a raspagem de mucosa, costumam ser demorados e invasivos, o que pode causar estresse e dor excessiva nos pacientes, resultando em baixa adesão ao tratamento. Nesse cenário, a introdução de um teste diagnóstico não invasivo baseado em biópsia líquida (salivar) poderia ser vantajosa para o diagnóstico precoce e prognóstico de doenças, servindo como uma alternativa às biópsias sólidas. A biópsia líquida é uma abordagem inovadora que analisa células circulantes, DNA circulante, micro-RNAs, microvesículas e exossomos presentes em fluidos corporais, apoiando o conceito de medicina moderna. ⁵

Nos últimos anos, a saliva tem sido amplamente estudada como uma fonte promissora de biomarcadores para o CECO em biópsias líquidas. Existem

várias vantagens em utilizar a saliva como material para análise diagnóstica, pois sua coleta é econômica e não invasiva, além de possibilitar um acompanhamento mais eficiente de sua progressão e resposta ao tratamento, contribuindo assim para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas.¹⁰

A análise de biomarcadores na saliva para o diagnóstico do câncer oral representa um marco significativo na medicina diagnóstica. A pesquisa científica sobre biomarcadores salivares está crescendo rapidamente, com a introdução de técnicas avançadas de diagnóstico molecular, que possibilitam a identificação de compostos chave para diagnóstico e prognóstico. A saliva, sendo um fluido biológico acessível e fácil de coletar, se destaca como uma ferramenta promissora. Ela oferece vantagens substanciais em relação a outros meios, como o sangue, uma vez que evita as complicações associadas ao processo de coleta sanguínea e o desconforto emocional que muitas vezes acompanha a coleta de amostras de suor e lágrimas.²

A utilização da saliva como meio para detectar biomarcadores é um avanço não apenas para o CECO, mas também para outros tipos de câncer, como os de mama, pulmão, ovário e pâncreas. A coleta da saliva é não invasiva, o que torna o processo muito mais simples e seguro, tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde. Além disso, sua prática permite que múltiplas amostras sejam coletadas ao longo do tempo, possibilitando o monitoramento contínuo e o acompanhamento do progresso da doença, o que facilita a detecção precoce de possíveis recidivas. Essa abordagem pode ser particularmente útil em contextos clínicos onde o diagnóstico precoce é crucial para o sucesso do tratamento.¹

6. CONCLUSÃO

Dentro das perspectivas da biópsia líquida e da análise da saliva, a pesquisa futura sobre biomarcadores como ctDNAs, EVs, miRNAs e CTCs se apresenta como uma promessa para o tratamento do CECO. O uso desses biomarcadores salivares na prática clínica ajudará a estabelecer estratégias

mais eficazes para o diagnóstico precoce, além de promover uma prevenção avançada. Essas descobertas podem abrir caminho para o desenvolvimento de terapias direcionadas, potencialmente mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Ao melhorar os resultados do tratamento de pacientes com CECO, as novas abordagens baseadas em biomarcadores salivares podem também reduzir a necessidade de tratamentos agressivos como a quimioterapia e a radioterapia.⁹

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radhika T, Jeddy N, Nithya S, Muthumeenakshi RM. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma - An insight. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016 Nov;6(Suppl 1):S51-S54. doi: 10.1016/j.jobcr.2016.07.003. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27900251; PMCID: PMC5122805.
2. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, Di Cintio G, Fiorita A, De Corso E, Paludetti G. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017 Apr;37(2):94-101. doi: 10.14639/0392-100X-1598. PMID: 28516971; PMCID: PMC5463528.
3. Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, Giuliana G, Campisi G, Panzarella V. Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. *Front Physiol.* 2019 Dec 10;10:1476. doi: 10.3389/fphys.2019.01476. PMID: 31920689; PMCID: PMC6914830.
4. Márton IJ, Horváth J, Lábiscsák P, Márkus B, Dezső B, Szabó A, Tar I, Piffkó J, Jakus P, Barabás J, Barabás P, Olasz L, Kövér Z, Tózsér J, Sándor J, Csősz É, Scholtz B, Kiss C. Salivary IL-6 mRNA is a Robust Biomarker in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Med.* 2019 Nov 13;8(11):1958. doi: 10.3390/jcm8111958. PMID: 31766212; PMCID: PMC6912409.
5. Song X, Yang X, Narayanan R, Shankar V, Ethiraj S, Wang X, Duan N, Ni YH, Hu Q, Zare RN. Oral squamous cell carcinoma diagnosed from saliva metabolic profiling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 14;117(28):16167-16173. doi: 10.1073/pnas.2001395117. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32601197; PMCID: PMC7368296.
6. Menini, M.; De Giovanni, E.; Bagnasco, F.; Delucchi, F.; Pera, F.; Baldi, D.; Pesce, P. Salivary Micro-RNA and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 101. <https://doi.org/10.3390/jpm11020101>
7. Ferrari E, Pezzi ME, Cassi D, Pertinhez TA, Spisni A, Meleti M. Salivary Cytokines as Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic

Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 24;22(13):6795. doi: 10.3390/ijms22136795. PMID: 34202728; PMCID: PMC8267678.

8. Jayarajkumar S, Ramamoorthi R, Muniapillai S, Gopalakrishnan S, Jayaseelan VP. Assessment of salivary levels of ErbB2 in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2023 Oct-Dec;27(4):777. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_114_23. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38304523; PMCID: PMC10829474.

9. Romani C, Assoni C, Mattavelli D, Rampinelli V, Piazza C. The prognostic role of salivary miRNAs in oral squamous cell carcinoma: technical challenges and clinical perspectives. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2024 Oct;44(5):279-284. doi: 10.14639/0392-100X-N2981. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39283255; PMCID: PMC11556778.

10. Nguyen TTH, Sodnom-Ish B, Choi SW, Jung HI, Cho J, Hwang I, Kim SM. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Oct 31;46(5):301-312. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.5.301. PMID: 33122454; PMCID: PMC7609938.

11. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto-Enferm.* 2008;17(4):758-64.

12. Mishra A, Verma M. Cancer biomarkers: are we ready for the prime time? *Cancers (Basel).* 2010 Mar 22;2(1):190-208. doi: 10.3390/cancers2010190. PMID: 24281040; PMCID: PMC3827599.

13. Shaw AK, Garcha V, Shetty V, Vinay V, Bhor K, Ambildhok K, Karande P. Diagnostic Accuracy of Salivary Biomarkers in Detecting Early Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 May 1;23(5):1483-1495. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.5.1483. PMID: 35633529; PMCID: PMC9587865.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CECO	Carcinoma Espinocelular Oral
HPV	Papilomavirus Humano
DNA	Ácido desoxirribonucleico
APC	Adenomatous Polyposis Coli
P53	Eukaryotic translation iniciation factor 3 subnit E
GSTM1	Gene glutationa S-transferase mu 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
RNA	Ácido ribonucleico
cfDNA	DNA livre de células
miRNA	Micro RNA
mRNA	RNA Mensageiro
EVs	Vesículas Extracelulares
CTCs	Células tumorais circulantes