Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Biomarcadores salivares no diagnóstico do carcinoma espinocelular oral

Salivary biomarkers in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma

Biomarcadores salivales en el diagnóstico del carcinoma oral de células escamosas

Keiko Aramaki Abreu Calado[1], Hadda Lyzandra Austríaco Leite[1,2], Andréia Martins Lima[1], Karyne Martins Lima[2], Flávia Castello Branco Vidal[1], Fernanda Ferreira Lopes[1,2].

RESUMO

Objetivo: Discutir o potencial diagnóstico dos biomarcadores salivares no carcinoma espinocelular oral, considerando sua capacidade de diferenciá-lo de desordens orais potencialmente malignas e as limitações para aplicação clínica. **Revisão bibliográfica**: A saliva constitui fonte acessível e não invasiva de componentes relacionados ao microambiente tumoral. Citocinas, metaloproteinases, DNA livre, microRNAs, exossomos, proteínas, autoanticorpos e metabólitos apresentam alterações associadas ao carcinoma. MMP-9, integridade do DNA livre salivar e determinados microRNAs demonstraram resultados promissores, enquanto painéis multimarcadores apresentaram desempenho geralmente superior ao de moléculas isoladas. Entretanto, heterogeneidade dos protocolos, amostras reduzidas, influência de condições inflamatórias bucais e escassez de validação externa dificultam a comparação dos achados e sua incorporação clínica. **Considerações finais:** Os biomarcadores salivares apresentam potencial como ferramentas complementares de rastreamento e auxílio diagnóstico, mas não substituem a avaliação clínica nem a confirmação histopatológica. Estudos prospectivos, multicêntricos e padronizados são necessários para validar sua aplicabilidade em diferentes populações e distintos contextos assistenciais.

Palavras-chave: Biomarcadores, Saliva, Carcinoma de células escamosas, Biópsia líquida, Diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Objective: To discuss the diagnostic potential of salivary biomarkers in oral squamous cell carcinoma, considering their ability to distinguish it from oral potentially malignant disorders and the limitations affecting clinical application. **Literature review:** Saliva is an accessible, noninvasive source of components related to the tumor microenvironment. Cytokines, matrix metalloproteinases, cell-free DNA, microRNAs, exosomes, proteins, autoantibodies, and metabolites show alterations associated with carcinoma. MMP-9, salivary cell-free DNA integrity, and selected microRNAs have yielded promising findings, while multibiomarker panels have generally performed better than isolated molecules. However, heterogeneous protocols, small samples, the influence of oral inflammatory conditions, and limited external validation hinder comparison across studies and clinical implementation. **Final considerations:** Salivary biomarkers show potential as complementary tools for

[1] Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto. Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís – MA.
[2] Programa de Pós-graduação em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís – MA.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 8/2026** | **PUBLICADO EM: 11/2026**

screening and diagnostic support, but they do not replace clinical assessment or histopathological confirmation. Prospective, multicenter, standardized studies are required to validate their applicability across independent populations and healthcare settings before routine clinical use.

Keywords: Biomarkers, Saliva, Squamous cell carcinoma, Liquid biopsy, Early diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el potencial diagnóstico de los biomarcadores salivales en el carcinoma oral de células escamosas, considerando su capacidad para diferenciarlo de los trastornos orales potencialmente malignos y las limitaciones para su aplicación clínica. **Revisión bibliográfica:** La saliva constituye una fuente accesible y no invasiva de componentes relacionados con el microambiente tumoral. Citocinas, metaloproteinasas, ADN libre, microARN, exosomas, proteínas, autoanticuerpos y metabolitos presentan alteraciones asociadas al carcinoma. La MMP-9, la integridad del ADN libre salival y microARN mostraron resultados prometedores, mientras los paneles multimarcadores presentaron mejor rendimiento que las moléculas aisladas. Sin embargo, la heterogeneidad de los protocolos, las muestras reducidas, la influencia de condiciones inflamatorias orales y la escasa validación externa dificultan la comparación y aplicación clínica. **Consideraciones finales:** Los biomarcadores salivales tienen potencial como herramientas complementarias de cribado y apoyo diagnóstico, pero no sustituyen la evaluación clínica ni la confirmación histopatológica. Se requieren estudios para validar su aplicabilidad.

Palabras clave: Biomarcadores, Saliva, Carcinoma de células escamosas, Biopsia líquida, Diagnóstico precoz.

INTRODUÇÃO

O câncer bucal representa um importante problema de saúde pública mundial, figurando entre as neoplasias malignas mais frequentes da região de cabeça e pescoço. Segundo estimativas do Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), em 2022 foram registrados cerca de 390 mil novos casos e aproximadamente 188 mil óbitos relacionados ao câncer de lábio e cavidade oral em todo o mundo. Embora a doença acometa diferentes populações, as maiores taxas de incidência são observadas em homens e em países do Sul e Centro da Ásia (BRAY F, et al., 2024). Além disso, estudos recentes demonstram que a carga global do câncer bucal permanece elevada e que diversos países vêm registrando aumento na incidência da doença, enquanto a mortalidade se mantém expressiva ou apresenta tendência de crescimento em determinadas regiões. Esse cenário evidencia a necessidade de fortalecer estratégias voltadas ao diagnóstico precoce, à detecção em estágios iniciais e à redução dos desfechos desfavoráveis associados à doença (RUMGAY H, et al., 2026; SUN H, et al., 2025).

Dentre as neoplasias malignas que acometem a cavidade oral, o carcinoma espinocelular oral (CEO) corresponde à grande maioria dos casos diagnosticados e está associado a elevadas taxas de morbimortalidade, principalmente em decorrência do diagnóstico tardio e da evolução frequentemente silenciosa nos estágios iniciais da doença (CHAMOLI A, et al., 2021; TAN Y, et al., 2023). Apesar dos avanços observados nas estratégias diagnósticas e terapêuticas, a identificação precoce das lesões malignas e potencialmente malignas ainda representa um dos principais desafios para a redução da mortalidade e a melhora do prognóstico dos pacientes (GONZÁLEZ-RUIZ I, et al., 2023; TAN Y, et al., 2023; WANG S, et al., 2023).

Atualmente, o diagnóstico do câncer bucal baseia-se na avaliação clínica associada à confirmação histopatológica por meio da biópsia tecidual, considerada o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo (NIEKRA P e ADAMSKA P, 2026). Entretanto, por se tratar de um procedimento invasivo, dependente de infraestrutura laboratorial e de profissionais especializados, sua aplicação em estratégias de rastreamento apresenta limitações, o que tem impulsionado a busca por métodos diagnósticos complementares e menos invasivos

(ESPEROUZ F, et al., 2024). Nesse contexto, abordagens acessíveis, minimamente invasivas e capazes de contribuir para o rastreamento, a estratificação de risco e a detecção precoce do câncer bucal têm recebido crescente atenção (ESPEROUZ F, et al., 2024; NAITO Y e HONDA K, 2023; WANG S, et al., 2023).

A biópsia líquida tem emergido como uma estratégia promissora baseada na detecção de componentes biológicos derivados do tumor presentes em diferentes fluidos corporais, como sangue, saliva, urina e líquido cefalorraquidiano. Esses componentes podem fornecer informações sobre alterações moleculares associadas ao desenvolvimento das neoplasias, ampliando as possibilidades de identificação de indivíduos com maior probabilidade de apresentar a doença e de auxílio ao diagnóstico (NAITO Y e HONDA K, 2023; MA L, et al., 2024).

Entre os diferentes fluidos investigados, a saliva tem despertado especial interesse em razão de sua proximidade com o sítio tumoral, da facilidade de obtenção, do caráter não invasivo e do baixo custo da coleta (NAITO Y e HONDA K, 2023; NONAKA T e WONG DTW, 2023; VATS R, et al., 2024). Além disso, esse fluido pode conter diversos componentes relacionados ao microambiente neoplásico, incluindo células tumorais, mediadores inflamatórios, proteínas, metabólitos, DNA e RNA livres, microRNAs, exossomos e outras moléculas reguladoras da expressão gênica, o que reforça seu potencial como matriz diagnóstica para a biópsia líquida no câncer bucal (ESPEROUZ F, et al., 2024; NAITO Y e HONDA K, 2023; NONAKA T e WONG DTW, 2023).

Diante desse cenário, os biomarcadores salivares vêm sendo investigados como ferramentas complementares para o rastreamento e o auxílio ao diagnóstico do carcinoma espinocelular oral. Assim, o presente estudo teve como objetivo discutir criticamente o potencial diagnóstico desses biomarcadores, considerando sua capacidade de diferenciar pacientes com carcinoma espinocelular oral de indivíduos saudáveis e de pacientes com desordens orais potencialmente malignas, bem como as limitações metodológicas que dificultam sua aplicação clínica.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Biópsia líquida salivar no diagnóstico do carcinoma espinocelular oral

A biópsia líquida baseia-se na análise de componentes biológicos liberados pelo tumor e detectáveis em fluidos corporais. Entre esses componentes estão DNA e RNA livres, microRNAs, proteínas, metabólitos e vesículas extracelulares, que podem fornecer informações sobre alterações moleculares associadas às neoplasias (MA L, et al., 2024; NAITO Y e HONDA K, 2023).

No câncer bucal, essa abordagem tem sido investigada principalmente como ferramenta complementar para rastreamento, estratificação de risco e auxílio diagnóstico. Sua finalidade não é substituir a biópsia tecidual, padrão-ouro para confirmação da doença, mas contribuir para a identificação de indivíduos que necessitam de avaliação clínica e histopatológica mais detalhada (NAITO Y e HONDA K, 2023; NIEKRA P e ADAMSKA P, 2026).

A saliva é um fluido complexo, composto por água, eletrólitos, proteínas, enzimas, metabólitos, ácidos nucleicos, células epiteliais e componentes provenientes da circulação sistêmica e do ambiente bucal. Por isso, pode refletir alterações fisiológicas e patológicas locais ou sistêmicas (KHIJMATGAR S, et al., 2024). Sua obtenção é simples, não invasiva, de baixo custo e bem aceita pelos pacientes, podendo ser realizada repetidamente e sem infraestrutura complexa (UCHIDA H e OVITT CE, 2022; VATS R, et al., 2024).

No carcinoma espinocelular oral, o contato direto da saliva com o sítio tumoral favorece a presença de biomoléculas relacionadas à neoplasia. Alterações em ácidos nucleicos, microRNAs, proteínas, metabólitos, citocinas e vesículas extracelulares podem, portanto, auxiliar na diferenciação entre pacientes com carcinoma, indivíduos saudáveis e pessoas com desordens orais potencialmente malignas (NONAKA T e WONG DTW, 2023; WANG S, et al., 2023).

Entretanto, a composição salivar varia conforme o método e o horário de coleta, o fluxo salivar, a higiene bucal, o tabagismo, o uso de medicamentos e a presença de condições inflamatórias locais ou sistêmicas.

Diferenças no processamento das amostras e nas técnicas analíticas também dificultam a comparação dos resultados. A aplicação clínica desses biomarcadores depende, portanto, da padronização dos protocolos e da validação em populações maiores e heterogêneas (KHIJMATGAR S, et al., 2024; MA L, et al., 2024; UCHIDA H e OVITT CE, 2022).

PRINCIPAIS CLASSES DE BIOMARCADORES SALIVARES

Citocinas inflamatórias e proteínas

A inflamação participa da carcinogênese oral por meio da interação entre células neoplásicas, componentes do estroma e células inflamatórias. Os mediadores liberados nesse microambiente podem favorecer proliferação celular, angiogênese, remodelação da matriz extracelular e invasão tecidual (KHIJMATGAR S, et al., 2024). Por essa razão, diferentes citocinas e proteínas presentes na saliva têm sido investigadas como biomarcadores do carcinoma espinocelular oral.

Entre os mediadores mais estudados estão as interleucinas 6, 8 e 1 beta (IL-6, IL-8 e IL-1β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Concentrações salivares aumentadas dessas moléculas foram observadas em pacientes com CEO, embora os resultados variem conforme o marcador e o grupo comparador (BENITO-RAMAL E, et al., 2023; UCHIDA H e OVITT CE, 2022).

A IL-6 apresenta níveis elevados em pacientes com CEO quando comparados a indivíduos saudáveis ou com outras condições orais (BENITO-RAMAL E, et al., 2023; RANI NAJ, et al., 2023). Entretanto, doenças infecciosas, inflamatórias e periodontais também podem aumentar sua expressão, reduzindo sua especificidade como marcador isolado. A IL-8 também demonstra elevação no CEO e pode contribuir para estratégias de rastreamento quando combinada a outros marcadores (BENITO-RAMAL E, et al., 2023; HU CC, et al., 2025; HUANG L, et al., 2024). Alterações salivares de IL-1β e TNF-α foram igualmente descritas, mas seus resultados são menos consistentes e suscetíveis à influência de inflamações bucais (KHIJMATGAR S, et al., 2024).

Assim, o perfil inflamatório salivar pode auxiliar no reconhecimento de alterações associadas ao CEO, mas ainda não apresenta especificidade suficiente para utilização diagnóstica isolada. A ausência de pontos de corte uniformes, a presença de condições bucais concomitantes e a heterogeneidade dos protocolos limitam sua aplicação clínica. Combinações de citocinas com proteínas ou outros marcadores moleculares parecem, portanto, mais promissoras do que a avaliação de um único mediador (BENITO-RAMAL E, et al., 2023; HUANG L, et al., 2024).

Metaloproteinases da matriz como biomarcadores salivares

As metaloproteinases da matriz (MMPs) são endopeptidases dependentes de zinco envolvidas na remodelação da matriz extracelular. Embora participem de processos fisiológicos, sua expressão desregulada pode favorecer a degradação da membrana basal, a invasão local e a progressão tumoral (LARONHA H e CALDEIRA J, 2020; MAURYA S, et al., 2024).

Entre as MMPs investigadas no carcinoma espinocelular oral, destacam-se a MMP-2 e, principalmente, a MMP-9. Concentrações salivares aumentadas dessas enzimas foram observadas em pacientes com CEO, sugerindo potencial para diferenciar indivíduos com a neoplasia de controles (BENITO-RAMAL E, et al., 2023; CAI M, et al., 2022). Cai M, et al. (2022) identificaram aumento de fatores angiogênicos e metaloproteinases na saliva desses pacientes. Cruz-Romero SD, et al. (2026), ao avaliarem MMP-2, MMP-9 e o inibidor tecidual de metaloproteinase 2 (TIMP-2), observaram melhor desempenho para a MMP-9, que alcançou AUC de 0,946, sensibilidade de 81,7% e especificidade de 86,7%.

Entretanto, as MMPs também atuam em processos inflamatórios, reparadores e degenerativos não relacionados ao câncer, reduzindo sua especificidade isolada. Diferenças nos métodos de coleta, processamento e mensuração também dificultam a comparação entre estudos. Assim, sua utilização em painéis associados a citocinas ou outros biomarcadores moleculares parece mais promissora do que o emprego de uma única metaloproteinase como teste diagnóstico.

Ácidos nucleicos e microRNAs salivares

Entre os ácidos nucleicos investigados como biomarcadores salivares do carcinoma espinocelular oral destacam-se o DNA livre de células (scfDNA) e os microRNAs (miRNAs), capazes de refletir alterações moleculares associadas à neoplasia.

A concentração e o padrão de fragmentação do scfDNA podem diferir entre pacientes com câncer bucal e indivíduos sem a doença. Rapado-González Ó, et al. (2022) observaram que sua quantidade e integridade apresentaram potencial discriminatório, embora em uma amostra reduzida. Mutações tumorais também podem ser identificadas no DNA salivar, como demonstrado por Ahmed AA, et al. (2024), que detectaram alterações correspondentes às do tumor em parte dos pacientes avaliados. Esses achados apoiam a utilização da saliva como fonte de material genético, mas ainda requerem validação em populações maiores.

Os miRNAs são pequenos RNAs não codificantes que regulam a expressão gênica. Alterações em seus níveis salivares foram descritas em pacientes com CEO, especialmente para miR-21, miR-31, miR-184 e miR-30c-5p (GARG A, et al., 2023; KUMARI P, et al., 2021; MEHTEROV N, et al., 2021). O miR-21 e o miR-184 apresentaram expressão distinta entre pacientes com CEO, desordens orais potencialmente malignas e controles saudáveis (GARG A, et al., 2023). O miR-30c-5p também demonstrou capacidade de detecção da neoplasia, enquanto o miR-31 apresentou expressão salivar aumentada nos pacientes com carcinoma (KUMARI P, et al., 2021; MEHTEROV N, et al., 2021).

Perfis formados por múltiplos miRNAs podem alcançar desempenho mais consistente do que marcadores isolados. Balakittnen J, et al. (2024) avaliaram uma assinatura de oito miRNAs (miR-7-5p,miR-10b-5p,miR-182-5p, miR-215-5p, miR-431-5p, miR-486-3p, miR-3614-5p, miR-4707-3p), que foram validados por meio de PCR em tempo real (qRT-PCR). Enquanto, Scholtz B, et al. (2022) investigaram um painel composto por miR-31-5p, miR-345-3p e miR-424-3p e demonstraram que marcadores amplamente discutidos no meio científico (como o miR-31-5p) mantêm a confiabilidade e estabilidade mesmo quando coletados de maneira não invasiva na saliva. Apesar de, Balakittnen J, et al. (2024) terem inovado ao propor uma assinatura molecular mais abrangente (de 8 alvos) capaz de sinalizar transformação maligna de lesões precursoras, a padronização metodológica dificultam a comparação dos resultados e a validação externa permanece necessária antes da aplicação clínica desses marcadores (ROCCHETTI F, et al., 2024).

Exossomos e vesículas extracelulares salivares

Os exossomos são vesículas extracelulares delimitadas por membrana lipídica que transportam proteínas, lipídios, DNA e diferentes espécies de RNA. Presentes na saliva, protegem seu conteúdo contra a degradação e preservam características das células que lhes deram origem (QIE Y, et al., 2023; SHI S, et al., 2023).

No carcinoma espinocelular oral, essas vesículas participam da comunicação entre as células tumorais e o microambiente. A estabilidade de seu conteúdo e a obtenção não invasiva da saliva favorecem sua investigação como fonte de biomarcadores. Proteínas, microRNAs e RNAs mensageiros exossomais podem apresentar expressão distinta entre pacientes com a neoplasia e indivíduos sem a doença (ZHAO B, et al., 2025).

A análise de RNAs mensageiros presentes em exossomos salivares demonstrou potencial para auxiliar na diferenciação de pacientes com CEO (KUMAR SK, et al., 2025). Entretanto, as evidências ainda são limitadas, e as diferenças nos procedimentos de isolamento, caracterização e análise dificultam a comparação entre os estudos e sua aplicação clínica.

Metabolômica salivar

A metabolômica permite analisar simultaneamente diversos metabólitos salivares e identificar assinaturas relacionadas à carcinogênese oral. Alterações no metabolismo energético, de aminoácidos, poliaminas e fosfolipídios foram observadas em pacientes com carcinoma espinocelular oral, podendo auxiliar em sua diferenciação de indivíduos saudáveis e de pacientes com desordens orais potencialmente malignas (HSIEH YJ, et al., 2026; LIU Y, et al., 2025; VIMAL J, et al., 2023).

Painéis formados por cadaverina, N-acetilcadaverina, colina e glicina apresentaram capacidade discriminatória para o CEO (HSIEH YJ, et al., 2026). Também foram identificados perfis associados ao

carcinoma espinocelular da língua e poliaminas monoacetiladas com potencial para detecção e diferenciação do processo de transformação maligna (PANNEERSELVAM K, et al., 2026; VIMAL J, et al., 2023).

Entretanto, alimentação, tabagismo, medicamentos, microbiota oral e condições inflamatórias podem modificar o perfil metabólico salivar. A diversidade das plataformas analíticas e dos procedimentos de coleta e processamento também limita a comparação dos resultados. Assim, essas assinaturas ainda necessitam de padronização metodológica e validação externa antes da aplicação clínica.

Desempenho e aplicações diagnósticas dos biomarcadores salivares

Os estudos clínicos demonstram que diferentes classes de biomarcadores salivares podem auxiliar na diferenciação entre pacientes com carcinoma espinocelular oral (CEO), indivíduos saudáveis e pacientes com desordens orais potencialmente malignas (DOPM). Entretanto, o desempenho varia conforme o biomarcador, o grupo comparador e o método analítico empregado. De modo geral, os resultados mais promissores foram observados com painéis multimarcadores e assinaturas moleculares, enquanto marcadores isolados apresentaram desempenho mais heterogêneo.

Entre os marcadores individuais, a MMP-9 apresentou uma das melhores capacidades discriminatórias, com área sob a curva ROC (AUC) de 0,946, sensibilidade de 81,7% e especificidade de 86,7% para diferenciar pacientes com CEO de controles (CRUZ-ROMERO SD, et al., 2026).

A integridade do DNA livre salivar também apresentou resultados relevantes, com AUC de 0,821, sensibilidade de 83,3% e especificidade de 73,3%, embora esses dados tenham sido obtidos em um estudo preliminar com amostra reduzida (RAPADO-GONZÁLEZ Ó, et al., 2022). Para o miR-30c-5p, foram observadas AUC de 0,82, sensibilidade de 86% e especificidade de 74% (MEHTEROV N, et al., 2021).

Os painéis de biomarcadores apresentaram resultados mais consistentes. Um perfil composto por oito miRNAs alcançou AUC de 0,954 para diferenciar câncer bucal de controles e AUC de 0,912 para distinguir câncer de DOPM (BALAKITTNEN J, et al., 2024). Da mesma forma, um painel formado por miR-31-5p, miR-345-3p e miR-424-3p apresentou AUC de 0,87, superando o desempenho dos miRNAs avaliados individualmente (SCHOLTZ B, et al., 2022). Painéis proteicos e de autoanticorpos também apresentaram desempenho moderado, com AUC de 0,824 para a combinação de AZGP1, AHSG e KRT6C (JAIN A, et al., 2021) e AUC de 0,806 para o painel de autoanticorpos contra MMP3, PRDX2, SPARC e HSPA5 (HSUEH PC, et al., 2022).

Na metabolômica salivar, foram identificadas assinaturas com AUC entre 0,85 e 0,91 (LIU Y, et al., 2025; PANNEERSELVAM K, et al., 2026). Esses resultados reforçam a possibilidade de utilização de combinações de metabólitos para reconhecer alterações associadas ao CEO. Contudo, alguns modelos foram desenvolvidos e avaliados na mesma população, o que pode superestimar sua capacidade diagnóstica. Além disso, determinados estudos restringiram a população a tumores da língua ou não incluíram controles saudáveis, limitando a generalização dos achados (LIU Y, et al., 2025; VIMAL J, et al., 2023).

A diferenciação entre CEO e DOPM permanece particularmente desafiadora. Embora alguns painéis de miRNAs e metabólitos tenham apresentado resultados promissores (BALAKITTNEN J, et al., 2024; GARG A, et al., 2023; LIU Y, et al., 2025; PANNEERSELVAM K, et al., 2026; ROCCHETTI F, et al., 2024), o desempenho foi geralmente inferior ao observado na comparação entre CEO e indivíduos saudáveis. Essa diferença é clinicamente relevante, pois as DOPM podem compartilhar alterações inflamatórias, moleculares e metabólicas com o carcinoma, reduzindo a especificidade dos biomarcadores.

Também é necessário distinguir a demonstração de uma diferença estatística entre grupos da avaliação adequada da acurácia diagnóstica. Estudos sobre IL-6, metaloproteinases, microRNAs e mutações tumorais na saliva confirmaram diferenças de concentração, expressão ou viabilidade de detecção, mas não apresentaram análise ROC completa ou grupos comparadores suficientes (AHMED AA, et al., 2024; CAI M, et al., 2022; RANI NAJ, et al., 2023; ROCCHETTI F, et al., 2024). Esses resultados contribuem para a identificação de candidatos promissores, mas não permitem concluir que os marcadores estejam prontos para utilização como testes diagnósticos.

Em conjunto, as evidências indicam que os biomarcadores salivares apresentam potencial como ferramentas complementares para selecionar indivíduos que necessitam de avaliação clínica e histopatológica mais detalhada. Entretanto, a maioria dos modelos ainda não foi testada em populações externas independentes. Portanto, valores elevados de AUC observados em amostras únicas ou em processos de validação interna devem ser interpretados com cautela e não equivalem à validação clínica do teste.

Quadro 1 - Síntese dos estudos primários sobre biomarcadores salivares e desempenho diagnóstico no carcinoma espinocelular oral.

Estudo	Biomarcador ou painel	Comparação	Principal resultado diagnóstico
Rani NAJ, et al. (2023)	IL-6	CEO × DOPM × periodontite × controles	IL-6 significativamente maior no CEO; não apresentou análise ROC
Cai M, et al. (2022)	Fatores angiogênicos e MMPs	CEO × controles	Diferentes marcadores aumentados no CEO; estudo exploratório sem métricas de acurácia
Cruz-Romero SD, et al. (2026)	MMP-9, MMP-2 e TIMP-2	CEO × controles	MMP-9: AUC 0,946; sensibilidade 81,7%; especificidade 86,7%
Rapado-González Ó, et al. (2022)	Integridade do DNA livre salivar	CEO × controles	Melhor índice: AUC 0,821; sensibilidade 83,3%; especificidade 73,3%
Ahmed AA, et al. (2024)	Mutações somáticas no DNA salivar	Correspondência tumor–saliva	Mutações tumorais detectadas em 82% dos pacientes avaliáveis; sem controles
Balakittnen J, et al. (2024)	Painéis de oito e quatro miRNAs	Câncer × controles × DOPM	AUC 0,954 para câncer × controles e 0,912 para câncer × DOPM
Mehterov N, et al. (2021)	miR-30c-5p	CEO × controles	AUC 0,82; sensibilidade 86%; especificidade 74%
Rocchetti F, et al. (2024)	Painel de seis miRNAs	CEO × DOPM × controles	miR-138 e miR-424 diferiram entre os grupos; sem análise ROC
Garg A, et al. (2023)	miR-21 e miR-184	CEO × DOPM × controles	Sensibilidade de 70–80% e especificidade de 53–74%, conforme o marcador e a comparação
Scholtz B, et al. (2022)	miR-31-5p, miR-345-3p e miR-424-3p	CEO × controles	Painel: AUC 0,87; sensibilidade 86%; especificidade 77%
Liu Y, et al. (2025)	Perfil metabolômico e painel de três metabólitos	CEO × DOPM	AUC 0,888 para o conjunto de metabólitos diferenciais e 0,694 para o painel reduzido
Hsieh YJ, et al. (2026)	Cadaverina, N-acetilcadaverina, colina e glicina	CEO × DOPM × controles	Painel de quatro metabólitos: AUC 0,91
Vimal J, et al. (2023)	Painel de três metabólitos	Carcinoma de língua × controles	AUC 0,901
Panneerselvam K, et al. (2026)	Poliaminas monoacetiladas	CEO × leucoplasia × controles	Modelo de dois marcadores: AUC com validação cruzada de 0,85
Jain A, et al. (2021)	AZGP1, AHSG e KRT6C	CEO × controles	AUC 0,824; sensibilidade 78%; especificidade 73,5%
Hsueh PC, et al. (2022)	Autoanticorpos contra MMP3, PRDX2, SPARC e HSPA5	CEO × controles	AUC 0,806; sensibilidade 63,8%; especificidade 90%

Fonte: Calado KAA, et al., 2026, com base nos estudos citados.

Limitações para validação clínica

Apesar dos resultados promissores, a incorporação dos biomarcadores salivares à prática clínica ainda é limitada pela heterogeneidade metodológica dos estudos. Foram utilizados diferentes tipos de amostra,

incluindo saliva total estimulada ou não estimulada, expectoração, dispositivos próprios de coleta e bochecho com solução salina. Também houve variação quanto ao horário da coleta, ao jejum, à centrifugação, à temperatura de armazenamento e ao intervalo até o processamento. Essas diferenças podem modificar a concentração e a estabilidade dos biomarcadores, dificultando a comparação e a reprodução dos resultados (KHIJMATGAR S, et al., 2024; MA L, et al., 2024; NIEKRA P e ADAMSKA P, 2026; UCHIDA H e OVITT CE, 2022).

A própria composição da saliva está sujeita à influência da idade, do tabagismo, do consumo de álcool, da higiene bucal, do fluxo salivar, do uso de medicamentos e de condições inflamatórias locais ou sistêmicas (UCHIDA H e OVITT CE, 2022; VATS R, et al., 2024). A doença periodontal representa um fator de confusão particularmente importante na avaliação de citocinas e metaloproteinases. Embora alguns estudos tenham incluído pacientes com periodontite ou DOPM como comparadores, grande parte utilizou somente indivíduos saudáveis, o que pode aumentar artificialmente a capacidade de discriminação dos biomarcadores (CAI M, et al., 2022; RANI NAJ, et al., 2023; RAPADO-GONZÁLEZ Ó, et al., 2022).

Outra limitação recorrente é o tamanho reduzido das amostras. Alguns estudos incluíram menos de 20 participantes em determinados grupos e avaliaram simultaneamente diversos analitos, aumentando a possibilidade de resultados ocasionais (CAI M, et al., 2022; RANI NAJ, et al., 2023; RAPADO-GONZÁLEZ Ó, et al., 2022; ROCCHETTI F, et al., 2024). Além disso, quatro estudos demonstraram apenas diferenças de expressão, concentração ou viabilidade de detecção, sem apresentar curva ROC ou medidas completas de sensibilidade e especificidade (AHMED AA, et al., 2024; CAI M, et al., 2022; RANI NAJ, et al., 2023; ROCCHETTI F, et al., 2024). Esses achados permitem identificar biomarcadores candidatos, mas não são suficientes para determinar sua acurácia clínica.

Mesmo entre os estudos que apresentaram valores elevados de AUC, a validação externa foi rara. A maioria dos modelos foi desenvolvida e avaliada na mesma população ou submetida apenas à validação cruzada interna (BALAKITTNEN J, et al., 2024; LIU Y, et al., 2025; PANNEERSELVAM K, et al., 2026). Embora Mehterov N, et al. (2021) tenham confirmado o comportamento do miR-30c-5p em um conjunto externo, a acurácia não foi integralmente recalculada nessa população. Dessa forma, o desempenho observado nos estudos iniciais pode não ser reproduzido em pacientes provenientes de diferentes regiões, serviços de saúde ou perfis clínicos.

Também existe variação nos grupos comparadores e na localização anatômica dos tumores. Estudos restritos ao carcinoma da língua ou que não incluíram pacientes com DOPM apresentam aplicabilidade limitada para o conjunto dos carcinomas da cavidade oral (HSUEH PC, et al., 2022; JAIN A, et al., 2021; VIMAL J, et al., 2023). A distinção entre CEO e DOPM permanece uma das principais lacunas, pois esses grupos podem compartilhar alterações inflamatórias, moleculares e metabólicas.

Para que os biomarcadores salivares sejam incorporados à prática clínica, são necessários estudos prospectivos e multicêntricos, com amostras representativas, critérios diagnósticos uniformes e grupos comparadores clinicamente relevantes. Também devem ser padronizados os procedimentos de coleta, processamento e análise, bem como definidos pontos de corte previamente estabelecidos. Até que essas etapas sejam cumpridas, os biomarcadores salivares devem ser considerados ferramentas investigativas e complementares, sem substituir a avaliação clínica e a confirmação histopatológica.

Perspectivas futuras

A integração de dados genômicos, transcriptômicos, proteômicos, metabolômicos e de vesículas extracelulares pode favorecer o desenvolvimento de assinaturas salivares mais abrangentes do que marcadores isolados (ESPEROUZ F, et al., 2024; MA L, et al., 2024). Os resultados disponíveis sustentam essa abordagem, pois combinações de microRNAs, metabólitos, proteínas e autoanticorpos apresentaram capacidade discriminatória relevante (BALAKITTNEN J, et al., 2024; HSIEH YJ, et al., 2026; HSUEH PC, et al., 2022; JAIN A, et al., 2021). Métodos computacionais e técnicas de aprendizado de máquina também podem auxiliar na identificação de padrões complexos e na seleção das combinações mais promissoras.

Entretanto, o avanço tecnológico deve ser acompanhado por rigor na validação clínica. Estudos futuros precisam definir previamente a finalidade e a população-alvo do teste, empregar protocolos padronizados e avaliar pontos de corte preestabelecidos em amostras externas independentes. Desenhos prospectivos e multicêntricos, com comparadores representativos, serão necessários para determinar a reprodutibilidade e a utilidade clínica dos modelos (KHIJMATGAR S, et al., 2024; MA L, et al., 2024; NIEKRA P e ADAMSKA P, 2026).

Mesmo com esses avanços, os biomarcadores salivares deverão atuar como ferramentas complementares para identificar indivíduos que necessitam de investigação mais detalhada. A avaliação clínica e o exame histopatológico permanecem fundamentais para o diagnóstico do carcinoma espinocelular oral.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os biomarcadores salivares apresentam potencial como ferramentas complementares para o rastreamento e o auxílio ao diagnóstico do carcinoma espinocelular oral. Entre as estratégias avaliadas, painéis de microRNAs, metabólitos, proteínas e autoanticorpos demonstraram desempenho geralmente superior ao dos marcadores isolados, enquanto a MMP-9, a integridade do DNA livre salivar e alguns microRNAs também apresentaram resultados diagnósticos promissores. Contudo, a capacidade de diferenciar o carcinoma de desordens orais potencialmente malignas permanece menos consistente do que sua discriminação em relação a indivíduos saudáveis. A heterogeneidade dos protocolos, o pequeno tamanho das amostras, a influência de condições inflamatórias bucais e a escassez de validação externa ainda impedem a incorporação rotineira desses testes à prática clínica. Portanto, são necessários estudos prospectivos e multicêntricos, com procedimentos padronizados e populações independentes, para confirmar sua aplicabilidade. Até que essas limitações sejam superadas, a análise salivar deve ser considerada complementar à avaliação clínica e histopatológica, sem substituir a biópsia tecidual.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e da da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) - Processo POS-GRAD-02453/21.

REFERÊNCIAS

1. AHMED AA, et al. Mutation detection in saliva from oral cancer patients. Oral Oncology, 2024; 151: 106717.
2. BALAKITTNEN J, et al. A novel saliva-based miRNA profile to diagnose and predict oral cancer. International Journal of Oral Science, 2024; 16(1): 14.
3. BENITO-RAMAL E, et al. Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 2023; 28(5): e474–e486.
4. BRAY F, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer Journal for Clinicians, 2024; 74(3): 229–263.
5. CAI M, et al. Overexpression of angiogenic factors and matrix metalloproteinases in the saliva of oral squamous cell carcinoma patients: potential non-invasive diagnostic and therapeutic biomarkers. BMC Cancer, 2022; 22(1): 530.
6. CHAMOLI A, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. Oral Oncology, 2021; 121: 105451.
7. CRUZ-ROMERO SD, et al. Saliva liquid biopsy: MMP2, MMP9, and TIMP2 as potential diagnostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: an observational case-control study. Journal of Applied Oral Science, 2026; 34: e20250555.

8. ESPEROUZ F, et al. Saliva-based biomarkers in oral squamous cell carcinoma using OMICS technologies: A systematic review. Oral, 2024; 4(3): 293–302.
9. GARG A, et al. Evaluation of diagnostic significance of salivary miRNA-184 and miRNA-21 in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. Head and Neck Pathology, 2023; 17(4): 961–968.
10. GONZÁLEZ-RUIZ I, et al. Early diagnosis of oral cancer: A complex polyhedral problem with a difficult solution. Cancers, 2023; 15: 3270.
11. HSIEH YJ, et al. Systematic verification of saliva-based biosignatures for oral cancer via targeted metabolomics. Journal of Food and Drug Analysis, 2026; 34(1): 88–103.
12. HSUEH PC, et al. Development of a salivary autoantibody biomarker panel for diagnosis of oral cavity squamous cell carcinoma. Frontiers in Oncology, 2022; 12: 968570.
13. HU CC, et al. Emerging salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma. World Journal of Clinical Oncology, 2025; 16(4): 103803.
14. HUANG L, et al. The relationship between salivary cytokines and oral cancer and their diagnostic capability for oral cancer: a systematic review and network meta-analysis. BMC Oral Health, 2024; 24(1): 1044.
15. JAIN A, et al. Identification of potential salivary biomarker panels for oral squamous cell carcinoma. Scientific Reports, 2021; 11(1): 3365.
16. KHIJMATGAR S, et al. Salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. Japanese Dental Science Review, 2024; 60: 32–39.
17. KUMAR SK, et al. Evaluation of salivary and serum exosomal mRNAs as biomarkers for the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. Scientific Reports, 2025; 15(1): 38310.
18. KUMARI P, et al. Expression of miR-31 in saliva-liquid biopsy in patients with oral squamous cell carcinoma. Journal of Taibah University Medical Sciences, 2021; 16(5): 733–739.
19. LARONHA H, CALDEIRA J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. Cells, 2020; 9(5): 1076.
20. LIU Y, et al. Metabolic and microbial alterations in oral potentially malignant disorders versus oral squamous cell carcinoma. Scientific Reports, 2025; 15(1): 40637.
21. MA L, et al. Liquid biopsy in cancer: Current status, challenges and future prospects. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024; 9(1): 336.
22. MAURYA S, et al. Matrix metalloproteinases in oral cancer pathogenesis and their use in therapy. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2024; 24(1): 3–17.
23. MEHTEROV N, et al. Salivary miR-30c-5p as potential biomarker for detection of oral squamous cell carcinoma. Biomedicines, 2021; 9(9): 1079.
24. NAITO Y, HONDA K. Liquid biopsy for oral cancer diagnosis: Recent advances and challenges. Journal of Personalized Medicine, 2023; 13: 303.
25. NIEKRA P, ADAMSKA P. The role of liquid biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review. International Journal of Molecular Sciences, 2026; 27(2): 677.
26. NONAKA T, WONG DTW. Saliva diagnostics: Salivaomics, saliva exosomics, and saliva liquid biopsy. Journal of the American Dental Association, 2023; 154(8): 696–704.
27. PANNEERSELVAM K, et al. Salivary monoacetylated polyamines as noninvasive biomarkers for early detection and stratification of oral squamous cell carcinoma: a targeted metabolomics study. Archives of Oral Biology, 2026; 184: 106513.
28. QIE Y, et al. Emerging functions and applications of exosomes in oral squamous cell carcinoma. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2023; 52(10): 886–894.
29. RANI NAJ, et al. Evaluation of salivary interleukin-6 in patients with oral squamous cell carcinoma, oral potentially malignant disorders, chronic periodontitis and in healthy controls: a cross-sectional comparative study. Annals of Maxillofacial Surgery, 2023; 13(1): 70–75.
30. RAPADO-GONZÁLEZ Ó, et al. Integrity and quantity of salivary cell-free DNA as a potential molecular biomarker in oral cancer: a preliminary study. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2022; 51(5): 429–435.

31. ROCCHETTI F, et al. Expression analysis of circulating microRNAs in saliva and plasma for the identification of clinically relevant biomarkers for oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders. Cancers, 2024; 16(17): 2990.
32. RUMGAY H, et al. Global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2022. CA Cancer Journal for Clinicians, 2026; 76(1).
33. SCHOLTZ B, et al. Salivary miR-31-5p, miR-345-3p, and miR-424-3p are reliable biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma. Pathogens, 2022; 11(2): 229.
34. SHI S, et al. The roles of exosomes in the diagnosis, development and therapeutic resistance of oral squamous cell carcinoma. International Journal of Molecular Sciences, 2023; 24: 1968.
35. SUN H, et al. Global burden of head and neck cancer: Epidemiological transitions, inequities, and projections to 2050. Frontiers in Oncology, 2025; 15: 1665019.
36. TAN Y, et al. Oral squamous cell carcinomas: State of the field and emerging directions. International Journal of Oral Science, 2023; 15: 44.
37. UCHIDA H, OVITT CE. Novel impacts of saliva with regard to oral health. Journal of Prosthetic Dentistry, 2022; 127(3): 383–391.
38. VATS R, et al. Salivary biomarkers in non-invasive oral cancer diagnostics: A comprehensive review. Journal of Applied Oral Science, 2024; 32: e20240151.
39. VIMAL J, et al. Identification of salivary metabolic biomarker signatures for oral tongue squamous cell carcinoma. Archives of Oral Biology, 2023; 155: 105780.
40. WANG S, et al. Current advances in noninvasive methods for the diagnosis of oral squamous cell carcinoma: A review. European Journal of Medical Research, 2023; 28: 53.
41. ZHAO B, LI Z, LI R. Exosomes in oral squamous cell carcinoma: functions, challenges, and potential applications. Front Oncol. 2025 Jan 16;14:1502283.