Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Biomarcadores salivares no diagnóstico e monitoramento de doenças sistêmicas

Salivary biomarkers in the diagnosis and monitoring of systemic diseases

Biomarcadores salivales en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades sistémicas

Larissa Rodrigues Moreira[1], Beatriz de Azevedo Moraes[2], Giovanna Azara Cipriano[1], Layne Rodrigues Guimarães[3], Julia Karoline Viana Fabi[2], Maria Júlia Biazon Alves[2], Gisele Ferreira Katumata[2].

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências científicas disponíveis sobre a utilização de biomarcadores salivares no diagnóstico e monitoramento de doenças sistêmicas. **Métodos:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados PubMed e Portal de Periódicos CAPES. Foram empregados descritores relacionados à "Saliva", "Salivary Proteins and Peptides", "Dentistry", "Early Diagnosis" e "Disease Monitoring". Oito estudos primários foram selecionados, publicados entre 2019 e 2026, disponíveis gratuitamente na íntegra, que abordassem a utilização de biomarcadores salivares no diagnóstico e/ou monitoramento de doenças sistêmicas. **Resultados:** Os estudos demonstraram que biomarcadores salivares, como redox, proteínas, microRNAs, microbioma e proteoma, apresentaram potencial para identificar alterações relacionadas a doenças neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas, ginecológicas e oncológicas. A saliva também demonstrou ser um fluido biológico de fácil obtenção, baixo custo, pouco invasivo e com alta aplicabilidade clínica, embora ainda exista a necessidade de padronização metodológica e validação externa dos biomarcadores. **Considerações finais:** Os biomarcadores salivares representam uma estratégia promissora para complementar o diagnóstico de doenças sistêmicas, contribuindo para um resultado mais precoce, preciso e menos invasivo. Entretanto, sua incorporação à prática clínica depende da padronização dos métodos de coleta, armazenamento e análise, bem como da realização de estudos prospectivos que confirmem sua aplicabilidade.

Palavras-chaves: Saliva, Proteínas e peptídeos salivares, Biomarcadores, Diagnóstico precoce

ABSTRACT

Objective: Analyze the use of salivary biomarkers in the diagnosis and monitoring of systemic diseases. **Methods:** An integrative literature review was conducted using the PubMed and CAPES Periodicals Portal databases. The descriptors "Saliva," "Salivary Proteins and Peptides," "Dentistry," "Early Diagnosis," and "Disease Monitoring". Eight primary studies published between 2019 and 2026, available in full text and free of charge, were selected. The included studies addressed the use of salivary biomarkers for the diagnosis

[1] Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo – SP.
[2] Universidade de Marília (UNIMAR), Marília – SP.
[3] Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente – SP.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

and/or monitoring of systemic diseases. **Results:** The selected studies demonstrated that salivary biomarkers, including redox biomarkers, proteins, microRNAs, the microbiome, and the proteome, showed potential for identifying alterations associated with neurodegenerative, cardiovascular, metabolic, gynecological, and oncological diseases. Saliva was also shown to be a biological fluid that is easy to obtain, inexpensive, minimally invasive, and highly applicable in clinical practice. However, methodological standardization and external validation of these biomarkers are still required. **Final considerations:** Salivary biomarkers represent a promising strategy to complement the diagnosis of systemic diseases, contributing to earlier, more accurate, and less invasive detection. Nevertheless, their incorporation into clinical practice depends on the standardization of collection, storage, and analytical methods, as well as the development of prospective studies to confirm their clinical applicability.

Keywords: Saliva, Salivary proteins and peptides, Biomarkers, Early diagnosis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evidencia científica disponible sobre el uso de biomarcadores salivales en el diagnóstico y monitoreo de enfermedades sistémicas. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa de la literatura utilizando las bases de datos PubMed y Portal de Periódicos CAPES. Se emplearon descriptores relacionados con “Saliva”, “Salivary Proteins and Peptides”, “Dentistry”, “Early Diagnosis” y “Disease Monitoring”. Se seleccionaron ocho estudios primarios, publicados entre 2019 y 2026, disponibles gratuitamente en texto completo, que abordaran el uso de biomarcadores salivales en el diagnóstico y/o monitoreo de enfermedades sistémicas. **Resultados:** Los estudios demostraron que biomarcadores salivales, como marcadores redox, proteínas, microARN, microbioma y proteoma, presentan potencial para identificar alteraciones relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas, ginecológicas y oncológicas. La saliva también demostró ser un fluido biológico de fácil obtención, bajo costo y mínima invasividad, con alta aplicabilidad clínica, aunque persiste la necesidad de estandarización metodológica y validación externa. **Conclusiones:** Los biomarcadores salivales representan una estrategia prometedora para complementar el diagnóstico de enfermedades sistémicas, favoreciendo resultados más tempranos, precisos y menos invasivos. Sin embargo, su incorporación a la práctica clínica requiere la estandarización de los métodos de recolección, almacenamiento y análisis, así como estudios prospectivos que confirmen su aplicabilidad.

Palabras clave: Saliva, Proteínas y péptidos salivales, Biomarcadores, Diagnóstico precoz.

INTRODUÇÃO

Muito se discute sobre a importância do diagnóstico precoce de doenças sistêmicas, pois na maioria das vezes elas se desenvolvem de forma silenciosa, dificultando sua identificação em estágios iniciais, o que torna o prognostico muitas vezes, desfavorável. Consequentemente, tem-se como prioridade a discussão quanto ao método para identificação precoce de tais patologias, afim de que auxilie os profissionais a diagnosticarem nos estágios iniciais e, com isso, melhore o prognostico desses pacientes. Um dos métodos que se mostra eficaz no auxílio de diagnóstico é através de biomarcadores salivares, levando em consideração que são de fácil adesão devido ao baixo custo, técnica rápida e de fácil aplicação (MOSCA KG, 2020).

A saliva é um fluido biológico complexo, produzido pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares e sublinguais) e por centenas de glândulas menores distribuídas na mucosa oral. Esse fluido é composto por eletrólitos, proteínas, peptídeos, ácidos nucleicos, hormônios, produtos do metabolismo microbiano e diversas outras moléculas oriundas tanto da própria cavidade oral quanto da circulação sistêmica (SURDU, et al., 2025). Por sua composição e por transitar entre o meio intra e extracelular através de mecanismos de difusão passiva, transporte ativo e ultrafiltração extracelular, a saliva reflete, em grande medida, alterações bioquímicas e imunológicas que ocorrem em órgãos distantes da cavidade oral, o que a torna um espelho relevante do estado de saúde sistêmico do indivíduo.

Nas últimas décadas, a utilização de biomarcadores salivares tem se consolidado como alternativa ao sangue e a outros fluidos biológicos para fins diagnósticos, sobretudo pelas vantagens práticas que oferece: coleta não invasiva e indolor, baixo custo, possibilidade de auto coleta, maior adesão do paciente, facilidade de armazenamento e transporte e redução de riscos biológicos associados à punção venosa (MOSCA, 2020). Avanços no desenvolvimento de biossensores e plataformas de sequenciamento de nova geração têm ampliado significativamente a sensibilidade e a especificidade dos testes salivares, aproximando-os do desempenho de exames sanguíneos convencionais em diversos contextos clínicos (CAMARGO MA, 2025).

Esse método de diagnóstico pode ter seu potencial explorado em diferentes áreas de estudo com finalidades específicas para cada doença, como por exemplo, no campo oncológico, em que RNAs não codificantes relacionados ao ciclo celular, bem como enzimas proteolíticas como a metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9), têm se mostrado promissores na detecção precoce de lesões orais potencialmente malignas e do carcinoma de células escamosas oral, permitindo diferenciar estágios pré-neoplásicos de quadros já estabelecidos (KALMATTE A, et al., 2023). Já nas doenças cardiometabólicas, estudos populacionais têm investigado se o microbioma salivar e assinaturas proteômicas específicas conseguem predizer o risco cardiovascular, ademais, a dosagem de albumina glicada na saliva vem sendo avaliada como alternativa não invasiva ao monitoramento glicêmico em pacientes com diabetes mellitus (SAMADOVA OV, et al., 2025).

Apesar do crescente volume de evidências, esses achados ainda se encontram dispersos entre diferentes especialidades médicas e odontológicas, com heterogeneidade metodológica entre os estudos quanto ao desenho, aos biomarcadores investigados e aos indicadores diagnósticos relatados. Essa fragmentação dificulta uma visão integrada sobre o real potencial do método citado, especialmente sob a perspectiva do cirurgião-dentista, profissional privilegiado no acesso à cavidade oral e, consequentemente, na coleta desse biofluido (GUMERT, et al., 2025).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a utilização de biomarcadores salivares no diagnóstico e monitoramento de doenças sistêmicas.

MÉTODOS

Desenho do estudo e pergunta de pesquisa

Trata-se de uma revisão integrativa, que seguiu as seguintes etapas, de acordo com o proposto por Souza MT et al. (2010): identificação do tema e estruturação da pergunta de pesquisa; definição dos critérios de inclusão; seleção dos artigos nas bases de dados científicos; avaliação e análise dos estudos selecionados; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Para estruturação da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para population, intervention, comparison e outcomes) apresentada no **Quadro 1**, que levou a construção da seguinte pergunta norteadora: Os biomarcadores salivares apresentam potencial para auxiliar no diagnóstico precoce e monitoramento de doenças sistêmicas? (**Quadro 1**)

Quadro 1 - Definição dos termos para estruturação da pergunta de pesquisa pelo acrônimo PICO.

P – População	Pacientes com doenças sistêmicas
I - Intervenção/ exposição	Utilização de biomarcadores salivares
C- Comparador	Métodos diagnósticos convencionais ou ausência de comparação
O – Outcome (desfecho)	Diagnóstico precoce e monitoramento das doenças sistêmicas

Fonte: Moreira LR, et al., 2026.

Estratégia de busca

Inicialmente, foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH), visando identificar descritores padronizados, sinônimos e termos alternativos relacionados ao tema. Foram selecionados os seguintes termos: “Saliva”, “Salivary Proteins and Peptides”, “Dentistry”, “Early Diagnosis” e “Disease Monitoring”. Após a definição dos descritores, foi elaborada a seguinte estratégia de busca utilizando os operadores booleanos AND e OR: (Saliva) OR ("Salivary Proteins and Peptides") OR (Dentistry) AND ("Early Diagnosis") OR ("Disease Monitoring").

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Portal de Periódicos CAPES. Na base PubMed foram aplicados os filtros: artigos publicados nos últimos cinco anos e disponibilidade de texto completo gratuito.

No Portal de Periódicos CAPES foram utilizados os filtros de acesso aberto, período de publicação entre 2021 e 2026 e revisão por pares.

Critérios de seleção

Foram incluídos estudos primários publicados entre 2019 e 2026, disponíveis gratuitamente na íntegra, que abordassem a utilização de biomarcadores salivares no diagnóstico e/ou monitoramento de doenças sistêmicas. Foram considerados elegíveis estudos observacionais, estudos transversais e de coorte que apresentassem resultados relacionados à aplicação diagnóstica ou ao acompanhamento de doenças sistêmicas por meio da saliva. Foram excluídos artigos de revisão, revisões sistemáticas, metanálises, capítulos de livros, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, dissertações, teses, estudos duplicados e pesquisas que não respondessem à pergunta norteadora da revisão.

Após o levantamento inicial dos estudos, o processo de seleção ocorreu em duas etapas. Na primeira etapa foi realizada a leitura dos títulos e resumos para avaliação da relevância temática. Na segunda etapa procedeu-se à leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final, foram incluídos os estudos que atenderam integralmente aos critérios metodológicos definidos.

Extração de dados e apresentação dos resultados

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, considerando as seguintes informações: autor(es), ano de publicação, desenho metodológico, características da amostra, doença sistêmica investigada, biomarcador salivar avaliado e principais resultados encontrados.

O desfecho de interesse correspondeu à capacidade dos biomarcadores salivares de contribuir para o diagnóstico precoce e/ou monitoramento de doenças sistêmicas.

Os resultados foram organizados de forma descritiva e sintetizados em tabelas, possibilitando a comparação entre os estudos incluídos e a identificação das principais evidências científicas relacionadas à utilização dos biomarcadores salivares no diagnóstico e monitoramento de doenças sistêmicas.

RESULTADOS

Inicialmente, os estudos foram identificados por meio das estratégias de busca nas bases de dados selecionadas. Em seguida, procedeu-se à leitura dos títulos, resumos e textos completos, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Além da busca eletrônica, foi realizado o processo de busca manual por referências, também denominado resgate bibliográfico, no qual as listas de referências dos artigos elegíveis foram analisadas com o objetivo de identificar estudos potencialmente relevantes que não haviam sido recuperados na busca inicial. O detalhamento do processo de seleção dos estudos está apresentado no (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Fluxograma dos estudos selecionados.

	PUBMED	CAPES
Busca inicial	10.511	79.304
Aplicação de filtros	1.196	1.894
Leitura de título e resumo	42	23
Leitura completa	21	10
Selecionados	3	2
Artigos resgatados	3	0

Fonte: Moreira LR, et al., 2026

O **Quadro 3** apresenta a caracterização dos estudos incluídos nesta revisão, contemplando informações relevantes como autoria, ano de publicação, título e delineamento metodológico. Essa síntese permite uma visão geral das evidências selecionadas, além disso, permite a avaliação de viés, de acordo com o proposto por Souza MT, et al. (2010), tudo está apresentado no (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Caracterização dos estudos selecionados.

Citação	Desenho de Estudo	Avaliação
KLIMIUK A, et al., (2019)	Estudo de coorte	Nível 4
VIVACQUA G, et al., (2019)	Estudo de coorte	Nível 4
SMRITI, et al., (2020)	Estudo de coorte	Nível 4
MURUGESAN K, et al., (2021)	Estudo de coorte	Nível 4
BENDIFALLAH K, et al., (2022)	Estudo transversal	Nível 4
YOUSIF AA, et al., (2025)	Estudo de coorte	Nível 4
WANG Y, et al., (2024)	Estudo transversal	Nível 4
SAMODOVA OV, et al., (2022)	Estudo de coorte	Nível 4

Fonte: Moreira LR, et al., 2026

O **Quadro 4** apresenta os principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão, destacando os achados mais relevantes relacionados ao tema investigado. A síntese das evidências está apresentada no (**Quadro 4**).

Quadro 4 - Apresentação dos resultados dos artigos selecionados.

Citação	Amostra	Objetivo	Resultados
KLIMIUK, et al., (2019)	100 participantes 50 pacientes com demência (demência leve/moderada e grave) 50 indivíduos saudáveis (grupo controle)	Avaliar biomarcadores salivares de estresse oxidativo (redox) em diferentes estágios de gravidade da demência e investigar seu potencial como marcadores diagnósticos e de monitoramento da progressão da doença.	Pacientes com demência apresentaram redução das defesas antioxidantes e aumento do estresse oxidativo na saliva e no sangue em comparação ao grupo controle. A intensidade dessas alterações aumentou conforme a gravidade da doença e correlacionou-se com pior desempenho cognitivo. Entre os biomarcadores avaliados, a glutationa reduzida (GSH) salivar destacou-se por diferenciar pacientes com demência grave daqueles com demência leve/ moderada (AUC = 1,0), demonstrando elevado potencial como biomarcador salivar não invasivo para diagnóstico e acompanhamento da progressão da demência.
VIVACQUA G, et al., (2019)	Pacientes com doença de Parkinson, pacientes com paralisia supranuclear progressiva e indivíduos saudáveis (grupo controle).	Avaliar o potencial da alfa-sinucleína salivar (total e oligomérica) como biomarcador para o diagnóstico da doença de Parkinson e sua diferenciação da paralisia supranuclear progressiva.	Os pacientes com doença de Parkinson apresentaram aumento significativo da alfa-sinucleína oligomérica e da razão alfa-sinucleína oligomérica/total em comparação aos pacientes com paralisia supranuclear progressiva e aos indivíduos saudáveis, demonstrando potencial para auxiliar no diagnóstico da doença. A saliva mostrou-se um método de coleta não invasivo e promissor para avaliação de biomarcadores, podendo contribuir para o diagnóstico diferencial entre doenças neurodegenerativas.
SMRITI, et al., (2020)	88 participantes, distribuídos em quatro grupos: carcinoma de células escamosas oral, distúrbios orais potencialmente malignos, usuários de tabaco e indivíduos saudáveis	Comparar a concentração salivar de MMP-9 entre pacientes com carcinoma de células escamosas oral, distúrbios orais potencialmente malignos, usuários de tabaco e indivíduos saudáveis, avaliando seu potencial como biomarcador diagnóstico.	Os níveis salivares de MMP-9 foram significativamente maiores nos pacientes com carcinoma de células escamosas oral e distúrbios orais potencialmente malignos em comparação aos usuários de tabaco e indivíduos saudáveis. A MMP-9 apresentou elevada sensibilidade para discriminar indivíduos com lesões orais, demonstrando potencial como biomarcador para o diagnóstico, acompanhamento e monitoramento dessas condições. A saliva mostrou-se um método de coleta não invasivo, simples e de fácil obtenção
MURUGESAN K, et al., (2021)	2.974 participantes, classificados em baixo, moderado e alto risco para doenças cardiovasculares, com base no escore de risco cardiovascular.	Investigar se a composição do microbioma salivar pode predizer o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.	Os gêneros Desulfobulbus, Prevotella e a família Tissierellaceae foram identificados por modelos de aprendizado de máquina como potenciais preditores de maior risco cardiovascular. A saliva demonstrou potencial como método não invasivo para estratificação do risco de doenças cardiovasculares e aplicação na medicina de precisão.

Citação	Amostra	Objetivo	Resultados
BENDIFALLAH K, et al., (2022)	200 mulheres com dor pélvica crônica sugestiva de endometriose: 153 com diagnóstico confirmado e 47 sem a doença (grupo controle).	Analisar o miRNome humano para desenvolver uma assinatura de microRNAs salivares capaz de auxiliar no diagnóstico da endometriose.	O estudo identificou uma assinatura salivar composta por 109 microRNAs, obtida por sequenciamento de nova geração e selecionada por algoritmo Random Forest, que apresentou elevada acurácia diagnóstica (sensibilidade de 96,7%, especificidade de 100% e AUC de 98,3%). A saliva demonstrou ser um método de coleta não invasivo, de baixo custo e passível de repetição, mostrando potencial para o diagnóstico precoce da endometriose.
YOUSIF AA, et al., (2025)	100 indivíduos, sendo 50 com alto risco e 50 com baixo risco para doença cardiovascular, com amostras pareadas de saliva e plasma.	Comparar os perfis proteômicos da saliva e do plasma em indivíduos com alto risco para doença cardiovascular.	O estudo detectou oito biomarcadores proteicos comuns entre ambos os fluidos (PLXNB2, LRP1B, GFRA1, ACP5, CCL15, C1R, PSME3 e KLK5), demonstrando potencial para identificação precoce de indivíduos com elevado risco cardiovascular. A saliva mostrou-se uma alternativa não invasiva e promissora para descoberta de biomarcadores e estratificação de risco.
WANG Y, et al., (2024)	Pacientes com doença de Parkinson e indivíduos saudáveis (grupo controle), com coleta de amostras de saliva para análise molecular.	Avaliar um biomarcador salivar minimamente invasivo para o diagnóstico sensível e preciso da doença de Parkinson.	O estudo demonstrou que o biomarcador salivar avaliado apresentou elevada sensibilidade e especificidade para diferenciar pacientes com doença de Parkinson dos indivíduos saudáveis, evidenciando potencial para o diagnóstico precoce da doença. A saliva mostrou-se uma alternativa minimamente invasiva, de fácil obtenção e adequada para monitoramento clínico.
SAMODOVA OV, et al., (2022)	30 participantes: 15 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 recém-diagnosticado e 15 controles saudáveis.	Caracterizar o proteoma e o metaproteoma salivar de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, identificando biomarcadores moleculares e microbianos com potencial para diagnóstico e melhor compreensão da fisiopatologia da doença.	A análise proteômica identificou mais de 4.500 proteínas humanas e bacterianas na saliva, revelando alterações em proteínas relacionadas ao metabolismo da glicose e dos lipídios, resposta imune e estresse oxidativo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Também foram observadas alterações na abundância de peptídeos de gêneros bacterianos como Neisseria e Corynebacterium, sugerindo potencial como biomarcadores salivares. Os resultados reforçam a saliva como um método não invasivo e promissor para o diagnóstico e monitoramento do diabetes mellitus tipo 2.

Notas: AUC - Area Under the Curve (Área sob a Curva); CCL15 - C-C Motif Chemokine Ligand 15 (Quimiocina Ligante CCL15); GFRA1 - GDNF Family Receptor Alpha 1 (Receptor Alfa 1 da Família do Fator Neurotrófico Derivado da Glia); GSH - Reduced Glutathione (Glutationa Reduzida); KLK5 - Kallikrein-Related Peptidase 5 (Peptidase Relacionada à Calicreína 5); LRP1B - Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1B (Proteína 1B Relacionada ao Receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade); MMP-9 - Matrix Metalloproteinase-9 (Metaloproteinase da Matriz 9); PLXNB2 - Plexin B2 (Plexina B2); PSME3 - Proteasome Activator Subunit 3 (Subunidade 3 do Ativador do Proteassoma).
Fonte: Moreira LR, et al., 2026

DISCUSSÃO

A saliva reflete alterações sistêmicas por causa de sua própria composição. Produzida pelas glândulas salivares, ela recebe do plasma, por difusão, transporte ativo e ultrafiltração, substâncias de origem tanto local quanto sistêmica (NANCI A, 2024). Foi sobre essa base que a última década firmou seu uso como alternativa não invasiva ao sangue no diagnóstico de doenças sistêmicas, apoiada no avanço da proteômica, do sequenciamento de nova geração e dos biossensores (SURDU A, et al., 2025). Os oito estudos incluídos cobrem cinco áreas clínicas (neurodegenerativa, oncológica, cardiovascular, metabólica e ginecológica), discutidas a seguir por doença e, ao final, em conjunto.

Doenças neurodegenerativas

Na demência, Klimiuk A, et al. (2019) observaram redução das defesas antioxidantes e aumento do estresse oxidativo na saliva, em intensidade proporcional à gravidade da doença e associada a pior desempenho cognitivo. O estresse oxidativo é um dos principais mecanismos da neurodegeneração, e os marcadores redox da saliva costumam acompanhar tanto seus equivalentes no soro quanto a evolução clínica (MACIEJCZYK M, et al., 2020). No estudo, a glutationa reduzida separou demência grave de leve/moderada com área sob a curva de 1,0. Um resultado assim, obtido em amostra pequena, pede cautela: valores dessa magnitude dificilmente se repetem quando o teste é aplicado a grupos maiores.

Na doença de Parkinson, dois estudos chegam ao mesmo ponto por caminhos diferentes. Vivacqua G, et al. (2019) encontraram aumento da alfa-sinucleína oligomérica e da razão oligomérica/total na saliva dos pacientes, o que permitiu separá-los tanto da paralisia supranuclear progressiva quanto dos controles saudáveis. Wang Y, et al. (2024) mediram a atividade de agregação da alfa-sinucleína patológica por ensaio de amplificação (αSyn-SAA/RT-QuIC) e obtiveram boa especificidade, mas sensibilidade apenas moderada quando usaram a saliva sozinha; o desempenho melhorou ao combinar saliva e soro, e os autores tratam a saliva como material complementar ao diagnóstico. Metanálises reforçam o mesmo padrão: a forma oligomérica e a razão oligomérica/total aumentam, enquanto a alfa-sinucleína total diminui (KHAREL S, et al., 2022); uma revisão de trinta estudos acrescenta que a heme oxigenase-1 também ajuda a distinguir os pacientes (NIJAKOWSKI K, et al., 2024). Existe ainda uma explicação anatômica para esses achados: a alfa-sinucleína está presente nas fibras nervosas que inervam as glândulas salivares, e biópsias de glândula submandibular de pacientes com Parkinson mostram marcação positiva para a proteína (KHAREL S, et al., 2022).

Desordens orais potencialmente malignas

Entre os oito estudos, o de Smriti, et al. (2020) é o que mais se aproxima da clínica odontológica. As concentrações salivares de MMP-9 foram bem maiores em pacientes com carcinoma de células escamosas oral e com desordens orais potencialmente malignas do que em usuários de tabaco e em indivíduos saudáveis. O achado é coerente com a biologia do tumor, já que a metaloproteinase da matriz participa da degradação da matriz extracelular e da invasão tumoral, processos que acompanham a transformação maligna. Some-se a isso uma vantagem prática: a coleta é feita no próprio local da lesão, no ambiente em que o cirurgião-dentista já atua.

A MMP-9, porém, é apenas um dos marcadores salivares estudados nessas lesões. As desordens orais potencialmente malignas costumam ser visíveis ao exame clínico, mas prever quais delas vão evoluir para câncer continua difícil, e a biópsia, que é o padrão de referência, nem sempre é simples de repetir ou de obter em lesões múltiplas. Nesse cenário, um teste de saliva ganha utilidade. Uma revisão sistemática de 33 estudos sobre microRNAs salivares observou que várias dessas moléculas, como miR-21, miR-31 e miR-184, aparecem alteradas na saliva de pacientes com essas lesões em relação a pessoas saudáveis, acompanhando o grau de displasia e a transição para o câncer bucal (OSAN C, et al., 2025). Os próprios autores ponderam os resultados: a maioria dos estudos tem amostras pequenas, relata apenas os microRNAs com resultado positivo e define os pontos de corte depois da análise, o que ainda impede o uso clínico. O achado de Smriti et al. (2020), assim, integra uma linha de pesquisa mais ampla e promissora, mas que depende de padronização e de estudos maiores para se firmar.

Doença cardiovascular

Os dois estudos cardiovasculares examinam camadas moleculares diferentes da saliva em busca do mesmo desfecho. Murugesan K, et al. (2021) analisaram o microbioma salivar de uma amostra ampla e, com aprendizado de máquina, apontaram os gêneros *Desulfobulbus* e *Prevotella* e a família *Tissierellaceae* como associados a um escore de risco cardiovascular em dez anos. Yousif AA, et al. (2025), partindo da mesma base populacional catariana e usando proteômica, encontraram oito proteínas presentes tanto na saliva quanto no plasma, o que indica que o perfil salivar recupera parte da informação que circula no sangue. Existe uma explicação biológica para essa associação: a disbiose oral favorece a doença cardiovascular por imunomodulação, disfunção endotelial, inflamação sistêmica e trombogênese (TONELLI A, et al., 2023). O fato de microbioma e proteoma apontarem na mesma direção, somado à correspondência entre saliva e plasma (Yousif et al., 2025), torna essa via mais plausível. Os limites, porém, são claros: nenhum dos dois estudos acompanhou os participantes ao longo do tempo, e fatores como idade, índice de massa corporal e comorbidades influenciam o perfil salivar. Outros autores consideram que ainda é cedo para usar o microbioma oral como teste diagnóstico não invasivo confiável (CHENG CK e HUANG Y, 2023). O achado de Murugesan K, et al. (2021), portanto, aponta uma pista promissora, mas não um marcador pronto para uso.

Abordagens ômicas de alta dimensão

Endometriose e diabetes tipo 2 foram estudados com estratégias capazes de gerar assinaturas moleculares complexas, e nesses casos a validação faz toda a diferença. Bendifallah S, et al. (2022) chegaram a uma assinatura salivar de 109 microRNAs, selecionada por floresta aleatória, com o melhor desempenho entre os painéis multimoleculares da revisão: sensibilidade de 96,7%, especificidade de 100% e área sob a curva de 98,3%, obtidos por validação interna. Um estudo prospectivo e multicêntrico posterior levou essa assinatura a uma validação externa com 971 pacientes, na qual a classificação pelos microRNAs salivares foi feita sem que os avaliadores soubessem o diagnóstico definido por imagem, laparoscopia ou histologia (BENDIFALLAH S, et al., 2025). Essa confirmação independente dá bem mais segurança ao achado.

No diabetes tipo 2, Samodova OV, et al. (2022) identificaram mais de 4.500 proteínas humanas e bacterianas na saliva, com alterações em vias do metabolismo da glicose e dos lipídios, na resposta imune e no estresse oxidativo, além de mudanças na abundância de gêneros bacterianos como *Neisseria* e *Corynebacterium*. As alterações do metabolismo da glicose conversam com a metanálise que mostrou aumento consistente da glicose salivar no diabetes e sua correlação com a glicemia e a HbA1c (MASCARENHAS P, et al., 2014). Já as mudanças microbianas encontram paralelo na revisão sistemática que descreveu maior presença de bactérias acidogênicas e acidúricas na saliva de adultos diabéticos (CENA JA, et al., 2023). Os dois estudos mostram a mesma tendência: a troca de marcadores isolados por painéis com muitas moléculas, que oferecem mais informação, mas dependem ainda mais de validação externa. E a amostra de apenas 30 participantes do estudo sobre diabetes pede cautela na leitura.

Leitura crítica de conjunto

Dois pontos aparecem em todos os estudos. O primeiro é o uso da saliva como material não invasivo, barato e fácil de coletar mais de uma vez, exatamente o papel que a literatura lhe atribui em comparação ao sangue (SURDU A, et al., 2025). O segundo é mais discreto: certos processos fisiopatológicos reaparecem em doenças bem diferentes entre si. O estresse oxidativo é o exemplo mais claro, presente tanto na demência (KLIMIUK A, et al., 2019) quanto no diabetes (SAMODOVA OV, et al., 2022), em linha com o que se observa no campo dos biomarcadores redox salivares (MACIEJCZYK M, et al., 2020).

As diferenças entre os estudos aparecem sobretudo no desempenho diagnóstico. Alguns relataram números próximos do máximo (KLIMIUK A, et al., 2019; BENDIFALLAH S, et al., 2022), enquanto Smriti et al. (2020) descreveram a capacidade de distinguir os grupos sem apresentar todos os índices. Vários fatores explicam essa variação, como o tipo de biomarcador, o tamanho e a origem da amostra e a técnica de análise, mas o mais importante é a validação. A assinatura da endometriose, testada em uma coorte externa ampla (BENDIFALLAH S, et al., 2025), está em outro patamar em relação a marcadores que seguem restritos a estudos isolados. Resultados favoráveis obtidos em amostras pequenas devem ser lidos como preliminares.

Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos incluídos são, em sua maioria, observacionais, com desenhos transversais e de caso-controle. Esses desenhos são adequados para avaliar o desempenho de um teste diagnóstico, mas trazem fragilidades próprias: poucos descrevem recrutamento consecutivo dos pacientes, avaliação cega entre o teste em estudo e o exame de referência ou um grupo independente para validação. As amostras variaram de 30 (SAMODOVA OV, et al., 2022) a 2.974 participantes (MURUGESAN K, et al., 2021), e as menores tendem a inflar os resultados e dificultar sua reprodução. Os dois estudos cardiovasculares partem da mesma base populacional catariana (MURUGERAN K, et al., 2021; YOUSIF AA, et al., 2025), o que aproxima seus achados e limita a generalização. Além disso, a variedade de biomarcadores (redox, proteínas, microRNAs, microbioma, proteoma) e de doenças impediu reunir os dados em uma análise única; a coleta em um único momento, sem acompanhamento ao longo do tempo, restringe o que se pode afirmar sobre monitoramento da progressão; e a falta de protocolos padronizados de coleta e processamento da saliva é uma fonte de viés já apontada na literatura (SURDU A, et al., 2025).

Limitações da revisão

Esta revisão também tem suas limitações. Ao incluir apenas estudos gratuitos e em texto completo, é possível que trabalhos relevantes de acesso pago tenham ficado de fora, com risco de viés de seleção. A variedade de biomarcadores, doenças e desenhos de estudo impediu a metanálise e restringiu a análise a uma síntese descritiva. Por fim, parte dos estudos não informou por completo os indicadores de desempenho, o que dificultou a comparação entre eles.

Implicações para a prática clínica

No conjunto, as evidências apoiam a saliva como opção não invasiva, barata e fácil de obter para identificar pessoas com doenças sistêmicas ou sob risco de desenvolvê-las, principalmente quando a coleta de sangue é difícil ou indesejável (SURDU A, et al., 2025). Como todos os estudos analisados são transversais, o uso da saliva para acompanhar a evolução dessas doenças ainda precisa ser demonstrado. A variedade de condições abordadas, das neurodegenerativas às cardiovasculares, metabólicas, oncológicas e ginecológicas, sugere que o diagnóstico salivar pode ir além do escopo tradicional da odontologia e transformar o consultório odontológico em um ponto de vigilância da saúde sistêmica. Para o cirurgião-dentista, o caso da MMP-9 é o mais aplicável, por ligar a coleta de saliva à identificação precoce de lesões orais de risco (SMRITI, et al., 2020).

Sugestões para pesquisas futuras

As lacunas identificadas apontam caminhos para novas pesquisas. Padronizar a coleta, o processamento e o armazenamento da saliva é o primeiro passo, porque sem protocolos uniformes os estudos dificilmente se tornam comparáveis e seus resultados, difíceis de reproduzir. Confirmar os marcadores mais promissores exige também amostras maiores, de vários centros e de populações diversas, testadas em grupos independentes, caminho que a assinatura salivar da endometriose já percorreu (BENDIFALLAH S, et al., 2025) e que serve de referência para o restante do campo. Estudos prospectivos e longitudinais responderiam a uma pergunta que os transversais deixam em aberto: se esses biomarcadores acompanham a evolução das doenças e em que valores de corte isso se traduz. Falta ainda compará-los com os exames diagnósticos já em uso, avaliando também o custo-benefício, e testar em novas populações as assinaturas geradas por aprendizado de máquina, que seguem sem confirmação para uso clínico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão integrativa demonstram que os biomarcadores salivares possuem um alto potencial para diagnóstico e acompanhamento de doenças sistêmicas. As diferentes classes de biomarcadores, como redox, proteínas, microRNAs, microbioma e proteoma, presentes nos estudos analisados, foram capazes de identificar alterações relacionadas a doenças degenerativas, oncológicas, cardiovasculares, metabólicas e ginecológicas. As principais vantagens encontradas nesse método de

diagnóstico e monitoramento de doenças sistêmicas foram a coleta não invasiva, baixo custo e facilidade na obtenção do material analisado, o que tornaria a prática clínica ainda mais simples e replicável. No entanto, apesar dos resultados promissores, os estudos ainda demonstram algumas limitações, como a necessidade de amostras maiores, protocolos padronizados de coleta, processamento e armazenamento, limitando sua utilização. Diante disso, conclui-se que os biomarcadores salivares representam uma estratégia promissora para complementar o diagnóstico de doenças sistêmicas, contribuindo para um resultado mais precoce, preciso e menos invasivo. Entretanto, sua utilização depende do fortalecimento das evidências científicas, através de estudos prospectivos e longitudinais, padronização metodológica e validação externa dos biomarcadores, garantindo maior confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados.

REFERÊNCIAS

1. BENDIFALLAH S, et al. Salivary microRNA signature for the diagnosis of endometriosis. Journal of Clinical Medicine, 2022; 11(3): 612.
2. BENDIFALLAH S, et al. Validation of a saliva micro-RNA signature for endometriosis. NEJM Evidence, 2025; 4(11): eVIDoa2400195.
3. CAMARGO MA. Desenvolvimento e validação de biossensores portáteis de baixo custo de anticorpos para diagnóstico da dengue. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2025.
4. CENA JA, et al. Enrichment of acid-associated microbiota in the saliva of type 2 diabetes mellitus adults: a systematic review. Pathogens, 2023; 12(3): 404.
5. CHENG CK, HUANG Y. Oral microbiome: a doubtful predictor but potential target of cardiovascular diseases. Medical Review, 2023; 3(3): 209-213.
6. GUMERT JVS. Biomarcadores salivares no diagnóstico precoce do câncer bucal e na monitorização de complicações pós-cirúrgicas: avanços e perspectivas. Open Exploration of Life Sciences, 2025; 23(7).
7. KALMATTE A, et al. Emerging cell cycle-related non-coding RNA biomarkers from saliva and blood for oral squamous cell carcinoma. Molecular Biology Reports, 2023; 50: 9479-9496.
8. KHAREL S, et al. Salivary alpha-synuclein as a potential fluid biomarker in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Aging Medicine, 2022; 5(1): 53-62.
9. KLIMIUK A, et al. Salivary redox biomarkers in different stages of dementia severity. Journal of Clinical Medicine, 2019; 8(6): 840.
10. MACIEJCZYK M, et al. Salivary redox biomarkers in selected neurodegenerative diseases. Journal of Clinical Medicine, 2020; 9(2): 497.
11. MASCARENHAS P, et al. Effect of diabetes mellitus type 2 on salivary glucose: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS ONE, 2014; 9(7): e101706.
12. MÓSCA KG. Biomarcadores salivares para diagnóstico de doenças sistémicas e psicoemocionais. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas) – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, 2020.
13. MURUGESAN K, et al. Can the salivary microbiome predict cardiovascular diseases? Lessons learned from the Qatari population. Frontiers in Microbiology, 2021; 12: 772736.
14. NANCI A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 10th ed. Elsevier: St. Louis-MO, 2024.
15. NIJAKOWSKI K, et al. Salivary biomarkers for Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. Cells, 2024; 13(4): 340.
16. OSAN C, et al. Salivary microRNAs as innovative biomarkers for diagnosis and prediction of the oral potentially malignant disorders transition towards oral cancer: a systematic review. Journal of Clinical Medicine, 2025; 14(22): 8128.
17. SAMODOVA OV, et al. Salivary biomarkers of neurodegenerative and demyelinating diseases and biosensors for their detection. Ageing Research Reviews, 2022; 82: 101587.
18. SMRITI, et al. Salivary MMP-9 as a biomarker for the diagnosis of oral potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2020; 21(1): 233-238.

19. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), 2010; 8(1): 102-106.
20. SURDU A, et al. Saliva as a diagnostic tool for systemic diseases: a narrative review. Medicina, 2025; 61(2): 243.
21. TONELLI A, et al. The oral microbiome in the pathophysiology of cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology, 2023; 20(6): 386-403.
22. VIVACQUA G, et al. Salivary alpha-synuclein in the diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. Parkinsonism & Related Disorders, 2019; 63: 174-181.
23. WANG Y, et al. Evaluation of glycated albumin levels in tears and saliva as a marker in patients with diabetes mellitus. Diabetes Research and Clinical Practice, 2024; 205: 110637.
24. YOUSIF AA, et al. Distinct proteomic signatures in blood and saliva from Qatari individuals at high risk of cardiovascular disease. Scientific Reports, 2025; 15: 6102.