

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CECÍLIA MORAES HAUAGGE

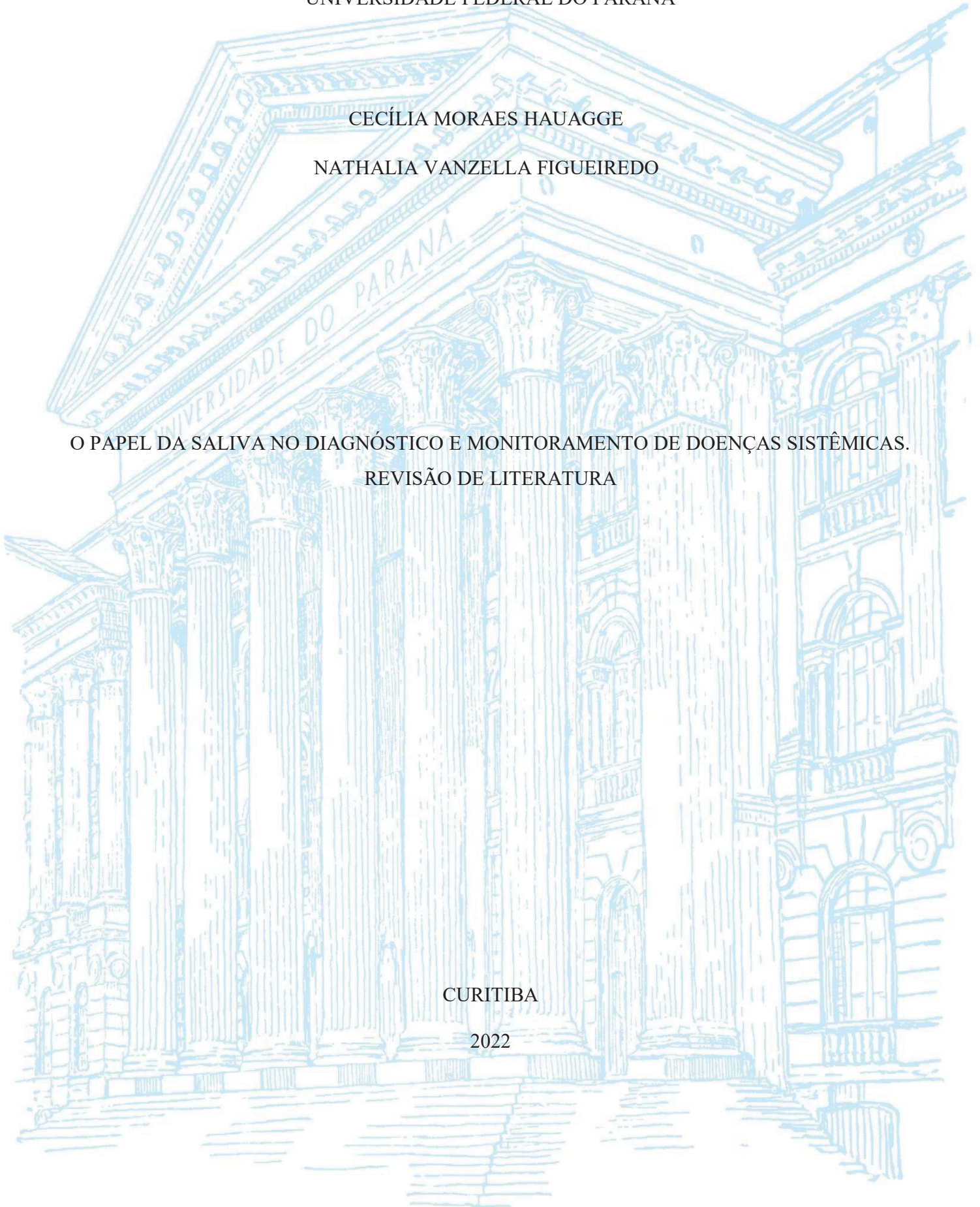
NATHALIA VANZELLA FIGUEIREDO

O PAPEL DA SALIVA NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE DOENÇAS SISTÊMICAS.

REVISÃO DE LITERATURA

CURITIBA

2022



CECÍLIA MORAES HAUAGGE

NATHALIA VANZELLA FIGUEIREDO

O PAPEL DA SALIVA NO DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DE DOENÇAS SISTÊMICAS.
REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná como requisito à obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Melissa Rodrigues de Araujo

CURITIBA

2022

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso foi possível por causa da ajuda de várias pessoas, dentre as quais agradecemos:

Aos nossos professores do curso de odontologia, por nos passarem seus conhecimentos e por seus esforços para moldar profissionais de excelência;

Aos nossos amigos, pelo companheirismo nos bons momentos e acolhimento nos difíceis;

À nossa professora orientadora, Melissa, por toda a paciência em nos ensinar e corrigir inúmeras versões desse trabalho até chegarmos ao resultado final;

Eu, Cecília, agradeço aos meus pais, Priscila e Paulo, por todo o apoio desde o início, por sempre investirem na minha formação como pessoa e como profissional, e à minha irmã, Amanda, por me ajudar em pesquisas, escritas e desabafos.

Eu, Nathalia, agradeço à minha família, principalmente à minha mãe Cibele e minha avó Benilde (*in memoriam*) por sempre me incentivarem, acreditarem no meu potencial e nunca me deixarem desistir. Ao meu namorado, por todo apoio durante essa caminhada. E, acima de tudo a Deus, pois nada seria possível sem Ele.

Sem vocês nada disso seria possível!

O papel da saliva no diagnóstico e monitoramento de doenças sistêmicas. Revisão de literatura.

RESUMO

A saliva é um fluido orgânico misto com diversas funções. A água representa 99% da sua composição e o restante é composto por íons, proteínas, imunoglobulinas, glicoproteínas, polipeptídeos e oligopeptídeos, albumina, glucose, entre outros. A saliva é produzida pelas glândulas salivares, que apresentam rica vascularização, e, desta forma, seus componentes são derivados das próprias glândulas ou do sangue por difusão passiva, fazendo com que suas concentrações sejam reflexo dos níveis sanguíneos. Alterações na composição salivar podem estar relacionados a condições bucais e sistêmicas. Esta revisão tem como objetivo discutir a aplicabilidade da saliva como método de diagnóstico de doenças sistêmicas. Para isto, foram selecionadas as seguintes condições: diabetes, HIV, doenças cardiovasculares, síndrome de Sjögren, síndrome da ardência bucal, esquizofrenia, câncer de boca e outras neoplasias malignas. A saliva tem potencial de ser utilizada como método diagnóstico nestas doenças sistêmicas, com as seguintes vantagens: coleta facilitada e não invasiva, não causa desconforto ao paciente, o menor risco de contaminação dos profissionais que realizam a coleta, fácil conservação, transporte e baixo custo. Embora a coleta salivar tenha se mostrado efetiva na maioria dos casos, ainda é necessário desenvolver tecnologias capazes de detectar biomarcadores em baixas concentrações, realizar mais pesquisas para padronizar a coleta para cada doença e capacitar profissionais.

PALAVRAS-CHAVE: saliva; diagnóstico; composição salivar; condições sistêmicas

ABSTRACT

Saliva is a mixed organic fluid with several functions. 99% of its composition is water and the rest is composed of ions, proteins, immunoglobulins, glycoproteins, polypeptides and oligopeptides, albumin, glucose, among others. Saliva is produced by the salivary glands, which have a rich

vascularization. As a consequence, its components are derived from the glands themselves or from the blood by passive diffusion, causing salivary concentrations to reflect blood levels. Changes in salivary composition may be related to oral and systemic conditions. It also has easy preservation, transport and low cost. This review aims to discuss the applicability of saliva as a diagnostic method for systemic diseases. For this, the following conditions were selected: diabetes, HIV, cardiovascular diseases, Sjögren's syndrome, burning mouth syndrome, schizophrenia, oral cancer and other malignant neoplasms. Although salivary collection has been shown to be effective in most cases, it is still necessary to develop technologies capable of detecting biomarkers at low concentrations, carry out more research to standardize collection for each disease, and train professionals.

KEYWORDS: Saliva; diagnosis; salivary composition; systemic conditions.

INTRODUÇÃO

A saliva é um fluido orgânico que tem inúmeras funções: auxilia na fala, mastigação, percepção de paladar e deglutição, mantém os tecidos moles e duros da cavidade oral lubrificadas e hidratadas, além de conferir proteção antimicrobiana (1, 2). Um indivíduo adulto saudável produz em média de 1 a 1,5 litros de saliva por dia (3). O grau de hidratação, idade e algumas classes de medicamentos são alguns dos fatores que podem influenciar na produção da saliva e, quando este fluxo está diminuído, há geralmente uma redução da capacidade tampão e maior risco para doenças como a cárie ou doença periodontal (4). O pH normal da saliva está entre 6 e 7, isto é, ligeiramente ácido, mas pode variar entre 5,3 até 7,8 (2, 3). A saliva mantém o pH por meio de 2 mecanismos: primeiramente o fluxo elimina carboidratos que poderiam ser metabolizados por bactérias com consequente produção de ácidos. O segundo mecanismo ocorre por meio da neutralização dos ácidos formados por atividade bacteriana ou provenientes de alimentos ingeridos, devido à capacidade tampão. Um pH de 7.0 geralmente indica uma condição dental e periodontal saudável. Quanto às condições clínicas neste pH, há uma baixa incidência de cárie dental além de pouco ou nenhum cálculo (5).

A saliva é um fluido misto, sendo que 99% da sua composição é água (6). É produzida pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares, sublinguais) e glândulas salivares menores. Ainda, contém fluido crevicular gengival, células epiteliais descamadas, bactérias, leucócitos (principalmente provenientes do fluido gengival), e possivelmente restos alimentares, vírus e fungos

(7). Diversos íons (sódio, potássio, cálcio, cloro, magnésio, bicarbonato, fosfato, etc.), proteínas (representadas por enzimas), imunoglobulinas, fatores antimicrobianos, glicoproteínas da mucosa, traços de albumina, alguns polipeptídios e oligopeptídeos, além de glucose e produtos nitrogenados como ureia e amônia também estão presentes na saliva (8). As glândulas salivares apresentam rica vascularização: os componentes presentes na saliva se originam das glândulas salivares ou são derivadas do sangue por meio de difusão passiva ou transporte ativo, desta forma, as concentrações de elementos bioquímicos e imunológicos refletem os níveis sanguíneos (9).

Alterações na composição salivar podem estar associadas a problemas bucais e sistêmicos (2, 3, 10-14). Alguns dos íons presentes na saliva podem ser correlacionados com doenças pré-existentes ou condições sistêmicas, e não apenas com doenças bucais, como cáries, doença periodontal e câncer bucal (10).

O uso da saliva com finalidade de diagnóstico é empregado na endocrinologia, toxicologia, ciência forense, detecção de drogas, monitoração de fármacos (2, 12, 13) e a saliva ainda pode ser utilizada no diagnóstico de doenças infecciosas, como o HIV(2) e Sars-Cov-2 (15). Também pode auxiliar no diagnóstico de doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren (2, 6, 14), doenças cardiovasculares (2), a diabetes mellitus (2, 16) e doenças psiquiátricas (17).

O emprego da saliva como método de diagnóstico tem a vantagem de ser de coleta fácil e não invasiva (6, 12, 18), reduzindo o desconforto do paciente e o risco de contaminação entre profissionais. Além disso, a saliva possui conservação e transporte fáceis e de baixo custo(12). A utilização da saliva como meio de diagnóstico surgiu em 1975, quando Dawes sugeriu que poderia ser uma metodologia viável devido à facilidade em coletar o fluido e a quantidade de informações que fornece (19). Desde esse ano, no entanto, o método foi pouco utilizado e pouco discutido, de forma que, esta revisão integrativa da literatura tem o objetivo de discutir o emprego da saliva com finalidade diagnóstica em doenças sistêmicas.

REVISÃO DE LITERATURA

Em nossas pesquisas, foram encontradas muitas doenças e condições passíveis de diagnóstico através da análise salivar, dentre as quais selecionamos as que consideramos de maior importância para o desenvolvimento deste trabalho.

Diabetes

A diabetes é uma doença que compromete a produção endógena de insulina, o que faz com que os indivíduos que sofrem desse distúrbio necessitem de constante monitoração dos níveis sanguíneos de glicose. A saliva já é muito utilizada como substituta ao sangue para tentar identificar a presença da diabetes (9, 20-23). Há uma correlação entre os níveis de glicose sanguínea, HbA1c e os níveis de glicose salivar, reiterando a hipótese de que a saliva pode ser usada para monitorar a glicemia em indivíduos diabéticos (20).

Uma correlação significativa entre os níveis de glicemia salivar e sanguínea foi demonstrada por Dhanya (2016) (21). Os níveis de glicose salivar e sérica em jejum foram medidos em dois grupos: um de pacientes diabéticos e um de não-diabéticos. Os resultados revelaram que o grupo dos diabéticos apresentou uma maior concentração dos níveis de glicose na saliva e no sangue.

Em um estudo realizado por Shirzaiy *et al.* (2013) foi feita uma comparação da composição salivar de pacientes diabéticos do tipo 2 e indivíduos saudáveis, tendo ficado evidente uma mudança de composição salivar em pacientes diabéticos (22). Esse estudo demonstrou que pacientes diabéticos possuem taxa de fluxo salivar menor, maior quantidade de ureia salivar (somente em homens) e maior concentração de K⁺ salivar, entretanto, essa diferença pode ser decorrência da redução do fluxo salivar.

Ainda a respeito de elementos traço na saliva de pacientes diabéticos tipo 2, há uma correlação entre as concentrações de boro no plasma e na saliva. Apesar do papel do boro no metabolismo de carboidratos ainda não ser totalmente claro, existe uma associação entre a prevalência de diabetes mellitus 2 e os níveis de boro (23) .

Apesar de as concentrações de elementos presentes na saliva refletirem os níveis sanguíneos, as concentrações de glicose salivar não se apresentam exatamente iguais aos níveis sanguíneos, e tal fenômeno ocorre porque as glândulas salivares agem como um filtro da glicose sanguínea. Porém, como a hiperglicemia provoca mudanças nos vasos sanguíneos e altera a membrana basal das glândulas salivares, a secreção de glicose aumenta. Sendo assim, a glicose salivar em jejum pode ser um meio de avaliar a glicemia de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (9).

A coleta salivar reduz riscos aos profissionais e é mais econômica e não invasiva (12, 18, 24-26). A análise de biomarcadores salivares constitui importante oportunidade pois aumenta a chance de os pacientes realizarem o teste de diabetes, possibilitando um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, reduzindo as complicações e taxa de mortalidade relacionadas à doença (23).

É importante ressaltar que o fluido salivar apresenta variações de composição antes, durante e após as refeições. Além disso, sua composição parcial ou total é influenciada pelos ritmos circadianos, seja a amostra de saliva estimulada ou não estimulada, portanto a interpretação diagnóstica das alterações da glicemia na saliva de pacientes diabéticos merece atenção (23).

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana, HIV (do inglês *human immunodeficiency virus*) é uma doença que, desde os primeiros casos em humanos, no século 20, já infectou mais de 76 milhões de pessoas no mundo e estima-se que hoje, mais de 37.7 milhões de pessoas vivam com o vírus (27).

Além de ser um método não-invasivo de coleta, o uso da saliva para detecção de anticorpos do HIV tem a vantagem de ter um custo mais baixo que os exames sanguíneos – esta vantagem sendo de extrema importância em países em desenvolvimento que têm números muito elevados de infecção (24-26).

Segundo Mortimer e Parry (1994) (25), é importante que a saliva coletada para o exame seja rica em IgG, e sabe-se que o local onde há mais IgG é o fluido crevicular. Para esta coleta, existem dispositivos de custo baixo e uso simples: hastes de plástico com pontas de algodão. O paciente é instruído a esfregar a ponta de algodão em suas gengivas como se fosse uma escova de dentes, a fim de capturar a maior quantidade de fluido crevicular possível. Usando este método, ensaios de captura de antígeno "sanduíche", antiglobulina e IgG foram suficientemente sensíveis para detectar resultados anti-HIV que se assemelham aos detectados em soro.

As características do teste usado para avaliar a saliva de pacientes portadores do HIV são importantes (25, 28). É necessário que o teste apresente alta especificidade para que seja usado para monitorar uma população, e alta sensibilidade é necessária para o uso diagnóstico. Essa ideia é corroborada no estudo de Frerichs *et al* (1992) (26), no qual foram analisados sangue e saliva de

indivíduos considerados de alto e de baixo risco para fins de monitoramento. Os resultados foram promissores para estudos de vigilância, mas não para diagnóstico: os testes apresentavam alta especificidade em uma população de baixo risco, mas não alta sensibilidade.

Ainda considerando a especificidade e sensibilidade dos testes com saliva, foi observado o uso de kits de autotestagem para HIV (28). O estudo foi conduzido em pacientes frequentadores de clínicas de HIV, doenças venéreas e tuberculose que foram instruídos a fazerem o autoteste para detecção de HIV. Após a interpretação dos testes com saliva, foram feitas confirmações por meio de amostras sanguíneas, e essa comparação demonstrou que o teste salivar apresentou alta especificidade e sensibilidade. Além disso, os pacientes participantes do estudo relataram, em sua maioria, que preferem que o teste seja realizado com saliva, ao invés de sangue.

Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são reconhecidas pela OMS como uma das principais causas de mortes anualmente (2, 29, 30). Diante disso, muito tem se falado sobre a importância dos biomarcadores salivares no diagnóstico dessas doenças, dentre eles: mioglobina, troponina I, creatina fosfoquinase, peptídeo natriurético cerebral, mieloperoxidase, proteína C-reativa, metaloproteinase de matriz, entre outras (24).

O infarto agudo do miocárdio (IAM), por exemplo, pode ser detectado através de fluidos séricos e salivares, uma vez que os níveis de mioglobina salivar são maiores nas 48 horas que antecedem o início da angina no IAM (24).

A creatina quinase banda miocárdica (CK-MB) é uma isoenzima da creatina quinase responsável pela catalização da transfosforilação do fosfato de creatina em ADP. Sua presença na saliva pode conferir uma investigação mais rápida e menos invasiva, pois seus níveis salivares aumentam com a dor torácica, sendo maiores no IAM (30).

Na saliva não estimulada é possível encontrar biomarcadores semelhantes aos encontrados no soro, sendo este método um pouco mais específico do que a utilização de swabs sublinguais ou gengivais. Esses fluidos salivares possibilitam encontrar biomarcadores associados à necrose miocárdica, por exemplo. Isso ocorre pois os analitos séricos entram na cavidade oral através de

difusão e ultrafiltração de células acinares, mucosa e sulcos periodontais. Portanto, este tipo de exame pode ser um aliado importante em emergências cardiológicas, podendo ser realizado durante o transporte do paciente, mesmo quando desacordado (nesse caso, deve ser feito o uso de swabs) (31).

Apesar de o uso de biomarcadores salivares para diagnóstico de doenças cardiovasculares ser promissor, são necessários mais estudos para estabelecer valores para diagnóstico e realizar comparativos com outros biomarcadores (30, 31).

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune que tem como sintomas especialmente a secura nos olhos e xerostomia, causadas pela diminuição da secreção nas glândulas lacrimais e salivares (2, 6, 14, 32-34). Ela pode ser classificada como primária, em que a doença se apresenta isolada (32, 33), afetando mais as glândulas exócrinas citadas (2, 34), ou secundária, quando há outras desordens associadas, como a artrite reumatoide (2, 32, 33). Como a sintomatologia é variada e a patogênese é incerta, o diagnóstico muitas vezes é difícil (2, 33). Os testes atuais são invasivos e custosos, motivo pelo qual é vantajoso estudar a saliva como principal meio de diagnóstico.

No estudo de Ancuta *et al.* (2017), comparando a saliva de um grupo de pacientes com a síndrome e um grupo de controles saudáveis, identificou-se que há uma redução das proteínas totais, da atividade da amilase salivar e dos eletrólitos potássio e cloreto e aumento de sódio na síndrome de Sjögren (34).

Uma elevada concentração de sódio e cloreto foi detectada na saliva de indivíduos com Síndrome de Sjogren. Geralmente, as concentrações desses íons são diretamente proporcionais ao fluxo salivar, que era reduzido nos pacientes com a síndrome. Os indivíduos com Sjögren também apresentaram uma redução do fósforo e aumento na concentração de IgA (35).

Níveis de cloreto também estavam elevados na saliva de pacientes com Síndrome de Sjögren, bem como potássio e cálcio. Em contrapartida, não foram encontradas diferenças ou correlações significativas nos níveis de sódio, magnésio, fósforo, uréia e níveis de cortisol salivar (6).

O aumento na concentração de IgA foi relatado por Ben-Aryeh *et al.* (1981) (36). Pacientes com xerostomia e ceratoconjuntivite seca associados à artrite reumatóide – sintomas presentes em quadros de

síndrome de Sjögren – apresentaram elevada concentração de IgA salivar, independentemente da redução de fluxo salivar. O aumento na concentração do IgA merece mais atenção e estudos a respeito pois, juntamente com os sintomas de xerostomia e secura ocular, pode vir a ser um critério no diagnóstico de casos sugestivos da síndrome.

Síndrome da ardênciabucal

A síndrome da ardência bucal (SAB) é uma condição caracterizada pela sensação de queimação ou dormência oral que tem caráter crônico e sem achados clínicos e laboratoriais (37, 38). Possui etiologia multifatorial. Frequentemente acomete a língua, o palato duro, as gengivas, os lábios inferiores e a faringe, bilateral e simetricamente (38, 39).

No estudo realizado por Aitken-Saavedra *et al.* (2021) em mulheres, demonstrou-se que pacientes com síndrome da ardência bucal apresentam níveis mais altos de cortisol e valores mais baixos de viscosidade salivar e principalmente da taxa de fluxo salivar não estimulado, em comparação a pacientes sem a condição. Por outro lado, valores de pH não apresentam diferenças significativas. Ainda neste estudo, a hipossalivação e mulheres na menopausa estão frequentemente associadas a SAB. O uso de medicamentos para tratar comorbidades associadas ao envelhecimento, como antidepressivos, ansiolíticos e anti-hipertensivos diminuem o fluxo salivar e, conseqüentemente contribuem com a SAB (37).

Os níveis salivares médios de Mg estão reduzidos em indivíduos com SAB, o que pode ocasionar maior ansiedade, depressão e outras doenças mentais neurológicas. Já os níveis salivares de Zn e Cu não tiveram diferenças consideráveis. Os níveis de IL-6 podem estar ligeiramente aumentados em pacientes com SAB (39).

De acordo com Hershkovich e Nagler (2004) é possível encontrar um aumento dos níveis de sódio salivar, proteína total, lisozima, amilase, albumina e imunoglobulina A, G e M em pacientes com SAB (40).

Embora a viscosidade salivar e a quantificação de proteínas presentes na saliva possam ser determinantes para a SBA, e alterações salivares qualitativas e quantitativas tenham sido encontradas em pacientes com a SBA, os achados ainda são contraditórios (37) e são necessários mais estudos.

Esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica complexa de etiologia desconhecida que acomete cerca de 0,3 a 0,7% da população geral (17, 41). Os indivíduos afetados por ela têm problemas psiquiátricos que podem ser de longo prazo e isso reflete em seu convívio em sociedade e qualidade de vida (42). Geralmente a doença tem início entre a adolescência e começo da vida adulta, com o que é chamado de fase de alto risco, até que o paciente tenha um primeiro episódio psicótico (43).

Cui *et al.* (2021) (44) conduziram um estudo com pacientes que apresentaram um primeiro episódio de psicose associado à esquizofrenia; pacientes com sintomas considerados prodrômicos para o desenvolvimento da doença e pacientes saudáveis. Concluiu-se que os desequilíbrios metabólicos ocorrem antes de a doença se instalar e se intensificam quando ela se instala, o que sugere uma relação entre o metabolismo oral e a patogênese da esquizofrenia. Isto porque os resultados mostraram alterações no metabolismo de aminoácidos aromáticos, de glutamato, de nucleotídeos e metabolismo energético nos pacientes que já tiveram um episódio, enquanto um desequilíbrio homeostático do metabolismo da tirosina, de nucleotídeos e metabolismo energético se apresentou nos pacientes em estágio de alto risco.

A desregulação da via imune dos glóbulos brancos periféricos foi observada: os níveis de α -defensinas 1-3 na saliva total de pacientes esquizofrênicos apresentou-se muito aumentada com relação a pacientes saudáveis, bem como α -defensina 4 – mas esta não apresentava níveis detectáveis nos pacientes saudáveis. Vários peptídeos e proteínas também se apresentaram muito elevados na saliva dos pacientes com esquizofrenia (41).

O estudo de Rosa *et al.* (2021) também observou o aumento nos níveis de proteínas totais (17), além de outros elementos-traço (Al, Fe, Li, Mg, Na, e V) na saliva total de pacientes diagnosticados com esquizofrenia, quando comparados a um grupo de pacientes sem a doença. Em especial, o elemento lítio chamou a atenção neste estudo porque é comum que o medicamento carbonato de lítio seja utilizado para regular transtornos de humor, porém, na mostra em questão, apenas 1,5% dos pacientes com esquizofrenia faziam uso deste medicamento. Isto abre portas para que novas pesquisas sejam conduzidas focando neste elemento para investigar uma possível correlação.

Câncer de boca

O câncer de boca é o sexto tipo de câncer mais comum no homem (45) representando de 2 a 4% de casos de câncer no mundo (46). O carcinoma espinocelular (CEC) é a forma mais comum de câncer de cabeça e pescoço – cerca de 90% das neoplasias orais – com taxa de mortalidade de 60% em 5 anos, quando detectado em seus estágios iniciais. Geralmente é diagnosticado em estágios mais avançados da doença e sua detecção precoce é fundamental para prognóstico e taxa de sobrevivência dos pacientes (45, 46). O sítio intraoral de maior prevalência é a língua, representando 90% dos casos (46).

Atualmente o diagnóstico do câncer de boca é baseado em exames clínicos associados a biópsia, sendo que o local de retirada da amostra é determinante para o diagnóstico histopatológico do câncer, porém, é difícil de ser selecionado devido a aparência não uniforme das lesões malignas e desordens orais potencialmente malignas. Como o CEC tem etiologia multifatorial, um único biomarcador não é capaz de detectá-lo, porém, estudos indicam que o perfil proteômico salivar de pacientes com CEC é diferente dos que não possuem a doença (46).

De acordo com Khurshid et al. (2018) um biomarcador ideal para câncer é aquele capaz de detectar alterações de malignidade mais precocemente, e as descreve em cada estágio da progressão da doença. Dentre as doenças malignas, o CEC oral é a que possui maiores benefícios em um diagnóstico salivar, pois as células cancerosas se desprendem na boca (47).

As metaloproteinases de matriz (MMP) desempenham papel no desenvolvimento do câncer pois degradam a matriz extracelular e membranas basais, sendo associada, em alguns estudos, a invasão e metástase tumoral (46). Trabalhos indicam que as concentrações de MMP1 e MMP3 são maiores em pacientes com CEC, em comparação a pacientes do grupo controle (45, 46). Em outro estudo, os níveis de MMP9 foram elevados em casos de CEC de língua (46), estando associada à evolução da displasia do câncer (45).

Outro biomarcador encontrado nos estudos de CEC são as citocinas, sendo que cinco delas podem apresentar níveis maiores na saliva de pacientes com a doença, sendo elas: IL-1 α , IL-6, IL-8, (R2, R3) VEGF-A e TNF- α (46). As citocinas podem ser detectadas na saliva de pacientes com CEC em estágios de I a IV (45).

Em estágios iniciais foram identificados níveis elevados de transferrina na saliva, predominantemente em homens com CEC (46). Seu aumento está relacionado ao aumento do tamanho do tumor e, conseqüentemente ao seu estágio, uma vez que ela é necessária para o rápido crescimento de células, além de estar relacionada a síntese de DNA, dentre outros (45, 46). Fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs) também apresentaram níveis mais elevados em pacientes recém-diagnosticados com CEC de boca (46).

Quanto aos elementos traço na saliva, de acordo com o estudo realizado por Al-Rawi e Talabani (2005), pacientes com câncer oral apresentam níveis salivares maiores de Zn, Co, Ni e Mn, se comparado a pessoas sem a doença. Em contrapartida, os níveis salivares de Fe, Cu e Mg se apresentaram reduzidos. De acordo com os autores, essa redução de Fe, Cu e Mg no câncer de boca ocorre pois as células tumorais e tecidos tem necessidades metabólicas aumentadas. Nos casos onde o Fe, Cu e Mg encontram-se em níveis mais altos na saliva de pacientes com câncer, pode ser em decorrência ao sequestro desses elementos traço do tecido canceroso para a cavidade oral (48).

Entretanto, ainda são necessários mais estudos pois faltam biomarcadores mais específicos para detecção do CEC. Os biomarcadores serão úteis para triagem e acompanhamento de pacientes de alto risco (46) além de poderem ser utilizados entre biópsias para monitorar pacientes com displasia (46, 49).

Outras neoplasias malignas

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais diagnosticada no mundo, sendo a principal causa de mortes relacionadas a câncer em mulheres (50-52). A mamografia e a biópsia de mama atualmente são os métodos padrão-ouro para diagnosticar este tipo de câncer, porém o alto custo e a morbidade dos pacientes tornam necessário o desenvolvimento de métodos de diagnóstico menos invasivos e que possam ser utilizados em todos os estágios da doença (50, 52).

Outro exemplo é o câncer de pâncreas, que apresenta baixa taxa de incidência e elevada mortalidade, sendo seu diagnóstico um grande desafio porque geralmente é detectado em um estágio avançado, muitas vezes com metástases distantes e inoperáveis. E, quando descoberto em exames de rotina, a sobrevida é maior, indicando a importância da detecção precoce (53).

Não há um consenso sobre qual biomarcador é mais preciso para o diagnóstico de câncer de mama, porém, a CA15-3, que é uma glicoproteína transmembrana, geralmente é superexpressa e glicosilada de maneira anormal no câncer, sendo o marcador sérico mais utilizado na detecção e monitoramento deste câncer. Os níveis séricos e salivares de CA15-3 possuem correlação positiva (50).

A saliva e os níveis séricos elevados de c-erbB2, antígeno de carcinoma 15-3 (CA 15-3), EGFR, Catepsina-D e p53 em pacientes com câncer de mama sugerem que existe correlação entre o tumor de mama e a glândula salivar (51, 54, 55). Os biomarcadores CA125 e sFAs apresentaram maiores concentrações na saliva de pacientes com câncer de mama, e não há diferenças significativas nas concentrações de CA125 e sFas nos diferentes estágios na doença (52).

Foram detectados os metabólitos leucina com isoleucina, triptofano, valina, ácido glutâmico, fenilalanina, glutamina e ácido aspártico, como marcadores específicos do câncer de pâncreas, usando a saliva como meio de estudo. Além disso, também estavam em níveis altos na saliva, em comparação a pacientes saudáveis, as moléculas putrescina e ornitina e o aminoácido triptofano, que é um marcador direto para desenvolvimento tumoral (11).

Asai *et al.* (2018) observaram que pacientes com câncer pancreático apresentam aumento nas concentrações salivares de 2-aminobutanoato e as poliaminas espermina; N1-acetilspermidina e N1-acetilspermina (56).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, a saliva pode ser considerada um importante meio para o monitoramento de doenças sistêmicas, pois, além de possibilitar uma coleta mais econômica e não invasiva, também reduz riscos aos profissionais. No entanto, ainda se necessita do desenvolvimento de tecnologias capazes de detectar biomarcadores em baixas concentrações, para que a saliva seja um método de diagnóstico efetivo.

Estudos de uma mesma doença podem apresentar resultados um pouco diferentes de acordo com o método utilizado; em decorrência disso, é necessária uma padronização da coleta, devendo ser específica para cada tipo de doença, a fim de obter resultados mais concretos. Isso inclui determinar o horário de coleta, se a saliva deve ou não ser estimulada, se é necessário jejum, entre outros. No diabetes, por exemplo, a composição parcial ou total da saliva é influenciada pelos ritmos circadianos e

possui variações de composição antes, durante e após as refeições. Já nas doenças cardiovasculares, cita-se que a saliva não estimulada possui biomarcadores semelhantes aos do soro. Tais aspectos devem ser levados em consideração no momento da coleta.

Portanto, essa padronização é necessária pois a forma como a coleta é realizada pode causar interferência na composição salivar. O uso de cotonetes e/ou goma de mascar para estimular a secreção salivar, por exemplo, provoca uma diminuição da concentração de proteínas e um aumento da taxa de fluxo salivar. Já a coleta passiva apresenta o efeito oposto.

- Ainda são necessárias mais pesquisas para a utilização da saliva como meio de diagnóstico de doenças sistêmicas. A partir de mais estudos será possível difundir as técnicas de coleta e uso da saliva entre os laboratórios, a fim de que possam aderir a este método e realizar capacitação e treinamento da equipe nas metodologias necessárias para cada doença.

REFERÊNCIAS

1. Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res.* 1987;66 Spec No:623-7.
2. Farinha FI. A saliva como meio de diagnóstico 2015.
3. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9.
4. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc.* 1985;110(4):519-25.
5. Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(4):461-5.
6. Miller B, Deutsch O, Redlich M, Konttinen Y, Benoliel R, Zaks B, et al. Sialochemistry and cortisol levels in patients with Sjogren's syndrome. *Oral diseases.* 2012;18(3):255-9.
7. Edgar WM, O'Mullane D, Dawes C. *Saliva and oral health: British Dental Association London;* 2004.
8. de Almeida Pdel V, Grégio AM, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Saliva composition and functions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9(3):72-80.
9. Viswanath B, Choi CS, Lee K, Kim S. Recent trends in the development of diagnostic tools for diabetes mellitus using patient saliva. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 2017;89:60-7.
10. Han Y, Jia L, Zheng Y, Li W. Salivary exosomes: emerging roles in systemic disease. *International journal of biological sciences.* 2018;14(6):633.
11. Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics.* 2010;6(1):78-95.
12. Mósca KG. Biomarcadores salivares para diagnóstico de doenças sistêmicas e psicoemocionais 2020.
13. Curvelo JAdR, Ferreira DdC, Gonçalves EAdS, Fernandes LBF. Análise da saliva nas desordens sistêmicas Analysis of saliva in systemic disorders. *Caros leitores.* 2010;22(2):163.
14. de Moura SAB, de Medeiros AMC, da Costa FRH, de Moraes PH, Filho SAdO. Valor diagnóstico da saliva em doenças orais e sistêmicas: uma revisão de literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada.* 2007;7(2):187-94.
15. Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, et al. Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases.* 2021;72(6):1064-6.
16. Lima MVV. Perspectivas do uso da saliva no diagnóstico de doenças hiperglicemiantes. 2012.
17. Rosa LK, Costa FS, Hauagge CM, Mobile RZ, de Lima AAS, Amaral CD, et al. Oral health, organic and inorganic saliva composition of men with Schizophrenia: Case-control study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2021;66:126743.
18. Lima DP, Correia ASC, Anjos ALd, Boer NP. O uso de saliva para diagnóstico de doenças orais e sistêmicas. *Rev Odontol Araçatuba (Online).* 2014:55-9.

19. Dawes C. Circadian rhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva. *The Journal of physiology*. 1975;244(2):535-48.
20. Satish B, Srikala P, Maharudrappa B, Awanti SM, Kumar P, Hugar D. Saliva: A tool in assessing glucose levels in Diabetes Mellitus. *Journal of international oral health: JIOH*. 2014;6(2):114.
21. Dhanya M, Hegde S. Salivary glucose as a diagnostic tool in Type II diabetes mellitus: a case-control study. *Nigerian journal of clinical practice*. 2016;19(4):486-90.
22. Shirzaiy M, Heidari F, Dalirsani Z, Dehghan J. Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: clinical research & reviews*. 2015;9(4):332-6.
23. Marín-Martínez L, Molino-Pagán D, López-Jornet P. Trace elements in saliva and plasma of patients with type 2 diabetes: Association to metabolic control and complications. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107871.
24. Tamashiro H, Fauquex A, Heymann D, Emmanuel J, Sato P, Maskill W. Reducing the cost of HIV antibody testing. *The Lancet*. 1993;342(8863):87-90.
25. Mortimer PP, Parry JV. Detection of antibody to HIV in saliva: a brief review. *Clinical and diagnostic virology*. 1994;2(4-5):231-43.
26. Frerichs RR, Htoon MT, Eskes N, Lwin S. Comparison of saliva and serum for HIV surveillance in developing countries. *The Lancet*. 1992;340(8834-8835):1496-9.
27. Joint United Nations Programme on AIDS/HIV. AIDS by the numbers.[Internet].2020 [acesso em: 07/02/2022]. Disponível em: www.unaids.org.
28. Rao A, Patil S, Nirmalkar A, Bagul R, Ghule U, Panchal N, et al. HIV oral self-screening test among HIV/STD/TB clinic attendees: A mixed-method pilot investigation examining merit for larger evaluation. *The Indian Journal of Medical Research*. 2022.
29. Abdul Rehman S, Khurshid Z, Hussain Niazi F, Naseem M, Al Waddani H, Sahibzada HA, et al. Role of salivary biomarkers in detection of cardiovascular diseases (CVD). *Proteomes*. 2017;5(3):21.
30. Bahbah EI, Noehammer C, Pulverer W, Jung M, Weinhaeusel A. Salivary biomarkers in cardiovascular disease: An insight into the current evidence. *The FEBS Journal*. 2021;288(22):6392-405.
31. Foley III JD, Sneed JD, Steinhubl SR, Kolasa J, Ebersole JL, Lin Y, et al. Oral fluids that detect cardiovascular disease biomarkers. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2012;114(2):207-14.
32. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *American family physician*. 2009;79(6):465-70.
33. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Archives of internal medicine*. 2004;164(12):1275-84.
34. Ancuta C, Ghiorghe CA, Chirieac R, Pendefunda AAC, Iordache C. Specific Sialochemical and Sialometric Changes and Cariogenic Risk in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. *Rev Chim,(Bucharest)*. 2017;68:2135.
35. Mandel ID, Baurmash H. Sialochemistry in Sjögren's syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1976;41(2):182-7.
36. Ben-Aryeh H, Spielman A, Szargel R, Gutman D, Scharf J, Nahir M, et al. Sialochemistry for diagnosis of Sjögren's syndrome in xerostomic patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1981;52(5):487-90.
37. Aitken-Saavedra J, Sandra-Beatriz-Chaves Tarquinio W-L, De Oliveira da Rosa A-P, Gomes N, da Silva A-F, Matheus-dos Santos Fernandez A-G, et al. Salivary characteristics may be associated with burning mouth syndrome? *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2021;13(6):e542.

38. Tan HL, Renton T. Burning mouth syndrome: An update. *Cephalalgia Reports*. 2020;3:2515816320970143.
39. Pekiner F, Gümrü B, Demirel G, Özbayrak S. Burning mouth syndrome and saliva: detection of salivary trace elements and cytokines. *Journal of oral pathology & medicine*. 2009;38(3):269-75.
40. Hershkovich O, Nagler RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Archives of oral biology*. 2004;49(7):515-22.
41. Iavarone F, Melis M, Platania G, Cabras T, Manconi B, Petruzzelli R, et al. Characterization of salivary proteins of schizophrenic and bipolar disorder patients by top-down proteomics. *Journal of proteomics*. 2014;103:15-22.
42. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016;388(10039):86-97.
43. Addington J, Heinssen R. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annual review of clinical psychology*. 2012;8:269-89.
44. Cui G, Qing Y, Li M, Sun L, Zhang J, Feng L, et al. Salivary Metabolomics Reveals that Metabolic Alterations Precede the Onset of Schizophrenia. *Journal of Proteome Research*. 2021;20(11):5010-23.
45. Gualtero DF, Suarez Castillo A. Biomarkers in saliva for the detection of oral squamous cell carcinoma and their potential use for early diagnosis: a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2016;74(3):170-7.
46. Yakob M, Fuentes L, Wang MB, Abemayor E, Wong DT. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma: current state and recent advances. *Current oral health reports*. 2014;1(2):133-41.
47. Khurshid Z, Zafar MS, Khan RS, Najeeb S, Slowey PD, Rehman IU. Role of salivary biomarkers in oral cancer detection. *Advances in clinical chemistry*. 2018;86:23-70.
48. Al-Rawi NH, Talabani N. Quantitative analysis of trace elements in saliva of oral cancer patients from Iraq. *J College Dentistry*. 2005;17:32-5.
49. Wu J-Y, Yi C, Chung H-R, Wang D-J, Chang W-C, Lee S-Y, et al. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. 2010;46(4):226-31.
50. Porto-Mascarenhas EC, Assad DX, Chardin H, Gozal D, Canto GDL, Acevedo AC, et al. Salivary biomarkers in the diagnosis of breast cancer: A review. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;110:62-73.
51. Nemeir IA, Saab J, Hleihel W, Errachid A, Zine N. Salivary protein antigens for breast cancer biomarkers. *Journal of Cancer Immunology*. 2019;1(1).
52. López-Jornet P, Aznar C, Ceron J, Asta T. Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(2):889-96.
53. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Annals of surgery*. 2013;257(1):17.
54. Streckfus C, Bigler L, Tucci M, Thigpen JT. A preliminary study of CA15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer investigation*. 2000;18(2):101-9.
55. Bigler LR, Streckfus CF, Copeland L, Burns R, Dai X, Kuhn M, et al. The potential use of saliva to detect recurrence of disease in women with breast carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine*. 2002;31(7):421-31.
56. Asai Y, Itoi T, Sugimoto M, Sofuni A, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. Elevated polyamines in saliva of pancreatic cancer. *Cancers*. 2018;10(2):43.