

**UNIVERSIDADE DE UBERABA
AMANDA GONÇALVES RODRIGUES
ISABELA ABRATE DE SANTI MELO**

**UTILIZAÇÃO DOS BIOMARCADORES SALIVARES IL-6, IL-8 E TNF- α NO
DIAGNÓSTICO DO CÂNCER ORAL**

UBERABA, MG

2018

**AMANDA GONÇALVES RODRIGUES
ISABELA ABRATE DE SANTI MELO**

**UTILIZAÇÃO DOS BIOMARCADORES SALIVARES IL-6, IL-8 E TNF- α NO
DIAGNÓSTICO DO CÂNCER ORAL**

Revisão de literatura apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade de Uberaba como exigência do componente curricular Orientação de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto

UBERABA, MG

2018

Rodrigues, Amanda Gonçalves.

R618u Utilização dos biomarcadores salivares IL-6, IL-8 e TNF-a no diagnóstico do câncer oral / Amanda Gonçalves Rodrigues, Isabela Abrate de Santi Melo. – Uberaba, 2018.

18 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso -- Universidade de Uberaba. Curso de Odontologia, 2018.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto.

I. Biomarcadores salivares. 2. Citocinas. 3. Boca – Câncer. I. Melo, Isabela Abrate de Santi. II. Pinto, Marcelo Rodrigues. III. Universidade de Uberaba. Curso de Odontologia. IV. Título.

CDD 611.316

Ficha elaborada pela bibliotecária Tatiane da Silva Viana CRB6-3171

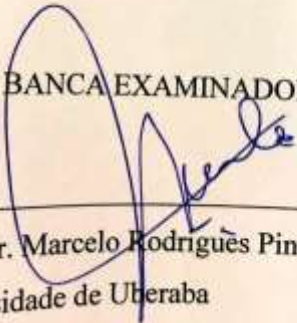
**AMANDA GONÇALVES RODRIGUES
ISABELA ABRATE DE SANTI MELO**

**UTILIZAÇÃO DOS BIOMARCADORES SALIVARES IL-6, IL-8 E TNF- α NO
DIAGNÓSTICO DO CÂNCER ORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de cirurgião dentista no curso de odontologia na Universidade de Uberaba.

Área de concentração: Odontologia

Aprovado em: 15/12/2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto-Orientador
Universidade de Uberaba

Prof^ª. Maria Angélica Hueb de Menezes Oliveira
Universidade de Uberaba

RESUMO

O câncer oral é um tipo de neoplasia maligna que atinge os lábios e estruturas do interior da cavidade oral. Este tipo de patologia atinge principalmente pessoas com idade acima de 40 anos, e tem como principais fatores de risco o fumo e bebidas alcoólicas. Segundo o INCA (Instituto Nacional de Câncer), para o Brasil, estimam-se 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. O diagnóstico de câncer oral é feito através de exame clínico, onde toda a cavidade bucal deve ser analisada. Ao ser identificado uma lesão, é importante registrar suas características: se é ulcerada, se está necrosada, com infecção, se há indícios de invasão óssea. No caso de ser identificado algum sinal clínico anormal, é feita uma biopsia incisional. Quanto mais rápido for diagnosticada a doença, mais chances o paciente tem de tratamento e cura. Nesse sentido, métodos rápidos e menos invasivos são interessantes para a detecção precoce. Uma das formas de diagnóstico de câncer é feito através da pesquisa de biomarcadores. Em câncer oral, biomarcadores interessantes são encontrados na saliva e, dessa forma, oferecem vantagens no que diz respeito ao método de aquisição do material, pois são coletados de modo rápido e não invasivo. Dentre os variados tipos de biomarcadores salivares destacam-se as citocinas, que são biomoléculas responsáveis por modular as respostas celulares de acordo com sua maior ou menor expressão. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a utilização dos biomarcadores salivares IL-6 (Interleucina-6), IL-8 (Interleucina-8) e TNF- α (fator de necrose tumoral-alfa) no diagnóstico do câncer oral. Para isso, foi realizada uma verificação bibliográfica de artigos científicos publicados em português e inglês, no período de 2009 a 2018 em revistas indexadas e listadas nas bases de dados PubMed e SciELO sobre o tema: “biomarcadores salivares no diagnóstico do câncer oral”. Os artigos utilizados na revisão têm característica “*Open Access*”, ou seja, estão disponíveis gratuitamente. O presente trabalho permitirá uma melhor compreensão do potencial de biomarcadores salivares como as citocinas no diagnóstico de cânceres da cavidade oral, contribuindo para a formação e capacitação dos seus futuros leitores.

Palavras-Chave: Biomarcadores salivares. Citocinas. Câncer oral.

ABSTRACT

The Oral Cancer is a kind of malignant neoplasm which compromises the lips and structures inside of the oral cavity. This kind of pathology reaches specially people over 40 years, and as its main risk factors are tobacco and alcoholic drinks use. According to INCA (National Cancer Institute), for Brazil, 11.200 new cases of cancer in the oral cavity are expected for men, while for women it is 3500, for each year in the biennium 2018-2019. Oral cancer diagnosis is given after a clinic exam, in which all the mouth cavity must be properly analyzed. In case a wound is found, it is important to write down all of its features: if it is an ulcer, a necrosis, an infection, if there is evidence of bone invasion. When identified an abnormal clinical sign, an incisional biopsy is performed. The faster the disease is diagnosed, the more likely the patient is to have treatment and cure. In this sense, fast and less invasive methods are interesting for early detection. One of the ways to diagnose cancer is through the search for biomarkers. In oral cancer, interesting biomarkers are found in saliva and offer advantages with regard to the method of acquisition of the material, since they are collected in a fast and non-invasive way. Among the various types of salivary biomarkers, cytokines, which are biomolecules responsible for modulating cellular responses according to their greater or lesser expression, stand out. The objective of the present work is to perform a literature review on the use of salivary biomarkers IL-6 (Interleukin-6), IL-8 (Interleukin-8) and TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) in the diagnosis of oral cancer. For this, a bibliographical review of articles published in Portuguese and English, from 2009 to 2018, will be carried out in indexed journals and listed in PubMed and SciELO databases on "salivary biomarkers in the diagnosis of oral cancer." Searches will be conducted using articles that are available for open access. It is hoped that the work can help in the knowledge of the biomarkers and facilitate the identification of different oral lesions, leading to the confirmation of an early diagnosis of malignant tumor, and to provide more accurate information for the detection of oral cancer. The present paper will allow a better comprehension of the potential of salivary biomarkers such as cytokines in the diagnosis of oral cavity cancer, contributing to the formation and capacitation of its future readers.

Keywords: Salivary biomarkers; Cytokines; Oral cancer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVO	11
4. MATERIAL E MÉTODO	12
5. DISCUSSÃO	13

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

O câncer oral é o sexto tipo de tumor maligno mais comum do mundo, possui grande taxa de mortalidade e é visto como um problema de saúde pública (SAHIBZADA *et al*, 2017). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a cada ano cerca de 450.000 novos casos são relatados no mundo (OMS, 2017). Dentre as principais causas para o desenvolvimento do câncer bucal, está o alcoolismo, tabagismo, deficiência nutricional, sendo conhecidos como fatores extrínsecos para a doença. Outros fatores que influenciam a evolução dos tumores são radiações solares e poluições (PEREA *et al*, 2018; ISHIKAWA *et al*, 2016). No Brasil, entre o período de 2002 há 2013 houve um aumento significativo no número de casos de câncer oral na região do Nordeste, tendo uma variação percentual por ano de 6,9%. Já na região Sudeste do Brasil foi observado uma diminuição, sendo de 2,9% anual. A estimativa do INCA (Instituto Nacional do Câncer) para 2018 são 14.700 novos casos, sendo 11.200 para homens e 3.500 para mulheres.

Historicamente, a taxa de mortalidade associada a esse tipo de câncer é particularmente alta, não porque seja difícil de descobrir ou diagnosticar, mas devido ao câncer ser descoberto rotineiramente no final de seu desenvolvimento. O diagnóstico mais confiável é feito através de biópsias. Além deste, podem ser realizados, coloração vital, espectroscopia de autofluorescência, a iluminação quimioluminescente, entre outros. Contudo, além de possuírem um custo relativamente elevado estes métodos por vezes são invasivos e desconfortáveis para os pacientes.

Na maioria dos casos, alterações visuais estão presentes no câncer oral, o que auxilia na técnica utilizada para realizar o diagnóstico correto. Contudo, o câncer oral é particularmente perigoso porque, em seus estágios iniciais, pode não ser notado pelo paciente, pois pode prosperar com frequência sem produzir dor ou sintomas que possam reconhecer prontamente e porque tem um alto risco de produzir segundos tumores primários. Os cânceres podem se apresentar através de lesões brancas ou vermelhas podendo ou não haver alterações em mucosa. Inicialmente a lesão pode encontrar-se inativa ou benigna, podendo sofrer variações para lesões com malignidade caso não seja diagnosticado precocemente (SAHIBZADA *et al*, 2017; KALLALLI *et al*, 2016). Existem vários tipos de câncer oral, mas cerca de 90% são carcinomas de células escamosas (CAMARGO-CANCELA *et al*, 2010).

Outra forma para o diagnóstico de câncer oral é por meio da saliva que contém moléculas biológicas consideradas biomarcadores. A saliva oferece uma alternativa

econômica e de fácil armazenamento, além de ser facilmente adquirida e se enquadrar dentre os métodos não invasivos (SANTOSH *et al*, 2016).

Os biomarcadores encontrados na saliva podem ser utilizados para determinar o risco de determinada doença, assim como identificar a malignidade, selecionar qual melhor prognóstico, verificar avanço ou involução da enfermidade. Alguns exemplos de biomarcadores de origem proteica encontrados são: p53, IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-2, MMP-9, TGF-1, CA-125, Ki67. Moléculas de DNA, como os genes P53, D3S1234, D9S156, D17S799, 31-TIMP, TIMP-3, P16, MGMT, CCNA1, e moléculas de microRNAs como miR-125a e miR200a, também são considerados como biomarcadores. Além disso, compostos não orgânicos encontrados na saliva como Na⁺, Ca⁺², F e Mg⁺², podem ser utilizados como biomarcadores. Estas moléculas presentes na saliva são utilizadas como referência para o diagnóstico tanto de alterações na cavidade oral, quanto em outros órgãos, possibilitando a detecção de patologias como o câncer cerebral, câncer de pâncreas, câncer de ovário, leucemia, entre outras (SANTOSH *et al*, 2016; RAPADO-GONZÁLEZ *et al*, 2016).

As citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8, e TNF- α são comumente detectadas em pacientes diagnosticados com câncer oral. Essas citocinas pertencem a um grupo de proteínas envolvidas em reações inflamatórias, podendo modular a proliferação, o crescimento, a diferenciação celular e favorecer a tumorigênese. A interleucina-6 (IL-6) tem função de controlar processos regenerativos, neurais e metabólicos. Já a interleucina-8 (IL-8), tem grande referência para ser utilizado como biomarcador na saliva para diagnóstico de câncer oral. Os níveis deste biomarcador podem ser facilmente modificados de acordo com o estilo de vida do paciente e com a genética. Quando essa interleucina está presente em baixos níveis, existe o indicativo para gengivite e periodontite; entretanto, altos níveis podem estar relacionados ao câncer bucal. Outra citocina pró-inflamatória presente na saliva é o TNF- α , estando relacionado a eventos inflamatórios, ao crescimento e a morte celular. Pacientes com câncer oral apresentam aumento de TNF- α (SANTOSH *et al*, 2016). Nesse sentido, a utilização de citocinas salivares no diagnóstico de patologias associadas ou não a cavidade oral se configura uma ferramenta valiosa, pois além de resultados confiáveis, oferece facilidade de coleta e de armazenamento das amostras trazendo segurança e conforto ao paciente.

Assim, a presente revisão pretende expor as vantagens do uso de citocinas como biomarcadores salivares no auxílio ao diagnóstico de câncer oral.

2 JUSTIFICATIVA

O trabalho se destinou a revisar a literatura sobre o uso de biomarcadores salivares no diagnóstico do câncer oral, constatando sua contribuição como nova ferramenta facilitadora do diagnóstico precoce, e oferecendo um melhor e menos invasivo prognóstico da doença. Além disso, pretende mostrar aos futuros odontólogos uma nova metodologia, que num futuro próximo pode ser explorada na rotina laboral.

3 OBJETIVO

3.1 Geral:

Fazer uma revisão de literatura sobre a utilização dos biomarcadores salivares IL-6, IL-8 e TNF- α no diagnóstico do câncer oral.

3.2 Específico:

Avaliar nas bases de dados SciELOePubMed artigos científicos que relacionem a presença de IL-6 na saliva com o diagnóstico de câncer oral;

Avaliar nas bases de dados SciELO e PubMed artigos científicos que relacionem a presença de IL-8na saliva com o diagnóstico de câncer oral;

Avaliar nas bases de dados SciELO e PubMed artigos científicos que relacionem a presença de TNF- α na saliva com o diagnóstico de câncer oral.

4 MATERIAL E MÉTODO

Foi realizada a verificação bibliográfica dos artigos publicados em português e inglês, no período de 2015 a 2018 em revistas listadas nas bases de dados PubMed e SciELO sobre o tema: “Biomarcadores Salivares no Diagnóstico do Câncer Oral”, fazendo uso das palavras chaves: Biomarcadores salivares (*Salivary biomarkers*); Citocinas (*Cytokines*) e Câncer oral (*Oral cancer*). A seleção foi realizada utilizando os filtros disponíveis na página das bases de dados como no exemplo mostrado pela figura 1. Para a classificação quanto ao tema estudado, foi efetuada uma leitura inicial, que deu origem a categorias temáticas, nas quais os resumos foram previstos em uma leitura posterior. O mesmo ocorreu na análise dos aspectos metodológicos. Após isso, foi realizada uma análise dos temas de todos os resumos organizados em cada categoria, a fim de se obter um panorama discriminado da produção científica nacional e internacional sobre biomarcadores salivares no diagnóstico do câncer oral.

Figura 1. Método de análise de busca dos artigos de referência na PubMed

The screenshot displays the PubMed search results page for the query "salivary biomarkers AND oral cancer". The search bar at the top shows the query and a search button. Below the search bar, there are options for "Format: Summary", "Sort by: Most Recent", and "Per page: 20". A "Filters" section on the right includes "Manage Filters", "Sort by: Best match / Most recent", and a "Results by year" bar chart. A "Custom date range" dialog box is open, showing a date range from 2015 to 2018. The search results list several articles, with the first one being "Potential role of nuclear magnetic resonance spectroscopy to identify salivary metabolite alterations in patients with head and neck cancer" by Mikkonen JJW, Singh SP, Akhi R, Salo T, Lappalainen R, González-Arriagada WA, Ajudarte Lopes M, Kullaa AM, Myllymaa S. The article is from Oncol Lett. 2018 Nov;16(5):6795-6800. doi: 10.3892/ol.2018.9419. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30344764. Free PMC Article. Similar articles are also listed.

As palavras-chave “salivar biomarkers AND oral câncer” foram utilizadas para dar início às buscas. Um refinamento foi obtido com o auxílio das ferramentas “Text availability” e “Publication dates” disponíveis na página da PubMed. Os artigos pré-selecionados passaram por uma nova seleção adicionando a palavra “cytokines” na busca. Os artigos obtidos foram individualmente pesquisados quanto ao conteúdo, sendo escolhidos os que abordavam em seus dados ou revisão as citocinas IL-6, IL-8 e TNF- α . Fonte: do autor (2018)

5 DISCUSSÃO

O presente trabalho traz um breve levantamento bibliográfico sobre o tema “biomarcadores salivares e câncer oral”, apontando para a utilização das citocinas IL-6, IL-8 e TNF-alfa como aliadas no diagnóstico rápido deste tipo de câncer. As informações foram limitadas mediante a opção por artigos com característica “*Open Access*”, sendo estes obtidos nas bases de dados da PubMed e SciELO. As buscas realizadas na PubMed permitiram pré-selecionar 662 artigos. A utilização da associação de palavras-chave com os filtros disponíveis na página de busca permitiram selecionar 10 artigos que continham informações específicas sobre o tema proposto. As buscas na página da SciELO permitiram encontrar 17 artigos, sendo 2 utilizados para o estudo após avaliação de conteúdo.

Os artigos utilizados no estudo, assim como dezenas de outros que serviram de base mostram o câncer oral como um problema de saúde pública que afeta a população em grandes proporções. De acordo com a *International Agency for Researchon Cancer* (IARC), há registros de 571.386 novos casos dessa doença, sendo 316.168 óbitos por decorrência da mesma. Estima-se que o nível de mortes ao decorrer dos anos aumente, podendo variar de região para região (PEREA *et al*, 2018). O maior índice de mortalidade relacionado ao câncer oral é no Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram registrados 11.200 casos dessa doença em homens, e 3.500 em mulheres, correspondendo a 4% dos cânceres no sexo masculino, e 2% dos cânceres no sexo feminino. Já na Europa, essas taxas apresentam considerável diminuição desde 1970 (ISHIKAWA *et al*, 2016).

O câncer de boca pode se manifestar de diferentes maneiras, sob forma de feridas, tanto na mucosa quanto no lábio, inchaços, áreas de dormência, sangramentos com causas desconhecidas, lesões esbranquiçadas ou avermelhadas. Na fase de maior evolução, pode ser notada no paciente portador dessa doença, dificuldade na fala e deglutição, perda de peso e mau hálito. Existem vários tipos de câncer oral e orofaringe, sendo 90% carcinomas de células escamosas, 5% carcinoma verrucoso e os demais, linfomas e carcinomas de glândulas salivares (CAMARGO-CANCELA *et al*, 2010; KALLALLI *et al*, 2016; SAHIBZADA *et al*, 2017).

Os principais fatores externos associados a essa patologia são: tabagismo, alcoolismo, a associação de ambos, falta de higiene bucal, alimentação precária em vitaminas e minerais, principalmente vitamina C, exposição à radiação solar, poluição, fatores ocupacionais e irritação mecânica crônica, por exemplo, próteses dentárias mal ajustadas,

dentes fraturados e fragmentos dentários não removidos. Já os internos, são: predisposição genética, hormonal e sistema imunológico comprometido (ISHIKAWA *et al*, 2016).

A forma de diagnóstico considerada padrão ouro é a biópsia incisional, que consiste na remoção cirúrgica de amostras de tecidos para estudo. Estão sendo desenvolvidas diferentes técnicas para prever o desenvolvimento de determinadas doenças, como por exemplo, coloração vital, iluminação quimioluminescente, biópsia de varredura, imagens de banda estreita, microscopia confocal e espectroscopia de alto-fluorescência. Essas técnicas possuem custo elevado devido a necessidade de aparelhos de alta qualidade, além, de serem métodos invasivos ao paciente (SANTOSH *et al*, 2016).

Para melhor conforto do paciente, outra forma de diagnóstico, é através da saliva, que contem moléculas biológicas denominadas biomarcadores que é secretada por glândulas salivares maiores, sendo elas, glândula parótida, submandibular e sublingual. (KHURSHID *et al* 2016). Além de ser um método extremamente seguro, contém baixas chances de transmissão de qualquer doença quando comparados com amostras de sangue, tem fácil armazenamento, vasta gama de compostos apresentadas na saliva, e a mesma não tem risco de coagulação (SANTOSH *et al*, 2016).

Os biomarcadores estão sendo avaliados como ferramentas de diagnósticos e prognósticos de diversas doenças, entre elas, o câncer oral. Na saliva, encontram-se proteínas, enzimas, peptídeos e hormônios. Através do número de proteínas, é possível determinar o nível de toxicidade. Alguns exemplos de biomarcadores de origem proteica encontrados são: p53, IL-6, IL-8, TNF- α , MMP-2, MMP-9, TGF-1, CA-125, Ki67. Moléculas de DNA, como os genes P53, D3S1234, D9S156, D17S799, 31-TIMP, TIMP-3, P16, MGMT, CCNA1, e moléculas de microRNAs como miR-125a e miR200a, também são considerados como biomarcadores. Além disso, compostos não orgânicos encontrados na saliva como Na⁺, Ca⁺², F e Mg⁺², podem ser utilizados como biomarcadores (SANTOSH *et al*, 2016; RAPADO-GONZÁLEZ *et al*, 2016).

Existem citocinas pró-inflamatórias que são encontradas em pacientes com câncer oral, sendo elas IL-6 (Interleucina-6), IL-8 (Interleucina-8) e TNF- α (Fator de necrose tumoral-alfa). Sua função está associada à inflamação, respostas hematopoiéticas e imunológicas, apoptose, resistência do hospedeiro, entre outras. Podem ser classificadas com base em seus receptores, com sua divisão de trabalho e base estrutural. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias estão agregadas em um grupo de proteínas que tem relação com reações inflamatórias podendo alterar o crescimento, a proliferação, a diferenciação celular e ser favorável a tumorigênese. As citocinas em questão, além de estarem presentes no

diagnóstico positivo de lesões cancerígenas, estão presentes em líquen plano, leucoplasia oral e fibrose submucosa oral (SANTOSH *et al*, 2016). Estudos apontam que em pacientes diagnosticados com câncer de células escamosas há presença de citocinas IL-6 e IL-8 na saliva (RUSSO *et al*, 2016). As interleucinas 6 e 8 são classificadas com alta capacidade no diagnóstico de câncer de células escamosas e sendo um método não invasivo para o paciente. É um método confiável em diagnósticos precoces de câncer (SALVATIERRA *et al*, 2017).

A Interleucina-6 tem encargo essencial no controle de processos regenerativos, neurais e metabólicos. Essa citocina leva ativação das quinases Janus (JAK), e aponta transdutores e ativadores de transcrição (STATs), que, posteriormente, vão estimular caminhos que envolvem proteínas quinase ativadas por mitogeneses (MAPK), que resulta no desenvolvimento da doença como resposta (SANTOSH *et al*, 2016). Podem estar presentes em pneumonia bacteriana, que causa inúmeros casos de óbitos em países desenvolvidos, porém com causa ainda desconhecida, e em pacientes com diagnóstico de câncer como enfatizado em questão (VAN DER POLL *et al*, 1997). Estudos realizados na população húngara mostram que IL-6 presente na saliva pode contribuir de modo preciso no diagnóstico de câncer de células escamosas (CSÖSZ *et al*, 2017). Além disso, valores elevados de IL-6 na saliva foram encontrados em pacientes durante o pré-tratamento de câncer oral, sugerindo que IL-6 tem potencial com biomarcador de prognóstico (ARDUINO *et al*, 2015).

Já a Interleucina-8 contém biomarcadores que podem ser alterados de acordo com a rotina do paciente e também com a genética. Quando apresentada em níveis baixos, essa citocina pode resultar em gengivite e periodontite, e quando apresentada em altos níveis, o câncer bucal propriamente dito. Ela atua em receptores semelhantes, porém com diferentes genéticas, conhecidas como: CRCX-1 e CRCX-2. Esses receptores são encontrados em macrófagos que estão em associação com células cancerígenas. Portanto, quando encontrados em células cancerígenas, afirma que os níveis de Interleucina-8 são necessários para diagnóstico de câncer (SANTOSH *et al*, 2016). Além disso, a presente citocina pró-inflamatória oferece estímulo para a transferência de células do sistema imune, como por exemplo, os neutrófilos (VARELLAL *et al*, 2001). De acordo com Frederico Omar Gleber-Netto, a concentração proteica de IL-8 em pacientes com câncer de células escamosas é relativamente maior que em outros pacientes com diferentes displasias (GLEBER-NETTO *et al*, 2016).

Outra citocina pró-inflamatória é o fator de necrose tumoral-alfa, conhecido como TNF- α , que está associado a processos inflamatórios, crescimento e morte celular (apoptose). É secretado por macrófago, e quando está em altos níveis, além de respostas inflamatórias,

pode ter choque séptico e propiciar aparecimento de lesões malignas (SANTOSH *et al*, 2016). Também é um importante mediador em respostas imunes e fenômenos que estão associados com infecções, mas quando em excesso, pode causar grave toxicidade que limita o uso do mesmo como agente anticancerígeno (BAEYENS *et al* 1999). Podendo estar presente em algumas doenças, como: cardiovasculares, pulmonares, neurológicas e metabólicas (AGGARWAL *et al*, 2012).

O uso de citocinas pró-inflamatórias salivares está associado ao diagnóstico de patologias orais ou não orais, portanto, é uma ferramenta segura, valiosa, que tem por consequência resultados positivos e confiáveis. O campo de pesquisa para diagnósticos e prognósticos de câncer oral está em evolução para identificar diferentes tipos de biomarcadores e a utilização dos mesmos (KHAN *et al* 2016). Além disso, é um material de fácil coleta e armazenamento. Trazendo maior conforto e segurança ao paciente e ao profissional da área da saúde.

Concluindo, os biomarcadores presentes na saliva nos norteiam a um diagnóstico confiável, preciso e não invasivo. Podem auxiliar o paciente na detecção de uma doença silenciosa e de estágio inicial. O exame é feito de maneira rápida, fácil e indolor, o material recolhido tem fácil armazenamento. Então, através desse método não invasivo para diagnóstico de câncer oral, é observado um avanço tecnológico vantajoso tanto para o paciente, quanto para o profissional.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B.B.; GUPTA, S.C.; KIM, J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. **Blood Journal**, [S.1.], v.119, n.3, p. 651-665, jan. 2012.

ARDUINO, P.G. *et al.* Possible role for interleukins as biomarkers for mortality and recurrence in oral cancer. **The International Journal of Biological Markers**, [S.1.], v.30, n.2, p.262-66, mai. 2015.

BAEYENS, K.J. *et al.* The structure of mouse tumour-necrosis factor at 1.4 Å resolution: towards modulation of its selectivity and trimerization. **Acta Crystallographica Section D**, [S.1.], v.55, n.4, p. 772-8, abr. 1999.

CAMARGO-CANCELA, M. *et al.* Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. **Head & Neck**, [S.1.], v.32, n.3, p.357-67, mar. 2010.

CSŐSZ, E. *et al.* Proteomics investigation of OSCC-specific salivary biomarkers in a Hungarian population highlights the importance of identification of population-tailored biomarkers. **Plos One**, [S.1.], v.12, n.5, p. 1-21, mai. 2017.

GLEBER-NETTO, F.O. *et al.* Salivary Biomarkers for Detection of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Taiwanese Population. **Clinical Cancer Research**, [S.1.], v.22, n.13, p. 3340-3347, jul. 2016.

ISHIKAWA, S. *et al.* Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening. **Scientific Reports**, [S.1.], v.6, n.31520, p.1-7, ago.2016.

KALLALLI, B.N. *et al.* Lactate dehydrogenase as a biomarker in oral cancer and oral submucous fibrosis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, [S.1.], v.45, n.9, p.687-90, out.2016.

KHAN, R, S. *et al.* Advances of salivary proteomics in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) detection: An update. **Proteomes**, [S.1.], v.4, n.4, p. 1-11, dez. 2016.

KHURSHID, Z. *et al.* Human saliva collection devices for proteomics: An update. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.1.], v.17, n. 4, p. 1-10, jun. 2016.

MIN, A. *et al.* MicroRNAs as Important Players and Biomarkers in Oral Carcinogenesis. **BioMed Research International**, [S.1.], v.2015, n.186904, p.1-10, out. 2015.

PEREA, L.M.E. *et al.* Tendência de mortalidade por câncer de boca e faringe no Brasil no período 2002-2013. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.52, n.10. p.1-10, fev. 2018.

RAPADO-GONZÁLEZ, Ó.*et al.* Cancer Salivary Biomarkers for Tumours Distant to the Oral Cavity. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.1.], v.17, n.1531, p.1-18, set. 2016.

RETZBACH, E.P. *et al.* Podoplanin emerges as a functionally relevant oral cancer biomarker and therapeutic target. **Oral Oncology**, [S.1.], v.78, p.126-136, mar. 2018.

RUSSO, N. *et al.* Cytokines in saliva increase in head and neck cancer patients after treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, [S.1.], v.122, n.4, p. 483-490, out. 2016.

SAHIBZADA, H.A. *et al.* Salivary IL-8, IL-6 and TNF- α as Potential Diagnostic Biomarkers for Oral Cancer. **Diagnostics**, [S.1.], v.7, n.2, p.1-10, abr. 2017.

SALVATIERRA, C.E. *et al.* Diagnostic capability of the salivary biomarkers interleukin 6 and 8 for diagnosis of oral squamous cell carcinoma. **Avances en Odontología**, [S.1.], v.33, n.2, p. 1-9, mar-abr. 2017.

SANTOSH, A.B.R.; JONES, T.; HARVEY, J. A review on oral cancer biomarkers: Understanding the past and learning from the present. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, [S.1.], v.12, n.2, p.486-92, abr-jun. 2016.

VAN DER POLL, T. *et al.* Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. **Department of Surgery**, [S.1.], v.176, n.2, p. 439-44, ago. 1997.