



QUALIS
A2



EVIDÊNCIAS CONTEMPORÂNEAS SOBRE BIOMARCADORES SALIVARES E ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS NA DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER ORAL¹

CONTEMPORARY EVIDENCE ON SALIVARY BIOMARKERS AND EPIGENETIC ALTERATIONS IN THE EARLY DETECTION OF ORAL CANCER

Joelma Silva PEREIRA

Centro Universitário de Floriano (UNIFAESF)

E-mail: silvapereirajoelma17@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-7049-4404>

Jocélia Lorrane Cardoso da SILVA

Centro Universitário de Floriano (UNIFAESF)

E-mail: lorranejocelia123@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-7074-1521>

Rafael de Sousa ROCHA

Centro Universitário de Floriano (UNIFAESF)

E-mail: rafaelrochasousa22@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-9345-3369>

Irisvaldo Lima GUEDES

Centro Universitário de Floriano (UNIFAESF)

E-mail: guedes.ufpi@hotmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-9372-1203>

RESUMO

Introdução: O carcinoma espinocelular oral (CECO) é a principal neoplasia maligna da cavidade oral, com prognóstico dependente do diagnóstico precoce. Biomarcadores salivares e alterações epigenéticas têm sido investigados como alternativas diagnósticas minimamente invasivas. **Objetivo:** Revisar e sintetizar evidências sobre biomarcadores salivares e alterações epigenéticas na detecção precoce do câncer oral. Metodologia: Revisão integrativa utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e BVS, incluindo estudos em humanos publicados nos últimos 10 anos. **Resultados:** Dos 495 estudos identificados, 18 foram incluídos. Destacaram-se níveis elevados de MMP-9, superexpressão de miR-21 e miR-31, redução de miR-30c-5p e alta acurácia de marcadores de metilação do DNA.

¹ COMO CITAR: (ABNT): PEREIRA, J. S.; SILVA, J. L. C.; ROCHA, R. S.; GUEDES, I. L. Evidências Contemporâneas sobre Biomarcadores Salivares e Alterações Epigenéticas na Detecção Precoce do Câncer Oral. **JNT Facit Business and Technology Journal**. Qualis A2. ISSN: 2526-4281, Mês de Maio de 2026 - Ed. 74. VOL. 02. Págs. 259-272. Disponível: <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. Acesso em: __/__/__.

Biomarcadores baseados em ctDNA e exossomos também demonstraram potencial diagnóstico e de monitoramento. Painéis multimarcadores apresentaram melhor desempenho. **Conclusão:** Biomarcadores salivares e alterações epigenéticas apresentam potencial promissor para detecção precoce do câncer oral, todavia ainda requerem validação clínica e padronização metodológica.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular oral. Saliva. Biomarcadores. Epigenética. Diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Introduction: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the main malignant neoplasm of the oral cavity, with prognosis strongly dependent on early diagnosis. Salivary biomarkers and epigenetic alterations have been investigated as minimally invasive diagnostic alternatives. **Objective:** To review and synthesize evidence on salivary biomarkers and epigenetic alterations in the early detection of oral cancer. **Methodology:** An integrative review was conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Virtual Health Library databases, including human studies published within the last 10 years. **Results:** Of the 495 studies identified, 18 were included. Elevated levels of MMP-9, overexpression of miR-21 and miR-31, reduced expression of miR-30c-5p, and high accuracy of DNA methylation markers were highlighted. Biomarkers based on circulating tumor DNA (ctDNA) and exosomes also demonstrated diagnostic and monitoring potential. Multimarker panels showed better performance. **Conclusion:** Salivary biomarkers and epigenetic alterations show promising potential for the early detection of oral cancer; however, they still require clinical validation and methodological standardization.

Keywords: Oral squamous cell carcinoma. Saliva. Biomarkers. Epigenetics. Early diagnosis.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCCs) constituem um grupo de neoplasias malignas originadas do epitélio mucoso da cavidade oral, faringe e laringe (Ahmed et al, 2024). Dentre essas, o carcinoma espinocelular oral (CECO) representa aproximadamente 90% dos casos de câncer oral, configurando-se como a principal entidade clínica dessa condição (Kumar et al, 2025). Globalmente, essas neoplasias figuram entre as mais prevalentes, com impacto significativo na

morbimortalidade, especialmente em países em desenvolvimento (Balakittnan et al, 2024). Além disso, tumores HPV-negativos, frequentemente associados à cavidade oral, apresentam diagnóstico tardio e pior prognóstico, com taxas de sobrevida em cinco anos consideravelmente reduzidas (Batstone; Breik; Punyadeera, 2024). Nesse contexto, o prognóstico do câncer oral está diretamente relacionado ao diagnóstico precoce e à intervenção oportuna.

A detecção precoce do câncer de boca é determinante para o aumento das taxas de sobrevida e redução da morbidade associada à doença (Ahmed et al, 2024). Atualmente, o diagnóstico baseia-se predominantemente no exame clínico bucal, incluindo inspeção visual e palpação, seguido de confirmação por meio de análise histopatológica obtida por biópsia (Kumar et al, 2025). No entanto, esses métodos apresentam limitações importantes, especialmente na identificação de lesões em estágios iniciais ou alterações subclínicas (Wang et al, 2020). Além disso, a biópsia é um procedimento invasivo e, em alguns casos, de difícil acesso em lesões profundas ou extensas (Meterov et al, 2021). Tais limitações evidenciam a necessidade do desenvolvimento de métodos diagnósticos complementares, mais sensíveis, específicos e minimamente invasivos.

A carcinogênese oral é um processo multietápico caracterizado pela progressiva acumulação de alterações genéticas e epigenéticas que culminam na transformação maligna das células epiteliais (Maheswari et al, 2020). Essas alterações podem ocorrer precocemente, antes mesmo da manifestação clínica da doença, tornando-se potenciais alvos para diagnóstico precoce (Balakittnan et al, 2024). Dentre os mecanismos epigenéticos, destacam-se a metilação do DNA, as modificações pós-traducionais de histonas, a remodelação da cromatina e a atuação de RNAs não codificantes, como os microRNAs (miRNAs), na regulação da expressão gênica (Rapado-González et al, 2021). A metilação do DNA, em particular, desempenha papel fundamental no silenciamento gênico e na modulação de processos celulares críticos (Rapado-González et al, 2021). Dessa forma, alterações moleculares precedem alterações morfológicas detectáveis, reforçando seu potencial como marcadores precoces da doença.

Nesse cenário, os biomarcadores salivares emergem como ferramentas promissoras para o diagnóstico do câncer oral. São definidos como moléculas mensuráveis que indicam processos biológicos normais, patológicos ou respostas a intervenções terapêuticas (Mehterov et al, 2021). A saliva apresenta vantagens significativas como fluido diagnóstico, incluindo coleta não invasiva, baixo custo, facilidade de armazenamento e associação direta com os tecidos da cavidade oral

(Mehterov et al, 2021). Além disso, componentes como DNA tumoral circulante, RNA e microRNAs podem ser detectados nesse biofluido, refletindo alterações moleculares associadas à tumorigênese (Rapado-González et al, 2021).

Apesar do crescimento significativo das pesquisas sobre biomarcadores salivares e alterações epigenéticas no câncer oral, ainda há lacunas importantes relacionadas à organização e síntese crítica dessas evidências (Kumar et al, 2025). A variabilidade metodológica e a ausência de consenso dificultam a aplicação clínica desses achados (Mehterov et al, 2021). Nesse sentido, torna-se necessária uma análise sistematizada e atualizada da literatura, com potencial impacto na prática odontológica e no desenvolvimento de estratégias diagnósticas translacionais. Diante desse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre o uso de biomarcadores salivares e alterações epigenéticas na detecção precoce do câncer oral.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de identificar e sintetizar evidências sobre biomarcadores salivares e alterações epigenéticas na detecção precoce do câncer oral, seguindo etapas metodológicas padronizadas. A estratégia PICO foi utilizada para estruturar a pergunta de pesquisa, considerando: P (População): indivíduos com câncer oral ou lesões potencialmente malignas orais; I (Interesse): biomarcadores salivares e alterações epigenéticas; Co (Contexto): detecção precoce / diagnóstico inicial.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos estudos originais que investigaram biomarcadores salivares ou alterações epigenéticas associados à detecção precoce do câncer oral, publicados em inglês, português ou espanhol. Cartas ao editor capítulos de livro, teses e duplicatas foram excluídos.

Extração, Organização dos Dados e Síntese dos Resultados

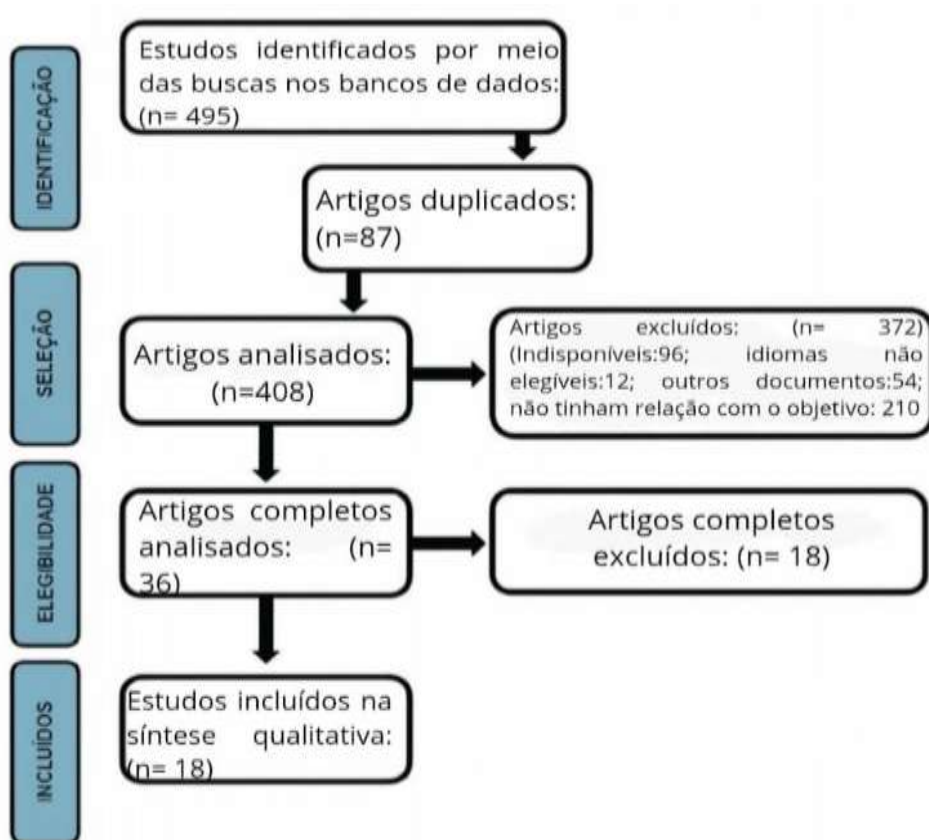
Foi elaborado instrumento padronizado para extração das seguintes informações: autor, ano de publicação, país, tipo de estudo, amostra, tipo de biomarcador investigado, método de detecção, principais achados e conclusões. Os dados foram organizados em tabela sinóptica para posterior análise comparativa. Os estudos incluídos foram organizados em duas categorias principais: biomarcadores salivares e alterações epigenéticas. A síntese dos resultados foi realizada de forma

descritiva e narrativa, destacando os biomarcadores mais frequentemente investigados, seus mecanismos biológicos associados e seu potencial de aplicabilidade clínica na detecção precoce do câncer oral.

RESULTADOS

Foram identificados 495 estudos relevantes, após triagem e avaliação de elegibilidade 18 atenderam aos critérios estabelecidos e foram incluídos nesta revisão. O processo detalhado de identificação, seleção e inclusão dos estudos está apresentado na Figura 1.

Figura 1: Método de seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: Autoria própria.

Os estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre 2017 e 2025, evidenciando maior concentração de publicações a partir de 2020, o que demonstra o crescimento recente do interesse científico pela investigação de biomarcadores salivares e alterações epigenéticas aplicados ao diagnóstico precoce do câncer oral. Observou-se predominância de estudos observacionais, caso-controle e translacionais, além da inclusão de revisões narrativas destinadas a complementar a compreensão do panorama atual da literatura.

A análise dos estudos incluídos evidenciou ampla heterogeneidade nos biomarcadores salivares e alterações epigenéticas investigados para detecção

precoce do câncer oral, abrangendo proteínas enzimáticas, microRNAs, DNA tumoral circulante, exossomos salivares, mRNAs exossomais e padrões de metilação gênica. Observou-se predomínio de estudos voltados à investigação de biomarcadores moleculares emergentes, com destaque para microRNAs e alterações epigenética.

De modo geral, os estudos demonstraram desempenho diagnóstico promissor para diversos marcadores, com valores elevados de sensibilidade, especificidade e área sob a curva (AUC) em diferentes plataformas analíticas. Entre os principais achados, destacaram-se os altos níveis salivares de MMP-9 em pacientes com carcinoma espinocelular oral, a elevada acurácia diagnóstica de painéis de microRNAs e marcadores de metilação de DNA, bem como o potencial do ctDNA e de biomarcadores exossomais para monitoramento de recorrência e detecção precoce de alterações malignas. A Tabela 2 apresenta a síntese detalhada dos biomarcadores salivares e alterações epigenéticas identificados na literatura, bem como seus respectivos métodos de detecção e principais achados.

Tabela 1: Características gerais dos artigos selecionados.

Autor/Ano	País	Tipo de estudo	Objetivo do estudo
Peisker et al, 2017	Alemanha	Estudo prospectivo observacional	Avaliar os níveis salivares de MMP-9 em pacientes com carcinoma espinocelular oral (OSCC) e investigar seu valor diagnóstico
Maheswari et al, 2020	Índia	Estudo caso-controle	Avaliar a expressão salivar de miRNA-21 e miRNA-31 em distúrbios potencialmente malignos orais
Smriti et al, 2020	Índia	Estudo observacional transversal	Comparar a concentração salivar de MMP-9 entre indivíduos com OSCC, distúrbios potencialmente malignos, usuários de tabaco.
Wang et al, 2020	Estados Unidos	Estudo experimental/translacional	Desenvolver plataforma de isolamento de exossomos salivares e avaliar HPV16 em exossomos como biomarcador para detecção de câncer orofaríngeo
Lee et al, 2020	Coreia do Sul	Estudo piloto prospectivo	Avaliar a viabilidade da detecção de DNA tumoral circulante (ctDNA) em saliva de pacientes com câncer de cabeça e pescoço
Mehterov et al, 2021	Bulgária	Estudo caso-controle	Investigar o potencial do miR-30c-5p salivar como biomarcador não invasivo para detecção precoce de OSCC.
Rapado-González et al, 2021	Espanha	Revisão narrativa	Revisar as evidências sobre hipermetilação de promotores gênicos salivares como biomarcadores no câncer oral.
Kumari et al, 2021	Paquistão	Estudo observacional prospectivo/translacional clínico	Investigar a expressão salivar de miR-31 em pacientes com carcinoma espinocelular oral antes e após cirurgia.
Patel et al, 2022	Índia/Singapura	Revisão narrativa	Revisar o estado atual das biópsias líquidas salivares em câncer de cabeça e pescoço, abordando biomarcadores e aplicações clínicas.
Kabekkodu et al, 2022	Índia	Estudo translacional observacional	Avaliar marcadores de metilação de DNA em saliva como biomarcadores não

			invasivos para diagnóstico e prognóstico do câncer de cavidade oral.
Lin et al, 2022	China	Revisão narrativa	Revisar criticamente as evidências sobre o papel oncogênico do miR-31 no carcinoma espinocelular oral e seu potencial como biomarcador diagnóstico/prognóstico.
Pazhani et al, 2023	Índia	Estudo observacional comparativo	Avaliar os níveis salivares de MMP-9 em pacientes com OSCC e leucoplasia oral, comparando-os a indivíduos saudáveis.
Bano et al, 2023	Índia	Estudo caso-controle	Investigar o potencial de exossomos salivares como biomarcadores precoces e não invasivos para rastreamento e prognóstico do câncer oral em consumidores de tabaco.
Ahmed et al, 2024	Reino Unido	Estudo piloto translacional	Testar a viabilidade da detecção de mutações tumorais em saliva de pacientes com OSCC por sequenciamento genético como método de biópsia.
Balakittnan et al, 2024	Austrália	Estudo translacional multicêntrico/validação diagnóstica	Desenvolver e validar uma assinatura salivar de microRNAs para diagnóstico precoce e predição de risco de câncer oral em pacientes com distúrbios potencialmente malignos orais.
Saidak et al, 2025	França	Estudo observacional translacional/coorte prospectiva	Investigar a utilidade da metilação de cfDNA salivar como método de monitoramento oncológico após ressecção cirúrgica de OSCC.
Chen et al, 2025	China	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar o uso integrado de ctDNA derivado de enxágue oral e plasma para perfil mutacional e predição de recorrência/sobrevida em OSCC.
Kumar et al, 2025	Índia	Estudo caso-controle	Avaliar mRNAs exossomais salivares e séricos como biomarcadores diagnósticos e prognósticos para carcinoma espinocelular oral.

Fonte: Autoria própria.

Tabela II: Biomarcadores salivares e alterações epigenéticas associados à detecção precoce do câncer oral: caracterização e principais achados.

Autor/Ano	Tipo de marcador	Subtipo do marcador	Alvo molecular	Método de detecção	Principais achados
Peisker et al, 2017	Biomarcador salivar	Proteína enzimática	MMP-9	ELISA	Pacientes com OSCC apresentaram níveis salivares de MMP-9 significativamente maiores que controles (+19,2%; p=0,008), sugerindo potencial diagnóstico para detecção de OSCC.
Lee et al, 2020	Biomarcador salivar	DNA tumoral circulante salivar (ctDNA)	Mutações somáticas tumor-específicas	Multiplex PCR amplicon sequencing / NGS	ctDNA detectado em 85,7% dos pacientes; saliva mostrou potencial para monitoramento de recorrência.
Maheswari et al, 2020	Alteração epigenética	microRNAs	miRNA-21 e miRNA-31	Real-time PCR	Ambos aumentados em displasia severa; miRNA-21 apresentou melhor desempenho diagnóstico.
Smriti et al, 2020	Biomarcador salivar	Proteína enzimática	MMP-9	ELISA	OSCC e OPMD apresentaram níveis

					salivares de MMP-9 significativamente maiores que controles; sensibilidade de 100% para OSCC versus controle com ponto de corte de 214,37 ng/mL.
Wang et al, 2020	Biomarcador salivar	Exossomal / DNA viral	HPV16 DNA em exossomos salivares	Acoustofluidic exosome isolation + ddRT-PCR	HPV16 DNA detectado com concordância de 80% com tecido tumoral HPV-positivo.
Kumari et al, 2021	Alteração epigenética	microRNA	miR-31	qRT-PCR	miR-31 salivar significativamente aumentado no pré-operatório; potencial biomarcador para monitoramento pós-cirúrgico de OSCC.
Mehterov et al, 2021	Biomarcador salivar	microRNA	miR-30c-5p	TaqMan Assay / RT-qPCR	miR-30c-5p reduzido em OSCC; AUC 0,82, sensibilidade 86%, especificidade 74%.
Rapado-González et al, 2021	Alteração epigenética	Hipermetilação de promotor gênico	p16, MGMT, DAPK, ECAD, p14 e outros	Revisão de MSP, qMSP, PCR metilação-específica	Hipermetilação gênica salivar representa evento precoce da carcinogênese oral.
Patel et al, 2022	Biomarcador salivar / Alteração epigenética	Revisão de múltiplos biomarcadores salivares	ctDNA, ctRNA, miRNAs, EVs, CTCs, metabólitos, DNA metilado	Revisão de PCR, ddPCR, NGS, espectrometria e técnicas moleculares	Demonstrou amplo potencial das biópsias líquidas salivares para diagnóstico e prognóstico.
Kabekkodu et al, 2022	Alteração epigenética	Metilação de DNA	DAPK1, LRPPRC, RAB6C, ZNF471	Bisulfite targeted NGS	Hipermetilação significativa em lesões potencialmente malignas e câncer oral; AUC 0,984.
Lin et al, 2022	Alteração epigenética	microRNA	miR-31	Revisão narrativa	Evidenciou papel oncogênico do miR-31 em saliva, plasma e tecido tumoral.
Bano et al, 2023	Biomarcador salivar	Exossomos salivares	CD63 / propriedades físico-químicas exossomais	DLS, NTA, FTIR, Western blot	Exossomos maiores e mais concentrados em fumantes e pacientes com câncer oral.
Pazhani et al, 2023	Biomarcador salivar	Proteína enzimática	MMP-9	ELISA	MMP-9 elevada em OSCC e leucoplasia; correlação com maior agressividade histológica.
Ahmed et al, 2024	Biomarcador salivar	cfDNA/ctDNA salivar	TP53, FAT1 e outras mutações tumorais	WES + Sequenciamento profundo	Mutações tumorais detectadas em saliva em 82% dos pacientes.
Balakittan et al, 2024	Alteração epigenética	Painel de microRNAs	miR-7-5p, miR-10b-5p, miR-182-5p, miR-215-5p, entre outros	RNA-seq + qRT-PCR	Painel discriminou câncer oral vs controle com AUC 0,954.
Chen et al, 2025	Biomarcador salivar	ctDNA derivado de enxágue oral	TP53, TERT, IKZF1, EP300, MYC, EGFR, PIK3CA	Painel NGS 551 genes	ctDNA detectado em 94,3%; predição de recorrência 4 meses

					antes do diagnóstico clínico.
Kumar et al, 2025	Biomarcador salivar	mRNAs exossomais salivares	IL1, IL6, IL8, TNF- α , OAZ1, SAT, S100P, MMP9, Chemerin	qRT-PCR após isolamento exossomal	Painel TNF- α + OAZ1 apresentou AUC 0,89.
Saidak et al, 2025	Alteração epigenética	Metilação de cfDNA salivar	Genes hipermetilados (painel de 5 genes; incluindo ASCL1)	High Resolution Melting (HRM)	Persistência dos marcadores associada a margens comprometidas e possível recidiva precoce.

Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

267

Observou-se que muitos biomarcadores identificados estão diretamente associados a mecanismos fundamentais da tumorigênese, como desregulação da expressão gênica, instabilidade genômica, inflamação crônica, remodelamento da matriz extracelular, proliferação celular descontrolada e evasão da apoptose. Essa associação biologicamente plausível reforça sua relevância translacional, pois esses marcadores não são apenas indicadores indiretos, mas atuam na própria fisiopatologia tumoral. Destaca-se, ainda, que tais alterações podem ser detectadas em lesões potencialmente malignas ou em fases subclínicas, antes de manifestações clínicas evidentes, ampliando seu valor para o diagnóstico precoce.

As citocinas inflamatórias têm sido amplamente investigadas como biomarcadores salivares no câncer oral devido à sua relação com a inflamação crônica e a carcinogênese. Mediadores como IL-6, IL-8 e TNF- α atuam na modulação do microambiente tumoral, influenciando proliferação celular, angiogênese, invasão e evasão imunológica. Estudos demonstram níveis salivares elevados dessas citocinas em pacientes com carcinoma espinocelular oral, indicando potencial diagnóstico. St. John et al. (2004) evidenciaram alta capacidade discriminatória de IL-6 e IL-8, enquanto Singh et al. (2020) validaram IL-8 e IL-1 β como biomarcadores promissores em população independente.

As proteínas salivares são amplamente investigadas como biomarcadores no câncer oral por refletirem alterações de remodelação tecidual, inflamação e invasividade. A MMP-9 destaca-se como uma das mais associadas ao carcinoma espinocelular oral, apresentando níveis salivares elevados em pacientes com neoplasia e, por vezes, em lesões potencialmente malignas. Os estudos desta revisão confirmam esse aumento, inclusive relacionado a fenótipos mais agressivos, em consonância com Shpitzer et al. (2009), que também observaram elevação de proteínas salivares na carcinogênese oral.

A relevância biológica da MMP-9 decorre de sua capacidade de degradar a matriz extracelular e a membrana basal, favorecendo invasão e disseminação tumoral. Contudo, sua aplicação isolada é limitada pela influência de condições inflamatórias não neoplásicas, como doença periodontal e infecções orais. Assim, embora seja um marcador relevante para estratificação de risco, sua maior utilidade clínica está na integração a painéis multimodais com biomarcadores mais específicos, conforme destacado na literatura (Hu et al, 2007; Cristaldi et al, 2019).

Os microRNAs salivares são biomarcadores promissores para detecção precoce do câncer oral devido à sua estabilidade, resistência à degradação e papel na regulação gênica. Destacam-se miR-21, miR-31 e miR-30c-5p, com superexpressão de miR-21/miR-31 e redução de miR-30c-5p em pacientes com carcinoma espinocelular oral. Esses achados corroboram a literatura, que classifica miR-21 e miR-31 como oncomiRs associados à inibição de genes supressores e à promoção de proliferação, invasão e resistência à apoptose (Park et al, 2009). Além disso, painéis combinando múltiplos miRNAs apresentam alta acurácia diagnóstica, reforçando seu potencial translacional (Romani et al, 2021).

Os miRNAs desempenham papel central na carcinogênese oral ao modular genes relacionados ao ciclo celular, diferenciação, apoptose e invasão, permitindo sua detecção precoce mesmo em lesões potencialmente malignas. Apesar do bom desempenho diagnóstico, sua aplicação clínica é limitada pela falta de padronização metodológica (coleta, isolamento, normalização e pontos de corte) e pela influência de fatores biológicos e ambientais, como tabagismo e inflamação. Ainda assim, pela alta especificidade e associação com eventos iniciais da tumorigênese, permanecem entre os biomarcadores mais promissores para futuras aplicações diagnósticas na Odontologia (Duz et al, 2016; Koopaie et al, 2021).

A metilação do DNA é uma das alterações epigenéticas mais promissoras para detecção precoce do câncer oral, por refletir eventos iniciais da carcinogênese antes de alterações clínicas. Nos estudos analisados, a hipermetilação de genes ligados ao ciclo celular, apoptose e estabilidade genômica foi identificada na saliva de pacientes com carcinoma espinocelular oral e em lesões potencialmente malignas, reforçando seu valor como biomarcador precoce (Rapado-González et al, 2021; Kabekkodu et al, 2022; Saidak et al, 2025). Esses achados são sustentados por estudos prévios que detectaram hipermetilação promotora em enxágues salivares, incluindo genes como EDNRB, DCC, DAPK1, LRPPRC, RAB6C e ZNF471 (Pattani et al, 2010; Carvalho et al, 2011; Li et al, 2015).

Os microRNAs atuam como reguladores epigenéticos centrais na carcinogênese oral, modulando a expressão gênica e influenciando proliferação, apoptose, diferenciação e invasão tumoral. Nos estudos analisados, miR-21 e miR-31 apresentaram superexpressão em carcinoma espinocelular oral e lesões potencialmente malignas, enquanto o miR-30c-5p mostrou redução, sugerindo função supressora tumoral (Maheswari et al, 2020; Kumari et al, 2021; Mehterov et al, 2021). Esses achados corroboram a literatura, que aponta miR-21 e miR-31 como oncomiRs associados à inibição de genes supressores, ativação de vias pró-proliferativas e resistência à apoptose, enquanto a perda de expressão de miRNAs contribui para o descontrole do crescimento celular (Park et al, 2009; Lin et al, 2015).

Os microRNAs epigenéticos apresentam alta relevância translacional devido à sua estabilidade salivar, resistência à degradação e elevada especificidade, tornando-os biomarcadores minimamente invasivos promissores. Contudo, sua aplicação é limitada pela falta de padronização metodológica e pela influência de fatores biológicos e ambientais, como inflamação oral, tabagismo e heterogeneidade populacional (Duz et al, 2016; Romani et al, 2021). Ainda assim, permanecem entre as estratégias mais promissoras para compor painéis multimarcadores voltados ao diagnóstico precoce e monitoramento do câncer oral.

A análise integrada indica que diferentes biomarcadores salivares têm potencial para detecção precoce do câncer oral, com desempenhos distintos. MicroRNAs e marcadores de metilação do DNA apresentam maior consistência diagnóstica e especificidade por refletirem eventos iniciais da carcinogênese (Li et al, 2015; Rapado-González et al, 2021; Romani et al, 2021), destacando-se os painéis multimarcadores, com alta sensibilidade, especificidade e área sob a curva. Em contraste, proteínas como MMP-9 e citocinas como IL-6 e IL-8, apesar de biologicamente relevantes, possuem menor especificidade devido à influência de condições inflamatórias não neoplásicas (St. John et al, 2004; Shpitzer et al, 2009).

Embora os achados indiquem potencial dos biomarcadores salivares e epigenéticos na detecção precoce do câncer oral, há limitações importantes. Destaca-se a heterogeneidade entre os estudos quanto às amostras, critérios diagnósticos, biomarcadores e metodologias, o que compromete a comparabilidade dos resultados e dificulta a definição de marcadores com superioridade diagnóstica consistente.

Grande parte das evidências provém de estudos preliminares, piloto ou com amostras restritas, limitando a robustez externa e a aplicabilidade clínica. Além disso, o viés de publicação pode superestimar a eficácia dos biomarcadores. Assim, apesar do potencial translacional, sua consolidação clínica depende de estudos prospectivos

multicêntricos, com padronização metodológica e validação em populações heterogêneas.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências analisadas, conclui-se que os biomarcadores salivares e as alterações epigenéticas apresentam elevado potencial como ferramentas auxiliares na detecção precoce do câncer oral, destacando-se especialmente os microRNAs e os marcadores de metilação do DNA pela maior especificidade molecular e desempenho diagnóstico consistente.

Adicionalmente, biomarcadores baseados em DNA tumoral circulante, exossomos e proteínas salivares demonstram aplicabilidade promissora no monitoramento tumoral e na estratificação de risco. Entretanto, apesar dos resultados encorajadores, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, a ausência de padronização analítica e a limitada validação clínica multicêntrica ainda restringem a incorporação desses marcadores à prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. AHMED, A. A. et al. Mutation detection in saliva from oral cancer patients. **Oral Oncology**, v. 151, p. 106717, abr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106717>.
2. BALAKITTNAN, J. et al. A novel saliva-based miRNA profile to diagnose and predict oral cancer. **International Journal of Oral Science**, v. 16, n. 1, p. 14, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41368-023-00273-w>.
3. BANO, A. et al. Exploring salivary exosomes as early predictors of oral cancer in susceptible tobacco consumers: noninvasive diagnostic and prognostic applications. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 149, n. 17, p. 15781-15793, nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05343-4>.
4. CARVALHO, A. L. et al. Detection of promoter hypermethylation in salivary rinses as a biomarker for head and neck squamous cell carcinoma surveillance. **Clinical Cancer Research**, v. 17, n. 14, p. 4782-4789, jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0324>.
5. CHEN, Z. et al. Integrated analysis of oral rinse-derived and plasma circulating tumour DNA for mutation profiling and outcome prediction with oral squamous cell carcinoma. **NPJ Precision Oncology**, v. 9, p. 183, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00976-9>.
6. CRISTALDI, M. et al. Salivary Biomarkers for Oral Squamous Cell Carcinoma Diagnosis and Follow-Up: Current Status and Perspectives. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 1476, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01476>.

7. DUZ, M. B. et al. Identification of miR-139-5p as a saliva biomarker for tongue squamous cell carcinoma: a pilot study. **Cellular Oncology**, v. 39, n. 2, p. 187-193, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13402-015-0259-z>.
8. HU, S. et al. Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjögren's syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, n. 11, p. 3588-3600, nov. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/art.22954>.
9. KABEKKODU, S. P. et al. Salivary DNA methylation markers for cancer of oral cavity. **Cancer Biomarkers**, v. 35, n. 3, p. 257-268, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/CBM-220028>.
10. KOOPAIE, M.; MANIFAR, S.; LAHIJI, S. S. Assessment of MicroRNA-15a and MicroRNA-16-1 Salivary Level in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. **MicroRNA**, v. 10, n. 1, p. 74-79, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/2211536610666210506125036>.
11. KUMAR, S. K. et al. Evaluation of salivary and serum exosomal mRNAs as biomarkers for the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. **Scientific Reports**, v. 15, p. 38310, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-22246-1>.
12. KUMARI, P. et al. Expression of miR-31 in saliva-liquid biopsy in patients with oral squamous cell carcinoma. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 16, n. 5, p. 733-739, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.03.007>.
13. LEE, Y. C. et al. Circulating tumor DNA in the saliva of patients with head and neck cancer: A pilot report. **Oral Diseases**, v. 27, n. 6, p. 1421-1425, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13683>.
14. LI, Y. F. et al. DNA methylation profiles and biomarkers of oral squamous cell carcinoma. **Epigenetics**, v. 10, n. 3, p. 229-236, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1006506>.
15. LIN, X. et al. MicroRNA-31: a pivotal oncogenic factor in oral squamous cell carcinoma. **Cell Death Discovery**, v. 8, p. 140, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00948-z>.
16. MAHESWARI, T. N. U. et al. Expression profile of salivary micro RNA-21 and 31 in oral potentially malignant disorders. **Brazilian Oral Research**, v. 34, p. e002, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0002>.
17. MEHTEROV, N. et al. Salivary miR-30c-5p as potential biomarker for detection of oral squamous cell carcinoma. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, p. 1079, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091079>.
18. PARK, N. J. et al. Salivary microRNA: discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 17, p. 5473-5477, set. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0736>.

19. PATEL, A. et al. Saliva based liquid biopsies in head and neck cancer: How far are we from the clinic? **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 828434, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.828434>.
20. PAZHANI, J. et al. Evaluation of salivary MMP-9 in oral squamous cell carcinoma and oral leukoplakia using ELISA. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 27, n. 4, p. 649-654, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_426_23.
21. PEISKER, A. et al. Salivary MMP-9 in the detection of oral squamous cell carcinoma. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 22, n. 3, p. e270-e275, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/medoral.21626>.
22. RAPADO-GONZÁLEZ, Ó. et al. Saliva gene promoter hypermethylation as a biomarker in oral cancer. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 9, p. 1931, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10091931>.
23. ROMANI, C. et al. Genome-wide study of salivary miRNAs identifies miR-423-5p as promising diagnostic and prognostic biomarker in oral squamous cell carcinoma. **Theranostics**, v. 11, n. 6, p. 2987-2999, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/thno.45157>.
24. SAIDAK, Z. et al. Salivary cell-free DNA methylation analysis for oncological monitoring of surgical resection of oral squamous cell carcinoma. **Frontiers in Oral Health**, v. 6, p. 1614371, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/froh.2025.1614371>.
25. SHPITZER, T. et al. Salivary analysis of oral cancer biomarkers. **British Journal of Cancer**, v. 101, n. 7, p. 1194-1198, out. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605290>.
26. SINGH, P.; VERMA, JK.; SINGH, JK. Validation of Salivary Markers, IL-1 β , IL-8 and Lgals3bp for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in an Indian Population. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 7365, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64494-3>.
27. SMRITI, K. 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**, v. 21, n. 1, p. 233-238, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.1.233>.
28. ST JOHN, M. A. et al. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, v. 130, n. 8, p. 929-935, ago. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archotol.130.8.929>.
29. WANG, Z. et al. Acoustofluidic salivary exosome isolation: a liquid biopsy compatible approach for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer detection. **The Journal of Molecular Diagnostics**, v. 22, n. 1, p. 50-59, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.08.004>.