

Revisão integrativa dos biomarcadores salivares no câncer de cabeça e pescoço; uma abordagem do diagnóstico à regressão tumoral

Integrative review of salivary biomarkers in head and neck cancer: an approach from diagnosis to tumor regression

Ana Júlia Florenzano¹, Luiza Alonso Santagostino¹, Patrícia Carvalho Garcia-Bonichini¹, Ana Laura Seneda¹, Renato Massaharu Hassunuma¹, Talita Mendes Oliveira Ventura²

¹Universidade Paulista – UNIP, Campus Bauru – SP, Brasil; ²Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo – USP, Bauru – SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Realizar um levantamento sobre os biomarcadores disponíveis para o câncer de cabeça e pescoço (CCP), focando no diagnóstico, progressão e regressão da doença, com ênfase nas amostras de saliva. **Métodos** – Para isto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura com o intuito de identificar artigos científicos publicados na última década sobre biomarcadores salivares do CCP. A pesquisa foi realizada em etapas: definição do tema e da pergunta central, seleção de descritores, identificação nas bases de dados *National Library of Medicine* (PUBMED) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), e aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Os descritores “câncer de cabeça e pescoço”, “saliva”, “biomarcadores” e “regressão tumoral” em português e em inglês foram utilizados. Os artigos selecionados foram analisados, e os dados foram tabulados, com destaque para os biomarcadores salivares. **Resultados** – Foram identificados 30 artigos na base de dados PUBMED e nenhum na SciELO. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 20 artigos foram selecionados para a revisão. Dentre os achados, evidências indicam que a utilização de biomarcadores moleculares, como metilação de DNA, miRNAs, metabólitos salivares e alterações no microbioma, têm demonstrado potencial significativo para melhorar os métodos diagnósticos convencionais, além de contribuir para o desenvolvimento de terapias personalizadas. **Conclusões** – Os resultados apontam que os biomarcadores salivares têm mostrado promissores avanços no diagnóstico precoce, monitoramento da progressão e personalização do tratamento. Contudo, a validação clínica desses biomarcadores requer mais pesquisas rigorosas para assegurar a precisão e eficácia dos testes diagnósticos.

Descritores: Neoplasias de cabeça e pescoço; Neoplasias cutâneas; Saliva; Biomarcadores

Abstract

Objective – The aim of this study was to conduct a survey on the available biomarkers for head and neck cancer (HNC), focusing on diagnosis, disease progression, and regression, with an emphasis on saliva samples. **Methods** – An integrative literature review was conducted to identify scientific articles published in the last decade on salivary biomarkers for HNC. The research followed several steps: defining the topic and central question, selecting descriptors, identifying articles in the National Library of Medicine (PUBMED) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases, and applying inclusion and exclusion criteria. The descriptors “head and neck cancer,” “saliva,” “biomarkers,” and “tumor regression” were used in both Portuguese and English. The selected articles were analyzed, and the data were tabulated with a focus on salivary biomarkers. **Results** – A total of 30 articles were identified in the PUBMED database, and none were found in SciELO. After applying the inclusion and exclusion criteria, 20 articles were selected for review. Among the findings, evidence indicates that the use of molecular biomarkers, such as DNA methylation, miRNAs, salivary metabolites, and microbiome alterations, has shown significant potential to improve conventional diagnostic methods and contribute to the development of personalized therapies. **Conclusions** – The results suggest that salivary biomarkers have shown promising advances in early diagnosis, monitoring of disease progression, and treatment personalization. However, the clinical validation of these biomarkers requires further rigorous research to ensure the accuracy and effectiveness of diagnostic tests.

Descriptors: Head and neck neoplasms; Saliva; Biomarkers; Skin neoplasm

Introdução

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) está atualmente classificado como o sétimo tipo de câncer mais comum no mundo e sem registro de progressão na taxa de sobrevivência nos últimos anos¹, isto está relacionado aos hábitos de vida nos quais levam o indivíduo à exposição a fatores de risco por longo prazo e ao diagnóstico tardio devido à dificuldade no acesso ao tratamento^{2,3}. A incidência do CCP aumenta com a idade e sua ocorrência é maior em pessoas acima de 50 anos. Um aumento da ocorrência em mulheres foi observado nos últimos anos e é atribuído ao aumento do tabagismo e alcoolismo entre elas⁴.

Neste sentido, os principais fatores de risco são o etilismo, como a utilização do álcool e fumo. Os alimentos também podem influenciar no desenvolvimento de neoplasias devido ao modo como são preparados e aditivos usados. Portanto, uma dieta equilibrada pode prevenir ou retardar o desenvolvimento do CCP. Desta forma, medidas preventivas podem ser abordadas, dentre eles destaca-se a cessação do cigarro, limitação de ingestão de álcool, evitar a exposição à fumaça do cigarro e a carcinogênicos ambientais, detecção precoce de infecção por HPV, manutenção da saúde bucal, bons hábitos alimentares e controle do estresse podem ser medidas de prevenção da doença¹.

Dentre as formas de tratamento, existe o uso de radioterapia e quimioterapia e, dependendo da

finalidade e do tipo de formação do tumor, podem ser aplicadas separadamente ou ao mesmo tempo. Entretanto, o tratamento mais comum é a cirurgia, sendo fundamental a remoção dos tumores com margens cirúrgicas livres, ou seja, deve haver uma margem de tecido normal ao redor para evitar que células microscópicas causem recorrência, isto é chamado de margem cirúrgica segura^{5,3}. Apesar da obtenção de margens seguras ser o objetivo primário da cirurgia, a realização de tal meta pode ser impossível em alguns casos por conta da infiltração de estruturas vitais como artéria carótida ou fáscias pré-vertebrais. Pacientes nessa situação devem ser operados novamente para a remoção completa do tumor. Contudo, a obtenção de margens seguras pode levar a importantes disfunções em áreas como mastigação, deglutição e fala, afetando a qualidade de vida do paciente. A radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas para os pacientes com carcinomas avançados de cabeça e pescoço¹. No entanto, diversos fatores devem ser avaliados para escolha do tratamento, a fim de proteger os órgãos, funções e questões estéticas, como por exemplo a localização, tamanho e metástase do tumor^{6,3}.

O CCP pode apresentar sintomatologia variada, dependendo do local do tumor. Algumas vezes, os tumores podem ser encontrados incidentalmente e não é raro que os pacientes sejam encaminhados por seu dentista ou ortodontista. As apresentações mais comuns são: ferida ou ulceração na pele; dor ou edema facial (seios paranasais); paralisia de nervo craniano; sangramento e obstrução nasal; surdez de condução; rouquidão persistente; otalgia (dor de ouvido); disfagia (dificuldade de deglutição); odinofagia (dor ao deglutir) entre outros⁴. Assim, o exame físico deve ser minucioso, sendo realizado a inspeção da cavidade oral, da mucosa bucal e sob a língua, além da observação do estado de conservação dos dentes e estado nutricional do paciente. Além disso, é importante excluir a presença de outro tumor primário tanto nesta região como no esôfago e/ou pulmões, pois essa ocorrência não é incomum nestes pacientes. Assim, o diagnóstico é realizado por meio de biópsia da lesão⁴.

A detecção precoce do câncer aumenta as chances de cura, mas em geral, o diagnóstico se dá após a doença ter se espalhado e atingido diferentes órgãos e tecidos, conforme mencionado. Segundo Carr 2020, o CCP pode ser detectado de várias maneiras. A detecção pode ser realizada com ensaios envolvendo reações com antígenos e anticorpos em amostras de sangue, mas para utilização dessa técnica é necessário que a doença já tenha aparecido para que os biomarcadores adequados sejam expressos. Deste modo, métodos e dispositivos baseados no monitoramento de genes têm sido desenvolvidos com o intuito de fornecer uma detecção precisa ainda em estágios iniciais. Esses métodos e dispositivos exploram em especial o fato de alguns tipos de câncer surgirem de alterações genéticas e epigenéticas⁷. Ademais, o CCP pode ser detectado também pelos métodos convencionais

de monitoramento de genes, incluindo análises quantitativas da reação em cadeia da polimerase (PCR). Contudo, o tempo de análise de uma amostra utilizando PCR pode levar muitas horas ou talvez dias, e ainda é necessário um especialista treinado para operar o equipamento e manipular as amostras. Além disso, um equipamento para PCR tem um custo exorbitante dependendo dos acessórios necessários. Como uma alternativa mais favorável e de melhor acesso, dispositivos eletroquímicos têm sido aplicados como genossensores para as análises diagnósticas. Sendo assim, utilizar um genossensor seria melhor por reduzir o tempo de análise de PCR e o equipamento que seria utilizado nessas análises teriam um custo relativamente menor. Além disso, alguns genossensores podem ser operados por qualquer indivíduo e até mesmo pelo próprio indivíduo a ser examinado, dispensando-se a necessidade de um técnico especializado⁷. Uma outra forma de detecção do câncer por genossensores, mais rápido, eficaz e de baixo custo, seria com unidades sensoriais contendo sondas de DNA de fita simples que são fixadas a eletrodos. A fabricação dos sensores e a caracterização foram feitas com diferentes técnicas, nesse caso foi feita com espectroscopia de impedância eletroquímica, com a distinção entre as amostras de DNA com sequência complementar à sonda, dando um indicativo de câncer⁸.

Assim, a busca de biomarcadores para o CCP é de extrema importância, principalmente para detecção e entendimento da progressão do tumor. Os biomarcadores são substâncias secretadas pelas células tumorais, via metabólica ou processo inflamatório, que pode ser usado para diagnóstico, prognóstico e previsão. A identificação de biomarcadores em oncologia ajuda a melhorar a percepção diagnóstica, melhorar a seleção terapêutica e estabelecer prognósticos de diferentes neoplasias. No entanto, os biomarcadores podem mudar conforme o caso do paciente⁹.

No caso de tratamento para o câncer, consiste em radioterapia e quimioterapia baseada em cisplatina, porém o seu uso é limitado devido às toxicidades, em principal a nefrotoxicidade. Com base em estudos e testes, neste caso há evidências de que os miRNAs podem ser possíveis biomarcadores plasmáticos de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em pacientes com câncer¹⁰.

Desta forma, os biomarcadores teciduais ganharam cada vez mais importância, no que se refere ao diagnóstico precoce, monitoramento e planejamento terapêutico. Dentre os inúmeros marcadores moleculares, os mais estudados são os: p16, p53, CCND1, EGF, VEGF e HPV¹¹. Uma outra maneira seria a identificação de biomarcadores relacionados ao metabolismo de NAD (dinucleótido de nicotinamida e adenina), que por sua vez pode estar envolvida em processos cancerígenos e sua regulação ser modificada como resposta às neoplasias. Sendo assim, o aumento da expressão é abundante em tumores de cabeça e pescoço como biomarcador da doença⁹.

Assim, em conjunto, a execução desse estudo se dá pelo interesse em relatar os biomarcadores salivares que estão envolvidos no diagnóstico, progressão e regressão do CCP. Desta forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa dos trabalhos disponíveis na literatura sobre os biomarcadores salivares disponíveis para o câncer de cabeça e pescoço para diagnóstico, progressão e regressão do câncer.

Métodos

O presente estudo foi desenvolvido pelo método de revisão integrativa da literatura científica especializada sobre o câncer de cabeça e pescoço com foco nos principais biomarcadores salivares deste tipo de câncer, sendo, portanto, um estudo básico de investigação exploratória qualitativa¹².

O estudo foi separado em etapas para sua conclusão: na 1.ª etapa foi estabelecido o tema da pesquisa “Biomarcadores do câncer de cabeça e pescoço: uma abordagem do diagnóstico ao prognóstico”, embasado na seguinte pergunta: “Quais os trabalhos publicados que utilizaram amostras de saliva para identificação de marcadores do câncer de cabeça e pescoço?”

Na 2.ª etapa deste estudo foi realizado então a determinação dos descritores para a realização da pesquisa, buscados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras selecionadas foram “câncer de cabeça e pescoço”, “saliva”, “biomarcadores” e “regressão tumoral”. Já para os bancos internacionais foram utilizados os seguintes descritores: “head and neck cancer”, “saliva”, “biomarkers” and “tumor regression”.

Na 3.ª etapa foram selecionadas as bases de dados para a busca dos artigos, sendo elas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (PUBMED/MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Logo após, na 4.ª etapa foi realizada a busca dos artigos científicos publicados utilizando os bancos de dados supracitados, sendo combinados os descritores selecionados com o operador booleano “AND”. Foi realizada a triagem dos artigos com base em critérios de inclusão e exclusão. Para os critérios de inclusão, foram selecionados os artigos científicos publicados na língua inglesa para a base de dados PUBMED e portuguesa para a base de dados SciELO, bem como que abordavam a temática do presente estudo. Os critérios de exclusão foram artigos científicos publicados fora do tema estabelecido, repetidos em mais de uma base de dados e os de acesso fechado. As fontes consultadas abrangeram o período de 2014 até 2024. Para o tema, os artigos precisavam abranger biomarcadores do câncer de cabeça e pescoço em amostras de saliva. Todo material selecionado foi lido na íntegra e passaram por criteriosa avaliação, os quais indicaram relevância acerca do tema proposto.

Por fim, na 5.ª etapa foi realizada a apreciação criteriosa dos artigos científicos selecionados para a realização da presente revisão integrativa a partir da demonstração dos dados encontrados em formato de quadros.

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa sobre biomarcadores salivares do câncer de cabeça e pescoço (CCP)

Artigo	Ano	Autor	Título	Base de Dados
1	2014	Yanying Wang et al. ¹³	Identification of microRNAs as novel biomarkers for detecting esophageal squamous cell carcinoma in Asians: a meta-analysis	PUBMED
2	2016	Yenkai Lim et al. ¹⁴	Salivary DNA methylation panel to diagnose HPV-positive and HPV-negative head and neck cancers.	PUBMED
3	2016	Jau-Song Yu et al. ¹⁵	Saliva protein biomarkers to detect oral squamous cell carcinoma in a high-risk population in Taiwan	PUBMED
4	2018	Yu Cao et al. ¹⁶	Methylated genomic loci encoding microRNA as a biomarker panel in tissue and saliva for head and neck squamous cell carcinoma	PUBMED
5	2018	Pawadee Lohavanichbutr et al. ¹⁷	Salivary metabolite profiling distinguishes patients with oral cavity squamous cell carcinoma from normal controls	PUBMED
6	2018	Shigeo Ishikawa et al. ¹⁸	Identification of salivary metabolites for oral squamous cell carcinoma and oral epithelial dysplasia screening from persistent suspicious oral mucosal lesions	PUBMED
7	2019	Lirong Wu et al. ¹⁹	Genome-wide study of salivary microRNAs as potential noninvasive biomarkers for detection of nasopharyngeal carcinoma	PUBMED
8	2020	Parwez Ahmad et al. ²⁰	Salivary microRNAs identified by small RNA sequencing as potential predictors of response to intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer patients	PUBMED

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa sobre biomarcadores salivares do câncer de cabeça e pescoço (CCP) (continuação)

Artigo	Ano	Autor	Título	Base de Dados
9	2020	Łasińska Izabela et al. ²¹	<i>Liquid lncRNA Biopsy for the Evaluation of Locally Advanced and Metastatic Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck.</i>	PUBMED
10	2020	Shigeo Ishikawa et al. ²²	<i>Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics</i>	PUBMED
11	2021	Rapado-González et al. ²³	<i>Salivary DNA Methylation as an Epigenetic Biomarker for Head and Neck Cancer. Part I: A Diagnostic</i>	PUBMED
12	2021	Silvio Gutkind et al. ²⁴	<i>Inhibition of mTOR signaling and clinical activity of metformin in oral premalignant lesions</i>	PUBMED
13	2021	L. Kouznetsova et al. ²⁵	<i>Finding distinctions between oral cancer and periodontitis using saliva metabolites and machine learning</i>	PUBMED
14	2021	Shigeo Ishikawa et al. ²⁶	<i>Identification of Salivary Proteomic Biomarkers for Oral Cancer Screening</i>	PUBMED
15	2021	Anu Jain et al. ²⁷	<i>Identification of potential salivary biomarker panels for oral squamous cell carcinoma</i>	PUBMED
16	2021	Nazar Mohamed et al. ²⁸	<i>Analysis of Salivary Mycobiome in a Cohort of Oral Squamous Cell Carcinoma Patients From Sudan Identifies Higher Salivary Carriage of Malassezia as an Independent and Favorable Predictor of Overall Survival</i>	PUBMED
17	2022	Gemma Gaw and Mark Gribben ²⁹	<i>Can we detect biomarkers of oral squamous cell carcinoma from saliva or mouth swabs?</i>	PUBMED
18	2022	Xiameng Ren et al. ³⁰	<i>Machine learning reveals salivary glycoproteins as potential biomarkers for the diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer</i>	PUBMED
19	2023	Ekanayake Weeramange et al. ³¹	<i>Salivary micro RNAs as biomarkers for oropharyngeal cancer</i>	PUBMED
20	2024	Ekanayake Weeramange et al. ³²	<i>Human papillomavirus (HPV) DNA methylation changes in HPV-associated head and neck cancer</i>	PUBMED

Fonte: Autores, 2024

Após uma meticulosa avaliação dos artigos escolhidos, procedeu-se à análise dos objetivos e resultados obtidos em cada um deles, levando em consideração os diferentes enfoques e metodologias adotadas pelos autores. A revisão procurou identificar padrões, destacando as contribuições mais significativas. Esse processo de análise envolveu a comparação dos objetivos, resultados e conclusões.

As descobertas das pesquisas realizadas nos artigos incluídos nesta revisão integrativa foram compiladas e estão detalhadamente apresentadas no Quadro 2, o qual sintetiza de maneira objetiva os principais achados de cada estudo. Os resultados apresentados no quadro oferecem uma visão abrangente das tendências observadas nas pesquisas, permitindo uma visão geral sobre o avanço do conhecimento nesse tema de estudo.

Quadro 2. Resumo dos objetivos e dos resultados encontrados dos artigos selecionados

Autores	Objetivos	Resultados
Yanying Wang et al. ¹³	Este estudo realizou uma revisão sistemática para explorar a aplicabilidade clínica dos miRNAs como novos biomarcadores para o diagnóstico de carcinoma espinocelular de esôfago (ESCC).	As análises indicaram que o ensaio de miRNAs baseado no sangue apresenta melhor precisão diagnóstica do que o ensaio de miRNAs baseado na saliva. Em resumo, a análise de miRNAs pode servir como novos biomarcadores não invasivos para ESCC com excelente característica diagnóstica. No entanto, muitas questões precisam ser gerenciadas antes que essas descobertas possam ser traduzidas em um método de detecção clinicamente útil para ESCC.

Quadro 2. Resumo dos objetivos e dos resultados encontrados dos artigos selecionados (continuação)

Autores	Objetivos	Resultados
Yenkai Lim <i>et al.</i> ¹⁴	Esta revisão teve como objetivo destacar informações sobre o papel da microbiota oral nos cânceres de cavidade oral e orofaríngea	O painel de genes de metilação supressores de tumores de DNA salivar tem o potencial de detectar tumores em estágio inicial em pacientes com HNSCC HPV-negativos. Foi descoberto que a infecção por HPV desregula os níveis de metilação em pacientes com HNSCC HPV-positivos. Ensaios clínicos duplo-cegos em larga escala são cruciais antes que este painel possa ser potencialmente integrado em um ambiente clínico. Assim, os autores sugerem que uma análise aprofundada da microbiota oral pode fornecer um novo caminho para diagnosticar e tratar esses pacientes.
Jau-Song Yu <i>et al.</i> ¹⁵	Os autores propuseram identificar um painel de biomarcadores que estão presentes na saliva e poderiam ser potencialmente usados para aumentar a detecção de câncer bucal em estágio inicial, complementando o esforço do programa nacional de triagem de Taiwan.	Os dados de quantificação de indivíduos não-carcinoma espinocelular oral (OSCC) (controles saudáveis + distúrbios potencialmente malignos orais visíveis (OPMDs) de baixo risco) e indivíduos OSCC no conjunto de treinamento foram submetidos à análise de classificação e árvore de regressão, por meio das quais foi gerado um painel de quatro proteínas consistindo de MMP1, KNG1, ANXA2 e HSPA5. Um esquema de pontuação de risco foi estabelecido, e o painel mostrou alta sensibilidade (87,5%) e especificidade (80,5%) no conjunto de teste para distinguir amostras de OSCC de amostras não-OSCC. A pontuação de risco > 0,4 detectou 84% (42/50) dos OSCCs estágio I e uma porção significativa (42%) dos OPMDs de alto risco. Além disso, entre 88 pacientes com OPMD de alto risco com resultados de acompanhamento disponíveis, 18 desenvolveram OSCC em 5 anos; deles, 77,8% (14/18) tiveram pontuações de risco > 0,4. Os autores concluem que, esse painel de quatro proteínas pode, portanto, oferecer uma ferramenta clinicamente eficaz para detectar OSCC e monitorar OPMDs de alto risco por meio de um biofluido prontamente disponível, que é a saliva.
Yu Cao <i>et al.</i> ¹⁶	Este estudo teve como objetivo identificar a metilação aberrante do promotor de loci genômicos que codificam microRNA (mgmiR) no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) e avaliar um painel de biomarcadores de mgmiRs para melhorar a precisão diagnóstica do HNSCC em tecidos e saliva.	Entre os 315 mgmiRs selecionados, 12 mgmiRs foram significativamente aumentados nas linhas celulares de HNSCC em comparação com as linhas celulares de controle. Sete dos 12 mgmiRs, ou seja, mgmiR9-1, mgmiR124-1, mgmiR124-2, mgmiR124-3, mgmiR129-2, mgmiR137 e mgmiR148a, aumentaram significativamente nos tecidos tumorais de HNSCC em comparação com os tecidos de controle. Utilizando regressão logística multivariada com variáveis dicotomizadas, uma combinação dos sete mgmiRs apresentou sensibilidade e especificidade de 92,6 e 92,4% nos tecidos e 76,7 e 86,1% na saliva, respectivamente. Os biomarcadores mgmiR representam uma ferramenta de triagem nova e promissora, e o painel de sete mgmiR é capaz de detectar de forma robusta o carcinoma de células escamosas (CCEC) tanto no tecido do paciente quanto na saliva.
Pawadee Lohavanichbutr <i>et al.</i> ¹⁷	Este estudo identificou potenciais biomarcadores para distinguir o carcinoma espinocelular da cavidade (OCC)/ o carcinoma espinocelular orofaríngeo (OPC) de controles normais e distinguir pacientes com OCC com e sem metástase nodal.	Neste estudo foram testadas amostras de saliva de 101 OCC, 58 OPC e 35 controles normais usando quatro plataformas analíticas (RMN, aquosa direcionada por LC-MS/MS, aquosa global e lipidômica global por LC-Q-TOF). As amostras de OCC e controles normais foram divididas em conjuntos de descoberta e validação. Usando ajuste de regressão linear para idade, sexo, raça e lotes experimentais, constatou-se que os níveis de dois metabólitos (glicina e prolina) eram significativamente diferentes entre OCC e controles (FDR < 0,1 para ambos os conjuntos de descoberta e validação), mas não foram encontrados nenhuma diferença apreciável nos níveis de metabólitos entre OPC e controles ou entre OCC com e sem metástase nodal. Quatro metabólitos, incluindo glicina, prolina, citrulina e ornitina foram associados com OCC em estágio inicial em ambos os conjuntos de descoberta e validação. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses resultados no desenvolvimento de metabólitos salivares como marcadores diagnósticos.

Quadro 2. Resumo dos objetivos e dos resultados encontrados dos artigos selecionados (continuação)

Autores	Objetivos	Resultados
Shigeo Ishikawa <i>et al.</i> ¹⁸	Identificação de biomarcadores de metabólitos salivares para diferenciar pacientes com carcinoma espinocelular oral e displasia epitelial oral (OSCC/OED) daqueles com lesões persistentes suspeitas da mucosa oral (PSOML).	Seis metabólitos foram significativamente diferentes no OSCC/OED em comparação com o PSOML. Destes seis metabólitos, ornitina, o-hidroxibenzoato e ribose 5-fosfato (R5P) foram utilizados para desenvolver o modelo MLR, que resultou em um valor alto para a área sob a curva característica de operação do receptor (AUC 0,871, intervalo confidencial de 95% (IC) 0,760-0,982; $p < 0,001$) para discriminar OSCC/OED de PSOML. Este foi o primeiro estudo a identificar metabólitos salivares que discriminam OSCC/OED de PSOML em vez de controles saudáveis. Os perfis de metabólitos salivares foram significativamente diferentes entre OSCC/OED e PSOML. Os autores relatam que a capacidade de discriminar OSCC/OED de PSOML é importante para dentistas que não são especialistas em cirurgia oral. Esses metabólitos salivares mostraram potencial para triagem não invasiva para discriminar OSCC/OED de PSOML.
Lirong Wu <i>et al.</i> ¹⁹	Foi conduzida a avaliação da aplicabilidade de miRNAs salivares como novos biomarcadores para detecção de carcinoma nasofaríngeo (NPC).	Doze miRNAs desregulados selecionados por microarray que mostraram os mesmos padrões de expressão com análise qRT-PCR. Através da análise de bioinformática, descobriu-se que o gene central mais proeminente, provavelmente regulado pelos 12 miRNAs regulados negativamente, é o <i>TP53</i> . O ROC incluindo os 12 miRNAs separou pacientes com NPC de controles saudáveis com precisão muito alta. Este estudo destaca o potencial dos miRNAs salivares como biomarcadores para a detecção de NPC. Enquanto isso, miRNAs diferencialmente expressos na saliva podem desempenhar papéis críticos no NPC ao regular seus genes alvo, que estão associados a algumas vias significativas, como a via de sinalização p53.
Parwez Ahmad <i>et al.</i> ²⁰	Neste estudo o objetivo foi avaliar se os miRNAs salivares têm potencial como preditores de resposta em pacientes com HNSCC tratados com radioterapia de intensidade modulada (IMRT).	Foi descoberto nesse estudo que o miR-15a-5p e o miR-15b-5p salivares exibiram níveis diferenciais entre pacientes com e sem remissão completa. A análise subsequente de Kaplan-Meier confirmou que os pacientes com níveis mais elevados de miR-15a-5p alcançaram uma sobrevida livre de progressão locorregional (LPFS) significativamente mais longa do que aqueles com níveis baixos ($p = 0,024$). Finalmente, a análise de regressão multivariada de Cox revelou que o miR-15a-5p pode servir como um biomarcador preditivo independente de LPFS em pacientes com CECP tratados com IMRT (HR 0,104; IC 95% 0,004-0,911; $p = 0,04$). Assim, os autores concluíram que o miR-15a-5p salivar pode representar um biomarcador potencial para tomada de decisão de tratamento individualizada em pacientes com HNSCC.
Łasińska Izabela <i>et al.</i> ²¹	Neste estudo os autores demonstram as diferenças entre as expressões de vários lncRNAs no plasma de pacientes com câncer e de voluntários saudáveis, bem como entre grupos de pacientes localmente avançados e metastáticos.	Foi observada uma correlação entre a resposta à terapia sistêmica e os níveis de expressão de lncRNAs. Pacientes com expressão (alta/baixa) de Alpha 250 e Emx2os apresentaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevida livre de progressão (PFS), bem como na sobrevida global (SG), dependendo do nível de Alpha 250, snaR, SNHG1. O modelo de regressão univariada e multivariada de Cox mostrou Alpha 250 como o melhor fator prognóstico. Biópsias líquidas baseadas em lncRNAs são ferramentas diagnósticas promissoras que podem ser usadas para diferenciar entre aqueles com câncer e indivíduos saudáveis. Além disso, eles também podem servir como biomarcadores para resistência à quimioterapia. O lncRNA Alpha 250 circulante identificado parece provar ser o melhor biomarcador prognóstico, associado a PFS e OS estendidos, e deve ser validado em uma coorte maior no futuro.

Quadro 2. Resumo dos objetivos e dos resultados encontrados dos artigos selecionados (continuação)

Autores	Objetivos	Resultados
Shigeo Ishikawa <i>et al.</i> ²²	Este estudo foi conduzido para distinguir metabólitos salivares no carcinoma espinocelular oral (CEO) daqueles no líquen plano oral (LPO) para identificar biomarcadores práticos para a discriminação do CEO do LPO.	Quatorze metabólitos foram significativamente diferentes entre os grupos OSCC e LPO. Entre eles, o indol-3-acetato e o fosfato de etanolamina foram utilizados para desenvolver o modelo MLR. A combinação desses dois metabólitos mostrou uma área elevada sob a curva característica de operação do receptor (0,856, intervalo confidencial de 95%: 0,762-0,950; $p < 0,001$) para discriminar o CEO do LPO. Identificaram metabólitos salivares para discernir entre OSCC e OLP, o que é clinicamente importante para detectar a transformação maligna de OLP por dentistas e especialistas em cirurgia oral. Esses metabólitos salivares candidatos mostram potencial para triagem não invasiva de OSCC versus OLP.
Rapado-González <i>et al.</i> ²³	Foi realizado uma meta-análise para avaliar a precisão geral do diagnóstico da metilação do DNA salivar para detectar o câncer de cabeça e pescoço (CCP).	18 artigos com 8368 indivíduos foram incluídos. A sensibilidade e especificidade combinadas da metilação do DNA salivar foram 0,39 e 0,87, respectivamente. A combinação de genes metilados mostrou maior precisão diagnóstica (AUC, 0,92 e dOR, 36,97) do que a análise de genes individuais (AUC, 0,77 e dOR, 6,02). Essas descobertas fornecem evidências sobre a potencial aplicação clínica da metilação do DNA salivar para o diagnóstico de CCP.
Silvio Gutkind <i>et al.</i> ²⁴	Foi conduzido um ensaio clínico em indivíduos com lesões pré-malignas orais (OPLs) para explorar o potencial da metformina para atingir a sinalização PI3K/mTOR para prevenção de HNSCC.	Vinte e três participantes foram avaliados quanto à resposta. A taxa de resposta clínica (definida como uma redução $\geq 50\%$ no tamanho da lesão) foi de 17%. Embora inferior ao limiar proposto para resposta clínica favorável, a taxa de resposta histológica (melhoria no grau histológico) foi de 60%, incluindo 17% de respostas completas e 43% de respostas parciais. A análise de regressão logística revelou que, quando comparados com nunca fumantes, os fumantes atuais e ex-fumantes tiveram respostas histológicas estatisticamente significativamente aumentadas ($p = 0,016$). Notavelmente, existiu uma correlação significativa entre a diminuição da atividade mTOR (coloração pS6 IHC) nas camadas epiteliais basais dos OPLs e as respostas histológicas ($p = 0,04$) e clínicas ($p = 0,01$). Até onde sabemos, este é o primeiro estudo de fase II de metformina em indivíduos com OPLs, fornecendo evidências de que a administração de metformina resulta em respostas histológicas encorajadoras e modulação da via mTOR, apoiando assim sua investigação posterior como um agente quimiopreventivo.
L. Kouznetsova <i>et al.</i> ²⁵	O objetivo desta pesquisa foi estudar as vias metabólicas relacionadas ao câncer oral e à periodontite, juntamente com o desenvolvimento de um modelo de aprendizado de máquina para elucidação dessas doenças com base nos metabólitos da saliva dos pacientes.	As classificações mais precisas entre câncer bucal e periodontite foram realizadas usando redes neurais, regressão logística e gradiente descendente estocástico confirmados pelas validações cruzadas separadas de 10 vezes. Os melhores resultados foram alcançados pela rede neural de aprendizagem profunda com o programa TensorFlow. A precisão do modelo resultante foi de 79,54%. Os outros métodos, que não dependiam de aprendizagem profunda, conseguiram alcançar resultados comparáveis, embora ligeiramente piores, no que diz respeito à precisão. Os resultados demonstram uma possibilidade de distinguir câncer oral de doença periodontal pela análise dos metabólitos da saliva de um paciente, usando métodos de aprendizado de máquina. Essas descobertas podem ser úteis no desenvolvimento de um método não invasivo para auxiliar os profissionais de saúde a determinar entre câncer oral e periodontite de forma rápida e eficaz.
Shigeo Ishikawa <i>et al.</i> ²⁶	O estudo teve como objetivo identificar biomarcadores para diferenciação entre pacientes com câncer oral (CO) e controles saudáveis (CS) com base em análises proteômicas de amostras	Um total de 23 proteínas foram expressas de forma significativamente diferente entre os pacientes com CO e os HCs. Seis das 23 proteínas, nomeadamente proteína 1 semelhante a α -2-macroglobulina, cornulina, subunidade β da hemoglobina, região V-II da cadeia Ig k Vk167, cininogênio-1 e protease transmembrana serina 11D, foram selecionadas usando o método de seleção direta e aplicado ao

Quadro 2. Resumo dos objetivos e dos resultados encontrados dos artigos selecionados (continuação)

Autores	Objetivos	Resultados
	de saliva usando cromatografia líquida-espectrometria de massas (LC-MS/MS).	modelo de regressão logística múltipla. A área sob a curva para discriminação entre pacientes com CO e CH foi de 0,957 quando utilizada a combinação dos seis metabólitos (intervalo de confiança de 95% = 0,915-0,998; $p < 0,001$). Além disso, estas proteínas candidatas não mostraram uma diferença específica do estágio. Os resultados do estudo mostraram que seis proteínas salivares são potenciais biomarcadores não invasivos para triagem de CO.
Anu Jain et al. ²⁷	Neste estudo foram validadas 12 proteínas salivares usando proteômica direcionada, identificadas inicialmente pela quantificação relativa de proteínas salivares em LC-MS, em pacientes com carcinoma espinocelular oral (OSCC) e controles	Foi identificado AHSG salivar ($p = 0,0041^{**}$) e KRT6C ($p = 0,002^{**}$) regulados positivamente em casos de OSCC e AZGP1 ($p \leq 0,0001^{***}$), KLK1 ($p = 0,006^{**}$) e BPIFB2 ($p = 0,0061^{**}$) foram regulados negativamente. A modelagem de regressão resultou em um modelo de predição de risco significativo ($p < 0,0001^{***}$) consistindo de AZGP1, AHSG e KRT6C para os quais a curva ROC teve AUC, sensibilidade e especificidade de 82,4%, 78% e 73,5% respectivamente para todos os casos de OSCC e 87,9%, 87,5% e 73,5% respectivamente para OSCC em estágio avançado (T3/T4). AZGP1, AHSG, KRT6C e BPIFB2 juntos resultaram em curva ROC ($p < 0,0001^{***}$) com AUC, sensibilidade e especificidade de 94%, 100% e 77,6% respectivamente para casos N0 enquanto KRT6C e AZGP1 para casos N+ com curva ROC ($p < 0,0001^{***}$) tendo sensibilidade e especificidade de AUC de 76,8%, 73% e 69,4%. Os dados auxiliam na identificação de painéis de biomarcadores para o diagnóstico de casos de OSCC com diagnóstico diferencial entre casos em estágio inicial e avançado.
Nazar Mohamed et al. ²⁸	Este estudo teve como objetivo caracterizar o microbioma salivar em uma coorte sudanesa prospectiva de pacientes com carcinoma espinocelular oral (OSCC) e explorar padrões de diversidades associados à sobrevida global (OS).	Dezesseis gêneros foram identificados exclusivamente na saliva de pacientes com CECO. <i>Candida</i> , <i>Malassezia</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Aspergillus</i> e <i>Cyberlindnera</i> foram os gêneros fúngicos mais relativamente abundantes em ambos os grupos e apresentaram maior abundância em pacientes com CECO. A análise de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou maior transporte salivar do gênero <i>Candida</i> significativamente associado à pior OS de pacientes com CECO. Em contraste, o maior transporte salivar de <i>Malassezia</i> mostrou uma associação significativa com OS favorável em pacientes com CECO. O modelo de regressão múltipla de riscos proporcionais de Cox foi aplicado para ajustar o transporte salivar de <i>Candida</i> e <i>Malassezia</i> de acordo com a idade e identificou o gênero <i>Malassezia</i> como um preditor independente de OS. Os padrões de composição fúngica na saliva de pacientes com carcinoma espinocelular oral (OSCC) foram diferentes daqueles de indivíduos sem OSCC. O gênero fúngico <i>Malassezia</i> foi identificado como um biomarcador prognóstico e alvo terapêutico para OSCC.
Gemma Gaw and Mark Gribben ²⁹	Determinou a precisão do uso de saliva e swabs de citologia oral no diagnóstico de carcinoma espinocelular oral (CEO) por meio da detecção de DNA hipermetilado aberrante.	Todos os estudos sugerem que a hipermetilação do DNA pode discriminar entre CECO e condições pré-malignas ou mucosa normal. Usando curvas sumárias de características do operador do receptor (SROC), a sensibilidade dos marcadores combinados foi maior do que os marcadores únicos, e a especificidade dos marcadores combinados e únicos foi comparável. Os biomarcadores avaliados apresentaram sensibilidade razoável a excelente e especificidade boa a excelente para discriminar CECO de mucosa pré-maligna e normal. Os marcadores de hipermetilação usando saliva e swabs orais são mais específicos do que sensíveis para o diagnóstico de OSCC. A combinação de diferentes genes dentro do painel de biomarcadores pode melhorar a precisão do teste diagnóstico. No entanto, mais projetos de estudo de avaliação cegos com menos viés que reproduzam a aplicação no mundo real são necessários para endossar o uso de amostragem de saliva e swabs orais em oncologia oral.

Quadro 2. Resumo dos objetivos e dos resultados encontrados dos artigos selecionados (continuação)

Autores	Objetivos	Resultados
Xiameng Ren <i>et al.</i> ³⁰	Neste estudo, foi estudado a glicosilação de proteínas salivares associadas ao câncer de tireoide papilar (PTC) e avaliar a probabilidade de que os glicopadrões salivares possam ser um biomarcador potencial do diagnóstico de PTC.	Como resultado, microarranjos de lectinas foram utilizados para explorar as diferenças nos glicopadrões salivares de 26 amostras salivares pareadas de pacientes com PTC antes e depois da operação, a fim de investigar os glicopadrões salivares como potenciais biomarcadores para o prognóstico de pacientes com PTC. Os resultados mostraram que os níveis de glicopadrões salivares reconhecidos por 6 lectinas diferentes em pacientes após a operação quase convergiram. Este estudo poderia ajudar a rastrear e avaliar pacientes com PTC e seu prognóstico com base em alterações precisas dos glicopadrões salivares.
Ekanayake Weeramange <i>et al.</i> ³¹	Este estudo foi investigou miRNAs salivares associados ao câncer orofaríngeo (OPC), focando especialmente no OPC HPV-positivo.	Um painel composto por nove miRNAs foi identificado como tendo o melhor desempenho diagnóstico para discriminar OPC positivo para HPV de controles positivos para HPV. Além disso, um painel composto por seis miRNAs foi identificado para discriminar OPC de controles, independentemente do status do HPV. A regulação negativa do hsa-miR-7-5p foi significativamente associada à baixa sobrevida global dos pacientes com OPC. Um painel composto por nove miRNAs foi identificado para a previsão da sobrevida global dos pacientes com OPC. Este estudo destaca que os miRNAs salivares podem desempenhar um papel essencial na detecção e prognóstico do câncer orofaríngeo (OPC).

Fonte: Autores, 2024

Discussão

Este estudo teve como objetivo discutir os biomarcadores identificados para o câncer de cabeça e pescoço (CCP), com ênfase na sua utilidade no diagnóstico, monitoramento da progressão e regressão do câncer, em amostras de saliva. A partir da análise de diversos artigos científicos, foram identificados vários biomarcadores associados ao CCP, sendo esses de grande importância para a detecção precoce e acompanhamento da evolução da doença.

Com base nos achados da presente revisão integrativa e compilando os estudos, em uma revisão focada no papel da microbiota oral nos cânceres de cavidade oral e orofaríngea, observou-se que os níveis de metilação do DNA salivar não são influenciados pela idade. Os níveis de metilação do DNA salivar nos genes *RASSF1a*, *p16*, *INK4a*, *TIMP3* e *PCQAP/MED15* foram significativamente mais elevados em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (CECP) negativos para o HPV em comparação com um grupo controle saudável (sensibilidade de 71% e especificidade de 80%). No entanto, esses níveis foram mais baixos em pacientes com CECP positivos para HPV (sensibilidade de 80% e especificidade de 74%), corroborando a etiologia associada a esses tumores. Assim, foi visto que a utilização do painel de genes de metilação do DNA salivar oferece um potencial promissor para a detecção precoce de tumores em pacientes com HNSCC HPV-negativos. Por outro lado,

a infecção por HPV parece desregular os níveis de metilação do DNA, uma observação relevante para a diferenciação dos tipos de câncer. No entanto, é importante mencionar que ensaios clínicos de grande escala, como ensaios duplo-cegos, são necessários para validar a aplicação deste painel na prática clínica¹⁴.

Adicionalmente, Yu Cao e colaboradores investigaram a metilação aberrante de microRNAs genômicos (mgmiRs) no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC), propondo um painel de biomarcadores baseados em mgmiRs para aprimorar a precisão diagnóstica. A pesquisa revelou que 12 mgmiRs estavam significativamente elevados em células tumorais de HNSCC, com sete desses apresentando aumento expressivo em tecidos tumorais e saliva, resultando em altíssimos valores de sensibilidade e especificidade (92,6% e 92,4% nos tecidos, 76,7% e 86,1% na saliva). Esses resultados indicam que os biomarcadores baseados em mgmiRs são ferramentas promissoras para a triagem de HNSCC, sendo potencialmente aplicáveis tanto em amostras de tecido quanto de saliva¹⁶.

Já em um estudo relacionado ao diagnóstico de carcinoma espinocelular oral (OSCC), Shigeo Ishikawa e colaboradores identificaram diferenças significativas nos perfis metabólicos salivares entre pacientes com OSCC e lesões suspeitas de mucosa oral. Seis metabólitos mostraram discriminação eficaz entre OSCC e lesões precoces. Esses metabólitos salivares têm grande potencial para a triagem não

invasiva de OSCC, sendo uma alternativa valiosa para os dentistas e especialistas na detecção precoce de câncer oral¹⁸.

Em outro estudo, miRNAs salivares foram avaliados como biomarcadores para a detecção de carcinoma nasofaríngeo (NPC). A pesquisa indicou que 12 miRNAs desregulados poderiam distinguir pacientes com NPC de controles saudáveis com uma precisão impressionante, especialmente quando seis miRNAs foram selecionados para análise, com AUC de 0,941 e sensibilidade de 95,45%. Esses achados reforçam o potencial dos miRNAs como biomarcadores não invasivos para o diagnóstico de NPC¹⁹.

Em relação à radioterapia de HNSCC, Parwez Ahmad e colaboradores investigaram o potencial dos miRNAs salivares como preditores de resposta ao tratamento. Eles identificaram que níveis elevados dos miR-15a-5p estavam associados a uma sobrevida livre de progressão locorregional (LPFS) mais longa, sugerindo que este miRNA pode servir como um biomarcador prognóstico independente em pacientes com HNSCC tratados com radioterapia²⁰.

A utilização de lncRNAs (long non-coding RNAs) também foi explorada, com evidências sugerindo que a expressão de lncRNAs no plasma de pacientes com CCP pode diferenciar aqueles com doença avançada de pacientes saudáveis, além de servir como biomarcadores para resistência à quimioterapia. Alpha 250, em particular, foi identificado como um biomarcador prognóstico promissor para CCP²¹.

Estudos também têm abordado os metabólitos salivares para a diferenciação entre carcinoma espinocelular oral (CEO) e líquen plano oral (LPO). Um estudo de Shigeo Ishikawa *et al.* demonstrou que indol-3-acetato e fosfato de etanolamina mostraram grande eficácia na discriminação entre esses dois tipos de lesões orais, indicando o potencial para triagem não invasiva de CEO a partir da saliva²².

No campo da quimioprevenção, Silvio Gutkind e colaboradores investigaram o uso da metformina em lesões pré-malignas orais. Embora os resultados clínicos não tenham atingido os limiares desejados, houve uma modulação significativa da via mTOR, apontando para a necessidade de investigações adicionais sobre o potencial da metformina como agente quimiopreventivo em HNSCC²⁴.

Por fim, o estudo de Xiameng Ren *et al.* destacou a importância da glicosilação das proteínas salivares como biomarcadores potenciais no diagnóstico de câncer de tireoide papilar (PTC). A análise dos glicopadrões salivares mostrou uma taxa de precisão de 92%, sugerindo a viabilidade dessa abordagem para a detecção precoce para este tipo de câncer³⁰.

Em resumo, os avanços no estudo de biomarcadores salivares para o diagnóstico e prognóstico do câncer de cabeça e pescoço têm mostrado resultados promissores, com aplicações potenciais para triagem precoce, monitoramento da progressão da doença e personalização do tratamento. No entanto, a validação de métodos e a implementação clínica desses

biomarcadores exigem mais pesquisas clínicas rigorosas e estudos em larga escala para garantir a eficácia e a precisão desses testes diagnósticos.

Conclusões

A partir da revisão integrativa da literatura realizada, este estudo reforça a importância dos biomarcadores na detecção precoce, prognóstico e monitoramento da progressão e regressão do câncer de cabeça e pescoço. Diversas evidências indicam que a utilização de biomarcadores moleculares, como metilação de DNA, miRNAs, metabólitos salivares e alterações no microbioma, têm demonstrado potencial significativo para melhorar os métodos diagnósticos convencionais, além de contribuir para o desenvolvimento de terapias personalizadas. Através de uma análise crítica dos dados disponíveis na literatura, foi possível identificar uma variedade de biomarcadores promissores que podem ser utilizados não apenas para diagnóstico, mas também para a avaliação da resposta ao tratamento.

Referências

- Galbiatti ALS, Padovani Júnior JA, Maniglia JV, Rodrigues CDS, Pavarino EC, Goloni-Bertolo EM. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(2):239–47.
- Pedrosa TM, Martins TCF, Souza ALLP, Silva DGF, Moura SF, Muzi CD, *et al.* Avaliação clínica dos sintomas de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Av Enferm.* 2019;37(2):158–68. doi: 10.15446/av.enferm.v37n2.73149.
- Mota LP, Carvalho MRMA, Carvalho Neto AL, Ferreira FAA, Poty JAC, Pompeu JGF, *et al.* Neoplasia de cabeça e pescoço: principais causas e tratamentos. *Res Soc Dev.* 2021;10(5):e55810515113.
- Vieira SC, Lustosa AML, Barbosa CNB, Teixeira JMR, De Brito LXE, Soares LFM, *et al.* *Oncologia Básica.* Teresina – PI: Fundação Dom Quixote; 2012.
- Santos JNA, Matos FR, Santana ITS, Matos ALP. Análise das reações adversas após o tratamento com radioterapia em adultos com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cancerol.* 2019;65(4):e-12648. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n4.648.
- Avelar J, Nicolussi AC, Toneti BF, Sonobe HM, Sawada NO. Fadiga em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento radioterápico: estudo prospectivo. *Rev Latino-Am Enferm.* 2019;27:e3168. doi: 10.1590/1518-8345.2813.3168.
- Oliveira Junior ON de, Carvalho AL, Sorroche BP, Shimizu FM, Arantes LMRB, Melendez ME, *et al.* Genossensor de DNA para detecção do biomarcador MGMT e seu uso para diagnóstico de câncer espinocelular de cabeça e pescoço. [Internet]. 2022; acesso 29 agosto 2025]. Disponível em: repositorio.usp.br/direct/bitstream/034c4462-bda0-4773-82f9-4fe6f6c264d9/3082291.pdf
- Carr O. Desenvolvimento de genossensor para a detecção precoce de câncer de cabeça e pescoço. [tese]. São Carlos: Escola de Engenharia de São Carlos; 2019 (acesso 29 de agosto de 2025). doi: 10.11606/T.18.2020.tde-21012020-114235.
- Pires PMF. Biomarcadores de cancro da cabeça e pescoço associados ao metabolismo de NAD: uma revisão sistemática [Internet]. (acesso 30 mar 2024). Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.14/36490>.

10. Cobaxo TS, Quintanilha JCF, Cursino MA, Vasconcelos PENS, Bastos LB, Oliveira JM, *et al.* MicroRNAs como possíveis biomarcadores de nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. (acesso 31 mar 2024). Disponível em: <https://econtents.bc.unicamp.br/eventos/index.php/pibic/article/view/1900>.
11. Rapoport A, Chedid HM, Souza RP. Valor dos biomarcadores tissulares e do PET-CT no prognóstico do câncer de cabeça e pescoço: revisão do paradigma diagnóstico e terapêutico. *Rev Col Bras Cir.* 2014 Jun;41(3). doi: 10.1590/50100-69912014000300002.
12. Hassunuma RM, Garcia PC, Ventura TMO, Seneda AL, Messias SHN. Revisão integrativa e redação de artigo científico: uma proposta metodológica em 10 passos. *Rev Multidiscip Educ Meio Ambient.* 2024;5(3):1–16. doi:10.51189/integrar/rema/4275.
13. Wang Y, Wang Q, Zhang N, Ma H, Gu Y, Tang H, *et al.* Identification of microRNAs as novel biomarkers for detecting esophageal squamous cell carcinoma in Asians: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(11):11595–604. doi: 10.1007/s13277-014-2350-x.
14. Lim Y, Wan Y, Vagenas D, Ovchinnikov DA, Perry CF, Davis MJ, *et al.* Salivary DNA methylation panel to diagnose HPV-positive and HPV-negative head and neck cancers. *BMC Cancer.* 2016;23;16(1):749. doi: 10.1186/s12885-016-2785-0.
15. Yu JS, Chen YT, Chiang WF, Hsiao YC, Chu LJ, See LC, *et al.* Saliva protein biomarkers to detect oral squamous cell carcinoma in a high-risk population in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Oct 11;113(41):11549–54. doi: 10.1073/pnas.1612368113.
16. Cao Y, Green K, Quattlebaum S, Milam B, Lu L, Gao D, *et al.* Methylated genomic loci encoding microRNA as a biomarker panel in tissue and saliva for head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Epigenetics.* 2018;10:43. doi: 10.1186/s13148-018-0470-7.
17. Lohavanichbutr P, Zhang Y, Wang P, Gu H, Nagana Gowda GA, Djukovic D, *et al.* Salivary metabolite profiling distinguishes patients with oral cavity squamous cell carcinoma from normal controls. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204249. doi: 10.1371/journal.pone.0204249.
18. Ishikawa S, Wong DTW, Sugimoto M, Gleber-Netto FO, Li F, Tu M, *et al.* Identification of salivary metabolites for oral squamous cell carcinoma screening. *Clin Oral Invest.* 2013;23(9):3557–63. doi: 10.1007/s00784-018-2777-3.
19. Wu L, Zheng K, Yan C, Pan X, Liu Y, Liu J, *et al.* Genome-wide study of salivary microRNAs as potential noninvasive biomarkers for detection of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):843. doi: 10.1186/s12885-019-6037-y.
20. Ahmad P, Slavik M, Trachtova K, Gablo NA, Kazda T, Gurin D, *et al.* Salivary microRNAs identified by small RNA sequencing as potential predictors of response to intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer patients. *Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(3):505–11. doi: 10.1007/s13402-020-00507-7.
21. Łasińska I, Kolenda T, Guglas K, Kopczyńska M, Sobocińska J, Teresiak A, *et al.* Liquid lncRNA biopsy for the evaluation of locally advanced and metastatic squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Pers Med.* 2020;10(3):131. doi: 10.3390/jpm10030131.
22. Ishikawa S, Sugimoto M, Edamatsu K, Sugano A, Kitabatake K, Iino M. Discrimination of oral squamous cell carcinoma from oral lichen planus by salivary metabolomics. *Oral Dis.* 2020;26(1):35–42. doi: 10.1111/odi.13209.
23. Rapado-González Ó, Martínez-Reglero C, Salgado-Barreira Á, Muinelo-Romay L, Muinelo-Lorenzo J, López-López R, *et al.* Salivary DNA methylation as an epigenetic biomarker for head and neck cancer. Part I: A Diagnostic Accuracy Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021;11(6):568. doi: 10.3390/jpm11060568.
24. Gutkind JS, Molinolo AA, Wu X, Wang Z, Nachmanson D, Harismendy O, *et al.* Inhibition of mTOR signaling and clinical activity of metformin in oral premalignant lesions. *JCI Insight.* 2021;6(17):e147096. doi: 10.1172/jci.insight.147096.
25. Kouznetsova VL, Li J, Romm E, Tsigelny IF. Finding distinctions between oral cancer and periodontitis using saliva metabolites and machine learning. *Oral Dis.* 2021;27(3):484–93. doi: 10.1111/odi.13591.
26. Ishikawa S, Ishizawa K, Tanaka A, Kimura H, Kitabatake K, Sugano A, *et al.* Identification of salivary proteomic biomarkers for oral cancer screening. *In Vivo.* 2021;35(1):541–7. doi: 10.21873/in vivo.12289.
27. Jain A, Kotimoole CN, Ghoshal S, Bakshi J, Chatterjee A, Prasad TSK, *et al.* Identification of potential salivary biomarker panels for oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):3365. doi: 10.1038/s41598-021-82635-0.
28. Mohamed N, Litlekalsøy J, Ahmed IA, Martinsen EMH, Furriol J, Javier-Lopez R, *et al.* Analysis of salivary mycobiome in a cohort of oral squamous cell carcinoma patients from sudan identifies higher salivary carriage of malassezia as an independent and favorable predictor of overall survival. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:673465. doi: 10.3389/f.cimb.2021.673465.
29. Gaw G, Gribben M. Can we detect biomarkers of oral squamous cell carcinoma from saliva or mouth swabs? *Evid Based Dent.* 2022;23(1):32–3. doi: 10.1038/s41432-022-0248-9.
30. Ren X, Shu J, Wang J, Guo Y, Zhang Y, Yue L, *et al.* Machine learning reveals salivary glycoproteins as potential biomarkers for the diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer. *Int J Biol Macromol.* 2022;215:280–9. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.05.194.
31. Ekanayake Weeramange C, Tang KD, Barrero RA, Hartel G, Liu Z, Ladwa R, *et al.* Salivary micro RNAs as biomarkers for oropharyngeal cancer. *Cancer Med.* 2023(14):15128–40. doi: 10.1002/cam4.6185.
32. Ekanayake Weeramange C, Tang KD, Irwin D, Hartel G, Langton-Lockton J, Ladwa R, *et al.* Human papillomavirus (HPV) DNA methylation changes in HPV-associated head and neck cancer. *Carcinogenesis.* 2024;45(3):140–8. doi: 10.1093/carcin/bgae001.

Endereço para correspondência:

Talita Mendes Oliveira Ventura
Departamento de Ciências Biológicas
Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo
Al. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75
Bauru – SP, 17012-901
Brasil

E-mail: talitaventura@usp.br

Recebido em 29 de abril de 2024
Aceito em 12 de maio de 2024