



**CENTRO UNIVERSITÁRIO CHRISTUS
CURSO DE ODONTOLOGIA
CAMPUS PARQUE ECOLÓGICO**

DIOGO CAUAN QUEIROZ NOGUEIRA

**BIOMARCADORES SALIVARES PARA DETECÇÃO PRECOCE DE CARCINOMA
DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**FORTALEZA- CE
2025
DIOGO CAUAN QUEIROZ NOGUEIRA**

BIOMARCADORES SALIVARES PARA DETECÇÃO PRECOCE DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia do Centro
Universitário Christus, como requisito parcial
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Dr. Anderson Maia Meneses

FORTALEZA- CE
2025

DIOGO CAUAN QUEIROZ NOGUEIRA

BIOMARCADORES SALIVARES PARA DETECÇÃO PRECOCE DE CARCINOMA DE
CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao curso de Odontologia do Centro
Universitário Christus, como requisito parcial
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia.

Orientador: Me. Anderson Maia Meneses

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Anderson Maia Meneses
Centro Universitário Christus -UNICHRISTUS

Prof. Me. Breno Souza Benevides
Centro Universitário Christus -UNICHRISTUS

Prof. Raquel Bastos Vasconcelos
Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação Centro
Universitário Christus - Unichristus
Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do Centro
Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

D591b Diogo Cauan, Diogo Cauan.
BIOMARCADORES SALIVARES PARA DETECÇÃO
PRECOCE DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA / Diogo Cauan Diogo
Cauan. - 2025.
27 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Christus - Unichristus, Curso de Odontologia, Fortaleza, 2025.
Orientação: Prof. Me. Anderson Maia Meneses.

1. Saliva. 2. Biomarcadores. 3. Carcinoma de Células Escamosas.
I. Título.

CDD 617.6

Dedico este trabalho aos meus pais, cuja dedicação incansável, marcada por longas jornadas de trabalho e constantes orações, foi fundamental não apenas para minha formação acadêmica, mas também para a construção de um lar cristão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expresso minha mais profunda gratidão à minha mãe Roberta. Sua dedicação, amor e força foram a base de toda a minha trajetória. Sei que muitas vezes você abdicou de seus próprios sonhos e vontades para que eu pudesse realizar os meus, e por isso serei eternamente grato(a). Este momento é tão seu quanto meu, pois cada conquista que alcanço carrega o reflexo do seu esforço e da sua entrega incondicional.

Ao meu pai Marcelo, agradeço por todo o trabalho, empenho e sacrifício ao longo da vida para me oferecer sempre o melhor. Sua determinação e seu exemplo de perseverança me inspiraram a seguir em frente, mesmo diante das maiores dificuldades. Este sonho não é apenas meu, mas nosso — fruto de tudo o que construímos juntos.

À minha avó Maria Jose, deixo meu sincero agradecimento por todo o cuidado, carinho e acolhimento. Suas palavras e gestos de amor foram um alento em momentos de cansaço e incerteza.

Ao meu irmão Lucas, a pessoa que mais amo na terra, você me inspira ser uma pessoa melhor todos os dias.

Agradeço, de forma muito especial, ao meu amigo Asriel, que esteve ao meu lado desde o início da faculdade. Compartilhamos desafios, alegrias e aprendizados desde a época da monitoria, e ter você como parceiro de jornada tornou cada etapa mais leve e significativa.

Por fim, expresso minha gratidão ao meu orientador, por acreditar no meu potencial e por sua orientação paciente e inspiradora. Seu apoio foi essencial para que este trabalho se tornasse realidade, e suas palavras de incentivo fizeram toda a diferença.

A todos vocês, o meu mais sincero agradecimento. Este trabalho representa não apenas um objetivo alcançado, mas também a soma de amor, dedicação e fé de todos que acreditaram em mim.

RESUMO

O carcinoma de células escamosas representa uma neoplasia maligna de origem epitelial que acomete, com frequência significativa, a cavidade oral. Trata-se de uma lesão agressiva, cujo

tratamento é, em geral, complexo e delicado, estando frequentemente associado a prognósticos desfavoráveis, especialmente quando o diagnóstico é realizado em estágios avançados da doença. Este trabalho teve como objetivo avaliar os marcadores salivares que apresentem resultados concretos e promissores no diagnóstico precoce do carcinoma de células escamosas. Foram realizadas buscas na base de dados PubMed, utilizando os descritores "saliva", "Biomarkers" e "Squamous Cell Carcinoma", combinados pelo operador booleano "AND", resultando na identificação de 27 artigos científicos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, foram selecionados dez estudos para compor o corpus da análise. Os resultados evidenciaram uma gama de evidências existentes a respeito de diversos biomarcadores salivares e sua precisão no diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular oral. Destacaram o potencial destes biomarcadores como ferramentas não invasivas, acessíveis e promissoras para auxiliar na triagem, monitoramento e prognóstico da doença, contribuindo significativamente para a melhoria dos desfechos clínicos dos pacientes. Conclui-se que os biomarcadores salivares representam uma alternativa diagnóstica inovadora e eficaz, com potencial para integrar protocolos clínicos voltados à detecção precoce do carcinoma de células escamosas oral, podendo complementar os métodos diagnósticos convencionais e contribuir para uma abordagem mais precisa e personalizada no manejo da doença, além de reforçar a importância da incorporação de estratégias baseadas em evidências científicas na prática odontológica contemporânea.

Palavras chaves: saliva; biomarcadores; carcinoma de células escamosas.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma represents a malignant neoplasm of epithelial origin that frequently affects the oral cavity. It is an aggressive lesion, whose treatment is generally complex and delicate, and is often associated with unfavorable prognoses, especially when diagnosis occurs at advanced stages of the disease. This study aimed to evaluate salivary biomarkers that

demonstrate concrete and promising results in the early diagnosis of squamous cell carcinoma. To this end, searches were conducted in the PubMed database using the descriptors "saliva," "biomarkers," and "squamous cell carcinoma," combined with the Boolean operator "AND," resulting in the identification of 27 scientific articles. After applying the previously established inclusion and exclusion criteria, 10 studies were selected to comprise the corpus of analysis. The results revealed a range of existing evidence regarding various salivary biomarkers and their accuracy in the early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. Furthermore, the findings highlighted the potential of these biomarkers as non-invasive, accessible, and promising tools to assist in screening, monitoring, and prognosis of the disease, significantly contributing to the improvement of clinical outcomes for patients. It is concluded that salivary biomarkers represent an innovative and effective diagnostic alternative, with the potential to be incorporated into clinical protocols aimed at the early detection of oral squamous cell carcinoma, complementing conventional diagnostic methods and contributing to a more precise and personalized approach to disease management, as well as reinforcing the importance of incorporating evidence-based strategies into contemporary dental practice.

Keywords: saliva, biomakers, squamous cell carcinoma.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEO: Carcinoma Espinocelular Oral

CCE: Carcinoma de Células Escamosas

CCEO: Carcinoma Oral de Células Escamosas

MMP-9: Metaloproteinase de Matriz 9

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

miRNA: MicroRNA

mRNA: RNA mensageiro

circRNA: RNA circular não codificante

8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

UNICHRISTUS: Centro Universitário Christus

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction)

OSCC: Oral Squamous Cell Carcinoma (Carcinoma de Células Escamosas Oral)

HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço)

LISTA DE SÍMBOLOS

%: Percentual ou porcentagem

n: Número de casos ou amostras

p: Página (em referências)

v.: Volume (em referências)

3'/5': Extremidades de moléculas de RNA/DNA

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivos Específicos.....	14
3. MATERIAIS E METODOS.....	15
4. REVISÃO DE LITERATURA	16

4.1. Quemerina e (mmp-9).....	16
4.2. 8-ohdg.....	17
4.3. mRNA e miRNA.....	17
4.4. circRNAs.....	18
4.5. Interleucina 6 / interleucina 8.....	19
5. DISCUSSÃO.....	22
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular oral (CEO) corresponde a mais de 95% dos casos de neoplasia que acometem a cavidade oral, sendo caracterizado por sua alta incidência e significativa morbidade. Mesmo com os progressos obtidos no entendimento e no tratamento de diversos tipos de câncer, a taxa média de sobrevida em cinco anos para pacientes diagnosticados com CEO ainda varia entre cinquenta e sessenta por cento (Arroyo et al,2019).

O exame clínico tradicional da cavidade oral aliado à análise histopatológica de amostras obtidas por biópsia é o principal recurso utilizado para o diagnóstico do carcinoma de células escamosas (CCE), devido à sua sensibilidade e especificidade. No entanto, os métodos, embora eficazes, apresentam limitações na prática clínica, como o desconforto gerado ao paciente durante o procedimento e a possibilidade de erros relacionados à seleção inadequada da área a ser biopsiada, o que pode comprometer a precisão diagnóstica (Wang et al,2013)

O termo biomarcador diz respeito as características que podem ser medidas e quantificadas, sendo utilizadas como indicadores em diferentes contextos da saúde e da fisiologia. Os marcadores podem auxiliar no diagnóstico de enfermidades, na previsão da evolução clínica e na avaliação da resposta do organismo a determinados tratamentos. Desta forma, destaca-se a relevância dos biomarcadores salivares como uma abordagem promissora, especialmente por sua aplicabilidade não invasiva na identificação e monitoramento de lesões relacionadas ao câncer bucal (Arroyo et al,2019).

A saliva tem se destacado como ferramenta diagnóstica por ser de fácil acesso, baixo custo, coleta não invasiva e estar em contato direto com lesões orais. Avanços na compreensão do carcinoma espinocelular oral (CCEO) em nível molecular possibilitaram a identificação, na saliva não estimulada, de biomarcadores relacionados a alterações proteômicas, metabólicas, genéticas e epigenéticas, favorecendo a detecção precoce de alterações patológicas (Ferrari et al,2021).

Apesar dos avanços na compreensão e nos protocolos de tratamento de diferentes tumores malignos, a taxa de sobrevivência de cinco anos para os pacientes não é alta. Como resultado, a prevenção e o diagnóstico precoce são considerados altamente necessários para melhorar o prognóstico e taxas de sobrevivência (Arroyo et al, 2019).

Para que tal objetivo seja alcançado, é necessária uma abordagem metodológica simples, com investigações de ponta que visem à detecção precoce do carcinoma de células escamosas oral. Atualmente, prática é amplamente utilizada com fluidos corporais, como

sangue, urina e saliva, com sensibilidade e especificidade aumentadas. Sangue e urina demonstraram potencial significativo como fonte de detecção precoce de malignidades, mas esses fluidos apresentam desafios em ambientes laboratoriais reais (Khijmatgar et al,2026).

Diante da complexidade do tratamento grande prevalência dessa lesão maligna, destaca-se a importância do aprofundamento científico sobre o CCE, seus impactos e as condutas terapêuticas adotadas. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura, apoiada sobre um levantamento bibliográfico estruturado, afim de reunir e discutir os principais biomarcadores salivares relacionados ao diagnóstico precoce do carcinoma de células escamosas, contribuindo para a maximização da atuação do cirurgião-dentista no âmbito clínico estomatológico, enfatizando sua relevância no prognóstico favorável, clínico e emocional dos pacientes acometidos (Hema Shree et al., 2019).

Verifica-se uma prevalência mais elevada de resultados favoráveis de determinados biomarcadores salivares específicos como Chemerina, Metaloproteinase de matriz 9 (MMP9), mRNA, miRNA, circRNAs, Interleucina6 e Interleucina 8. os quais têm demonstrado sensibilidade e especificidade significativas na detecção precoce do carcinoma espinocelular oral. Esses marcadores contribuem para uma abordagem diagnóstica mais precisa, possibilitando intervenções mais rápidas e eficazes, com potencial impacto positivo no prognóstico e na sobrevida dos pacientes (Hema Shree et al., 2019).

Assim, a realização deste trabalho justifica-se pela necessidade de reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o papel dos biomarcadores salivares no diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular oral, considerando sua relevância clínica, potencial de aplicação na prática odontológica e contribuição para a literatura existente.

2. OBJETIVOS

Apresentar e discutir, de forma ampla e exploratória, as evidências científicas disponíveis sobre os biomarcadores salivares associados ao diagnóstico precoce do carcinoma de células escamosas oral, analisando sua relevância clínica, mecanismos de ação e potencial aplicação na prática odontológica.

2.1.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a importância dos biomarcadores salivares no diagnóstico precoce do câncer de cavidade oral, considerando seus impactos funcionais, estéticos e psicossociais.
- Descrever os principais biomarcadores salivares eficazes na detecção precoce do carcinoma de células escamosas oral, com base em evidências científicas.
- Discutir as implicações clínicas do uso desses biomarcadores como ferramentas complementares aos métodos tradicionais de diagnóstico.

3. MATERIAIS E METODOS

A pesquisa caracteriza-se como uma revisão de literatura, fundamentada em um levantamento bibliográfico estruturado. Para sua elaboração, foi realizada no ano de 2025, uma busca por artigos científicos na base de dados PubMed, amplamente reconhecida pela credibilidade e relevância na disponibilização de informações científicas atualizadas. A pesquisa utilizou os descritores “saliva”, “biomarkers” e “squamous cell carcinoma”, combinados com o operador booleano “and”, selecionados com base na plataforma DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), a fim de assegurar uniformidade e precisão na recuperação dos estudos indexados.

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão com o propósito de garantir a qualidade metodológica e a pertinência dos trabalhos analisados. Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2013 e abril de 2025, disponíveis na íntegra e devidamente indexados na base PubMed. Consideraram-se apenas publicações em inglês ou português que apresentassem relação direta com o uso de biomarcadores salivares no carcinoma de células escamosas.

Foram descartados os estudos que não abordavam biomarcadores salivares ou que tratavam de outras neoplasias, bem como revisões narrativas, cartas ao editor, resumos de congresso e trabalhos sem metodologia claramente definida. Também foram desconsideradas as publicações duplicadas ou sem acesso completo ao texto.

Após a aplicação dos critérios, foram selecionados dez artigos científicos. A escolha considerou a relevância temática, a atualidade das publicações e a qualidade metodológica dos estudos. Essa seleção criteriosa permitiu a construção de uma base teórica sólida, proporcionando uma análise crítica, consistente e atualizada sobre o papel dos biomarcadores salivares no diagnóstico e monitoramento do carcinoma de células escamosas.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. QUEMERINA E MMP-9:

Entre os biomarcadores estudados no contexto do carcinoma oral de células escamosas (CCEO), destacam-se a Metaloproteinase da Matriz-9 (MMP-9) e a Chemerina, ambos envolvidos em processos fisiopatológicos centrais à progressão tumoral (Hema Shree et al., 2019)

A MMP-9 é uma enzima pertencente à família das metaloproteinases da matriz extracelular, com papel fundamental na degradação da matriz e na remodelação tecidual. O processo de degradação da matriz é uma característica marcante da invasividade tumoral, permitindo a migração e infiltração de células cancerosas em tecidos adjacentes. Além disto, a MMP-9 também atua na ativação de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento, contribuindo para a criação de um microambiente tumoral favorável à progressão da doença. A alta sensibilidade observada em sua expressão reforça seu potencial como um marcador de progressão e agressividade tumoral no CCEO (Hema Shree et al., 2019)

A Quemerina, por sua vez, é uma citocina quimiotática envolvida na regulação de processos inflamatórios e respostas imunes. Sua ação ocorre por meio de receptores acoplados à proteína G, participando de vias importantes que influenciam a fisiologia celular. Em tumores orais, a Chemerina demonstrou exercer influência sobre a angiogênese e a proliferação de células endoteliais, além de favorecer a migração celular, mecanismos essenciais para o crescimento e disseminação tumoral. Sua elevada sensibilidade e envolvimento em múltiplas vias regulatórias apontam para sua utilidade como um possível marcador diagnóstico no carcinoma oral (Hema Shree et al., 2019).

Considerando suas funções biológicas e níveis alterados em pacientes com CCEO, tanto a MMP-9 quanto a Quemerina apresentam potencial promissor como biomarcadores moleculares. Entretanto, estudos adicionais são necessários para validar sua aplicabilidade clínica, bem como para esclarecer os mecanismos moleculares que regulam sua expressão durante a progressão tumoral (Khijmatgar et al., 2016; Hema Shree et al, 2012).

4.2 8-OHdG

A literatura revisada mostrou que os níveis salivares de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG), um importante marcador de dano oxidativo ao DNA, tendem a se elevar em indivíduos com alterações potencialmente malignas da mucosa oral, especialmente naqueles

diagnosticados com carcinoma oral de células escamosas (CCE), quando comparados a indivíduos saudáveis. A tendência indica uma possível associação entre o aumento do estresse oxidativo e o processo de transformação maligna das células epiteliais da cavidade oral (Alarcón; Sánchez et al.,2024).

A elevação dos níveis de 8-OHdG observada nos estudos sugere que há um aumento da atividade de radicais livres de oxigênio durante a carcinogênese oral. O processo parece contribuir para alterações estruturais no DNA, principalmente na base nitrogenada guanina, favorecendo o surgimento de mutações e a instabilidade genômica, eventos comumente associados à progressão do câncer (Alarcón; Sánchez et al.,2024).

Embora os estudos revisados apresentem resultados relativamente coerentes entre si, diversos autores ressaltam limitações metodológicas recorrentes, como o tamanho reduzido das amostras e a ausência de padronização nos processos de coleta e análise das amostras salivares. Nesse contexto, a literatura indica um consenso quanto a necessidade de novas investigações que ampliem as amostras e promovam maior uniformidade metodológica nas pesquisas sobre o tema (Alarcón; Sánchez et al.,2024).

4.3 mRNA e MiRNA:

Os microRNAs (miRNAs) e os RNAs mensageiros (mRNAs) vêm ganhando destaque como biomarcadores moleculares de alta precisão no diagnóstico do carcinoma oral de células escamosas (CCEO). Os miRNAs são pequenas sequências de RNA não codificante com importante função regulatória sobre a expressão gênica (Koopae et al,2024).

Apesar de representarem uma fração relativamente pequena do genoma humano, sua capacidade de modular a expressão de um número significativo de genes os torna elementos-chave na regulação de processos celulares como diferenciação, proliferação, apoptose e, especialmente, na carcinogênese (Shaw et al.,2021).

No contexto do câncer oral, alterações na expressão de miRNAs têm sido associadas tanto à ativação de oncogenes quanto à inibição de genes supressores de tumor, o que reforça seu papel no desenvolvimento e progressão da doença. Já os mRNAs, que representam os transcritos codificantes das proteínas, também apresentam padrões de expressão alterados em células tumorais, refletindo modificações funcionais importantes no ambiente celular durante a carcinogênese (Shaw et al.,2021).

A literatura revisada mostra que tanto mRNAs quanto miRNAs têm se destacado entre os biomarcadores salivares e moleculares mais promissores para o diagnóstico precoce do câncer oral, superando outras classes de biomarcadores em termos de sensibilidade, especificidade e

estabilidade. Além da sua detecção por técnicas como PCR tem se mostrado eficiente e reprodutível, com desempenho superior em comparação a biomarcadores proteicos, que frequentemente dependem de maior expertise técnica e apresentam menor precisão diagnóstica (Koopae et al,2024).

A coleta de saliva como meio de análise para miRNA e mRNA representa um avanço adicional, por se tratar de um método não invasivo, de fácil execução e potencialmente aplicável em ambientes clínicos de rotina. Isso reforça ainda mais o valor desses biomarcadores para estratégias de triagem, diagnóstico precoce e monitoramento da progressão do câncer oral.

Apesar dos avanços, a consolidação desses biomarcadores na prática clínica ainda depende de estudos adicionais, com amostras maiores e maior padronização metodológica, a fim de validar sua aplicabilidade em larga escala (Khijmatgar et al, 2016; Koopaie et al,2024).

4.4circRNAs

Os RNAs circulares (circRNAs) representam uma classe emergente de RNAs não codificantes que têm despertado crescente interesse na pesquisa oncológica. Diferentemente dos RNAs lineares, os circRNAs apresentam uma estrutura covalentemente fechada, sem extremidades 3' e 5', o que os torna altamente estáveis e resistentes à degradação por nucleases (Wang et al, 2013).

A estabilidade estrutural contribui para sua expressão prolongada nas células e, em muitos casos, para níveis mais elevados de expressão em comparação com seus transcritos lineares correspondentes (Wang et al, 2013).

Devido tais características, a literatura aponta os circRNAs como candidatos promissores para o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas em diversos tipos de câncer. Os achados na literatura sugerem que esses RNAs podem desempenhar funções importantes na regulação gênica, atuando como esponjas de microRNAs, moduladores da transcrição ou até mesmo influenciando a estabilidade de outras moléculas de RNA. As alterações em seus padrões de expressão têm sido observadas em diferentes tecidos tumorais e em amostras biológicas, como plasma e saliva (Huang et al,2016; Wang et al, 2013).

Em estudos focados no carcinoma oral de células escamosas (CCE), foi identificada uma regulação negativa na expressão de determinados circRNAs, o que pode estar associado à progressão da doença e a desfechos clínicos desfavoráveis. Tais achados reforçam o potencial dos circRNAs como biomarcadores moleculares não invasivos, úteis tanto para o diagnóstico precoce quanto para o monitoramento da evolução tumoral (Wang et al, 2013).

Embora os resultados sejam promissores, diversos autores enfatizam a necessidade de ampliar as investigações com amostras maiores e metodologias padronizadas, a fim de validar o uso clínico dos circRNAs como marcadores confiáveis na detecção e no acompanhamento do câncer oral (Huang et al,2016; Wang et al, 2013).

4.5 INTERLEUCINA 6 E IL 8:

A literatura científica tem destacado que citocinas inflamatórias desempenham um papel central na regulação da resposta imune e na progressão do carcinoma oral de células escamosas (CCE). A inflamação crônica tem sido apontada como um dos fatores que contribuem para diferentes estágios da carcinogênese oral, e determinadas citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-8 (IL-8), têm se destacado como biomarcadores associados ao desenvolvimento e à progressão desse tipo de câncer (Ferrari et al,2021).

Tanto a IL-6 quanto a IL-8 são citocinas pró-inflamatórias envolvidas em processos de diferenciação e ativação celular.

A IL-6 está relacionada a funções imunológicas amplas, incluindo a diferenciação de linfócitos e a modulação da resposta inflamatória. Já a IL-8 atua como uma citocina quimiotática, favorecendo o recrutamento de células imunes para o sítio tumoral. As características as tornam relevantes não apenas para o entendimento da fisiopatologia do câncer oral, mas também como alvos de investigação para fins diagnósticos (Rezaei et al., 2019; Ferrari et al., 2021).

De acordo com os estudos incluídos nesta revisão, os níveis das citocinas se mostraram elevados em pacientes com CCE quando comparados a indivíduos saudáveis, tanto em amostras de soro quanto de saliva. No entanto, observou-se que os níveis salivares foram ainda mais expressivos, o que reforça o potencial da saliva como meio diagnóstico eficaz e não invasivo (Rezaei et al,2019).

A facilidade de coleta salivar, associada à possibilidade de detecção precoce de alterações moleculares, posiciona esse tipo de análise como uma estratégia promissora para a triagem de lesões orais malignas em ambientes clínicos, inclusive no consultório odontológico (Rezaei et al,2019).

Os achados sugerem que a análise salivar de citocinas inflamatórias pode representar um avanço significativo no rastreamento precoce do câncer oral, contribuindo para a redução da mortalidade por meio de diagnósticos mais precoces e tratamentos iniciados em estágios iniciais

da doença. Contudo, mais estudos são necessários para padronizar os métodos de detecção e confirmar a aplicabilidade clínica desses biomarcadores (Rezaei et al,2019; Ferrari et al,2021).

Biomarcador	Nível na saliva de pacientes com CCEO	Tipo de estudo	Relevância diagnóstica	Limitações apontadas
MMP-9	Elevado	Experimental / clínico	Associada à invasividade tumoral	Amostras pequenas; variação metodológica
Chemerina	Elevado	Experimental / clínico	Indicador de proliferação e angiogênese	Falta de padronização na dosagem
8-OHdG	Elevado	Observacional	Associada a dano oxidativo e mutações	Poucos estudos com amostras grandes
mRNA / miRNA	Alterados	Molecular	Alta sensibilidade e especificidade	Padronização e validação clínica necessárias
circRNAs	Regulados negativamente	Molecular	Potencial diagnóstico e prognóstico	Estudos ainda limitados
IL-6 / IL-8	Elevados	Clínico	Correlação com inflamação e progressão tumoral	Necessidade de protocolos uniformes

Fonte: Elaboração própria (2025).

Biomarcador	Tipo de molécula	Função principal	Implicação no CCEO	Referências
MMP-9	Enzima proteolítica	Degrada a matriz extracelular e promove invasão tumoral	Associada à progressão e agressividade tumoral	Khijmatgar et al., 2016; Hema Shree et al., 2012
Chemerina	Citocina quimiotática	Regula inflamação e angiogênese	Estimula proliferação e migração celular, favorecendo disseminação tumoral	Khijmatgar et al., 2016; Hema Shree et al., 2012
8-OHdG	Produto de oxidação do DNA	Indicador de dano oxidativo ao DNA	Relacionada ao aumento do estresse oxidativo e instabilidade genômica	Alarcón-Sánchez et al., 2024
mRNA / miRNA	Moléculas de RNA	Regulam a expressão gênica	Alterações associadas à ativação de oncogenes e inibição de genes supressores	Khijmatgar et al., 2016; Koopaie et al., 2024
circRNAs	RNA não codificante circular	Regulação pós-transcricional e estabilidade de RNA	Alteração na expressão associada à progressão e mau prognóstico	Huang et al., 2016; Wang et al., 2013
IL-6 / IL-8	Citocinas inflamatórias	Moduladores da resposta imune e inflamatória	Níveis elevados em saliva de pacientes com CCEO, sugerindo papel diagnóstico	Rezaei et al., 2019; Ferrari et al., 2021

5. DISCUSSÃO

A detecção precoce do carcinoma oral de células escamosas oral (CCEO) continua sendo um dos principais desafios clínicos, especialmente em países em desenvolvimento, onde os índices de mortalidade permanecem elevados devido ao diagnóstico tardio (Arroyo et al, 2019).

Neste contexto, a busca por biomarcadores moleculares sensíveis, específicos e clinicamente viáveis tem se intensificado, visando melhorar a triagem, o diagnóstico e o monitoramento da doença (Arroyo et al, 2019).

A presente revisão reuniu evidências sobre diferentes tipos de biomarcadores salivares e séricos que refletem alterações bioquímicas, inflamatórias e genéticas associadas à carcinogênese oral.

A 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG) tem se destacado na literatura como um biomarcador salivar promissor no contexto do carcinoma oral de células escamosas. Seus níveis elevados na saliva refletem processos de estresse oxidativo que ocorrem durante a carcinogênese, sugerindo que sua presença pode estar associada à atividade tumoral em estágios iniciais. A utilização da saliva como meio de detecção confere vantagens clínicas importantes, como a simplicidade de coleta, o caráter não invasivo e a possibilidade de repetição em exames de rotina (Arroyo et al, 2019).

Embora alguns estudos apresentem limitações estatísticas, principalmente em razão do tamanho amostral reduzido ou variações nos métodos de análise, a tendência de aumento consistente dos níveis salivares de 8-OHdG em pacientes com CCEO reforça seu potencial diagnóstico. No entanto, para que esse biomarcador seja incorporado de forma confiável à prática clínica, é necessário avançar na padronização das técnicas laboratoriais, além de validar seus resultados em coortes populacionais maiores e mais diversas (Arroyo et al, 2019).

A Quemerina, por sua vez, é uma citocina quimiotática envolvida em processos inflamatórios e angiogênese. Seu envolvimento em vias mediadas por receptores acoplados à proteína G evidencia sua multifuncionalidade em diferentes estágios da carcinogênese. Ao promover a migração de células endoteliais e ativar vias angiogênicas, a Chemerina contribui para o desenvolvimento de um microambiente tumoral favorável à neovascularização, um aspecto crucial para o crescimento e disseminação do CCEO (Hema Shree et al., 2019).

Sua alta sensibilidade e expressão diferencial a tornam uma forte candidata a biomarcador diagnóstico, com potencial uso clínico ainda em expansão (Hema Shree et al., 2019).

A MMP-9 tem se destacado como um biomarcador salivar relevante no diagnóstico e monitoramento do carcinoma oral de células escamosas, devido à sua associação com a degradação da matriz extracelular e à progressão tumoral (Hema Shree et al., 2019).

Sua presença elevada na saliva está relacionada a maior potencial invasivo e agressividade do tumor, refletindo o papel dessa enzima na remodelação tecidual e na ativação de mediadores inflamatórios. A facilidade de sua detecção em amostras salivares reforça seu potencial clínico, embora mais estudos sejam necessários para validar seu uso diagnóstico de forma padronizada (Hema Shree et al., 2019).

Paralelamente, as citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8 demonstraram expressão aumentada em amostras salivares de pacientes com câncer oral. Essas moléculas são fundamentais na orquestração da resposta imune e na modulação do microambiente tumoral, contribuindo para angiogênese, evasão imune e proliferação celular (Hema Shree et al., 2019).

A presença dessas citocinas em níveis mais altos na saliva, em comparação com o soro, destaca o potencial diagnóstico da saliva como fluido biológico ideal — por ser de coleta não invasiva, acessível e refletir alterações locais na cavidade oral. A IL-6, com sua capacidade de ativar vias de sinalização associadas à sobrevivência celular, e a IL-8, com sua ação quimiotática e angiogênica, emergem como biomarcadores inflamatórios promissores, embora ainda dependentes de validação em coortes maiores (Hema Shree et al., 2019).

Do ponto de vista molecular, os RNAs circulares (circRNAs) vêm sendo explorados como uma nova classe de reguladores epigenéticos. Sua estrutura em alça fechada lhes confere maior estabilidade em fluidos corporais, o que os torna candidatos ideais para detecção em saliva e plasma. A regulação negativa de certos circRNAs em tecidos tumorais sugere seu papel como moduladores da expressão de genes envolvidos na supressão tumoral (Wang et al, 2013).

Embora a pesquisa nessa área ainda esteja em estágios iniciais, os circRNAs representam um potencial diferencial diagnóstico de alta estabilidade e especificidade, cuja aplicabilidade clínica depende do aprofundamento dos estudos funcionais e da padronização dos métodos de extração e quantificação (Wang et al, 2013).

De maneira geral, os biomarcadores discutidos nesta revisão de literatura abrangem diversas áreas da biologia tumoral — incluindo lesões no DNA, processos inflamatórios, alterações na matriz extracelular, regulação genética e vias de sinalização celular —, o que reforça a natureza complexa e multifacetada do câncer oral. Diante da complexidade, fica evidente que um único biomarcador não é suficiente para representar todos os aspectos da doença. Por isso, a combinação de diferentes marcadores em painéis salivares integrados surge como uma alternativa promissora, capaz de aprimorar a precisão dos diagnósticos, facilitar a

identificação precoce de casos na população e apoiar decisões terapêuticas mais eficazes e oportunas (Wang et al, 2013).

Entretanto, para que os avanços se traduzam em aplicações clínicas efetivas, é fundamental que futuras pesquisas sejam conduzidas com tamanhos amostrais robustos, desenho metodológico rigoroso, validação cruzada entre populações e padronização dos protocolos laboratoriais. A transição dos biomarcadores da bancada para o consultório ainda depende de um esforço translacional significativo, envolvendo pesquisadores, clínicos e profissionais da saúde pública.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A literatura científica analisada destaca que os biomarcadores salivares têm se mostrado ferramentas promissoras para o diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular oral, apresentando potencial para complementar os métodos clínicos tradicionais em razão de sua natureza não invasiva, baixo custo e facilidade de coleta. Entre os biomarcadores descritos, sobressaem aqueles relacionados a processos inflamatórios, imunológicos e de remodelação tecidual, frequentemente associados a boa sensibilidade e especificidade em diferentes contextos clínicos.

Apesar dos avanços observados, diversos autores ressaltam a existência de heterogeneidade metodológica entre os estudos, com variações nos critérios de seleção das amostras, nas técnicas laboratoriais empregadas e no tamanho das populações analisadas, o que limita a comparação direta dos resultados e a generalização dos achados. A escassez de ensaios clínicos padronizados e de estudos longitudinais restringe a validação definitiva dos marcadores na prática clínica.

Dessa forma, a literatura recomenda que futuras pesquisas priorizem a padronização dos métodos de análise, a ampliação das amostras e a integração de múltiplos biomarcadores, visando estabelecer protocolos diagnósticos mais precisos e aplicáveis à rotina clínica. O avanço nessa área pode contribuir significativamente para a detecção precoce do câncer de cavidade oral, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ARROYO, Esteban *et al.* **Usefulness of protein-based salivary markers in the diagnosis of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis.** *Cancer Biomarkers*, v. 32, n. 4, p. 411-424, 2021.
- ALARCÓN, *et al.* **Salivary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with oral cancer: a systematic review and meta-analysis.** *BMC cancer*, v. 24, n. 1, p. 960, 2024.
- Contemporary reconstruction of the mandible. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.** v. 24, n. 4, p. 343-351, 2016.
- FERRARI, Elena *et al.* **Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a systematic review.** *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 13, p. 6795, 2021.
- HUANG, Long *et al.* **Circular RNAs as a diagnostic biomarker in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 80, n. 4, p. 756-766, 2022.
- HEMA SHREE, K. *et al.* **Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma—a systematic review with meta analysis.** *Pathology & Oncology Research*, v. 25, n. 2, p. 447-453, 2019.
- KHIJMATGAR, Shahnawaz *et al.* **Salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and head/neck squamous cell carcinoma (HNSCC): A systematic review and network meta-analysis.** *Japanese Dental Science Review*, v. 60, p. 32-39, 2024.
- KOOPAIE, Maryam *et al.* **Identification of common salivary miRNA in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis.** *BMC Oral Health*, v. 24, n. 1, p. 1177, 2024.
- NSEIR, A. *et al.* **Panfacial fracture: dilemmas in surgical management.** *Annals of Maxillofacial Surgery*, v. 11, n. 1, p. 191-194, 2021.
- RAIKUNDALIA, M. D. *et al.* **Impact of diabetes mellitus on outcomes after facial fracture repair: A national study.** *The Laryngoscope*, v. 126, n. 11, p. 2521-2526, 2016.
- REZAEI, Farzad *et al.* **Evaluation of serum and salivary interleukin-6 and interleukin-8 levels in oral squamous cell carcinoma patients: systematic review and meta-analysis.** *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 39, n. 12, p. 727-739, 2019.
- SHAW, Amar Kumar *et al.* **Diagnostic accuracy of salivary biomarkers in detecting early oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, v. 23, n. 5, p. 1483, 2022.
- TOMAZI, F. H. *et al.* **Fratura panfacial: relato de caso.** *Archives of Oral Research*, v. 9, n. 1, p. 89-93, 2013.

VOß, J. O. *et al.* **Frequency and management of complex facial fractures in trauma patients: a retrospective analysis of 3,382 patients.** *Der Unfallchirurg*, v. 122, n. 7, p. 563-572, 2019.

YI, J. Y. S. *et al.* **Prosthetic reconstruction of the orbit/globe.** *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. v. 24, n. 4, p. 697-712, 2012.

WANG, Mingfei *et al.* **Diagnostic value of CircRNAs as potential biomarkers in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis.** *Frontiers in Oncology*, v. 11, p. 693284, 2021.