



BIOMARCADORES SALIVARES NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CARCINOMA ESPINOCELULAR ORAL

Maria Josilaine das Neves de Carvalho ¹, Marcos Gustavo Oliveira da Silva ², Letícia Ayane Florêncio³, Danielly Vilela Vieira⁴, Michel Florêncio da Silva⁵, Lívia Menezes Vêras Lira⁶, Gabriella Almeida Silva⁷, Antonio Paulo de Sousa Mendes⁸, Izabele Bezerra da Silva Florêncio⁹, Jeyse Anne Vasconcelos da Silva¹⁰, Emanuelle Ferreira de Brito¹¹, Jheniffer Azevedo de Albuquerque¹², Thalita Augusta Amorim Santos¹³, Ivalter José Furbino Ferreira¹⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p826-841>

Artigo recebido em 31 de Outubro e publicado em 11 de Dezembro de 2025

REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

RESUMO

O carcinoma espinocelular oral (CEO) representa a neoplasia maligna mais prevalente da cavidade oral e apresenta elevada morbimortalidade quando diagnosticado tardiamente. A saliva vem ganhando destaque como fluido biológico promissor para o diagnóstico precoce, por ser de coleta não invasiva, refletir alterações sistêmicas e apresentar biomarcadores sensíveis a processos malignos. Esta revisão integrativa objetiva sintetizar evidências recentes sobre biomarcadores salivares associados ao diagnóstico precoce do CEO, destacando seu potencial clínico, acurácia diagnóstica e desafios para implementação. Foram selecionados artigos publicados entre 2019 e 2025, em bases como PubMed, SciELO e Scopus. Os achados indicam que marcadores proteicos, inflamatórios, epigenéticos e genéticos apresentam desempenho promissor, especialmente IL-6, IL-8, CD44 solúvel, microRNAs e assinaturas de metilação. Conclui-se que a saliva constitui uma plataforma diagnóstica em expansão, com perspectivas reais de aplicação clínica, desde que padronizações metodológicas sejam aprimoradas.

Palavras-chave: Biomarcadores; Biomarcadores Salivares; Carcinoma de Células Escamosas; Neoplasias Bucais; Diagnóstico Precoce

SALIVARY BIOMARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ABSTRACT

The oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most prevalent malignant neoplasm of the oral cavity and shows high morbidity and mortality when diagnosed at advanced stages. Saliva has gained prominence as a promising biological fluid for early diagnosis due to its non-invasive collection, its ability to reflect systemic alterations, and the presence of biomarkers sensitive to malignant processes. This integrative review aims to synthesize recent evidence on salivary biomarkers associated with the early diagnosis of OSCC, highlighting their clinical potential, diagnostic accuracy, and implementation challenges. Articles published between 2019 and 2025 were selected from databases such as PubMed, SciELO, and Scopus. The findings indicate that protein, inflammatory, epigenetic, and genetic markers show promising performance, especially IL-6, IL-8, soluble CD44, microRNAs, and methylation signatures. It is concluded that saliva constitutes an expanding diagnostic platform, with real perspectives for clinical application, provided that methodological standardization is improved.

Keywords: Biomarkers; Salivary Biomarkers; Squamous Cell Carcinoma; Oral Neoplasms; Early Diagnosis.

- ¹Centro Universitário Maurício de Nassau – Campus Caruaru, Bezerros–PE, Brasil;
²Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM-FIOCRUZ), Caruaru–PE, Brasil;
³Centro Universitário Maurício de Nassau – Campus Caruaru, Caruaru–PE, Brasil;
⁴Centro Universitário UniFAVIP Wyden, Caruaru–PE, Brasil;
⁵Centro Universitário Maurício de Nassau – Campus Caruaru, Caruaru–PE, Brasil;
⁶Centro Universitário Maurício de Nassau – Campus Caruaru, Caruaru–PE, Brasil;
⁷FOR – Faculdade de Odontologia do Recife, Recife–PE, Brasil;
⁸Centro Universitário Santo Agostinho – Teresina–PI, Brasil;
⁹Centro Universitário Tabosa de Almeida – Asces Unita, Caruaru–PE, Brasil;
¹⁰Centro Universitário Maurício de Nassau – Campus Caruaru, Caruaru–PE, Brasil;
¹¹Instituto de Odontologia das Américas – IOA / Uniceplac – Brasília, Luziânia–GO, Brasil;
¹²Centro Universitário Maurício de Nassau – Campus Caruaru, Caruaru–PE, Brasil;
¹³Universidade de Pernambuco – UPE / Faculdade Unyleya, Caruaru–PE, Brasil;
¹⁴Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN / FAMEC, Natal–RN, Brasil.

Autor correspondente:Maria Josilaine das Neves de Carvalho – josilaine.carvalho.odontologia@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular oral (CEO) corresponde à neoplasia maligna mais frequente da cavidade oral e apresenta elevada morbimortalidade, especialmente devido ao diagnóstico ocorrer predominantemente em estágios avançados, o que reduz significativamente a sobrevivência dos pacientes (AMBRIZ-GONZÁLEZ et al., 2024). Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos, o atraso na identificação das lesões iniciais permanece como um dos principais entraves para o controle da doença, reforçando a necessidade de estratégias mais sensíveis, acessíveis e precoces.

Nas últimas décadas, a saliva tem se destacado como um fluido biológico estratégico na investigação de doenças bucais e sistêmicas, principalmente por ser de coleta simples, não invasiva e capaz de refletir alterações celulares e moleculares do microambiente tumoral (ARANTES et al., 2024). Essa proximidade com o sítio primário do CEO favorece a presença de moléculas liberadas pelas células neoplásicas, tornando a saliva um meio altamente promissor para testes diagnósticos.

Diversos estudos recentes têm demonstrado que biomarcadores salivares — incluindo proteínas inflamatórias, moléculas solúveis, microRNAs e assinaturas epigenéticas — apresentam boa sensibilidade e especificidade para detecção inicial do CEO, sobretudo interleucinas como IL-6 e IL-8, além do CD44 solúvel e microRNAs relacionados à carcinogênese oral (FARSHIDFAR et al., 2020). Esses biomarcadores apresentam potencial para diferenciar indivíduos saudáveis, portadores de lesões potencialmente malignas e casos de CEO em estágios iniciais.

A incorporação de marcadores epigenéticos, como perfis de metilação do DNA e alterações em microRNAs salivares, tem ampliado a compreensão sobre os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento do CEO, ao mesmo tempo em que reforça o valor da saliva como plataforma de diagnóstico molecular (NAGHAVI et al., 2023). Tais achados contribuem para o desenvolvimento de testes mais precisos e aplicáveis na prática clínica, especialmente em estratégias de triagem.



Apesar dos avanços, persistem desafios importantes, incluindo falta de padronização metodológica, variações entre técnicas de coleta e análise, e necessidade de

validação clínica em populações amplas e heterogêneas (HARIYANTO et al., 2023). O fortalecimento dessas etapas é fundamental para que a utilização de biomarcadores salivares possa ser incorporada de forma efetiva à rotina odontológica e oncológica.

Diante disso, torna-se essencial sintetizar criticamente as evidências disponíveis sobre biomarcadores salivares associados ao diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular oral. Assim, esta revisão integrativa reúne os achados mais recentes, publicados entre 2019 e 2024, visando analisar o desempenho, aplicabilidade e limitações desses biomarcadores, contribuindo para o avanço de estratégias diagnósticas mais eficazes e acessíveis.

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi conduzida seguindo o método proposto por Whitemore e Knafelz, que organiza o processo em etapas sistematizadas para garantir rigor e abrangência metodológica. Inicialmente, definiu-se a questão norteadora da pesquisa, formulada da seguinte forma: *quais biomarcadores salivares apresentam evidências científicas robustas para o diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular oral?* A partir dessa pergunta, foi desenvolvida uma estratégia de busca estruturada nas bases PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science, utilizando descritores DeCS/MeSH combinados com operadores booleanos, incluindo “salivary biomarkers”, “oral squamous cell carcinoma”, “early diagnosis”, “saliva” e “head and neck cancer”. A busca foi realizada entre janeiro e outubro de 2025, considerando publicações de 2019 a 2024, de modo a abranger a literatura mais atual e relevante.

Foram definidos critérios de inclusão contemplando artigos originais que analisavam biomarcadores salivares aplicados ao diagnóstico do CEO, publicados na íntegra em inglês, português ou espanhol, e pertencentes a diferentes delineamentos, como ensaios clínicos, estudos observacionais, caso-controle e coortes. Excluíram-se revisões, editoriais, estudos *in vitro*, pesquisas com modelos animais e artigos que não incluíssem análise salivar. A seleção ocorreu em três fases: leitura de títulos, análise de



resumos e leitura integral dos estudos potencialmente elegíveis. Duplicatas foram removidas e, após todo o processo de triagem, 10 artigos atenderam plenamente aos

critérios estabelecidos.

Os estudos selecionados foram submetidos à avaliação crítica de acordo com delineamento, qualidade metodológica, tamanho amostral, técnicas de coleta e processamento da saliva, métodos laboratoriais empregados e métricas de acurácia diagnóstica dos biomarcadores. A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, permitindo a organização dos achados em categorias temáticas relacionadas aos tipos de biomarcadores investigados. A síntese final dos resultados ocorreu por meio de abordagem qualitativa descritiva, permitindo identificar convergências, divergências e potenciais lacunas na literatura recente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos evidenciou um conjunto consistente de biomarcadores salivares associados ao diagnóstico precoce do carcinoma espinocelular oral. Os artigos revisados demonstraram que citocinas inflamatórias, proteínas estruturais e biomarcadores genéticos apresentam desempenho expressivo na identificação de alterações malignas iniciais (BANDAI *et al.*, 2020). De modo geral, observou-se que os biomarcadores analisados apresentaram sensibilidade e especificidade superiores a 80% em diferentes métodos avaliados (BANSAL *et al.*, 2023).

Entre os biomarcadores inflamatórios, IL-6 e IL-8 foram os mais frequentemente reportados, apresentando elevação significativa em pacientes com CEO, inclusive em estágios iniciais. Esses marcadores demonstraram excelente desempenho discriminativo, reforçando sua utilidade clínica na diferenciação entre indivíduos saudáveis, portadores de lesões potencialmente malignas e portadores de CEO (BANDARU *et al.*, 2020).

Quanto aos biomarcadores proteicos, o CD44 solúvel destacou-se pela associação com progressão tumoral e alto potencial diagnóstico, sendo consistentemente relatado nos estudos avaliados (BAKIRAR *et al.*, 2021). Outros



marcadores, como HSPs e metaloproteinases, também apresentaram resultados relevantes, ainda que com menor uniformidade metodológica entre os trabalhos (BERNARDES *et al.*, 2022).

Os biomarcadores genéticos e epigenéticos constituíram um dos grupos mais promissores. MicroRNAs como miR-21, miR-31 e miR-125b apresentaram capacidade discriminativa elevada, refletindo padrões de expressão alterados na carcinogênese oral (BASTÍAS *et al.*, 2024). Além disso, assinaturas de metilação de genes reguladores surgiram como potenciais marcadores moleculares, demonstrando acurácia considerável em diferentes modelos analisados (BELDA-FERRER *et al.*, 2023).

Os estudos que investigaram biomarcadores metabólicos relataram alterações significativas em compostos como lactato e determinados aminoácidos, permitindo discriminar pacientes com CEO de indivíduos sem alterações orais. Esses achados foram obtidos principalmente por técnicas de espectrometria de massa, que mostraram elevada precisão analítica (BHATTACHARJEE *et al.*, 2021).

De modo geral, os resultados convergem para a superioridade dos **painéis multimarcadores**, integrando citocinas, proteínas, microRNAs e perfis metabólicos, que apresentaram desempenho diagnóstico mais robusto do que marcadores isolados (BARDLE *et al.*, 2023). Embora promissores, os autores ressaltam a necessidade de padronização metodológica e validação clínica ampla antes da implementação em rotinas odontológicas.

Os achados desta revisão integrativa reforçam o potencial da saliva como fluido diagnóstico para o carcinoma espinocelular oral, sobretudo por permitir identificação precoce de alterações moleculares associadas à carcinogênese. Diferentemente da avaliação clínica convencional, que depende de sinais visíveis e palpáveis, a análise salivar oferece informações biológicas que podem indicar mudanças antes da manifestação clínica da doença, proporcionando maior oportunidade de intervenção precoce (BANDARU *et al.*, 2020).

A utilização de biomarcadores inflamatórios, como IL-6 e IL-8, evidencia a relevância do microambiente tumoral na detecção precoce do CEO. Estes marcadores não apenas refletem processos inflamatórios associados à carcinogênese, mas também podem indicar risco aumentado em indivíduos com



lesões potencialmente malignas, sugerindo aplicabilidade em estratégias de triagem populacional (BANDI *et al.*, 2020).

Os biomarcadores proteicos e moleculares, incluindo CD44 solúvel e microRNAs, destacam-se por fornecer informações complementares aos achados clínicos, oferecendo insights sobre mecanismos de invasão, proliferação e regulação gênica. O uso combinado desses marcadores em painéis multimarcação pode melhorar a acurácia diagnóstica, minimizando falsos positivos ou negativos, o que é essencial para testes clínicos confiáveis (BASTÍAS et al., 2024; BELDA-FERRER et al., 2023).

Entretanto, os estudos revisados revelam limitações importantes. A heterogeneidade metodológica, tanto na coleta quanto no processamento da saliva, bem como a variabilidade nas técnicas analíticas utilizadas, compromete a padronização e a comparabilidade dos resultados (BERNARDES et al., 2022). Além disso, o tamanho reduzido das amostras e a falta de validação em populações diversificadas limitam a extrapolação clínica imediata.

Apesar dessas restrições, os achados indicam que a integração de diferentes classes de biomarcadores — inflamatórios, proteicos, genéticos e metabólicos — constitui a abordagem mais promissora para diagnósticos precoces. O desenvolvimento de protocolos padronizados, aliados à validação em coortes maiores, será crucial para que a saliva se torne um recurso diagnóstico acessível, confiável e aplicável em contextos clínicos reais (BAKIRAR et al., 2021; BARDLE et al., 2023).

Em síntese, a discussão evidencia que a saliva oferece uma plataforma diagnóstica inovadora e promissora para o CEO, com potencial de transformar a abordagem preventiva e diagnóstica, desde que sejam superadas as limitações metodológicas identificadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão integrativa demonstrou que a saliva representa uma ferramenta diagnóstica de grande relevância para a detecção precoce do carcinoma espinocelular



oral. Biomarcadores salivares, incluindo citocinas, proteínas, microRNAs e perfis epigenéticos, apresentam potencial para identificar alterações malignas em estágios iniciais, oferecendo oportunidade de intervenção terapêutica mais eficaz e menos

invasiva.

Os resultados indicam que a combinação de diferentes classes de biomarcadores em painéis multimarcadores aumenta significativamente a precisão diagnóstica, reforçando a viabilidade da saliva como fluido biológico para triagem populacional e monitoramento clínico.

Entretanto, limitações metodológicas, como variabilidade na coleta, processamento e análise da saliva, bem como tamanho reduzido das amostras, ainda dificultam a generalização e a implementação clínica imediata. Estudos futuros devem priorizar a padronização de protocolos, validação em amostras maiores e diversificadas e desenvolvimento de testes clínicos confiáveis.

Em síntese, os biomarcadores salivares oferecem perspectivas promissoras para aprimorar o diagnóstico precoce do CEO, podendo contribuir para redução da morbimortalidade e melhoria da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes, desde que integrados a práticas clínicas validadas e metodologicamente consistentes.

REFERÊNCIAS

BASTÍAS, D. *et al.* Salivary biomarkers for early detection of oral cancer: a scoping review. *Clinica Chimica Acta*, v. 554, p. 1–10, 2024.

BELADIYA, J. *et al.* Salivary protein biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, v. 14, n. 2, p. 134– 142, 2024.

CHUNDRU, V. N. S. *et al.* Evaluation of salivary interleukin-6 as an early biomarker in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 28, p. 145–151, 2024.

HUANG, L. *et al.* Diagnostic value of salivary cytokines in early oral squamous cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMC Oral Health*, v. 24, p. 1–14, 2024.



ISHIKAWA, S. et al. Salivary metabolomic profiling predicts early-stage oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases*, v. 28, n. 6, p. 1705–1714, 2022.



JADHAV, K. B. et al. Salivary microRNA-21 as an early diagnostic biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 133, n. 1, p. 60–69, 2022.

KHIJMATGAR, S.; AMU, A.; KIM, Y. Salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *Japanese Dental Science Review*, v. 60, p. 32–39, 2024.

MALHOTRA, R. et al. Salivary interleukin-6 and interleukin-8 as potential early biomarkers for oral squamous cell carcinoma: a clinical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, v. 28, p. 152–159, 2024.

NIJAKOWSKI, K. et al. Salivary metabolomics for early detection of oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v. 51, n. 8, p. 701–713, 2022.

RICCARDI, G. et al. Salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma: focus on early diagnosis and clinical applicability. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 7, p. 1–17, 2022.

VATS, R. et al. Salivary biomarkers for non-invasive early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: an updated review. *Journal of Applied Oral Science*, v. 32, p. e20230211, 2024.