

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC II
DJENIFER CAROLAINÉ DA SILVA

**DIAGNÓSTICO DE CÂNCER ATRAVÉS DA SALIVA, UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

LAGES
2021

DJENIFER CAROLAINA DA SILVA

**DIAGNÓSTICO DE CÂNCER ATRAVÉS DA SALIVA, UMA REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNIFACVEST, como requisito obrigatório para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. M. Carla Cioato Piardi

LAGES

AGRADECIMENTO

No decorrer deste ciclo, obtive o apoio de diversas pessoas. Algumas em especial e extremamente necessárias para o cumprimento de toda essa jornada.

A Deus, por me ouvir nos dias de angústia e aflição. Por caminhar comigo nas dificuldades e me ajudar á enfrentá-las.

Aos meus pais, Bento e Ana Paula, por todo carinho, dedicação e incentivo. Por viverem meus sonhos e por me ensinarem os valores da vida. Vocês são incríveis, são meus exemplos de caráter e força. Obrigada pela luta, pelo trabalho e pela vontade de me verem crescer. Obrigada pelo esforço feito para me manter financeiramente todos esses anos aqui. Obrigada, por sonharem comigo. Amo vocês.

A todos os meus os meus familiares, tios, primos, avós, irmãos, em especial a minha irmã Lathoya, pela paciência de ir me buscar diversas vezes na rodoviária depois de um longo dia de trabalho e ouvir minhas dificuldades. A minha avó, por sempre se preocupar com minha saúde e preparar um kit “primeiros socorros” para qualquer intercorrência que pudesse acontecer, e pelo amor e carinho transmitido.

Aos professores de todo o curso, cada um com seu jeitinho, me passaram conhecimento para hoje me tornar quem sou. As professoras orientadoras deste trabalho, Mithellen Lira, orientadora do TCC I, que me auxiliou a dar início a este projeto e a professora orientadora do TCC II, Carla Piardi, que me ajudou a concluí-lo, e muito mais que concluí-lo, esteve presente e participando ativamente em minhas aulas clínicas, sempre com atenção e zelo. Ambas estavam dispostas a me ensinar, incentivar e apoiar.

As guerreiras, tia Lurdes, dona do mais aconchegante sorriso, da mesa farta, com café que cheira amor. E a professora Adriane, mulher que me fez viajar nas aulas de história, dona de um sorriso gigantesco e cheio de amor e alegria por viver. Mulheres fortes, que lutaram bravamente por suas vidas e que hoje se encontram junto a Deus, vítimas desta doença.

Enfim, agradeço a todos que fizeram parte dessa etapa decisiva em minha vida. Obrigada, vocês sempre estarão em meu coração.

DIAGNÓSTICO DE CÂNCER ATRAVÉS DA SALIVA, UMA REVISÃO DE LITERATURA

Djenifer Carolaine da Silval¹

Carla Cioato Piardi²

RESUMO

Introdução: O câncer é o principal problema de saúde no mundo, e o segundo maior causador de mortes prematuras. A nomenclatura aborda um conjunto de mais de 100 enfermidades as quais têm por habitual o aumento desordenado de células, que se estendem a tecidos e órgãos. A possibilidade de diagnóstico precoce é fundamental para um tratamento de sucesso. Nesta perspectiva, uma grande gama de biomarcadores salivares já foram citados com um ótimo potencial para detectar pacientes com câncer. Resultados de pesquisas recentes nos mostram que através da saliva já é possível se detectar câncer oral, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de ovário, câncer gástrico e câncer de pâncreas, além de detectar outras doenças sistêmicas, com grande eficácia. **Objetivo:** revisar a literatura existente sobre o uso de biomarcadores salivares no diagnóstico de cânceres. **Materiais e métodos:** trata-se de uma revisão de literatura, onde para este constituíram as plataformas de bases de dados: PubMed, CrossRef, Database Search, Google Scholar, Scielo e portais como: INCA, Ministério da Saúde, Onco News, IAB Network, Jornal da UNICAMP e Hospital Israelita Albert Einstein, entre o período de 2015 a 2021. **Resultados:** No presente estudo, foi constatado que a saliva é um grande biomarcador da doença câncer, além de ser benfeitora ao diagnóstico precoce, se mostrou um biomarcador, rápido, fácil, barato, acessível, além de ser efetiva no monitoramento. **Conclusão:** Observou-se que o conhecimento de biomarcadores salivares é extremamente essencial para o diagnóstico precoce da doença câncer e que seus resultados são promissores.

Palavras-chave: Biópsia líquida. Biomarcador salivar. Câncer. Saliva ômica.

¹Acadêmica do Curso de Odontologia, 10ª fase, disciplina de TCC II do Centro Universitário UNIFACVEST.

²Mestre em Clínica Odontológica – Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora na disciplina de TCC II do Centro Universitário UNIFACVEST.

CANCER DIAGNOSIS THROUGH SALIVA, A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the main health problem in the world, and the second biggest cause of premature deaths. The nomenclature addresses a set of more than 100 diseases, such as those that usually have a disorderly increase in cells, which extend to tissues and organs. In this perspective, the wide range of salivary biomarkers has already been cited with great potential for detecting cancer patients. Research results show that through saliva it is already possible to detect oral cancer, lung cancer, breast cancer, ovarian cancer, gastric cancer and pancreatic cancer, in addition to detecting other systemic diseases, with great efficacy.

Objective: to review the existing literature on the use of salivary biomarkers in the diagnosis of cancers. **Materials and methods:** this is a literature review, which for this constituted as database platforms: PubMed, CrossRef, Database Search Google Scholar, Scielo and some portals such as: INCA, Ministry of Health, Onco News, Rede IAB, Jornal from UNICAMP and Hospital Israelita Albert Einstein, from 2015 to 2021. **Results:** In the present study, it was found that saliva is a major biomarker of cancer disease, in addition to being beneficial to early diagnosis, it proved to be a biomarker, fast, easy, inexpensive, and accessible, in addition to being effective in monitoring. **Conclusion:** It was observed that the knowledge of salivary biomarkers is extremely essential for the early diagnosis of cancer disease and that its results are promising.

Key-words: Liquid biopsy. Salivary biomarker. Cancer. Omical saliva.

¹Academic in the course of Dentistry, 10th phase, discipline of TCC II of the Centro Universitário UNIFACVEST.

²Master in Dentistry Clinic – Periodontics (UFRGS). Professor in the discipline of TCC II of the Centro Universitário UNIFACVEST.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estudos encontrados (página 40).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. METODOLOGIA	12
1.1 Critérios de Elegibilidade	12
1.1.1 Critérios de inclusão:.....	12
1.1.2 Critérios de exclusão:	12
3. REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 Etiologias da doença câncer.....	13
3.2 Mecanismos de ação	13
3.2.1 Estágio de iniciação	14
3.2.2 Estágio de promoção	14
3.2.3 Estágio de progressão.....	14
3.3 A saliva empregada para diagnóstico de cânceres	15
3.3.1 Biópsia líquida	16
3.4 Cânceres já identificados pela ciência através de biomarcadores salivares	16
3.4.1 Câncer de Pâncreas	16
3.4.1.2 Etiologia.....	16
3.4.1.3 Estimativa	17
3.4.1.4 Sinais e sintomas	17
3.4.1.5 Biomarcadores	17
3.4.2 Câncer de Mama	18
3.4.2.1 Etiologia.....	18
3.4.2.2 Estimativa	18
3.4.2.3 Sinais e Sintomas.....	18
3.4.2.4 Biomarcadores	19
3.4.3 Câncer de Ovário	19
3.4.3.1 Etiologia.....	19

3.4.3.2 Estimativa	20
3.4.3.3 Sinais e sintomas	20
3.4.3.4 Biomarcadores	21
3.4.4 Câncer de Pulmão	21
3.4.4.1 Etiologia.....	21
3.4.4.2 Estimativa.....	21
3.4.4.3 Sinais e sintomas	22
3.4.4.4 Biomarcadores	22
3.4.5 Câncer da Cavidade Oral	22
3.4.5.1 Etiologia.....	22
3.4.5.2 Estimativa.....	23
3.4.5.3 Sinais e sintomas	23
3.4.5.4 Biomarcadores	24
3.4.5.4.1 Biomarcadores de metilação de DNA	24
3.4.5.4.2 Biomarcadores de RNA.....	24
3.4.5.4.3 Biomarcadores proteômicos.....	25
3.4.5.4.4 Biomarcadores metabólicos	25
3.4.6 Câncer Gástrico/ Estômago	26
3.4.6.1 Etiologia.....	26
3.4.6.2 Estimativa.....	26
3.4.6.3 Sinais e sintomas	27
3.4.6.4 Biomarcadores	27
3.5 Exames através da saliva para o diagnóstico de cânceres no Brasil.....	28
4. RESULTADOS.....	29
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÃO.....	32
7. REFERÊNCIAS	32
8. APÊNDICE.....	41

1. INTRODUÇÃO

O câncer é o principal problema de saúde no mundo, e o segundo maior causador de mortes prematuras (MARTINS *et al.*, 2020). A nomenclatura aborda um conjunto de mais de 100 enfermidades as quais têm por habitual o aumento desordenado de células, que se estendem a tecidos e órgãos (INCA, 2020E).

Estima-se que no Brasil, a cada ano triênio (2020-2022), cerca de 625 mil novos casos de câncer ocorrerão (INCA, 2020A). No mundo, em 2018, uma em cada seis mortes foram associadas com a doença câncer. Ela também é a culpada por quase 70% das mortes em países de baixa e média renda, devido à grande quantidade de fatores de risco como, tabagismo, sedentarismo, obesidade e alterações dos padrões reprodutivos, por este viés, cânceres de pulmão, mama e colo de útero, continuam aumentando abundantemente, principalmente em países do ocidente (MARTINS, 2020A).

A possibilidade de diagnóstico precoce é fundamental para um tratamento de sucesso. Tecnologias recentes de diagnóstico, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, alcançam sensibilidade suficiente. Porém, os exames onerosos e a exposição à radiação restringem seu uso para fins de rastreamento, portanto, métodos mais acreditáveis, relativamente baratos e não agressivos são indispensáveis para o diagnóstico precoce do câncer (FERREIRA; FRANCO; DECONTE, 2020; WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017).

Nesta perspectiva, uma grande gama de biomarcadores salivares já foram citados, com um ótimo potencial para detectar pacientes com câncer. Resultados de pesquisas recentes mostram que através da saliva já é possível se detectar câncer oral, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de ovário, câncer gástrico e câncer de pâncreas, além de detectar outras doenças sistêmicas, com grande eficácia (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019B). Ou seja, a saliva além de ter ação importante em muitas funções biológicas, como a percepção das sensações orais, lubrificação, mastigação, deglutição e digestão, bem como, na remineralização e desmineralização do esmalte dentário, resguardar a mucosa oral contra fatores biológicos, químicos e mecânicos, assim como, contra infecções bacterianas, virais e fúngicas, mantendo um ecossistema oral balanceado, demonstra-se extremamente necessária no diagnóstico de cânceres (DAWES; WONG, 2019; KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017A).

Este exame feito através da saliva do paciente possibilita a coleta rápida, fácil, econômica e não invasiva. É de fácil armazenamento, transporte e não coagula. Também se torna de maior aceitação pelo paciente por não se utilizar agulhas para realizá-lo, ainda benéficas para os profissionais da saúde, pois evita o risco de lesão por percutânea e autocontágio (ARO, 2017).

Diante do exposto, o objetivo geral do presente estudo é revisar a literatura existente sobre o uso de biomarcadores salivares no diagnóstico de cânceres.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura, com base em referências que descreveram sobre o diagnóstico de cânceres feitos através de saliva. Para este, constituíram as plataformas de bases de dados: PubMed, CrossRef, Database Search Google Scholar, Scielo e alguns portais: INCA, Ministério da Saúde, Onco News, IAB Network, Jornal da UNICAMP e Hospital Israelita Albert Einstein. Empregaram-se como palavras-chave: biópsia líquida; biomarcador salivar, câncer e saliva ômica. Os marcadores booleanos utilizados para a estratégia de busca foram: etiologia do câncer, incidência de câncer, biópsia líquida no diagnóstico de cânceres, biomarcadores de tumores na saliva, biomarcador salivar no diagnóstico de cânceres, diagnóstico de câncer através da saliva, biomarcador salivar no diagnóstico de câncer de mama; câncer de pâncreas; câncer oral; câncer pulmonar; câncer de ovário e câncer gástrico.

1.1 Critérios de Elegibilidade

1.1.1 Critérios de inclusão:

Foram incluídos artigos filtrados para o período entre 2015, ano que ganhou ênfase nos estudos, até 2021. Selecionados artigos, teses, capítulos de livro e dissertações na língua portuguesa, inglesa, espanhola, russa e francesa em caráter de pesquisas, revisões bibliográficas e estudos experimentais em humanos. Significaram informações como, conceituação de câncer e saliva, até acercar-se da metodologia de diagnóstico e questões de aplicabilidade.

1.1.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos das pesquisas; artigos que discorriam sobre biomarcadores e saliva no diagnóstico de doenças como Covid-19, Zika-Vírus, HIV, Diabetes, fibrose sistêmica, doenças mentais, cardiológicas entre outras doenças orais e sistêmicas, que nada falavam da relação entre o câncer e a saliva.

Os dados obtidos através destas pesquisas foram analisados e discutidos respeitando suas respectivas referências e direitos autorais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Etiologias da doença câncer

Não há etiologia específica para as causas dessa doença. Pode se dizer que o câncer é motivado por diversos fatores, entre causas externas, presentes no meio ambiente, como tabagismo, alcoolismo, exposição a radiações, produtos químicos, exposição ocupacional, dieta inadequada, falta de exercícios físicos e à presença de vírus, atingindo cerca de 80% e 90% dos casos. Existem também condições internas, relacionadas a alterações hormonais, condições imunológicas e predisposições genéticas, as quais estão diretamente associadas a fatores externos, onde se tornam raros os casos de cânceres exclusivamente associados às razões hereditários, familiares e/ou étnicos, alterando, portanto seu DNA, causando a doença câncer (INCA, 2018; ONCOGUIA, 2017).

3.2 Mecanismos de ação

A nomenclatura câncer é dada a um conjunto de mais de 100 doenças onde ocorre crescimento desordenado de células. Essas células dividem-se rapidamente, e quando se agrupam, formam tumores que invadem tecidos e órgãos, até mesmo os distantes da origem do tumor (metástases) (INCA, 2019B; BRASIL,2020A). Quando ocorrem em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são chamados carcinomas, caso tenham início em tecidos conjuntivos, como ossos, músculos ou cartilagem, se denominam sarcoma (INCA, 2019A; BRASIL,2020A). Também são classificados de acordo com a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes, admitida como metástase (INCA, 2019B).

O câncer é causado por mutações, que são alterações da estrutura genética (DNA) das células. Cada célula hígida possui programas de como devem crescer e se dividir. Na presença de qualquer falha nestas mutações, pode surgir uma célula doente que, ao se proliferar, originará um câncer, podendo surgir em qualquer parte do corpo, sendo que alguns órgãos são mais acometidos que outros, e cada órgão, podem ser acometidos por tipos diversos de tumor, com maior ou menor intensidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]). As modificações podem suceder em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que no começo são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, encarregados por modificar as células normais em células cancerosas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]).

As células responsáveis por constituir o organismo são divididas em três partes: a membrana celular, que é a mais externa; o citoplasma que é o corpo da célula; e o núcleo, que enquadra os cromossomos, formados de genes. Os genes são arquivos que armazenam e fornecem instruções para coordenar estruturas, formas e o funcionamento das células no organismo. A informação genética está inscrita nos genes, em uma "memória química" - o ácido desoxirribonucleico (DNA). É através do DNA que os cromossomos passam as referências para a atividade da célula (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]; BRASIL, 2020A; INCA, 2019B). O método de constituição do câncer é nomeado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente, podendo levar anos para que a célula cancerosa propague-se e dê origem a um tumor aparente. Diferentes agentes acumulativos se tornam cancerígenos ou carcinógenos encarregados pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]; BRASIL, 2020A; INCA, 2019B).

3.2.1 Estágio de iniciação

As células nesta fase encontram-se geneticamente modificadas, entretanto não são detectadas clinicamente, mas já estão preparadas para o próximo estágio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]; BRASIL, 2020A; INCA, 2019B).

3.2.2 Estágio de promoção

Fase em que as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos qualificados como oncopromotores, transformando-a em célula maligna, de forma lenta e progressiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]; BRASIL, 2020A; INCA, 2019B).

3.2.3 Estágio de progressão

Fase na qual há multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas, onde ocorrem as primeiras manifestações clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [201-]; BRASIL, 2020A; INCA, 2019B).

3.3 A saliva empregada para diagnóstico de cânceres

O estudo da saliva para diagnóstico de doenças sistêmicas foi proposto há duas décadas, porém, o grande interesse na área surgiu recentemente devido ao seu potencial como biópsia líquida (LIMA, 2019). A saliva é um fluido que contém biomarcadores capazes de identificar a presença ou ausência de doenças, pois ela altera seus componentes de acordo com de acordo com a saúde do paciente (CORREIA, FIGUEIRAS; LIMA, 2018). Ela possui um pH ácido (pH= 6-7), presente na cavidade oral, excretado pelas glândulas salivares, composta por 94-99% de água, 0,2% de substâncias orgânicas e inorgânicas, 0,3% de proteínas e vários elementos celulares, como ômicos, os quais são biomarcadores molecular presente no sangue e na urina que pode vir a ser utilizado na detecção precoce e acompanhamento de câncer (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017A). Os marcadores tumorais são utilizados na oncologia para identificar alterações moleculares que surgiram à presença de um câncer (CORREIA; FIGUEIRAS; LIMA, 2018).

Os componentes inorgânicos mais prevalentes incluem: sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto e carbonatos, enquanto os componentes orgânicos compreendem amilases, peroxidase, lipase, mucinas, lisozima, lactoferrinas, calicreínas, cistatinas, hormônios e fatores de crescimento. Em um indivíduo saudável, a secreção salivar diária é estimada entre 0,5 e 1,5 litros (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017A). Tem como função, digerir nutrientes, proteger os dentes e tecidos orais, através da ação enzimática, lubrificação e propriedades antibacterianas (FARAH, 2018). O uso da saliva para o diagnóstico de câncer é extremamente promissor, além do seu método simples, não invasivo, barato, o tornando de muito interesse para a saúde pública para a detecção de doenças (BEL'SKAYA, 2019). Avanços recentes têm mostrado métodos de detecção precoce, incluindo o teste salivar, facilitando o diagnóstico em estágio inicial, ajudando assim na taxa de sobrevivência do indivíduo doente (NECULA, 2019).

Atualmente, as microvesículas derivadas de tumores, são de amplo interesse para os estudiosos, pois elas podem ser a peça fundamental para compreender a interação entre o câncer e a cavidade oral, fazendo assim, o desenvolvimento de biomarcadores salivares específicos para tumores (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017B). Existe uma ampla necessidade de diagnósticos convenientes e precisos em unidades básicas de saúde que venham a servir como um método de diagnóstico não invasivo. Neste viés, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas, o que pode vir a facilitar a identificação de biomarcadores sem

qualquer pré-processamento, triagem e testes de diagnósticos não invasivos (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017A).

3.3.1 Biópsia líquida

A saliva serve como um meio diagnóstico útil na detecção precoce de vários tipos de câncer, como câncer de boca, câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de pulmão ou câncer gástrico (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). A biópsia líquida consiste em um exame similar a biópsia tradicional, com funções parecidas, ou seja, definir características moleculares do câncer e monitorá-lo. Entretanto, possui o benefício de não ser agressiva ao paciente, pois em uma biópsia tradicional a necessidade de incisão da lesão suspeita de ser cancerosa. O nome “líquido” vem da técnica de coleta, que consiste em coletar fluidos corporais como; saliva, urina e líquidos cefalorraquianos (fluidos cérebro espinhal) e sangue, buscando se descobrir o tipo de mutação genética encontradas nas células do câncer (FEMAMA, 2019). Junto com a biópsia líquida, associam-se os biomarcadores, eles são compostos imunoativos, localizados no corpo, que podem identificar a função normal, homeostase ou risco de doença. A saliva é um fluido que contém biomarcadores capazes de identificar a presença ou ausência de doenças, pois ela altera seus componentes de acordo com a saúde do paciente. Os marcadores tumorais são utilizados na oncologia para identificar alterações moleculares que surgiram à presença de um câncer (CORREIA; FIGUEIRAS; LIMA, 2018).

3.4 Cânceres já identificados pela ciência através de biomarcadores salivares

3.4.1 Câncer de Pâncreas

3.4.1.2 Etiologia

Um dos cânceres de pâncreas mais comum é o tipo adenocarcinoma, que se origina no tecido glandular, o qual é responsável por 90% dos casos diagnosticados. A grande maioria dos casos atinge a região da cabeça do órgão, enquanto os demais atingem o corpo no centro do pâncreas e a cauda, situada do lado esquerdo (INCA,2020B). Os fatores de riscos atualmente conhecidos como o de tabagismo e de obesidade, em decorrência de maus hábitos existentes e crescentes, além disso, os conhecimentos sobre cânceres pancreáticos são poucos e não há lugar para rastreamento de pacientes assintomáticos (DROUILLARD; BOUVIER, 2018).

3.4.1.3 Estimativa

O câncer de pâncreas é um dos cânceres que mais desafiam a oncologia, seu prognóstico é desfavorável e sua estimativa para 5 anos é de apenas 10% de sobrevivência em todos os estágios, a etiologia dessa doença pode explicar a evolução desses casos (DROUILLARD; BOUVIER, 2018). É um câncer de complexa detecção e de comportamento agressivo, exibe alta taxa de mortalidade, por conta do seu diagnóstico tardio. No Brasil, é culpado por 2% de todos os tipos de câncer diagnosticados e por 4% do total de mortes pela doença (INCA,2020A). Dificilmente observam-se indivíduos com menos 30 anos com diagnóstico de câncer pancreático, se torna mais rotineiro a partir dos 60, no sexo masculino (INCA,2020A). Os casos crescem com o avanço da idade, de 10 para 100.000 habitantes entre 40 e 50 anos, 116 para 100.000 habitantes entre 80 e 85 anos (INCA, 2020A).

3.4.1.4 Sinais e sintomas

Alguns sinais como: urina escura, fezes na cor clara ou oleosa, coceira na pele, dor abdominal e/ou nas costas, perda de peso e falta de apetite, enjoos e vômitos, aumento da vesícula biliar ou aumento do fígado, coágulos sanguíneos e diabetes, podem estar presentes nas alterações passíveis de serem apresentadas pelo corpo humano e deve ser observada (ONCOGUIA, 2019A).

3.4.1.5 Biomarcadores

Biomarcadores desenvolvidos para o câncer de pâncreas: miR-17, miR-21, miR-181a, miR-181b e miR-19er6^a (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). Para distinguir câncer pancreático ressecáveis: miR-3679-5p e miR- 3679-5p. Além disso, podem detectar as mudanças na concentração de metabólitos endógenos salivares. O exame de metabólitos de amostras de saliva mostrou oito metabólitos, são eles: leucina com isoleucina, triptofano, valina, ácido glutâmico, fenilalanina, glutamina e ácido aspártico, os quais são capazes de discriminar controles saudáveis de indivíduos com câncer pancreático [AUC (área sob a curva) = 0,993] (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

Também pode ser identificada a presença de câncer pancreático caso haja a combinação de *Neisseria elongata* e *Streptococcus mitis* (AUC de 0,90) com sensibilidade de 96,4% e especificidade de 82,1% (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). Esses resultados

podem através de alto rendimento do gene do RNA ribossômico de subunidade pequena bacteriana (rRNA 16S) (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.2 Câncer de Mama

3.4.2.1. Etiologia

Não há etiologia específica para o câncer de mama, fatores como idade avançada, a exposição prolongada aos hormônios femininos, o excesso de peso e a história familiar ou de mutação genética, e mulheres portadoras dos genes BRCA1 e BRCA2 apresenta risco consideráveis de desenvolverem câncer (DRAUZIO, [202-]). Também estão propensas a desenvolverem câncer de mama, mulheres que não tiveram filhos ou que tiveram após os 35, que não amamentaram. Mulheres que menstruaram antes dos 12 anos ou até mesmo que entraram mais tarde na menopausa ou em outros casos, sem apresentarem fatores de riscos (DRAUZIO,[202-]).

3.4.2.2 Estimativa

Estimam-se cerca de 66.280 novos casos de câncer de mama no Brasil, para cada três anos (2020 a 2022). O câncer de mama ocupa a primeira posição de ocorrência mais frequente quando não são considerados cânceres de pele, onde sua maior incidência, se localiza na região sudeste com cerca de 81,06 novos casos para 100 mil e a menor na região norte, registrando risco de 21,34 por 100 mil (INCA, 2020A). Existem diferentes tipos de câncer de mama, alguns casos/tipos crescem de forma mais rápida, enquanto outros crescem de maneira lenta, por esse motivo a evolução da doença ocorre de diferentes formas. Esse comportamento diferente se dá pela característica própria de cada tumor, podendo também raramente atingir homens, esse total se dá em cerca de 1% dos casos (INCA,2020C).

3.4.2.3 Sinais e Sintomas

Para um diagnóstico precoce no Brasil e em alguns lugares do mundo, foram discutidos os seguintes passos; a mulher deve se atentar a sinais no corpo, por isso é importante à palpação e caso sinta algum desses sinais ela deve procurar imediatamente seu médico (INCA, 2020C). São eles: o rastreamento, indicado para mulheres entre 25 á 40 anos, mesmo assintomáticos com alto risco populacional ou relacionados à sua idade, faixa etária nódulo mamário em mulheres a cima dos 50 anos de idade ou com mais de 30 anos, que continuam por mais de um ciclo menstrual. Nódulo de consistência endura e fixo ou que vem

crescendo de tamanho em todas as idades, descarga papilar sanguinolenta unilateral, lesão eczematosa da pele que não responde a terapêuticas tópicas, masculino cuja idade ultrapassa 50 anos com tumoração palpável unilateral, aparecimento de linfadenopatia axilar, crescimento constante da mama com o aparecimento de sinais de edema, como pele com aspecto de casca de laranja, contração na pele da mama, alteração no formato do mamilo (INCA, 2020C; BRASIL, 2020B).

3.4.2.4 Biomarcadores

O câncer de mama é passível de ser detectado através da saliva por um componente chamado ácido siálico, medidos através de uma espectroscopia Raman (HERNÁNDEZ-ARTEAGA *et al.*, 2019), método no qual utiliza desiguais fontes de energia para se fornecer dados química e estrutural, cristalina da amostra de um composto orgânico ou inorgânico (SANTOS *et al.*, 2019) com aumento da superfície, já que ele se encontra em pouca quantidade. O resultado da pesquisa realizada nos estudo feitos Hernández-Arteaga e por seus colaboradores, mostrou uma sensibilidade ao teste de 80 a 93%, mostrando ser eficaz para a detecção de câncer precocemente, sugerindo que ele pode ser de muita eficiência para rastreamento de câncer de mama (HERNÁNDEZ-ARTEAGA *et al.*, 2019).

Foram usados para rastrear o câncer de mama os biomarcadores Affymetrix HG-U133-Plus-2.0 Array e 2-DE presentes na saliva, biomarcadores de mRNA e um biomarcador de proteína produzindo uma precisão de 92% (sensibilidade de 83%, especificidade de 97%) (WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017), e em fase de controle: proteína CA15-3, e da proteína de resistência pulmonar (LRP) (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017B).

Os níveis salivares e séricos dos agrupamentos da proteína CA15-3 podem estar correlacionados positivamente ao comparar pacientes com câncer de mama a controles, o CA15-3 agora é um biomarcador proteômico. A exatidão de diagnóstico foi de 92,78% em indivíduos saudáveis, 95,87% indivíduos com tumores benignos de mama e 88,66% pacientes com tumores malignos de mama (WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017).

3.4.3 Câncer de Ovário

3.4.3.1 Etiologia

No Brasil, trata-se da segunda neoplasia ginecológica mais comum, ficando atrás somente do câncer do colo do útero. Em quase todas as neoplasias ovarianas, cerca de 95% é

resultado das células epiteliais as quais revestem o ovário, as outras provém de células germinativas as quais formam os óvulos e células estromais que são as responsáveis por produzir a maior parte dos hormônios femininos (INCA,2020A). Eles podem ser causados por alterações genéticas hereditárias ou adquiridos, dentre as hereditárias está uma alteração no DNA onde se faz presente os genes BRCA1 e BRCA2, que também como visto anteriormente encontra-se presente no câncer de mama, genes da síndrome PTEN (harmartoma- PETEN), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers), MUTYH (polipose associada a MUTYH) genes que podem levar a colorretal hereditário não polipoide (MLH1, MLH3, MSH2,MSH6, THFBR2, PMS1 E PMS2. As alterações adquiridas podem ser em decorrência de exposições a radiações ou substâncias químicas, mas sem comprovações científicas, até então (ONCOGUIA, 2019B).

3.4.3.2 Estimativa

O câncer de ovário nada mais é que o sétimo câncer mais comum entre as mulheres e a oitava maior causa de morte por cânceres em mulheres de todo planeta. No ano de 2012, foi relatado cerca de 239.000 casos, o que é equivalente a 4% de todos os novos casos de cânceres no sexo feminino (ZERMEÑO-NAVA, 2018). O câncer epitelial de ovário é o tipo histológico de maior incidência, com cerca de 90% dos casos informados. Em um pouco mais de 70% dos casos, é diagnosticado em estágio avançado III e IV (ZERMEÑO-NAVA, 2018).

A sobrevida nesses casos em 5 anos e pode variar de 30 a 50%, o que vai depender do tipo de câncer de ovário com o qual o paciente foi diagnosticado, sendo o epitelial invasivo de ovário o mais comum e de pior prognóstico, sendo os pacientes diagnosticados em estágios de III e IV, à taxa de sobrevida em cinco anos é de 20% (ZERMEÑO-NAVA, 2018). Acredita-se que entre os anos de 2020 e 2022 cerca de 6.650 casos novos de câncer de ovário serão relatados, o qual corresponde a um risco estimado de 6,18 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA,2020A). Caso não se considerem cânceres de pele não melanoma, o câncer de ovário ocupa a sétima posição nas Regiões Nordeste e Norte, com 5,67/100 mil e de 3,28/100 mil, concomitantemente, nas Regiões Sudeste com 7,01/100 mil e Centro-Oeste com 5,09/100 mil, situa-se na oitava posição e, na Região Sul com 7,06/100 mil, ocupando a nona posição (INCA,2020A).

3.4.3.3 Sinais e sintomas

O câncer de ovário, dificilmente apresenta sintomas em sua fase inicial, e ainda nos dias atuais, não existe um método de detecção precoce aplicável na população, o tornando de

difícil diagnóstico e geralmente diagnosticado em estágio avançado (ZERMEÑO-NAVA, 2018), é um tumor muito agressivo, persistente à quimioterapia, mesmo quando a mesma é conduzida após o tratamento cirúrgico (LI *et al.*, 2018).

3.4.3.4 Biomarcadores

CA-125 é utilizada como marcador de câncer de ovário como também em cânceres no endométrio, pulmão, mama, gastrointestinal e câncer de pâncreas (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017A). Em estudo feito com uma população chinesa, onde o objetivo era explorar novos biomarcadores capazes de serem sensíveis no diagnóstico de cânceres no ovário devido a necessidade de novos testes, o gene de resposta imediata precoce X-1 (IEX-1) é um membro da família de genes responsivos imediatos (LI *et al.*, 2018). O IEX-1 é popular por estarem envolvidos no crescimento celular, diferenciação e apoptose sob estresse celular. Ele foi coletado e analisado através de biopsia líquida salivar e sanguínea, o resultado mostrou que não houve diferença entre respostas diagnósticas entre um e outro, não importando a malignidade ou benignidade dos tumores, as implicações formam as mesmas (LI *et al.*, 2018).

3.4.4 Câncer de Pulmão

3.4.4.1 Etiologia

A principal causa do câncer de pulmão é o tabagismo, responsável por 90% de todos os casos. A doença tem elevadas taxas de mortalidade devido sua detecção precoce ser de difícil diagnóstico. No estágio inicial, a taxa de sobrevivência de 5 anos de câncer de pulmão é de 56%, mas cai drasticamente para 5% no estágio final (SHANG, 2019).

3.4.4.2 Estimativa

A última estimativa de todo o planeta feita em 2012, nos mostrou um índice de 1,8 milhão de novos casos, sendo assim, 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres. Trata-se do primeiro câncer mais comum em todo o mundo, desde 1985, em índice e mortalidade. No Brasil, trata-se do segundo mais comum tanto no sexo feminino como o masculino, caso não contar o câncer de pele não melanoma (INCA,2020A).

As estimativas mundiais mostram que os índices vêm diminuindo desde a década de 1980 entre o sexo masculino e desde a década de 2000 no sexo feminino, essa diferença dá-se a padrões de adesão e cessação do tabaco nos diferentes sexos. No Brasil, o câncer de pulmão

foi o culpado por 26.498 mortes em 2015, no final do século XX, e virou uma das principais causas de mortes (INCA,2020A).

A taxa de mortalidade entre 2011 para 2015 teve regressão de 3,8% ao ano no sexo masculino, e 2,3% ao ano no sexo feminino, devido à diminuição ao habito de fumar. Sobre as taxas de sobrevida em cinco anos para o câncer é de 18%, sendo 15% para homens e 21% para mulheres. Somente 16 % dos cânceres são diagnosticados em estágio inicial, para qual a taxa de sobrevida é de apenas 56% (INCA,2020A).

3.4.4.3 Sinais e sintomas

Os pacientes geralmente apresentam, tosse, rouquidão, falta de apetite, falta de ar, fadiga, tosse com expulsão de mucosa, tosse com sangue e infecções (MOREIRA; OLIVEIRA, 2017; DAMAS, 2018).

3.4.4.4 Biomarcadores

Em um estudo feito nos Estados Unidos, um transcriptoma salivar foi analisado em pacientes com câncer de pulmão e 74 controles saudáveis por microarray de genes envolvendo os biomarcadores (CCNI, FGF19, GREB1, FRS2, EGFR) obtiveram precisão, sensibilidade e especificidade da medição de 80%, 78% e 83%, concomitantemente (WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017).

Em um recente estudo feito em 2019 por chineses, biomarcadores salivares com potenciais diagnósticos para o câncer de pulmão, conduzidos em uma população dos Estados Unidos, tiveram aplicabilidade em clínicas chinesas. Cinco biomarcadores de mRNA, a saber, CCNI, FGF19, GREB1, FRS2, EGFR, foram indicados para o discernimento de pacientes com câncer de pulmão de controles saudáveis. Usando a combinação citada de biomarcadores de mRNA, obtiveram a sensibilidade de 93,75% e especificidade de 82,81% em sua amostra de pré-validação de 32 pacientes e 64 controles saudáveis (SHANG,2019).

3.4.5 Câncer da Cavidade Oral

3.4.5.1 Etiologia

Trata-se de câncer maligno que afeta, lábios, estruturas da boca, como gengivas, bochechas, céu da boca, língua e a região embaixo da língua. É rotineiro em homens brancos com mais de 40 anos, sendo o quarto tumor mais frequente em homens na região Sudeste, os quais, tristemente, a maioria dos casos são diagnosticados em estágios progredidos

(INCA,2020D). As causas para o surgimento de câncer de boca é multifatorial, sendo as mais comuns o tabagismo, alcoolismo, e ambos associados; tabaco e álcool, além da frequente exposição ao sol, principalmente quando não há o uso de proteção contra os raios UVA e UVB (ANDRADE; SANTOS; OLIVEIRA, 2015).

3.4.5.2 Estimativa

Estimam-se cerca de 11.200 novos casos de câncer oral em homens e cerca de 4.010 novos casos em mulheres a cada três anos (2020-2022) no Brasil. Avalia-se em um risco estimado de 10,70 novos casos a cada 100 mil indivíduos do sexo masculino, ocupando a quinta posição. E para o sexo feminino 3,71 casos para cada 100 mil mulheres, sendo a décima terceira mais ocorre entre todos os cânceres (INCA,2020A).

Caso não se considere tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quinto que mais ocorre na Região Sudeste com 13,58 para 100 mil, seguido do Centro-Oeste com 8,94 para 100 mil, e Nordeste com 7,65 para 100 mil. Nas Regiões Sul e Norte ocupam a sexta posição, com 13,32 para 100 mil na Região Sul, e 3,98 para 100 mil na Região Norte (INCA,2020A). No caso das mulheres, caso não venha a se considerar tumores de pele não melanoma, o câncer de boca ocupa o décimo primeiro lugar na Região Nordeste com 3,75 casos para 100 mil e décimo segundo na Região Norte com 1,69 para 100 mil. Nas Regiões Sudeste com 4,12/100 mil e Centro-Oeste com 2,90/ 100 mil. Na Região Sul do Brasil, ocupa a décima quarta posição com 4,08/100 mil (INCA,2020A). O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CECP) apresenta altos índices de morbidade e mortalidade sendo o sexto câncer mais comum do planeta. Trata-se de um grupo de tumores situados nas cavidades oral e nasal, seios paranasais, glândulas salivares, faringe e laringe. São fatores de riscos para desenvolver o mesmo, fuma, álcool, exposição solar, comidas apimentadas, bem como papiloma vírus humano (HPV) e a infecção por vírus Epstein-Barr (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.5.3 Sinais e sintomas

Os principais sinais e sintomas são: manchas (leucopláquia e eritopláquia) ou placas esbranquiçadas na gengiva, mucosa, palato e língua; nódulos no pescoço; rouquidão persistente; lesões na cavidade oral ou lábio que permaneçam por mais de 15 dias e estejam aumentando de tamanho; dificuldades para engolir e falar; sensação estranha na garganta e dificuldades de mexer a língua (INCA, 2021A). São relatadas ainda na literatura, algumas

sequelas oriundas do tratamento do carcinoma de células escamosas, como: cáries de radiação, mucosite em graus distintos, osteorradiocrose e xerostomia. Todas as sequelas irão resultar numa piora na qualidade de vida do paciente em dificuldades de reabilitação (SÃO PAULO, 2017).

3.4.5.4 Biomarcadores

Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço: podem ser dadas com base nas alterações de concentração da atividade dos solutos presentes na saliva, usado para diagnóstico de um câncer em fase inicial, monitoramento e resposta ao tratamento terapêutico (OLIVEIRA, 2017). São biomarcadores de carcinoma de células escamosas: biomarcadores de metilação de DNA; de RNA; proteômicos; metabólicos e microbianos (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.5.4.1 Biomarcadores de metilação de DNA

No Carcinoma epidermóide oral (OSCC), os anticorpos anti-p53 são marcadores tumorais utilizados (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017B). A plataforma de metilação de DNA em todo o genoma resultou na descoberta de dois genes, HOXA9 e NID2, que são úteis na detecção precoce e no acompanhamento de pacientes. As mutações somáticas nos genes TP53, PIK3CA, CDKN2A, HRAS, NRAS ou HPV (HPV-16 e HPV- 18) encontrados na saliva resulta diagnóstico de 100% dos pacientes com câncer oral e em 47-70% dos pacientes com câncer de outras localidades (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). Ainda mais, o DNA do tumor pode ser identificado na saliva retirada de pacientes tratados antes de desenvolver sinais e sintomas clínicos de recorrência, capaz de identificar lesões orais pré-malignas e malignas (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.5.4.2 Biomarcadores de RNA

Os biomarcadores fundamentados em RNA para câncer oral são os RNAs mensageiros e os microRNAs (OLIVEIRA; FERREIRA, 2017). São biomarcadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC): miR-9, miR-191 e miR-134 (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). Os biomarcadores de carcinoma epidermóide oral são: os de níveis diminuídos de miR-125a e miR-200a e níveis elevados miR-31 o qual pode ser utilizado para monitorar doenças (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). Pacientes com câncer oral em todos os estágios clínicos mostram aumento significativo de miR-31, mas sem

alterações em lesões pré-malignas e controles saudáveis (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.5.4.3 Biomarcadores proteômicos

Os biomarcadores fundamentados em proteínas abrangem um grupo de citocinas, fator de crescimento de fibroblastos, cyfra 21-1, antígeno de câncer 125 (OLIVEIRA, 2017). Biomarcadores CSTB, NDRG1, LTA4H, PGK1, COL6A1, ITGAV e MB, também são encontrados em cânceres orais em abundância (JORNAL DA UNICAMP, 2018).

Nesta lista de biomarcadores também encontramos um aumento no antígeno tumoral CA15-3 e anticorpos para marcadores de proteína tumoral c-erbB2, CA-125 e p53. Também os níveis aumentados de IL-10 e IL-13 e níveis diminuídos de antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) podem ser indicativos de carcinoma epidermóide oral (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). O biomarcador CD44 solúvel (CD44sol) esteve presente na saliva de paciente com câncer de laringe. Quatro proteínas; MMP1, KNG1, ANXA2 e HSPA5, tiveram alta sensibilidade (87,5%) e especificidade (80,5%) na detecção de carcinoma epidermóide oral (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.5.4.4 Biomarcadores metabólicos

Biomarcadores se caracterizam pela redução do nível de valina, leucina, isoleucina e fenilalanina, enquanto os níveis aumentados de porfirina podem ser indicativos de carcinoma de células escamosas oral (OSCC) (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019).

3.4.5.4.5 Biomarcadores microbianos

De modo recente, analisaram a cavidade oral de pacientes com maior risco de desenvolver carcinoma epidermóide oral, as microbiotas específicas que se associam a doenças gengivais (Prevotella, Streptococcus, Porphyromonas e Dialister), doença do enxerto contra hospedeiro oral (GVHD) (Firmicutes) e mucosite oral, podem estar presentes em pacientes com carcinoma epidermóide oral (DHANUTHAI *et al.*, 2017).

3.4.6 Câncer Gástrico/ Estômago

3.4.6.1 Etiologia

As principais causas para o desenvolvimento desse câncer incluem: consumo excessivo de sal ou alimentos conservados nele; tabagismo; obesidade; ingestão de água de poço que contém muito nitrato; anemia perniciosa; lesões pré-cancerosas; tabagismo e alcoolismo associados; exposição a diversos componentes químicos; consumo de álcool; ter parentes de primeiro grau com câncer gástrico (INCA, 2021B).

3.4.6.2 Estimativa

O câncer gástrico também conhecido como câncer de estômago, pode ser do tipo adenocarcinoma o qual é responsável por aproximadamente 95% dos casos de tumor do estômago, atingindo em sua maioria homens, na faixa etária de 60-70 anos, sendo que 65% têm mais de 50 anos. Os tipos de tumores, como linfomas e sarcomas, também podem ocorrer no estômago. Os linfomas são de aproximadamente 3% dos casos diagnosticados, quanto aos Sarcomas são tumores raros, iniciados nos tecidos que dão origem a músculos, ossos e cartilagens. Um tipo que pode afetar o estômago é o tumor estromal gastrointestinal, (GIST) (INCA,2020C).

O câncer gástrico nas últimas décadas apresentou uma decrescente, porém, nos últimos cinco anos a taxa de sobrevida ainda continua baixa, sendo estimada em 10%, pois a maioria dos pacientes não apresentam sintomas enquanto a doença não atinge um estado avançado. Trata-se do quinto câncer mais frequentemente diagnosticado, com cerca de 1.033.701 novos casos no ano de 2018 e a terceira principal causa de mortes por câncer, somando 7.82652, de todas as doenças malignas no mundo. Felizmente, em países desenvolvidos, como o Japão, onde o diagnóstico precoce chega a 50%, a sobrevida em cinco anos chega a 90% (NECULA, 2019).

No Brasil, estimam-se para cada três anos (2020-2022), cerca de 13.360 novos casos de câncer gástrico para pessoas do sexo masculino, e 7.870 para o sexo feminino. Esses valores são correspondentes a um risco estimado de 12,81 a cada 100 mil homens e 7,34 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020A). O câncer gástrico é o segundo mais frequente no sexo masculino na Região Norte com 11,75/100 mil, Região Nordeste com 10,63/100 mil tomando a terceira posição. Nas Regiões Sul, 16,02/100 mil, Sudeste com cerca de 13,99/100 mil, e Centro-Oeste por volta de 9,38/100 mil é o quarto mais frequente. Para as pessoas do gênero feminino, é o quinto mais frequente nas Regiões Sul 9,15/100 mil e Norte (6,03/100 mil). Nas

outras Regiões, Centro-Oeste com 6,71/100 mil e Nordeste, cerca de 7,03/100 mil, ocupa a sexta posição. Seguido pela Região Sudeste (7,30/100 mil) ocupando a sétima posição, caso não se considere cânceres de pele não melanoma (INCA,2020A).

3.4.6.3 Sinais e sintomas

Não existem sintomas específicos, mas alguns sinais podem ser notados, como vômito, cansaço, falta de apetite, perda de peso, sensação de estar satisfeito, desconforto abdominal, dor na palpação e em casos raros pode ocorrer sangramento junto ao vômito (INCA, 2021J). A grande maioria da população que vem a descobrir que está sofrendo de câncer gástrico descobre o mesmo tardiamente em estágio avançado, quando o prognóstico é ruim e as opções de tratamento são limitadas (NECULA,2019).

3.4.6.4 Biomarcadores

Biomarcadores presentes na saliva para detecção de câncer gástrico: cistatina B, triosefosfato isomerase e proteína tumoral maligna 1, pode chegar a 85% de sensibilidade e 80% de especificidade .Os anticorpos anti-p53 são marcadores tumorais aceitos para câncer de esôfago, câncer de estômago e câncer de intestino grosso (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2017A).

Hoje em dia, os marcadores tumorais mais usados na clínica para diagnóstico precoce de câncer gástrico abrangem o antígeno carcinoembrionário (CEA), os antígenos de carboidratos (CA) - CA19-9, CA72-4, CA125, CA24-2, CA50, e pepsinogênio e α -fetoproteína (AFP). Porém, esses marcadores são pobres de informações e ainda nenhum deles definitivos para a detecção do câncer gástrico (KACZOR-URBANOWICZ *et al.*, 2019). Um estudo, onde mais de 500 proteínas foram calhadas e quantificadas, as quais 48 deram perfil de fórmula diferencial expressivo entre controles e indivíduos com câncer gástrico. Cistatina B, triosefosfato isomerase e proteína de tumores cerebrais malignos um foram averiguadas com sucesso por ELISA % (WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017) (teste que detecta através de reações enzimáticas de antígenos e anticorpos á presença ou ausência de doença) (EUROIMMUN, 2019). O combo desses três biomarcadores pode atingir 85% de sensibilidade e 80% de especificidade de 0,93% (WANG; KACZOR-URBANOWICZ; WONG, 2017).

Tristemente, os biomarcadores circulantes existentes para diagnóstico e prognóstico de câncer gástrico oferecem baixa sensibilidade e especificidade e o diagnóstico de câncer

gástrico é baseado apenas em procedimentos invasivos, como a endoscopia digestiva alta. Fluidos corporais como a saliva, pode ser um grande biomarcador específico, coletando dados importantes para a triagem e diagnóstico do câncer gástrico (NECULA, 2019).

3.5 Exames através da saliva para o diagnóstico de cânceres no Brasil

Pesquisadores da Universidade Estadual da Califórnia desenvolveram um novo teste para detectar câncer que emprega a saliva e que em poucos minutos (10 minutos) dá-se o resultado. Ele pode ser executado pelo próprio paciente, farmacêutico ou dentista, com 100% de precisão. Afirmam que o teste é extremamente inovador e que seu custo seria de menos de US \$20,00 nos Estados Unidos, porém, ainda não se encontraria disponível. Os pesquisadores pretendem iniciar novos testes de saliva, e este está previsto para ser aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos dentro de dois anos (IAB NETWORK, 2016). Pesquisadores do Hospital do Câncer de Barretos em estudo feito através de revisão, revelaram a viabilidade de se usar saliva para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de cânceres orais em substituição de biópsias invasivas ou pulsões aspirativas, afirmando que em um futuro próximo, os marcadores de fluidos corporais poderão ser utilizados na prática clínica para o diagnóstico, prognóstico e segmentos de tumores da cabeça e pescoço (ONCO NEWS, 2017).

Em estudo recente feito por brasileiros pode-se observar que, em média de cinco anos de pesquisa, foram descobertos biomarcadores para diagnóstico e prognóstico de câncer oral. Nos dias atuais, com esse estudo, os peptídeos podem ser identificados e quantificados por análise de espectrometria de massas e proteômica, técnicas onerosas e incomuns em clínicas e hospitais, entretendo os estudiosos lutam para achar meios mais baratos acessíveis para avaliação da doença (JORNAL DA UNICAMP, 2018).

4. RESULTADOS

Foram encontrados 805 estudos sobre diagnósticos de câncer através da saliva, destacando-se estudos sobre: diagnósticos, biomarcadores, tratamentos e efeitos de diagnósticos tardios. Destes, 16 foram selecionados, utilizando as bases de dados, PubMed, de onde obtive-se a grande maioria dos artigos, em um total de 07, Google Scholar, em soma de 06 e CrossRef, elegendo 03 artigos, sendo que, na base de dados Chochrane foram descartados os 02 artigos localizados, pois não relacionaram-se com o tema e na base LILASC não alcançou-se sucesso de busca (FIGURA 1).

Dos artigos selecionados, 02 são coorte nacional, 03 estudos transversais, 04 estudos de caso-controle, 06 revisões de literatura e 01 revisão sistêmica e meta-análise. Os estudos de caso-controle avaliaram 77 pacientes e 244 amostras salivares, nos casos de pesquisas de coorte nacional, foram 1.480,762 de participantes, e estudo transversal em um valor de 401 pacientes, totalizando a soma de 1.481,240 de pessoas participantes. Todos os artigos enfatizaram a importância de diagnóstico precoce para aumentar as chances de sobrevivência dos pacientes e relataram o valor de avançar sobre os estudos de biomarcadores salivares, onde, oito deles destacam-se ao relatar biomarcadores possíveis de fazer a identificação de câncer através da biópsia líquida obtendo sucesso. Em relação ao diagnóstico tardio, dois desses estudos apontaram a seriedade deste mesmo e pautaram os prejuízos que podem crescer, podendo variar desde a indisponibilidade e a falta de vontade para voltar aos seus empregos após tratamento, até a morte prematura (TABELA 1).

5. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente sobre o uso da saliva para diagnóstico de cânceres. Foram encontrados 16 estudos de 10 países diferentes, dentre eles, 02 são coorte nacional, 03 estudos transversais, 04 estudos de caso controle, 06 revisões de literatura e 01 revisão sistêmica e meta-análise. Todos estes estudos concluíram acerca da importância do diagnóstico precoce e da excelência dos avanços nos estudos de biópsia líquida.

A saliva altera seus componentes de acordo com as condições de saúde do indivíduo, ou seja, a biópsia líquida e o estudo dessas alterações se tornam viáveis para descobertas de doenças sistêmicas, incluindo o câncer. Biologicamente, está-se diante de um material extremamente capaz (LOKSHIN; BAST; RODLAND; 2021). Diversos parâmetros devem ser cumpridos antes que um biomarcador de câncer seja aprovado, assim, o mesmo deve ter um ótimo desempenho nos testes de sensibilidade, especificidade e uma boa combinação de incidência (LOKSHIN; BAST; RODLAND; 2021).

No presente estudo, foi constatado que a saliva é um grande biomarcador da doença câncer, além de ser benfeitora ao diagnóstico precoce (MONTEALEGRE-PÁEZ *et al.*, 2020), se mostrou um biomarcador, rápido, fácil, barato, acessível, além de ser efetiva no monitoramento (FINO, 2018; MONTEALEGRE-PÁEZ *et al.*, 2020). Há uma longa jornada ainda a se seguir referente aos estudos científicos a respeito dos biomarcadores salivares, principalmente quando se trata do câncer de pâncreas, mas apesar de extensa, trata-se de uma jornada promissora (ZHOU *et al.*, 2017).

Ampliar os estudos sobre a biópsia líquida e seus biomarcadores é de grande valor, visto que tem a capacidade de diagnosticar precocemente cânceres extremamente letais, e assim, aumentar as chances de sobrevivência (LOKSHIN; BAST; RODLAND, 2021; SANTOS; DID; SOUZA, 2020B). A respeito do câncer de pulmão, houve um grande avanço com a aprovação de FDA (United States Food and Drug Administration) autorizando e validando diagnósticos feitos através de biópsia líquida (LOKSHIN; BAST; RODLAND; 2021).

Quando fala-se a respeito do diagnóstico através da saliva sobre câncer de boca, um estudo brasileiro de caso-controle, que analisou as proteínas de amostras salivares, indicou que 5 peptídeos são capazes de serem utilizados como biomarcadores celulares, são eles: hemopexina (HEMO) ; receptor de lipoproteína estimulada por lipólise (LSR), (não temos ainda estudos que comprovem o aparecimento dela ao câncer de boca, mas sim, apenas ao

câncer de mama); plectina (PLEC); Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilo (NGAL) e calicreína 1 (KLK1). Todas as 5 proteínas apresentam funções diversas no organismos, além de sinalizar a presença de um câncer (MAZO, 2019). Também nota-se aumento da concentração de IL-1 β & IL-8 em pacientes com câncer de boca, nos tornando nítida a percepção que os exossomos salivares, são fornecedores de uma rota segura para diferentes biomarcadores salivares (GLEBER-NETTO *et al.*, 2016; FARANG *et al.*, 2021).

Em estudos de coorte nacional, feito com milhares de pacientes vítimas de cânceres, mostrou o tamanho das consequências psicológicas que um diagnóstico tardio e um prognóstico ruim podem ocasionar ao longo do tempo (ROUND *et al.*, 2020; HORSBOL *et al.*, 2020). Em uma pesquisa feita com mulheres que foram vítimas de câncer de mama, em sua grande maioria se afastaram de seus trabalhos por até 10 anos ou tiveram redução da sua capacidade de trabalhar durante um período entre 2 a 5 anos (HORSBOL *et al.*, 2020).

Esta pesquisa literária possui limitações de busca, talvez, as palavras-chave, não foram amplas o suficientes, limitando o encontro de bons artigos. São poucas as informações acerca do mesmo, além de estar limitado de informações via internet, muitos dos colegas cirurgiões-dentistas, médicos, enfermeiros, farmacêuticos, desconhecem essa possibilidade, fazendo-se acreditar que essa informação ainda é muito restrita. O câncer de boca é um dos que mais obteve-se informações a respeito, nos sugerindo que há grandes avanços a respeito de seus estudos e até possivelmente sua utilização em algum lugar do mundo. As informações prestadas em sua grande maioria formam revisões de literatura, e as buscas por estudos de caso-controle, ensaios clínicos e/ou pesquisa in vitro, não obtiveram grande sucesso.

Os estudos acerca deste tema são considerados recentes, apesar da busca por biomarcadores não invasivos (sangue, saliva, suor, etc.), terem sido observados na década de 1970 e 1980, as pesquisas ganharam ênfase e força apenas no ano de 2015 e 2016. Desta maneira é compreensivo o pouco estudo disponível nas plataformas de dados, entretanto, é uma doença que vem causando mortes há séculos e a chave para diminuirmos o índice de mortalidade seria um diagnóstico precoce.

Diante do exposto, faz-se necessário o incentivo á estudos referentes ao tema, visto que, os resultados das pesquisas nos mostram serem prósperos, podendo trazer grandes benefícios. Também se torna nítido que os autores não se contradizem em nenhum momento, apenas se complementam.

6. CONCLUSÃO

A probabilidade de se diagnosticar precocemente um câncer aparentava-se distante, visto que os sintomas dificilmente aparecem em sua fase inicial, além de que exames são onerosos e por este motivo, pacientes com um nível de carência maior têm difícil acesso. Diante disto, se fez importante a análise de estudos recentes que nos mostram a saliva como um biomarcador para o diagnóstico de doenças sistêmicas, incluindo câncer. Esta pesquisa teve como objetivo geral, revisar a literatura existente acerca do uso da saliva para diagnóstico de câncer, no qual constata-se que foi atendida. Efetivamente, conseguiu demonstrar que a saliva é extremamente essencial para o diagnóstico precoce da doença câncer e que suas pesquisas são promissoras. Com os objetivos específicos da pesquisa, entendeu-se a ação do câncer no organismo, os que no momento presente obtiveram seus biomarcadores salivares definidos (cânceres de mama, pâncreas, estômago, boca ovário, pulmão), sua excelente eficácia, seu custo baixo, além de determinar sua atual indisponibilidade no Brasil. Portanto deduz-se, avultoso o conhecimento sobre biópsia líquida salivar e suas possibilidades futuras. O diagnóstico precoce salva vidas.

7. REFERÊNCIAS

ADEOYE, J.; ALADE, A. A.; ZHU, W.; WANG, W.; CHOI, S.; THOMSON, P. **Efficacy of hypermethylated DNA biomarkers in saliva and oral swabs for the diagnosis of oral cancer: systematic review and meta-analysis.** China, Wiley Oline library, 2021.

ANDRADE, J. O. M.; SANTOS, C. A. S. T.; OLIVEIRA, M. C. **Fatores associados ao câncer de boca: um estudo de caso-controle em uma população do Nordeste do Brasil.** Brasil, Revista Brasil Epidemiol, 2015.

ARO, K.; WEL, F.; WONG, D. T.; TU, M. **Saliva liquid biopsy for point-of-care applications.** Frontiers, 2017.

BEL'SKAYA, L.V. **Возможные применения слюны для диагностики рака.** Russia, Диагностика Российской клинической лаборатории. v. 64, n.6, 2019.

BRASIL, EINSTEIN, HOSPITAL ISRAELITA ALBERT. **Oncologia: câncer.** Brasil, 2020a. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/tipos-cancer/cancer> Acesso em: 05 de novembro de 2020.

BRASIL, EINSTEIN, HOSPITAL ISRAELITA ALBERT. **Exames e tratamentos: rastreamento do câncer de mama.** Brasil, 2020b. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/rastreamento-cancer-mama> Acesso em: 20 de setembro de 2020.

CORREIA, A. F.; FIGUEIRAS, L. M. I.; LIMA, J F. **Biomarcadores salivares no diagnóstico de câncer.** Juazeiro do Norte, id on line rev. Mult. Psic. v.12, n. 40. março de 2018.

CONOLLY, S.; RUSSEL, H.; HENRY, E. **returning to employment following a diagnosis of cancer: an irish survey.** Irlanda, Irish Cancer Society and ERI- economic & social research institute, 2021.

CRUZ, R. A. O. **Análise de potenciais biomarcadores tumorais presentes na saliva para diagnóstico de carcinomas de células escamosas orais: revisão sistemática.** João Pessoa, Revista Saúde & ciência online, 2020.

DAMAS, B. H. V. **Núcleo Do Ceará: Núcleo de tecnologias em educação a distância em saúde curso de especialização pesquisa e inovação em saúde da família.** Fortaleza, Universidade federal do Ceará, 2019.

DAWES, C.; WONG, D. T. W. **Role of Saliva and Salivary Diagnostics in the Advancement of Oral Health.** Journal of Dental Research, 22 de janeiro de 2019..

DHANUTHAI, K.; ROJANAWATSIRIVEJ, S.; THOSAPORN, W.; KINTARAK, S.; SUBARNBHESAJ, A.; DARLING, M.; KRYSHITALSKYYJ, E.; CHIANG, C.; SHIN, H.; CHOI, S.; SHIN, S.; SHAKIB, P. **Oral cancer: A multicenter study.** Medicina oral, patologia oral y cirurgia bucal. 2017.

DRAUZIO. **Doenças e sintomas: câncer de mama.** [202-]a. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/doencas-e-sintomas/cancer-de-mama/> Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

DROUILLARD, A; BOUVIER, A. **Épidémiologie du cancer du pancréas.** França, Elsevier, janeiro de 2018.

EUROIMMUN - PERKIN ELMER COMPANY BRASIL. **Técnicas: técnica ELISA.** São Caetano do Sul, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.euroimmun.com.br/tecnicas/2/elisa#conteudo> Acesso em: 26 de setembro.

FARAH, R.; HARATY, H.; SALAME, Z.; FARES, Y.; OJCIUS, D. M.; SADIÉ, N. S. **Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases.** EUA, ELSEVIER - Biomedical journal, p. 63-87, 2018.

FARAG, A. F.; SABRY, D.; HASSABOU, N. F.; EL-DIN, Y. A. **microrna-134/microrna-200a derived salivary exosomes are novel diagnostic biomarkers of oral squamous cell carcinoma.** Egito, Egyptian Dental Journal, 2021.

FERREIRA, A. C. S.; FRANCO, A. B.; DECONTE, S. R. **O valor da tomografia computadorizada na área odontológica.** GO- Brasil, 2020.

FEMAMA. **Biópsia líquida é pouco invasiva e permite detectar e acompanhar o câncer.** 18 de setembro de 2019. Disponível em: <https://www.femama.org.br/site/br/noticia/biopsia-liquida-e-pouco-invasiva-e-permite-detectar-e-acompanhar-o-cancer-> Acesso em: 25 de setembro de 2020.

FINO, M. A. C. S. **Saliva como meio de diagnóstico.** Portugal, Instituto universitário Egas Moniz- mestrado integrado de medicina dentária, 2018.

GLEBER-NETTO, F. O.; YAKOB, M.; LI, F.; FENG, Z.; DAI, J.; KAO, H.; CHANG, Y.; CHANG, K.; WONG, D. T. **Salivary biomarkers for the detection of oral squamous cell carcinoma in a Taiwanese population.** Taiwan, HHS Public Access- author manuscript, 2016.

GREBEMARIAM A.; ADDISSIE, A.; WORKU, A.; ASSEFA, M.; KANTELHARDT, E. J.; JEMAL, A. **Perspectives of patients, families and health professionals on the late diagnosis of breast cancer in Ethiopia:** a qualitative study. Etiopia, Plos One, 2019.

HERNÁNDEZ-ARTEAGA, C. A.; ZERMEÑO-NAVA, J. J.; MARTINEZ-MARTINEZ, M. U.; HERNÁNDEZ-CEDILLO, A.; OJEDA-GALVÁN, H. J.; JOSÉ-YACAMÁN, M.; NAVARRO-CONTRERAS, H. R. **Determination of Salivary Sialic Acid Through Nanotechnology:** A Useful Biomarker for the Screening of Breast Cancer. Elsevier Inc., 29 de julho de 2019.

HORSBOL, T. A.; DALTON, S. O.; AMMITZBOLL, G.; JOHANSEN, C.; ANDERSEN, E. A. W.; JENSEN, P. T.; FRODING, L. P.; LAJER, H.; KJAER, S. K. **Gynecological cancer leads to long-term sick leave and permanent reduction in work capacity years after diagnosis.** Dinamarca, Springer Link, 2020.

IAB NETWORK- CONECTANDO O UNIVERSO DAS ANÁLISES CLÍNICAS E INSTRUMENTAÇÃO ANALÍTICA. **Novo teste de saliva por biópsia líquida pode detectar câncer em 10 minutos.** Brasil. 18 de fevereiro de 2016. Disponível em: <https://www.labnetwork.com.br/noticias/novo-teste-de-saliva-por-biopsia-liquida-pode-detectar-cancer-em-10-minutos/#:~:text=O%20novo%20teste%20de%20saliva,tumor%2C> Acesso em: 26 de setembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020:** incidência de câncer no Brasil. Brasil, 2020a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa> Acesso em: 11 de agosto de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA **Tipos de câncer:** câncer de estômago. Brasil, 17 agosto de 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago> Acesso em: 19 de setembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER- JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Deteção precoce do câncer de mama.** Brasil, 15 de setembro de 2020c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/deteccao-precoce> Acesso em: 22 de setembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer:** câncer de boca. Brasil, 10 de agosto de 2020d. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca> Acesso em: 15 de setembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **O que é câncer?** Brasil, 03 de abril de 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer#:~:text=C%C3%A2ncer%20%C3%A9%20o%20nome%20dado,para%20outras%20regi%C3%B5es%20do%20corpo> Acesso em: 11 de agosto de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer:** câncer de pele não melanoma. Brasil, 21 de agosto 2020e. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-nao-melanoma> Acesso em: 02 de novembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Como surge o câncer?** Brasil, 03 de abril de 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer> Acesso em: 05 de novembro de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **O que causa o câncer?** Brasil, 10 de outubro de 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20n%C3%A3o%20tem%20uma,in%C3%ADcio%20ao%20surgimento%20do%20c%C3%A2ncer>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer:** câncer de boca. Brasil, 04 de março de 2021a. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca#:~:text=Sinais%20e%20sintomas&text=Les%C3%B5es%20\(feridas\)%20na%20cavidade%20oral,Rouquid%C3%A3o%20persistente](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca#:~:text=Sinais%20e%20sintomas&text=Les%C3%B5es%20(feridas)%20na%20cavidade%20oral,Rouquid%C3%A3o%20persistente) Acesso em: 07 de abril de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer:** câncer de estômago. Brasil, 04 de março de 2021b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago> Acesso em: 07 de abril de 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Causas do câncer.** Brasil, 02 de dezembro de 2017. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer/80/1/> Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Sinais e sintomas do câncer de pâncreas.** Brasil, 20 de agosto de 2019a. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/sinais-e-sintomas-do-cancer-de-pancreas/684/218/> Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. **Causas do câncer de ovário**. Brasil, 20 de março de 2019b. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/causas-do-cancer-de-ovario/1782/1126/#:~:text=Os%20c%C3%A2nceres%20podem%20ser%20causados,os%20genes%20supressores%20de%20tumor.&text=Uma%20pequena%20porcentagem%20de%20c%C3%A2nceres,aumentado%20de%20c%C3%A2nc%20de%20ov%C3%A1rio.> Acesso em: 16 de fevereiro de 2021.

JORNAL DA UNICAMP- EDIÇÃO WEB. **Marcador pode auxiliar no prognóstico do câncer de boca**. 11 de dezembro de 2018. Disponível em: <https://www.unicamp.br/unicamp/ju/noticias/2018/12/11/marcador-pode-auxiliar-no-prognostico-do-cancer-de-boca> Acesso em: 26 de setembro de 2020.

KACZOR-URBANOWICZ, K. E.; CARRERAS-PRESAS, C. M.; KACZOR, T.; TU, M.; WEI, F.; GARCIA-GODOY, F.; WONG, D. T. **Emerging technologies for salivaomics in cancer detection**. Estados Unidos da América, Journal of Cellular and Molecular Medicine published by John Wiley & Sons Ltd and Foundation for Cellular and Molecular Medicine, 2017a.

KACZOR-URBANOWICZ, K. E.; CARRERAS-PRESAS, C. M.; ARO, K.; TU, M.; GARCIA-GODOY, F.; WONG, D. T. **Saliva diagnostics- current views and directions**. Estados Unidos da América, Experimental biology and medicine, v. 242 n. 5 p. 459-472, 2017b.

KACZOR-URBANOWICZ, K. E.; WEI, F.; RAO, S. L.; KIM, J.; SHIN, H.; CHENG, J.; TU, M.; WONG, D. T.; KIM, Y. **Clinical validity of saliva and new technology for cancer detection**. Estados Unidos da América, HHS Public access, 2019.

KOK, C. V.; YU, C. **Cancer-derived exosomes: their role in cancer biology and in the development of biomarkers**. Taiwan, Dovepress, international journal of nanomedicine, 19 de outubro de 2020.

LI, Y.; TAN, C. LIU, L.; HAN, L. **Significance of blood and salivary IEX-1 expression in diagnosis of epithelial ovarian carcinoma**. China, The journal of obstetrics and gynaecology research, v. 44, n. 4: 764 – 771, 2018.

LIMA, M. P.; DANTAS, R. V. F.; MENDES, J. L.; NETO, R. E. C.; JUNIOR, J. A. L.; SOUZA, S. L. X. **Biomarcadores salivares no diagnóstico e no monitoramento de patologias orais e sistêmicas**. Revista Cubana de Estomatología, 23 de janeiro de 2019.

LIU, T.; CHEN, G.; SUN, D.; LEI, M.; LI, Y.; ZHOU, C.; LI, X.; XUE, W.; WANG, H.; LIU, C. **Exosomes containing miR-21 transfer the cisplatin resistance characteristic by targeting PTEN and PDCD4 in oral squamous cell carcinoma**. Oxford Academic-ABBS Acta Biochimica Biophysica Sinica, Volume 49, Edição 9, setembro de 2017.

LIZAMA, C.; VALENZUELA, O.; MEJIA M. **Identification of the Salivary Microbiota of Patients with Oral Cancer in Antofagasta: Chile by Molecular Diagnosis of the 16S rRNA Gene.** Chile, Int. J. Odontostomat, v. 12, n.1, p. 87-92, 2018.

LOKSHIN, A.; BAST, R. C.; RODLAND, K. **Circulating Cancer Biomarkers.** EUA, MDPI- Cancers, 2021.

MARTINS, W. A.; ROSA, M. L. G.; MATOS, R. C.; SILVA, W. D. S.; FILHO, E. M. S.; JORGE, A. J. L.; RIBEIRO, M. R.; SILVA, E. N. **Tendência das Taxas de Mortalidade por Doença Cardiovascular e Câncer entre 2000 e 2015 nas Capitais mais Populosas das Cinco Regiões do Brasil.** Rio de Janeiro, Brasil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020.

MARTINS, M. S. **Morte por Câncer e Doença Cardiovascular entre Dois Brasis.** Pernambuco, Brasil, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2020a.

MARTINS, C. H. **The importance of open science in business research.** Paraná, Brasil. Journal of Contemporary Administration, 2020b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer:** Sintomas, causas, tipos e tratamentos. [201-]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer> Acesso em: 31 de agosto de 2020.

MORGADO, J. C. **Avaliação da Aplicação de Biomarcadores Salivares no Contexto do Diagnóstico Precoce do Cancro Oral.** Porto, Faculdade de medicina dentária Universidade do Porto, 2015.

MOREIRA, K. L.; OLIVEIRA, M. A. **Risco fatores de para o câncer de pulmão.** Brasil, Faculdade Alfredo Nasser, 2017.

MOZA, T. R. **Verificação de proteínas da saliva candidatas a marcadores em CEC e sua correlação com o prognóstico.** Campinas, UNICAMP- Instituto de biologia, 2019.

MONTEALEGRE-PÁEZ, A. L.; PACHECO-OROZCO, R.; MARTINEX-GREGORIO, H.; VACA-PANIAGUA, F.; ARDILA, J.; CAYOL, F.; OLIVER, J.; FRECHA, C.; LOPEZ, J.; CORREÑO, D.; PERDOMO, S. **La biopsia líquida en el diagnóstico y monitoreo de pacientes oncológicos: Oportunidades y retos en Latinoamérica.** Colômbia, Revista Colombiana de Cancerologia, 2020.

NECULA, L.; MATEI, L.; DRAGU, D.; NEAGU, A.; MAMBET, C.; NEDEIANU, S.; BLEUTU, C.; DIACONU, C.C.; CHIVU-ECONOMESCU, M. **Recent advances in the early diagnosis of gastric cancer**. Romênia, World journal of gastroenterology, 07 de maio de 2019.

NETO, J. M. A. S.; FARIAS, D. N. S.; SOUZA, J. B. R.; BATISTA, A. R. C.; SANTOS, J. K. B.; TRUJILLO, A. M.; NETO, J. F. T. **A saliva como sendo um meio de diagnóstico: uma revisão de literatura**. Brasil, Revista Eletrônica Acervo saúde, n. 41, fevereiro de 2020.

NONAKA, T.; WONG, D.T.W. **Liquid biopsy in head and neck cancer: promises and challenges**. Los Angeles, CA, EUA, JDR- Journal of Dental Research. 07 de março de 2018.

OLIVEIRA, A. N.; FERREIRA, T. A. S. **Estudo da utilização de biomarcadores salivares no diagnóstico e prognóstico do câncer oral**. Minas Gerais, Universidade de Uberaba, 2017.

ONCO NEWS – INFORMAÇÃO E EVIDÊNCIA. **Estudo brasileiro discute biomarcadores de câncer de cabeça e pescoço**. 16 de novembro de 2017. Disponível em: <https://www.onconews.com.br/site/noticias/noticias/ultimas/3021-estudo-brasileiro-discute-biomarcadores-no-cancer-de-cabea-e-pesco.html> Acesso em: 26 de setembro de 2020.

QUIN, K.; WANG, Y.; HUA, L.; CHEN, A.; ZHANG, Y. **New method of lung cancer detection by saliva test using surface-enhanced Raman spectroscopy**. Beijing, China. Thoracic cancer, julho de 2018.

RODRIGUES, N. S. **Estudo do metaboloma salivar Em pacientes com diagnóstico de câncer bucal**. São José dos Campos, Unesp- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2020.

ROUND, T.; GILDEA, C.; ASHOWORTH, M.; MOLLER, H. **Association between the use of urgent referral for suspected cancer and mortality and stage in diagnosis: a 5-year national cohort study**. Londres- Inglaterra, BJGP- british journal of general practice, 2020.

SANTOS, A.; MENEZES, D. B.; ELLENA, J.; ANDRADE, M. B. **Aplicação da espectroscopia raman na caracterização de minerais pertencentes a uma geocoleção**. São Paulo, Química Nova, v.42 n. 5, 18 de julho de 2018.

SANTOS, A. L. B.; DID, J. B.; SOUZA, L.B. **A importância do diagnóstico precoce no tratamento do câncer de orofaringe: Estudo de caso**. Brasil, Revista Amazônia- Science & Health, 2020.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE COORDENAÇÃO DA ATENÇÃO BÁSICA
ÁREA TÉCNICA DE SAÚDE BUCAL. **Estomatologia para clínicos da Atenção Básica do Município de São Paulo**. Coordenação da Atenção Básica. São Paulo, p. 53 2017.

SHANG, X.; ZI, H.; LI, Y.; GAO, Y.; GE, C.; SUN, Z.; ZHANG, Y.; **Combined use of salivary biomarkers and carcinoembryonic antigen for lung cancer detection in a Chinese population**. China, Medicine, junho de 2019.

STRECKFUS, F. C. **Salivary biomarkers to assess breast cancer diagnosis and progression: Are we there yet?**. EUA, Interchopen- livro Saliva and salivary diagnostic revisado por pares, 04 de abril de 2019.

WANG, X., KACZOR-URBANOWICZ, K. E., WONG, D.T.W. **Salivary biomarkers in cancer detection**. Estados Unidos da América, Med Oncol, 2017.

ZERMEÑO-NAVA, J. J.; MARTINEZ-MARTINEZ, M. U.; RAMIREZ-DE-ÁVILA, A. L.; HERNÁNDEZ-ARTEAGA, A. C.; GARCÍA-VALDIVIESO, G.; HERNÁNDEZ-CEDILLO, A.; JOSÉ-YACAMÁN, M.; NAVARRO-CONTRERAS, H. R. **Determination of sialic acid in saliva by means of surface-enhanced Raman spectroscopy as a marker in adnexal masspatients: Ovarian cancer vs benign cases**. Mexico, Journal of ovarian Research, 2018.

ZHOU, B.; XU, J.; CHEG, Y.; GAO, J.; HU, S.; WANG, L.; ZHAN, H. **Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going?**. China, IJC- international journal of cancer, 2017.

8. APÊNDICE

Figure 1

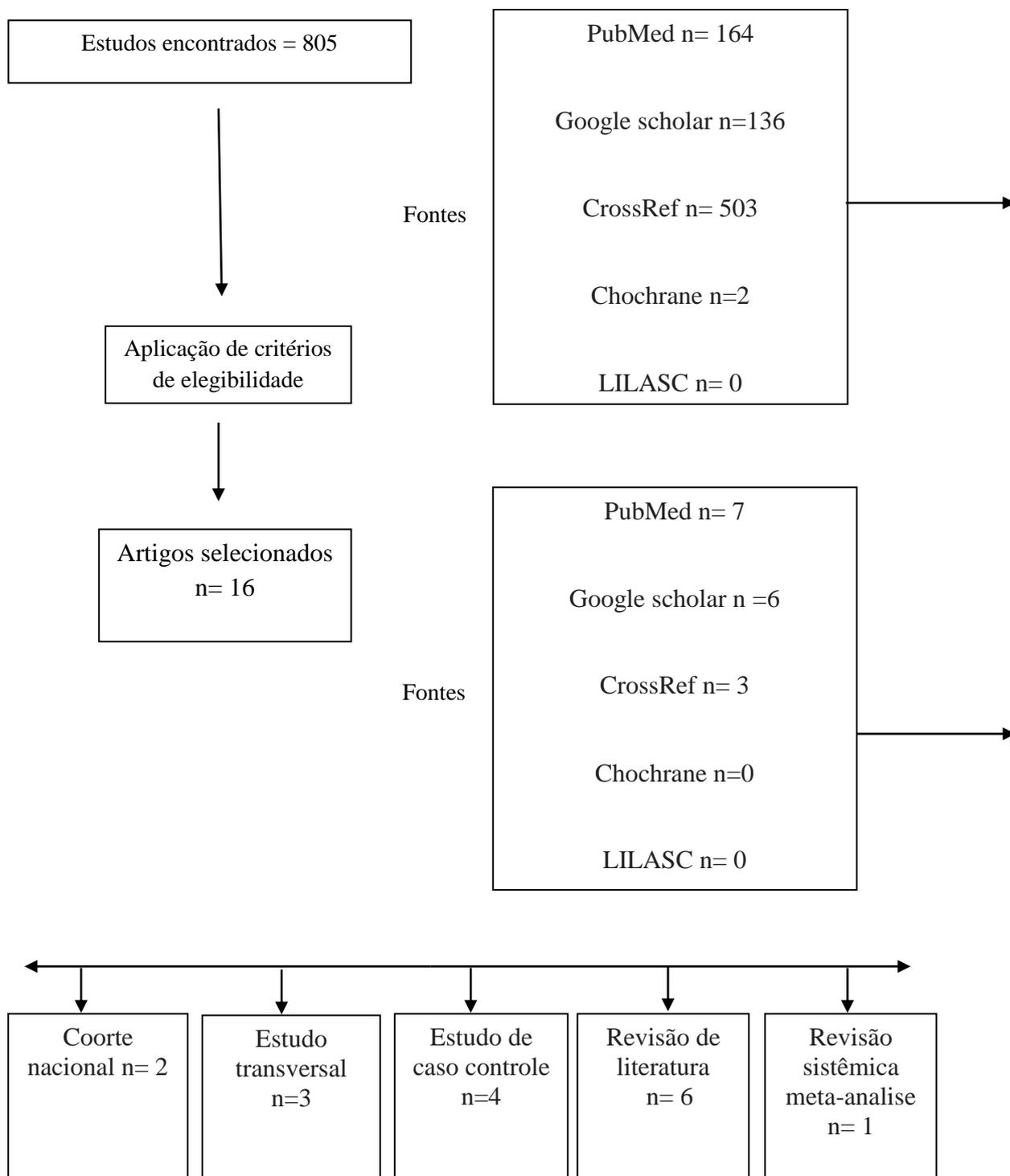


Tabela 1. Principais estudos encontrados a partir de busca literária sobre biomarcadores salivares e sua relação ao câncer, para confecção da discussão.

Autor / ano / local	Nº de participantes do estudo e desenho do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusões
MOZA, T. R. 2019, Campinas-SP.	40 pacientes 64 proteínas monitoradas. Caso controle.	Verificar a quantidade de proteínas relacionadas ao CEC na saliva de pacientes acometidos e prognóstico.	Cinco peptivos capazes são eles: HEMO; LSR; PLEC; NGAL; KLK1.	Os peptivos podem ser utilizados como marcador de prognóstico de metástase linfonodal.
FINO, M. A.C. S. 2018, Portugal.	Revisão de literatura.	Analisar os principais biomarcadores para as doenças bucais; cárie, câncer oral e doenças periodontais.	A saliva se mostrou um biomarcador fácil e barato para diagnosticar doenças bucais, apresentando resultados promissores.	Detecção precoce destas doenças orais possibilita iniciar rapidamente o tratamento adequado e prevenir a sua progressão.
RODRIGUES, N. S. 2020, São José dos Campos.	Análise estatística; pacientes acima de 18 anos. Caso controle.	Comparar o metaboloma salivar de pacientes com diagnóstico de câncer bucal ao de pacientes sem histórico de câncer.	Metaboloma: aminoácidos, um importante fator na carcinogênese função de síntese de proteínas, ácidos nucleicos, lipídios e ATP.	Sinais promissores para a quantificação de metabólitos estatisticamente significativos identificados.
STRECKFUS, F.C. 2019, EUA.	Revisão de literatura: Análise de relatórios e experimentos.	Fornecer a base e a possibilidade do diagnóstico de câncer e apoio para pesquisas continuadas.	A proteína Her2 / neu é igual ou ultrapassa a capacidade do CA 15-3 de detectar câncer.	Grande potencial salivar para ser usado em diagnóstico e potencialmente usado para estudar a progressão do câncer de mama.

ADEOYE, J. <i>et al.</i> 2021, China.	11 artigos do ano de 2000 a 2020. Revisão sistêmica e meta-análise.	Determinar a precisão de diagnóstico de biomarcadores de DNA hipermetilado em saliva e swabs orais para detecção.	Os marcadores de hipermetilação do swab salivar e oral tinham melhor especificidade do que sensibilidade.	Biomarcadores de hipermetilação de DNA garantem eficácia.
MONTEALEGRE -PÁEZ, A. L. <i>et al.</i> 2020, Colômbia.	Revisão de literatura.	Disponibilidade dos testes de biópsia líquida na América Latina em três países: Colômbia, Argentina e México.	Biópsia líquida útil em diferentes estágios de desenvolvimento: baixo custo, fonte diagnóstica, monitoramento, acessível.	É um grande biomarcador, além de ser útil ao diagnóstico precoce é também não invasivo, porém ainda não disponível.
LOKSHIN, A.; BAST, R. C.; RODLAND, K. 2021, EUA.	Revisão de literatura	Importância da aplicabilidade de diagnóstico de câncer não invasivo para atualizar a cerca e estimular os estudos.	Aprovação do FDA para identificar pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, através de biópsia líquida.	Ampliar os estudos de biomarcadores não invasivos, visto que são capazes de diagnosticar precocemente cânceres extremamente letais.
ZHOU, B. <i>et al.</i> ; 2017, China.	Revisão de literatura.	Identificar o atual meio de diagnóstico de câncer de pâncreas e analisar sua eficácia.	O valor potencial de diagnóstico de circulação miRNAs é promissor, suas limitações não podem ser ignoradas.	Longa, mas promissora jornada entre esses novos biomarcadores.

SANTOS, A. L. B.; DID, J. B.; SOUZA, L.B. 2020B, Brasil.	01 paciente. Estudo transversal e descritivo.	Relatar o caso de um tumor diagnosticado precocemente como CEC, localizado na região de palato mole.	Atualmente o paciente encontra-se bem e sem resquícios da doença de acordo com as avaliações realizadas pelas equipes.	O tratamento precoce evita a necessidade de tratamentos cirúrgicos ressectivos ou mais radicais.
CRUZ, R. A. O.; 2020 João Pessoa, Brasil.	Revisão de literatura.	Apontar os componentes salivares capazes de tornarem-se potenciais biomarcadores tumorais para o CCEO.	Foi possível observar a presença de biomarcadores tumorais salivares com aumentos e diminuições de proteínas e enzimas.	A saliva se torna cada vez mais um componente orgânico a ser utilizado como instrumento para o diagnóstico de várias doenças.
GREBEMARIAM , A. <i>et al.</i> 2019, Etiópia.	23 participantes. Estudo Transversal	Principais razões para o diagnóstico de câncer de mama na perspectiva de pacientes, familiares e profissionais de saúde.	Não acreditam na medicina, não levam a sério os sinais e sintomas, têm dificuldade financeira recorrem para rituais.	As causas do diagnóstico tardio na Etiópia são multifatoriais e incluem fatores individuais, culturais e do sistema de saúde.
FARANG, A.F. <i>et al.</i> 2021, Egito.	37 pacientes Caso controle.	Investigar a expressão de microRNAs e interleucinas em exossomos como potenciais biomarcadores.	As concentrações de IL-1 β e IL-8 e microRNA-200a e microRNA-134 salivar demonstraram uma alta significância em pacientes.	Os exossomos salivares isolados fornecem uma rota estável e não invasiva para avaliação de diferentes biomarcadores salivares.

CONNOLLY, S.; RUSSELL, H.; HENRY, E. 2021, Irlanda.	377 participantes. Estudo transversal.	Impacto do diagnóstico de câncer na carreira, os facilitadores e as barreiras para o retorno após um diagnóstico.	Relatos de insônia, cansaço, dor, ansiedade, trabalhar apenas por necessidade financeira, etc.	Nem todas as pessoas diagnosticadas com câncer da idade produtiva retornam ao emprego formal e/ ou muitos reduzem jornada de trabalho.
ROUND, T. et al. 2020, Londres - Inglaterra.	1,4 milhão de pacientes. Coorte nacional.	Encaminhamento de urgência e o estágio do câncer no momento do diagnóstico e da mortalidade.	Menor chance de diagnóstico em estágio tardio para tipos de câncer individuais, exceto para o câncer colorretal.	Diagnóstico tardio está diretamente associado aos altos índices de mortalidade.
GLEBER- NETTO, F. O. et al. 2016, Taiwan.	180 amostras salivares Caso controle.	Avaliar o poder discriminatório dos biomarcadores transcriptômicos e proteômicos salivares.	Proteína IL-8 e IL-1 β = câncer de boca. IL-8 + mRNA de H3F3A, deu o melhor valor de AUC discriminação entre câncer e displasia.	transcriptômicos + proteômicos é de grande valor para a detecção e diferenciação do câncer oral e displasia.

Legenda: CEC: Carcinoma de células escamosas; HEMO: Hemopexina; LSR: Receptor de lipoproteína estimulada por lipólise; PLEC: Plectina; NGAL: Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilo KLK1: Calicreína 1; ATP: Adenosinotriposfato; CA: Câncer; DNA: Ácido Desoxirribonucleico; miRNAs: Micro ácido ribonucleico; FDA: United States Food a Drug Administration; CCEO: Carcinoma de células escamosas oculares; AUC: Área sob a curva.

