

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
CAMPUS GOVERNADOR VALADARES  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

**Amanda Fernandes Prata**

**Uso da saliva como ferramenta de diagnóstico: Revisão de Literatura**

Governador Valadares

2023

**Amanda Fernandes Prata**

**Uso da saliva como ferramenta de diagnóstico – Revisão de Literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rose Mara Ortega

Governador Valadares

2023

Fernandes Prata, Amanda.

Uso da saliva como ferramenta de diagnóstico: revisão de literatura / Amanda Fernandes Prata. -- 2023.

21 p.

Orientadora: Rose Mara Ortega

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Faculdade de Odontologia, 2023.

1. Biomarcadores. 2. Saliva. 3. Diagnóstico. I. Mara Ortega, Rose, orient. II. Título.

22/06/2023, 10:35

SEI/UFJF - 1324844 - GERAL 03: Declaração



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

**Amanda Fernandes Prata**

**Uso da saliva como ferramenta de diagnóstico – Revisão de Literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Odontologia, do Instituto de Ciências da Vida, da Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Aprovada em 22 de Junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA

\_\_\_\_\_  
Prof(a). Dra. Rose Mara Ortega – Orientador(a)  
Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Governador Valadares

\_\_\_\_\_  
Prof(a). Dr(a). Rose Mara Ortega - Orientador(a), Por: Prof. Denis Talis Reis  
Mestrando PPgCAS - UFJF/GV

\_\_\_\_\_  
Prof(a). Dr(a). Rose Mara Ortega - Orientador(a), Por: Profa. Larissa Steffhane Damasceno de Amorim Póvoa  
Mestranda PPgCAS - UFJF/GV



Documento assinado eletronicamente por **Rose Mara Ortega, Professor(a)**, em 22/06/2023, às 16:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1324844** e o código CRC **4B06CB1F**.

Referência: Processo nº 23071.923690/2023-33

SEI nº 1324844

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, em primeiro lugar, à Deus por ter me sustentado e por ter me dado forças em meio às dificuldades.

Agradeço aos meus queridos pais por todo esforço, por todo amor, por serem meu suporte em meio à qualquer dificuldade e por sempre acreditarem em mim. Sem vocês, não seria possível realizar esse sonho.

Agradeço aos meus amigos por serem acaento em meio ao sufoco e por todo apoio que me deram quando eu precisei.

Agradeço à minha orientadora por todo conhecimento compartilhado, por toda dedicação e paciência. Eu não poderia ter escolhido alguém melhor para me orientar neste trabalho tão decisivo para a minha formação.

Por fim, agradeço a mim por ter chegado até aqui e, mesmo com todas as dificuldades, segui no meu propósito e não desisti.

## RESUMO

A saliva contém biomarcadores que podem ser avaliados como indicadores de processos biológicos ou patogênicos. Sendo assim, ela pode ser usada para identificar a presença de doenças em um indivíduo. O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a utilização da saliva como método de diagnóstico. A base de dados utilizada foi o Pubmed, com os descritores: saliva *and* diagnoses e saliva *and* biomarkers, dentro de um intervalo de 11 anos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 13 artigos foram selecionados para o estudo. Destes, 5 artigos de revisão, que foram utilizados para a redação do tópico sobre composição e funções da saliva, e 8 artigos de pesquisa, que utilizaram a proteômica salivar como ferramenta de diagnóstico e que foram utilizados para a redação do tópico sobre biomarcadores salivares. A análise proteômica da saliva é uma metodologia promissora a ser utilizada para determinar o prognóstico do carcinoma espinocelular oral. Os principais biomarcadores avaliados e com resultados mais significativos em relação aos seus controles foram: o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$  e TNF- $\gamma$ ), citocinas como: IL-1 $\beta$ , IL-8, LGALS3BP, IL-6, IL-8, e metaloproteinases como: MMP-1 e MMP-9. Os biomarcadores TNF- $\alpha$ , MMP-9, TNF- $\gamma$ , IL-6, MMP-1 foram estudados em relação a progressão do carcinoma espinocelular oral com resultados significativos. No entanto, embora o método de obtenção da saliva seja mais simples e não invasivo quando comparado a outros fluídos corporais, por exemplo, o sangue, o seu uso para fins de diagnóstico ainda não está totalmente consolidado na literatura.

**Palavras-chave:** Saliva. Diagnóstico. Biomarcadores.

## ABSTRACT

Saliva contains biomarkers that can be evaluated as indicators of biological or pathogenic processes. Therefore, it can be used to identify the presence of diseases in an individual. The aim of this study was to carry out a literature review on the use of saliva as a diagnostic method. The database used was Pubmed, with the descriptors: saliva and diagnoses and saliva and biomarkers, within an interval of 11 years. After applying the exclusion criteria, 13 articles were selected for the study. Of these, 5 review articles, which were used to write the topic about composition and functions of saliva, and 8 research articles, which used salivary proteomics as a diagnostic tool and which were used to write the topic about salivary biomarkers. Proteomic analysis of saliva is a promising methodology to be used to determine the prognosis of oral squamous cell carcinoma. The main biomarkers evaluated and with more significant results in relation to their controls were: tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$  and TNF- $\gamma$ ), cytokines such as: IL-1 $\beta$ , IL-8, LGALS3BP, IL-6, IL-8, and metalloproteinases such as: MMP-1 and MMP-9. The biomarkers TNF- $\alpha$ , MMP-9, TNF- $\gamma$ , IL-6, MMP-1 were studied in relation to the progression of oral squamous cell carcinoma with significant results. However, although the method of obtaining saliva is simpler and non-invasive when compared to other body fluids, for example, blood, its use for diagnostic purposes is not yet fully consolidated in the literature.

**Keywords:** Saliva. Diagnosis. Biomarkers.

## **SUMÁRIO**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DISCUTIDA</b>	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>20</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cavidade bucal é composta por diversas estruturas e tecidos, tais como: dentes, mucosa, língua, gengiva e todos esses sítios anatômicos estão imersos no fluido salivar. O conceito acerca das secreções salivares tem mudado, pois, o que antes era considerado apenas um suco digestivo, responsável por iniciar a quebra de lipídios e amidos através de enzimas endógenas, hoje em dia está sendo considerada como um fluido biológico capaz de comunicar o estado de saúde atual de um indivíduo (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013).

A saliva é uma solução hipotônica composta pelo produto dos ácinos salivares, fluido crevicular gengival e exsudatos da mucosa bucal. Considerada um fluido biológico, é composta por 99% de água e menos de 1% de proteínas, eletrólitos e outros componentes de baixo peso molecular. Além disso, a saliva pode conter mais de 700 microrganismos relacionados a doenças orais e sistêmicas (ZHANG *et. al.*, 2016).

O principal papel da saliva é sua função protetora e digestiva. Ela possui diversas enzimas que são importantes na regulação do sistema imunológico do indivíduo. Além disso, a saliva contribui para a limpeza da cavidade bucal, por meio da eliminação de resíduos alimentares e refresca o hálito (ZHANG *et. al.*, 2016; MARTINA *et al.*, 2020).

A saliva é capaz de secretar biomarcadores que podem indicar a presença de alguma doença. Um biomarcador pode ser objetivamente medido e avaliado como indicador de processos biológicos normais ou patogênicos. Ainda pode medir a resposta farmacológica a intervenções terapêuticas (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013; MARTINA *et al.*, 2020).

O uso da saliva no processo de diagnóstico ou investigação de doenças é considerado seguro, uma vez que minimiza o risco de propagação de vírus quando comparado com outros fluídos. Além de ser uma técnica simples e não invasiva, atualmente, a sua utilização para diagnóstico de doenças tem sido promissora na substituição de outros testes de soro, como o sangue e urina. No entanto, devido a quantidade reduzida de analitos na saliva a sua utilização, como ferramenta de diagnóstico, ainda é limitada (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013).

## **2 OBJETIVO**

Realizar um levantamento sobre a possibilidade de utilizar a saliva como um método de diagnóstico eficaz e menos invasivo na detecção de doenças orais e sistêmicas.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca na base de dado Medline-Pubmed (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) utilizando os descritores: saliva *AND* diagnóstico e saliva *AND* biomarkers e o filtro para no intervalo de 11 anos (2011-2022), sendo encontrados 8784 estudos. Os critérios de inclusão foram: títulos que relacionavam a saliva como método de diagnóstico, artigos que utilizaram a busca por biomarcadores de origem proteômica, artigos redigidos em inglês e português e artigos de acesso livre. Os critérios de exclusão foram: títulos relacionados com o diagnóstico da COVID-19, títulos relacionados com o diagnóstico da dengue, títulos relacionados com o diagnóstico de HIV e cartas ao editor. Após a leitura do título, do resumo e aplicação dos critérios de exclusão, foi necessário realizar uma busca manual para selecionar artigos de pesquisa específicos. Portanto, foram selecionados 13 artigos para o estudo: 5 artigos eram de revisão e 8 artigos eram artigos de pesquisa. A utilização da saliva como ferramenta de diagnóstico foi o principal tópico para a realização do presente estudo, no entanto, após a leitura dos artigos, incluímos um tópico sobre sua composição e suas funções.

## 4 REVISÃO DISCUTIDA

A partir da leitura dos estudos, foram elencados dois tópicos para apresentação acerca das informações encontradas. No primeiro, será discutida a composição e a função da saliva. Para construção desse tópico foram selecionados 5 artigos de revisão. No segundo tópico, serão discutidos os biomarcadores encontrados na saliva, de acordo com os critérios de seleção dos estudos. Para a construção desse tópico, foram selecionados 8 artigos de pesquisas laboratoriais.

### 4.1 Saliva: composição e funções

A saliva é uma solução hipotônica composta pelo produto dos ácinos salivares, fluido crevicular gengival e exsudatos da mucosa bucal. Aproximadamente 90% da saliva é secretada pelas glândulas salivares menores, que estão distribuídas por toda a cavidade bucal; e pelas glândulas salivares maiores que são as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais. As glândulas salivares com alta permeabilidade são circundadas por abundantes capilares, sangue e ácinos, permitindo assim, a troca de moléculas que podem estar presentes na composição da saliva (ZHANG *et. al.*, 2016; MARTINA *et al.*, 2020).

Na revisão realizada por Zhang e colaboradores (2016), os autores descreveram a saliva como um fluido biológico composto por 99% de água e menos de 1% de proteínas, eletrólitos e outros componentes de baixo peso molecular. Ela possui uma composição complexa que inclui uréia, amônia, ácido úrico, glicose, colesterol, ácido graxo, triglicerídeos, lipídio neutro, glicolípido, aminoácido, hormônios esteroides, mucina, amilase, lectina, glicoproteína, lisozima, peroxidase e lactoferrina (ZHANG *et. al.*, 2016). Também contém altas concentrações de Na<sup>+</sup> (sódio), Cl (cloro), Ca<sup>2+</sup> (cálcio), K<sup>+</sup> (potássio), HCO<sub>3</sub> (hidrogenocarbonato), H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (ácido fosfórico), F (flúor), I (iodo) e Mg<sup>2+</sup> (magnésio) do soro (ZHANG *et. al.*, 2016). Além disso, a saliva contém mais de 700 microrganismos relacionados a doenças orais e sistêmicas (ZHANG *et. al.*, 2016).

Seguindo a mesma composição, o estudo analisado de Yoshizawa e colaboradores (2013) descreveu a saliva humana como um biofluido claro, ligeiramente ácido (pH 6,0 a 7,0), heterogêneo, composto de água (99%), proteínas (0,3%) e substâncias inorgânicas (0,2%). Sua parte inorgânica é composta de cátions como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e ânions como Cl, F, I (YOSHIZAWA *et al.*, 2013). Os íons participam do transporte de compostos ativos através das

membranas celulares para dentro ou fora do conteúdo celular, na formação de estruturas dentárias e na ativação de algumas enzimas, como hidrolases, fosfatases, desidrogenases ou peroxidases. A presença de íons de magnésio e cálcio facilitam a cicatrização de feridas e inibem a desmineralização. O flúor desempenha um papel importante na remineralização do esmalte e na proteção contra bactérias orais. (WOŹNIAK, PALUSZKIEWICZ, KWIA TEK, 2019; YOSHIZAWA *et. al.*, 2013; ZHANG *et. al.*, 2016). A amilase salivar catalisa a hidrólise do amido em maltose e, às vezes, glicose na boca. Contém lisozimas e íons tiocianato que são bactericidas, que torna a saliva uma parte importante do sistema imunológico inespecífico e específico dos humanos. Os fatores específicos são baseados em antibacterianos e antifúngicos, como peroxidase salivar, histatina ou lisozima. Os inespecíficos são baseados nas imunoglobulinas, como IgA IgM, IgG que são responsáveis pela fagocitose. Além disso, a saliva contém vários antioxidantes que retardam a oxidação celular (WOŹNIAK, PALUSZKIEWICZ, KWIA TEK, 2019). As cistatinas presentes na saliva aliviam o processo inflamatório, enquanto as mucinas protegem a mucosa contra as toxinas dos alimentos. A função hidratante previne a desidratação e a morte celular prematura (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013; WOŹNIAK *et. al.*, 2019; ZHANG *et. al.*, 2016).

A salivação individual pode variar de 0,3 a 0,7 ml de saliva por minuto, produzindo uma variação de 1 a 1,5 litros diários. As proteínas salivares mais significativas são as mucinas. Essas glicoproteínas que constituem 20-30% do total de proteínas na saliva e são responsáveis pela viscosidade e densidade salivar. A principal função das glicoproteínas é garantir a lubricidade e desempenhar um papel no processo de mineralização dos dentes (WOŹNIAK, PALUSZKIEWICZ, KWIA TEK, 2019). As glicoproteínas contidas nos fluidos corporais podem refletir as mudanças na condição de saúde e participam na proteção do sistema imunológico, ligando-se aos patógenos. As proteínas restantes encontradas na saliva são cistatinas e imunoglobulinas que participam ativamente de processos inflamatórios e eliminação de bactérias, enquanto a lisozima e a  $\gamma$ -amilase estão envolvidas na digestão. Além das proteínas, a saliva contém também componentes lipídicos que podem desempenhar um papel importante na formação da placa dentária e da cárie. Por fim, moléculas como DNA ou RNA presentes no sangue e tecidos também podem ser encontradas na saliva, sendo esses importantes biomarcadores de diversas doenças (WOŹNIAK, PALUSZKIEWICZ, KWIA TEK, 2019; YOSHIZAWA *et. al.*, 2013). Sendo assim, podemos considerar que a saliva desempenha um papel

fundamental na lubrificação, mastigação, deglutição e na digestão, protegendo a integridade dos tecidos orais, além de ser capaz de detectar doenças e condições locais e sistêmicas (ZHANG *et. al.*, 2016; MARTINA *et al.*, 2020).

#### **4.2 Biomarcadores salivares**

A saliva é um produto de secreção que contém biomarcadores que podem indicar a presença de alguma doença em um indivíduo. De acordo com o *Biomarkers Definitions Working Group (2011)*, um biomarcador é uma característica que pode ser objetivamente medida e avaliada como indicador de processos biológicos ou patogênicos normais, ou como indicador de resposta farmacológica a intervenções terapêuticas (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013; MARTINA *et al.*, 2020).

Os biomarcadores presentes em nosso corpo são capazes de fornecer informações imparciais sobre o estado fisiológico atual de um organismo vivo. Eles incluem uma grande variedade, como: anticorpos, micro-organismos, DNA, RNA, lipídios, metabólitos e proteínas. Alterações em sua concentração, estrutura, função ou ação podem estar associadas ao início, progressão ou mesmo regressão de um determinado distúrbio ou revelar como o corpo responde a ele.

Dessa forma, os biomarcadores servem como uma ferramenta valiosa e atraente na detecção, avaliação de risco, diagnóstico, prognóstico e monitoramento de doenças (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013).

A saliva é capaz de refletir o estado fisiológico do organismo, em relação às funções hormonais, nutricionais e imunológicas. Sendo assim, os biomarcadores salivares podem ser uma ferramenta de diagnóstico de algumas doenças orais e sistêmicas. Dentre elas: a cárie, a doença periodontal, o câncer oral, as doenças cardiovasculares e renais, o estresse, o diabetes, as doenças fúngicas, as doenças infecciosas como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-AIDS), o Papiloma Vírus Humano (HPV), as hepatites, o vírus da influenza, e a síndrome de Sjögren (ZHANG *et. al.*, 2016; MALAMUD, 2011). Todavia, os títulos que tratavam da COVID-19, dengue e HIV foram excluídos, de acordo com os critérios para elaboração dessa pesquisa e somente artigos que utilizavam proteômica salivar como método de diagnóstico foram considerados, por esse motivo, algumas doenças citadas acima não foram incluídas nessa revisão. No entanto, apesar de não terem usado a proteômica como metodologia de diagnóstico, também foram incluídos estudos

sobre os biomarcadores do diabetes mellitus e da depressão, devido à sua importância na literatura.

No âmbito da proteômica muitos estudos procuram identificar biomarcadores. O estudo realizado por Winck e colaboradores (2015), realizou análise de vesículas salivares extracelulares em indivíduos saudáveis e com carcinoma espinocelular oral (CEC). A análise do proteoma salivar de pacientes com carcinoma espinocelular oral com e sem lesões indicou que pacientes com lesões orais malignas ativas têm maior abundância de proteínas relacionadas a um fenótipo altamente invasivo e uma resposta imune. Dentre essas proteínas, identificamos a metaloproteinase-9 de matriz (MMP-9), a proteína S100A9, a miosina-9 (NMMHC II-a) e o inibidor de dissociação de Rab GDP beta. A superexpressão de MMP-9 foi detectada na saliva de pacientes com CEC e tem sido implicada na promoção do comportamento invasivo de células de câncer de cólon, neovascularização patológica e aumento da proliferação celular em outros tipos de câncer. Os resultados mostraram que proteínas relacionadas com a resposta imune, inibidores de peptidase e relacionadas com o ferro foram diferencialmente expressadas nos pacientes com carcinoma espinocelular oral, indicando que dados da proteômica salivar podem contribuir para determinar o prognóstico do CEC. Portanto, a análise proteômica da saliva total de indivíduos saudáveis e pacientes com CEC indicou que a composição da saliva pode, de fato, refletir a resposta de indivíduos diagnosticados com câncer bucal. (WINCK *et al.*, 2015).

O estudo realizado por Deepthi e colaboradores (2019) avaliou a eficácia do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como biomarcador salivar em 30 casos diagnosticados histopatologicamente como leucoplasia (Grupo A) e 30 casos diagnosticados como carcinoma espinocelular oral (CEC) (Grupo B). O estudo contou também com 30 casos para controle (Grupo C) e os níveis de TNF- $\alpha$  foram medidos através do ensaio ELISA. Os resultados mostraram que os níveis de TNF- $\alpha$  foram mais elevados nos casos de carcinoma espinocelular oral quando comparados com os casos de leucoplasia e controles. Observou-se também um aumento nos níveis de TNF- $\alpha$  com o aumento do grau histológico de diferenciação em CEC, bem como para os casos de leucoplasia. O estudo concluiu que o TNF- $\alpha$  pode ser usado como um biomarcador prognóstico para o carcinoma espinocelular oral e monitoramento da transformação maligna em casos de leucoplasia (DEEPTHI *et al.*, 2019).

Singh e colaboradores (2020) realizaram um estudo com o objetivo de validar biomarcadores salivares previamente em 117 pacientes de uma população Indiana. Eles foram agrupados em subcategorias de 31 casos de carcinomas espinocelulares orais estágio I-II, 27 casos de carcinoma espinocelular estágio III-IV, 30 casos de desordens orais potencialmente malignas e 29 casos de casos pós-tratamento. O grupo controle foi composto por 42 indivíduos saudáveis. Foram avaliados três marcadores de proteínas salivares (IL-1 $\gamma$ , IL-8 e LGALS3BP). Dos três marcadores de proteína, IL-1 $\gamma$  e IL-8 mostraram seus níveis aumentados em pacientes com carcinoma espinocelular oral quando comparados com pacientes saudáveis e, portanto, puderam distinguir entre câncer e pacientes saudáveis como marcadores únicos. Ainda, foram fortemente discriminatórios, especialmente no caso de estágio III-IV em comparação com os pacientes saudáveis. Já o biomarcador LGALS3BP mostrou níveis aumentados em casos de carcinoma espinocelular oral em estágio inicial e desordens orais potencialmente malignas de alto risco. Portanto, IL-1 $\gamma$  e IL-8 provaram ser significativamente discriminatórios entre carcinoma espinocelular oral e pacientes saudáveis, enquanto LGALS3BP provou ser discriminatório entre carcinoma espinocelular oral em estágio inicial e tardio, bem como carcinoma espinocelular oral e desordens orais potencialmente malignas em estágio inicial quando comparados com os controles. A IL-1 $\gamma$  e IL-8 foram discriminadores especialmente fortes, enquanto LGALS3BP foi um discriminador fraco de carcinoma espinocelular oral em estágio avançado (estágio III-IV). A IL-1 $\gamma$  teve o poder discriminativo estatisticamente mais significativo no estágio final do carcinoma espinocelular oral, seguida pela IL-8. Por outro lado, LGALS3BP foi um discriminador mais forte de carcinoma espinocelular oral em estágio inicial do que IL-1 $\gamma$  e IL-8. O presente estudo concluiu que há possibilidade de utilizar tais biomarcadores proteômicos presentes na saliva como uma ferramenta não invasiva na triagem e diagnóstico de câncer bucal (SINGH *et. al.*, 2020).

O estudo de Peisker e colaboradores (2017) avaliou os níveis de metaloproteinase 9 (MMP-9), um potencial biomarcador salivar que pode estar envolvido na patogênese do câncer oral, em pacientes com carcinoma espinocelular oral e em pacientes do grupo controle saudáveis. Um total de 60 amostras foram incluídas no conjunto de dados, incluindo 30 casos de carcinoma espinocelular oral e 30 de controles saudáveis. Amostras de saliva de ambos os grupos foram coletadas, centrifugadas e o líquido sobrenadante foi submetido a ELISA para

avaliação de MMP-9. Os autores avaliaram que o nível de MMP-9 nos pacientes com carcinoma espinocelular em comparação com controles saudáveis foi alterado de maneira altamente significativa (+19,2%). Portanto, a MMP-9 pode ser usada como um adjuvante diagnóstico para a detecção precoce do câncer oral, sendo bastante promissor devido ao contato direto da saliva com as lesões do câncer oral (PEISKER *et. al.*, 2017)

O estudo realizado por Dikova e colaboradores (2021) avaliou o papel de um painel de citocinas salivares como biomarcadores para a detecção precoce do carcinoma espinocelular oral (CEC), comparando seus níveis entre indivíduos saudáveis, pacientes com leucoplasia oral homogênea e leucoplasia verrucosa proliferativa. A saliva não estimulada foi obtida de indivíduos com CEC em doença precoce e avançada, leucoplasia oral com apresentações clínicas homogêneas, leucoplasia verrucosa proliferativa e indivíduos saudáveis. O teste de citocinas multiplex foi eficiente na detecção e quantificação dos níveis de citocinas na saliva de pacientes com leucoplasia homogênea e leucoplasia verrucosa proliferativa, em diferentes estágios clínicos do CEC, e seus indivíduos saudáveis. Seis biomarcadores com expressão significativamente diferente em CEC do que em controles foram encontrados em nosso estudo: IL-6, IL-8, TNF- $\gamma$ , MCP-1, HCC-1 e PF-4, sendo discriminadamente aumentados de estágios iniciais da doença. Entre eles, a IL-6 e o TNF- $\gamma$  marcaram um crescimento considerável na evolução do CEC, indicando potencial envolvimento na progressão e gravidade da doença. Os resultados que foram encontrados são compatíveis com estudos anteriores, onde foram relatados níveis aumentados de IL-6, IL-8 e TNF- $\gamma$  associados a NF- $\kappa$ B na saliva do câncer oral, sugerindo que a progressão do CEC é provavelmente aumentada pela expressão contínua de pró-inflamatório e citocinas pró-angiogênicas. Os autores sugerem que que IL-6, IL-8, TNF- $\gamma$ , HCC-1 e PF-4, derivados da saliva, podem discriminar entre pacientes com CEC, leucoplasia oral e indivíduos saudáveis. Portanto, o estudo concluiu que esses biomarcadores podem desempenhar um papel útil na detecção precoce de doenças, bem como na triagem de pacientes com risco de desenvolver câncer oral. Todavia, são necessários mais estudos com múltiplos biomarcadores para prognóstico e diagnóstico precisos (DIKOVA, JANTUS-LEWINTRE, BAGAN, 2021).

O estudo de Chang e colaboradores (2020) utilizou um ensaio baseado em espectrometria de massa direcionado para comparar várias proteínas e identificaram

anteriormente a metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) como um dos biomarcadores salivares de carcinoma espinocelular oral (CEC) mais promissores, devido à sua expressão aumentada em processos patológicos. Para explorar a utilidade clínica da MMP-1 na detecção de CEC, foi desenvolvido um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) interno e sensível para medir o conteúdo de MMP-1 no câncer oral. Este foi testado em amostras de saliva de 1.160 indivíduos (313 controles saudáveis, e 578 pacientes com distúrbios orais potencialmente malignos (DOPM) e 269 pacientes com CEC coletados em dois centros médicos. Os níveis de MMP-1 na saliva de pacientes com CEC foram significativamente maiores do que aqueles em grupos não cancerosos. Os níveis de MMP-1 foram elevados em pacientes com câncer nos estágios I a IV e variaram significativamente entre pacientes no estágio IV e estágio I, indicando um aumento nos níveis de MMP-1 com a progressão do CEC. Além disso, os níveis salivares de MMP-1 em pacientes com carcinoma espinocelular oral nos estágios I, II, III e IV foram maiores do que aqueles em grupos controles saudáveis. Os resultados obtidos através do ensaio baseado em espectrometria de massa direcionado constatou que a MMP-1 salivar é um biomarcador promissor para discriminar pacientes com CEC de indivíduos não-CEC em risco. Além disso, à medida que o estágio geral do CEC progrediu do estágio I para o estágio IV, os níveis salivares de MMP-1 em pacientes com CEC aumentaram significativamente, sugerindo que a MMP-1 poderia ser usada para monitorar a progressão do carcinoma espinocelular oral. Portanto, os resultados indicam que a MMP-1 salivar é um biomarcador eficaz para CEC que pode ser detectado com sensibilidade usando o ELISA recém-desenvolvido e pode ser uma ferramenta promissora para auxiliar na detecção e monitoramento do carcinoma espinocelular oral (CHANG *et. al.*, 2020).

Um estudo realizado por Yonekura e colaboradores (2014), analisou os níveis de cortisol salivar para triagem de estados mentais como depressão em adolescentes após um desastre natural. A amostra constou com 63 adolescentes, com idade média  $14,29 \pm 0,51$  anos, que receberam um lote de kits de coleta de saliva e um questionário de autorrelato para avaliação dos estados de saúde mental. As amostras de saliva foram coletadas três vezes ao dia (manhã, tarde e noite) ao longo de 3 dias. As concentrações de cortisol salivar foram analisadas usando kits de ensaio imunoenzimático de cortisol. Após as análises, concluiu-se que a medição repetida dos níveis de cortisol salivar duas vezes ao dia durante 3 dias, tem utilidade

na triagem de estados depressivos em adolescentes após o desastre natural (YONEKURA *et. al.*, 2014).

Sabe-se que o diabetes é uma doença metabólica causada pela secreção insuficiente de insulina, ação deficiente da insulina ou resistência à insulina, o que leva a um distúrbio do metabolismo da glicose. Barnes e colaboradores (2014), encontraram uma correlação positiva entre HbA1C e glicose salivar em pacientes com diabetes, mostrando que a concentração de glicose no sangue pode ser monitorada pela glicose salivar em pacientes com diabetes mellitus (BARNES *et al.*, 2014).

Yoshizawa e colaboradores (2013) afirmam que, apesar de ser favorável, o uso da saliva como fluido diagnóstico ainda não se tornou uma ideia dominante pois, embora a maioria dos analitos detectados no soro sanguíneo também seja encontrada na saliva, seus níveis são significativamente menores (YOSHIZAWA *et. al.*, 2013).

Na Tabela 1 é possível observar alguns biomarcadores e suas patologias associadas.

**Tabela 1**

<b>Autor/ano</b>	<b>Biomarcador</b>	<b>Patologia</b>
WINCK et. al., 2015	MMP-9, proteína S100A9, miosina-9 (NMMHC II-a) e o inibidor de dissociação de Rab GDP beta	Carcinoma espinocelular oral (CEC)
DEEPTHI et al., 2019	TNF- $\alpha$	Carcinoma espinocelular oral e leucoplasia.
SINGH et. al., 2020	IL-1 $\gamma$ , IL-8 e LGALS3BP	Carcinoma espinocelular oral e distúrbios orais potencialmente malignos.
PEISKER et. al., 2017	MMP-9	Carcinoma espinocelular oral
DIKOVA, JANTUS-LEWINTRE, BAGAN, 2021.	IL-6, IL-8, TNF- $\gamma$ , HCC-1 e PF-4	Carcinoma espinocelular oral
CHANG et. al., 2020	MMP-1	Carcinoma espinocelular oral.
YONEKURA et. al., 2014	Cortisol salivar	Depressão
BARNES et al., 2014	HbA1c e glicose salivar	Diabetes mellitus

Elaborado pelo autor

## **CONCLUSÃO**

A utilização da saliva como ferramenta de diagnóstico ainda não está totalmente consolidada na literatura, sendo necessário que haja o progresso desses estudos para que, no futuro, seja uma alternativa segura e eficaz para o diagnóstico de doenças.

## 6 REFERÊNCIAS

1. BARNES, Virginia M et. al. Global metabolomic analysis of human saliva and plasma from healthy and diabetic subjects, with and without periodontal disease. ***PLoS One*** vol. 9,8: e105181. 18 ago. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133529/>
2. CHANG, Ya-Ting et al et al. Verification of saliva matrix metalloproteinase-1 as a strong diagnostic marker of oral cavity cancer. ***Cancers (Basel)***, vol. 12, n. 8, p. 2273, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32823758/>
3. DEEPTHI, G et al. Salivary tumour necrosis factor-A as a biomarker in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. ***Asian Pacific Journal of Cancer Prevention***, vol. 20, n.. 7, p. 2087–2093, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31350970/>
4. DIKOVA, Valentina et al. Potential noninvasive biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. ***Journal of Clinical Medicine***, vol. 10, n. 8, p. 1658, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33924500/>
5. MALAMUD, Daniel. Saliva as a diagnostic fluid. ***Dent Clin North Am*** vol.55(1): p. 159-78, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21094724/>
6. MARTINA, Emanuela et al. Saliva and Oral Diseases. ***Journal of clinical medicine*** vol. 9,2, p. 466. Fev2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046271/>
7. PEISKER, A et al. G. Salivary MMP-9 in the detection of oral squamous cell carcinoma. ***Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal***, vol. 22, p. 270, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28160595/>
8. SINGH, Prerana et al. Validation of salivary markers, IL-1 $\beta$ , IL-8 and Lgals3bp for detection of oral squamous cell carcinoma in an Indian population. ***Scientific Reports***, vol. 10, n 1, p. 7365, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-64494-3#citeas>
9. WINCK, Flavia et al. Insights into immune responses in oral cancer through proteomic analysis of saliva and salivary extracellular vesicles. ***Scientific***

- Reports** 5, 16305 (2015). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep16305#citeas>
10. WOŹNIAK, Monika; PALUSZKIEWICZ, Czesława; KWIATEK, Wojciech Maria. Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. **Acta Biochimica Polonica**, vol. 66,4, p. 383-388, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31799813/>
11. YONEKURA, Takashi et al. Relationship between salivary cortisol and depression in adolescent survivors of a major natural disaster. **The journal of physiological sciences**, vol. 64,4, p. 261-267 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070489/>
12. YOSHIZAWA, Janice M et al. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. **Clinical microbiology reviews** vol. 26,4, p. 781-91, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811231/>
13. ZHANG, Chen-Zi et al. Saliva in the diagnosis of diseases. **International Journal of Oral Science**, vol. 8, p. 133–137, 29 Set 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27585820/>