



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE ODONTOLOGIA

JOICE DA SILVA DOS SANTOS

**A IMPORTÂNCIA DA SALIVA PARA O CIRURGIÃO-DENTISTA:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

SÃO LUÍS-MA  
2023

**JOICE DA SILVA DOS SANTOS**

**A IMPORTÂNCIA DA SALIVA PARA O CIRURGIÃO-DENTISTA: UMA  
REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) apresentado ao  
Curso de Odontologia da Universidade Federal do  
Maranhão, como pré-requisito para obtenção de grau  
de Bacharel em Odontologia

**Orientadora: Prof. Dra. Erika Martins Pereira**

**SÃO LUÍS-MA  
2023**

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Santos, Joice da Silva dos.

A importância da saliva para o cirurgião-dentista: uma  
revisão integrativa / Joice da Silva dos Santos. - 2023.  
37 f.

Orientador(a): Erika Martins Pereira.

Monografia (Graduação) - Curso de Odontologia,  
Universidade Federal do Maranhão, Curso de Odontologia,  
UFMA, 2023.

1. Odontologia. 2. Relevância Clínica. 3. Saliva. 4.  
Tratamento. I. Pereira, Erika Martins. II. Título.

SANTOS, J.S. **A importância da saliva para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão para obtenção parcial do grau de Bacharel em Odontologia.

Apresentado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ /

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Erika Martins Pereira  
(Orientadora)

---

Profa. Dra. Ana Margarida Melo Nunes  
(Titular)

---

Prof. Dr. Bruno Braga Benatti  
(Titular)

---

Profa. Dra. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira  
(Suplente)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por me ter sustentado sempre, desde o momento do vestibular até aqui, me tornando forte e resiliente em meio aos obstáculos. Sem Ele eu não sou nada. “Até aqui nos ajudou o Senhor!” Samuel 7:12. Agradeço também a Nossa Senhora, mãe da divina providência, que nunca me desamparou e sempre intercede por mim e minha família junto a Deus.

Segundamente agradeço aos meus pais. A minha mãe, Sonha Rodrigues que é minha maior inspiração como mulher e profissional. Que mesmo em meio as dificuldades, sempre se preocupou em me dar a melhor educação, e, com isso, me trouxe até aqui. Obrigada mãe, por todo sacrifício, todo o meu esforço em ser alguém melhor é para retribuir todo o seu amor e cuidado comigo. Ao meu pai, Josafar Santos, que é meu maior exemplo de disciplina e responsabilidade, que também mesmo em meio aos desafios, tanto passados como atuais, sempre supriu minhas necessidades. Obrigada pai, por todo esforço e por demonstrar o quanto se orgulha das minhas conquistas, isso me motiva ainda mais. Sou grata e me sinto abençoada por ter vocês como pais.

Agradeço também aos meus irmãos. João Arthur, meu caçula, sua chegada foi meu maior presente deste ano. Você com seu jeitinho esperto e carinhoso encheu meu coração de paz e amor. Você foi fundamental para eu suportar todos os impasses até aqui e sou muito grata a Deus por nos ter dado você. Agradeço também as minhas irmãs, Doralice e Gyovanna, que mesmo longe sempre se fazem presentes na minha vida e sempre transparecem o quanto se orgulham da minha trajetória.

Agradeço aos meus avós. Aos meus avós maternos Joel Alves (in memoriam) no qual seu jeito leve e singular de viver sempre alegrou a minha vida e Maria Santana que sempre cuidou e intercedeu por meio de muita oração pela família. Obrigada também meus avós paternos Maria Brígida e Benício Santos (in memoriam).

Agradeço a minha madrastra, Iolanda Andrade, e ao meu padrasto Fábio Alves por me ajudarem direta e indiretamente a alcançar essa conquista.

. “Se eu vi mais longe, foi porque estava sobre os ombros de gigantes”. Essa frase de Isaac Newton, retrata bem o que meus professores da Universidade Federal do Maranhão representam para mim. Especialmente, a minha orientadora, Erika Martins Pereira, que me inspira ser uma profissional dedicada e ética assim como ela é. Ela não se limita a nos ensinar apenas sobre Odontologia, mas sobre a vida e sobre o impacto que nossas ações têm sobre os outros, principalmente sobre nossos pacientes. “Nosso paciente é o amor da vida de alguém” é a frase que ela sempre reforça e que mudou meu olhar sobre as pessoas que eu atendo. Nos seus conselhos, ela sempre nos fala que ninguém passa por nossa vida por acaso, com isso, a passagem dela na minha vida foi para me tornar um ser humano melhor, me enriquecer em conhecimento e caráter, compromisso e responsabilidade e sou muito grata por tudo isso.

Agradeço também a professora Maria Áurea Lira Fonseca que também é uma grande fonte de inspiração. Admiro seu jeito doce e cuidadosa com os alunos, sua forma de lecionar, e maneira como cumpre com tantas tarefas de maneira leve. Foi a primeira pessoa a me dar oportunidades, e a bolsa do seu projeto foi fundamental para custear as grandes despesas na graduação. Serei eternamente grata por todo carinho, compreensão e educação oferecidos a mim.

Agradeço às amigas e colegas que fiz na graduação. Ana Rita, que esteve sempre comigo nos melhores e piores momentos da Odontologia; Maria Tereza, minha única dupla da graduação que sempre foi um grande suporte e companhia; Rayenne Ferreira que também me ajudou na construção desse TCC sem pedir nada em troca e sempre foi uma parceira. E as meninas, Amanda Passos, Rebeca

Millene, Larissa Araújo, Millena Corsini que sempre foram um apoio, não só na clínica, mas também nas provas. Com o auxílio delas, essa jornada se tornou mais leve.

Agradeço também às políticas afirmativas da Universidade Federal do Maranhão: sem elas não teria ingressado, tampouco concluído um curso desafiador e oneroso como a Odontologia.

Por fim, meu muito obrigada a todos os funcionários da Universidade Federal do Maranhão e a turma 137 por esses 5 anos de parceria.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>7</b>
<b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>8</b>
<b>ARTIGO .....</b>	<b>11</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>MÉTODOS .....</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADO E DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>34</b>

## RESUMO

A saliva é uma composição complexa, que engloba as secreções das glândulas salivares menores e maiores, além de transudações, mucosa, gengival, crevicular, soro e componentes derivados do sangue, células epiteliais descamadas, bactérias, vírus, fungos e resíduos alimentares. Esse fluido biológico também possibilita sua associação com diversas doenças sistêmicas. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da importância da saliva para o cirurgião-dentista. Foi executada uma pesquisa nas bases de dados: PubMed, BVS, Cochrane Library e Scielo, com os termos “Clinical Relevance” “Saliva” “Treatment” e “Dentistry”. Foram selecionados estudos publicados entre 2018 e 2023, sem filtros de idioma. Foram selecionados 29 artigos que apontaram o potencial da saliva para proteção e reparação bucal, seu uso para diagnóstico e sua intrínseca relação com doenças bucais e sistêmicas. Como resultado constatou-se que, atualmente, a análise da saliva representa uma área de pesquisa de grande abrangência, com implicações tanto no âmbito básico quanto clínico. As evidências sugerem que a saliva pode ser uma ferramenta valiosa de investigação no estudo de processos e distúrbios relacionados a doenças, e, após uma análise cuidadosa, pode fornecer informações importantes sobre o funcionamento dos órgãos no organismo humano. Portanto, a saliva apresenta uma relevância significativa para o cirurgião-dentista à medida que está significativamente relacionada com a proteção e reparo bucal, assim como o diagnóstico alternativo de doenças bucais e sistêmicas.

**Palavras-chave:** Relevância Clínica.Saliva.Odontologia.Tratamento.

## Referencial Teórico

A saliva é uma composição complexa, que engloba as secreções das glândulas salivares menores e maiores, além de transudações, mucosas, fluido crevicular gengival, soro e componentes derivados do sangue, células epiteliais descamadas, bactérias, vírus, fungos e resíduos alimentares. Esse fluido biológico também é rico em uma ampla gama de substâncias, como hormônios, proteínas, enzimas, anticorpos, citocinas e componentes antimicrobianos, o que possibilita sua associação com diversas doenças sistêmicas. Ela desempenha um papel vital na manutenção da homeostase na cavidade oral. Este fluido extracelular é sintetizado pelas glândulas salivares e transportado para a boca por meio de pequenos condutos chamados ductos salivares. No sistema salivar, existem três pares de glândulas de destaque: a parótida (localizada na parte frontal e logo abaixo de cada orelha), a submandibular (situada abaixo da mandíbula) e as glândulas sublinguais (encontradas sob a língua). Sua composição é predominantemente água, representando cerca de 99%. Uma pessoa saudável é estimada para produzir aproximadamente 600 mL de saliva por dia. No entanto, durante o sono, a produção de saliva diminui consideravelmente, chegando a níveis quase nulos (VILA et al., 2019).

As glândulas parótidas, classificadas como puramente serosas e responsáveis pela produção de saliva aquosa, contribuem significativamente, correspondendo a aproximadamente 25% do volume total de saliva. Por outro lado, as glândulas submandibulares, classificadas como mucosas e responsáveis por uma saliva mais espessa e viscosa, desempenham um papel preponderante, respondendo por cerca de 70% da produção total de saliva. As glândulas sublinguais, caracterizadas como mucoserosas, contribuem com aproximadamente 5% do volume salivar (MONEA; POP, 2022).

A mucina, presente na saliva, é a substância determinante para conferir a característica viscosa ao fluido oral. Destaca-se que essa mesma substância é encontrada em secreções pulmonares e intestinais, evidenciando a importância multifuncional desse componente na fisiologia humana (MONEA; POP, 2022).

Componentes salivares como lisozima, peroxidase, lactoferrina, histatina e imunoglobulina A secretora apresentam propriedades análogas às dos antibióticos, conferindo à saliva um papel de defesa substancial. Estudos prévios destacaram o impacto das citocinas salivares como biomarcadores na estomatite protética. Ademais, a saliva contém uma variedade de substâncias, como metabólitos, proteínas, mRNA, DNA, enzimas, hormônios, anticorpos, componentes antimicrobianos e fatores de crescimento. Alterações nessas substâncias podem ser influenciadas por condições intraorais e sistêmicas (ZALEWSKA; WASZKIEWICZ; LÓPEZ-PINTOR, 2019).

A saliva apresenta uma ampla gama de funções, como solução tampão, protegendo as mucosas oral, faríngea e esofágica contra a exposição ao ácido proveniente da ingestão ou refluxo gástrico,

além de atuar na preservação da saúde dental, contribuindo para a formação da película adquirida no esmalte, que age como um lubrificante renovável entre as superfícies dos dentes. Essa película é enriquecida com minerais dentários, contém bicarbonato como tampão, ureia e auxilia na neutralização de substâncias ácidas na boca. A saliva ainda é rica em agentes antibacterianos, antivirais e antifúngicos, os quais desempenham um papel essencial na modulação da flora microbiana bucal de diversas maneiras. Por fim, a saliva facilita o processo de cicatrização de feridas na cavidade bucal (DAWES et al., 2015).

A saliva desempenha um papel crucial ao umedecer a cavidade oral e seus diversos componentes, sendo secretada pelas glândulas salivares para garantir o correto funcionamento fisiológico dessa região. Originada principalmente das glândulas salivares parótidas, submandibulares e sublinguais, cada uma desempenhando funções distintas, a saliva desempenha um papel vital na homeostase oral (WOŻNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIA TEK, 2019).

A importância da saliva para o meio bucal se destaca por suas propriedades antibióticas e papel fundamental na proteção da membrana mucosa, ação tampão, remineralização dentária, efeitos digestivos e função de limpeza. O fluxo salivar, além de ser um indicador crucial de alterações salivares, destaca-se pela relevância dos seus componentes (WOŻNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIA TEK, 2019).

Estudos recentes evidenciaram que a análise de compostos presentes na saliva pode fornecer informações relevantes sobre a evolução de diversas enfermidades, com destaque desse fluido biológico no contexto de doenças bucais, como cáries bacterianas, formação de cálculo dentário e infecções fúngicas (WOŻNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIA TEK, 2019). Com isso, o diagnóstico com base na análise da saliva é considerado uma modalidade promissora, com potencial para proporcionar diagnósticos precoces e precisos, aprimorando prognósticos e possibilitando um eficaz monitoramento pós-terapia (KACZOR-URBANOWICZ et al., 2019).

A análise de biomarcadores na saliva evoluiu da esfera experimental para a prática clínica, impulsionada pelo aprimoramento das tecnologias genômicas, metabolômicas, proteômicas e transcriptômicas. Esses avanços possibilitaram a detecção sensível e específica de proteínas e alvos de ácidos nucleicos. Embora o diagnóstico convencional de carcinoma espinocelular (CEC) ainda dependa do exame clínico e da análise histopatológica, casos localizados em regiões obscuras da cavidade oral podem passar despercebidos. Portanto, a utilização de biomarcadores sensíveis e específicos apresenta a promessa de aprimorar a detecção do CEC, viabilizando uma triagem mais eficaz de pacientes de alto risco (KACZOR-URBANOWICZ et al., 2019).

Devido à abundância de biomarcadores, a saliva tem sido objeto de extensas investigações ao longo da última década como uma fonte de "biópsia líquida" para o diagnóstico e prognóstico do CEC

(KACZOR-URBANOWICZ et al., 2019).

O baixo nível do fluxo salivar no meio bucal acarreta consequências negativas na saúde bucal. A formação da cárie dentária se inicia com a dissolução ácida do mineral dentário, desencadeada por microrganismos acidogênicos presentes na placa dentária exposta a carboidratos fermentáveis. Indivíduos com hipossalivação enfrentam uma maior suscetibilidade à cárie dentária devido à perda de diversos fatores protetores presentes na saliva. A redução na taxa de fluxo salivar retarda a remoção oral do açúcar, impactando negativamente o efeito tampão salivar contra a acidez da placa (DAWES et al., 2015).

Em condições de baixo fluxo salivar, a concentração de bicarbonato na saliva diminui, resultando em uma redução do pH salivar. Além disso, a diminuição na taxa de fluxo afeta adversamente o poder tampão do ácido na placa. Embora a concentração de fosfato aumente em um fluxo salivar reduzido, sua eficácia como tampão é comprometida, uma vez que o pH salivar estará abaixo do valor de  $pK_2$  para o fosfato. Isso significa que a maior parte do fosfato estará na forma  $H_2PO_4$  e não poderá absorver um íon hidrogênio adicional até que o pH se aproxime do valor de  $pK_1$  para o fosfato (DAWES et al., 2015).

## ARTIGO CIENTÍFICO

**A importância da saliva para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa.**

<sup>1</sup>Joice da Silva dos Santos, <sup>2</sup>Erika Martins Pereira

SÃO LUÍS-MA

2023

<sup>1</sup> Acadêmica de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão Telefone: (98)983316233; E-mail: [joyce.santos@discente.ufma.br](mailto:joyce.santos@discente.ufma.br)

<sup>2</sup> Doutora em Patologia, Universidade de São Paulo e Professora Adjunta do Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão.

## **A importância da saliva para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa**

### **RESUMO**

**Introdução:** A saliva é uma composição complexa que engloba as secreções das glândulas salivares menores e maiores, além de transudações mucosas, gengival crevicular, soro e componente derivados do sangue, células epiteliais descamadas, bactérias, vírus, fungos e resíduos alimentares. Esse fluido biológico também possibilita sua associação com diversas doenças sistêmicas. **Objetivos:** Realizar uma revisão integrativa da literatura acerca da importância da saliva para o cirurgião-dentista. **Métodos:** Foi executada uma pesquisa nas bases de dados: PubMed, BVS, Cochrane Library e Scielo, com os termos “Clinical Relevance” “Saliva” “Treatment” “Dentistry”. Foram selecionados estudos publicados entre 2018 e 2023, sem filtros de idioma. **Resultados:** Foram incluídos na pesquisa 29 artigos que apontaram o potencial da saliva para proteção e reparação bucal, seu uso para diagnóstico e sua intrínseca relação com doenças bucais e sistêmicas. Constatou-se que, atualmente, a análise da saliva representa uma área de pesquisa de grande abrangência, com implicações tanto no âmbito básico quanto clínico. As evidências sugerem que a saliva pode ser uma ferramenta valiosa de investigação no estudo de processos e distúrbios relacionados a doenças, e, após uma análise cuidadosa, pode fornecer informações importantes sobre o funcionamento dos órgãos no organismo humano. **Conclusão:** A saliva apresenta uma relevância significativa para o cirurgião-dentista à medida que está significativamente relacionada com a proteção e reparo bucal, assim como o diagnóstico alternativo de doenças bucais e sistêmicas.

**Palavras-chave:** Relevância Clínica. Saliva. Odontologia. Tratamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Saliva is a complex composition that encompasses the secretions of the minor and major salivary glands, as well as mucous transudations, crevicular gingival, serum and components derived from blood, desquamated epithelial cells, bacteria, viruses, fungi and food residues. This biological fluid also makes it possible to associate it with various systemic diseases. **Objectives:** Carry out an integrative review of the literature on the importance of saliva for the dentist. **Methods:** A search was carried out in the databases: PubMed, VHL, Cochrane Library and Scielo, with the terms “Clinical Relevance” “Saliva” “Treatment” “Dentistry”. Studies published between 2018 and 2023 were selected, without language filters. **Results:** 29 articles were included in the research that highlighted the potential of saliva for oral protection and repair, its use for diagnosis and its intrinsic relationship with oral and systemic diseases. It was found that, currently, saliva analysis represents a wide-ranging area of research, with implications at both the basic and clinical levels. Evidence suggests that saliva can be a valuable research tool in studying disease-related processes and disorders, and, after careful analysis, can provide important information about the functioning of organs in the human body. **Conclusion:** Saliva has significant relevance for the dentist as it is significantly related to oral protection and repair, as well as the alternative diagnosis of oral and systemic diseases.

**Keywords:** Clinical Relevance. Saliva. Dentistry. Treatment.

## 1 Introdução

A saliva constitui uma mistura intrincada que inclui as secreções tanto das glândulas salivares menores quanto das maiores, juntamente com transudações, mucosas, fluido crevicular gengival, soro e elementos derivados do sangue. Além disso, ela contém células epiteliais descamadas, bactérias, vírus, fungos e resíduos alimentares. Este fluido biológico é notável por sua riqueza em uma ampla variedade de substâncias, tais como hormônios, proteínas, enzimas, anticorpos, citocinas e componentes antimicrobianos, permitindo sua associação com diversas doenças sistêmicas (VILA et al., 2019).

As glândulas parótidas, categorizadas como puramente serosas e responsáveis pela produção de saliva aquosa, desempenham um papel significativo, contribuindo com aproximadamente 25% do volume total de saliva. Em contraste, as glândulas submandibulares, classificadas como mucosas e responsáveis pela produção de saliva mais espessa e viscosa, exercem uma influência preponderante, representando cerca de 70% da produção total de saliva. Já as glândulas sublinguais, caracterizadas como mucoserosas, contribuem com cerca de 5% do volume salivar total. A mucina, presente na saliva, emerge como a substância crucial para conferir a característica viscosa ao fluido oral. Vale ressaltar que essa mesma substância é identificada em secreções pulmonares e intestinais, evidenciando a importância multifuncional desse componente na fisiologia humana (MONEA; POP, 2022).

A saliva desempenha uma série de funções abrangentes, atuando como uma solução tampão que protege as mucosas oral, faríngea e esofágica contra a exposição ao ácido resultante da ingestão ou refluxo gástrico. Além disso, desempenha um papel fundamental na preservação da saúde dental, contribuindo para a formação da película de esmalte adquirida, que funciona como um lubrificante renovável entre as superfícies dos dentes. Esta película é enriquecida com minerais dentários, contendo bicarbonato como tampão, ureia, e auxiliando na neutralização de substâncias ácidas na boca. A saliva também é uma fonte rica em agentes antibacterianos, antivirais e antifúngicos, desempenhando um papel essencial na modulação da flora microbiana bucal de diversas maneiras. Além disso, a saliva facilita o processo de cicatrização de feridas na cavidade bucal (WOŹNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIATEK, 2019).

A umidade da cavidade oral e de seus componentes é crucial para o correto funcionamento fisiológico dessa região, e a saliva desempenha um papel fundamental nesse aspecto. Secretada pelas glândulas salivares parótidas, submandibulares e sublinguais, cada uma com funções distintas, a saliva é essencial para a homeostase oral, contribuindo para manter um ambiente adequado na cavidade bucal (WOŹNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIATEK, 2019).

A saliva tem um papel essencial na manutenção da saúde bucal. Esse fluido biológico, que é

rico e abundante, é caracterizado por uma ampla variedade de minerais, biomarcadores inflamatórios, proteínas, peptídeos e ácidos nucleicos, incluindo o RNA não codificante (MELO et al., 2023). Esse fluido é produzido por diferentes glândulas presentes na cavidade bucal, como as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, além de várias glândulas menores localizadas na camada submucosa. A composição da saliva é uma combinação de água, eletrólitos, proteínas, lipídios, tampões e agentes antimicrobianos. Essa combinação forma uma barreira inicial contra agentes microscópicos invasores, protegendo a cavidade bucal (FINEIDE et al., 2021). Os processos envolvidos na excreção de eletrólitos do plasma sanguíneo para a saliva pelas glândulas salivares são de extrema complexidade. Diversos neurotransmissores desempenham o papel de mediadores na regulação da secreção salivar, incluindo a acetilcolina, norepinefrina, peptídeo vasoativo intestinal, substância P e óxido nítrico. Entretanto, ainda existe uma quantidade substancial de conhecimento a ser adquirida sobre os fatores que influenciam a regulação do fluxo salivar, tanto nas regiões superiores quanto nas inferiores dos núcleos salivares, situados na ponte e na medula (DAWES et al., 2019).

A saliva desempenha um papel de máxima relevância na manutenção do equilíbrio no ambiente bucal, exercendo funções cruciais, como a higienização e hidratação da mucosa bucal e dos dentes, além de facilitar a articulação e o processo de deglutição. Além disso, a saliva desempenha um papel fundamental na preservação da integridade das superfícies dentárias e das membranas mucosas, oferecendo proteção contra agressões biológicas, químicas e mecânicas. Considera-se a saliva como um componente essencial do sistema de defesa do organismo, representando a primeira linha de proteção contra agentes presentes em substâncias como fumaça de tabaco, álcool, drogas e outros elementos estranhos provenientes da dieta (ZALEWSKA; WASZKIEWICZ; LÓPEZ-PINTOR, 2019).

Em virtude da presença abundante de biomarcadores, a saliva tem sido amplamente explorada em pesquisas ao longo da última década como uma valiosa fonte de "biópsia líquida" para o diagnóstico e prognóstico do Carcinoma Espinocelular (CEC) (KACZOR-URBANOWICZ et al., 2019).

A diminuição do fluxo salivar na cavidade bucal acarreta repercussões adversas na saúde oral. O desenvolvimento da cárie dentária tem início com a dissolução ácida do mineral dentário, desencadeada por microrganismos acidogênicos presentes na placa dentária exposta a carboidratos fermentáveis. Indivíduos com hipossalivação enfrentam uma maior suscetibilidade à cárie dentária devido à perda de diversos fatores protetores presentes na saliva. A redução na taxa de fluxo salivar retarda a remoção oral do açúcar, impactando negativamente o efeito tampão salivar contra a acidez da placa (DAWES et al., 2015).

Ainda que a saliva seja importante para a promoção de uma ótima saúde bucal, observa-se

que esta é frequentemente negligenciada no ambiente odontológico, especialmente na atuação clínica. Isto ocorre, em parte, a dificuldade que a presença de saliva pode causar em diversas áreas da prática clínica odontológica, tendo em vista sua interferência ocasionalmente na avaliação, preparação e restauração dentária, assim como nos procedimentos de moldagem, cimentação (envolvendo coroas, pontes e bandas ortodônticas), tratamento endodôntico e cirurgia (DAWES et al., 2019).

Portanto, o propósito deste estudo consiste em realizar uma análise das evidências científicas existentes na literatura relacionadas à importância da saliva para a odontologia.

## **2 Metodologia**

Trata-se de um estudo de revisão de literatura do tipo integrativa acerca da relevância da saliva para a odontologia. Dessa forma, o estudo foi elaborado de acordo com a estruturação do Manual de Revisão Sistemática Integrativa (Cunha, 2014).

A questão norteadora determinada para esta revisão integrativa da literatura: “Qual a importância da saliva para o cirurgião-dentista?”.

Os portais de acesso às bases de dados eletrônicos PubMed, BVS, Cochrane Library e Scielo foram consultados no período de junho de 2023, utilizando-se como descritores: Clinical Relevance, Saliva, Treatment, Dentistry, de acordo com a estratégia de busca utilizando o operador booleano “AND” na associação dos descritores, sem filtros de idioma, e publicações de 2018 a 2023, ou seja, nos últimos 5 anos. A busca foi realizada através de título, resumo e palavras-chave.

A seleção foi realizada levando em consideração artigos científicos dos seguintes tipos: caso clínico, estudos com amostra, revisões integrativas, revisões sistemáticas. As referências duplicadas foram localizadas com a ajuda do EndNote e excluídas.

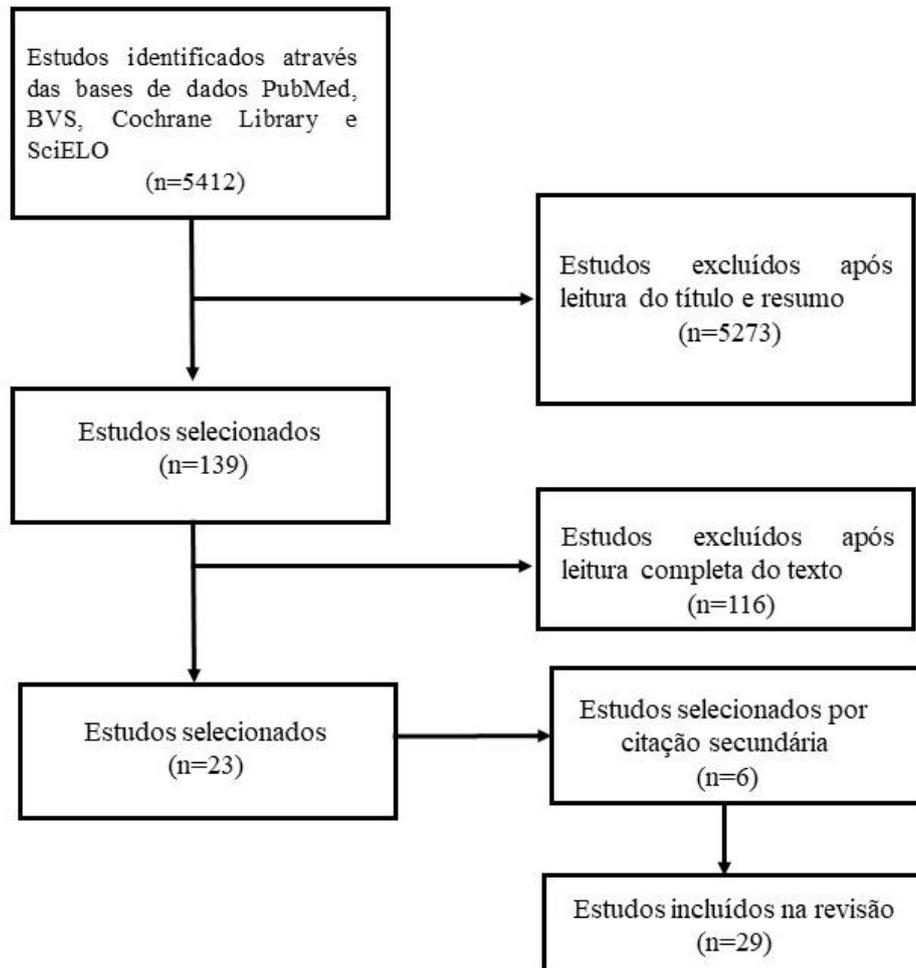
Os resultados encontrados através da revisão integrativa de literatura foram submetidos à análise de conteúdo, realizada em 03 fases: a) pré-análise; b) exploração do material; e c) tratamento dos resultados.

Foram considerados como critérios de inclusão: trabalhos com textos completos que tenham a resposta para a questão de pesquisa e com a data de publicação dentro dos últimos 5 anos; e tendo como critérios de exclusão, os trabalhos que estiverem incompletos, indisponíveis, indexados repetidamente, que não atendem aos objetivos e com a data de publicação antes dos últimos 5 anos.

Os trabalhos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram resumidos de acordo com ano de publicação, periódicos, autores, títulos, objetivos, resultados e conclusões.

A Figura 1 demonstra o resumo da busca e seleção dos trabalhos: 5412 artigos foram identificados e 139 selecionados. Em seguida, 116 excluídos e 23 eleitos e 6 utilizados através de citação secundária nesta revisão integrativa da literatura.

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos



Fonte: elaborado pelos autores, 2023

Os artigos identificados pela estratégia inicial foram avaliados independentemente pelos revisores por meio da análise de títulos e resumos, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: alteração salivar, análise salivar e importância para o cirurgião-dentista.

### 3 Resultados e Discussão

No estudo observou-se que a saliva apresenta significativa importância para o cirurgião-dentista na medida em que sua qualidade e quantidade está relacionada a condição de vida dos pacientes odontológicos, no potencial em ser um método diagnóstico em carcinoma espinocelular, na possibilidade de definir o perfil de enfermidades como a hipossalivação, a síndrome de sjögren e a síndrome da ardência bucal, através da detecção de moléculas em sua composição, bem como na relevância em cicatrização de feridas bucais e ação antimicrobiana, assim como da necessidade da

intervenção terapêutica do profissional em odontologia no casos de diminuição do fluxo salivar, o qual frequentemente acarreta para outras doenças bucais, como cáries, doenças periodontais e candidíase.

Para a avaliação, os resultados foram inseridos em um quadro (Tabela 1), no qual é possível identificar o autor e o ano, os métodos e objetivos, assim como os resultados e conclusões.

Tabela 1 – Identificação de artigos por meio de autor, ano, métodos, objetivos, resultados e conclusões.

<b>Autor e Ano</b>	<b>Métodos e Objetivo</b>	<b>Resultados e Conclusões</b>
ALHEJOURY, H. A. et al., 2021	Revisão de literatura; Explorar o manejo de pacientes afetados por xerostomia e hipossalivação com saliva artificial.	Agentes salivares artificiais e estimuladores são benéficos na redução de xerostomia e os dentistas desempenham um papel fundamental no tratamento.
BRAND, H. S.; LIGTENBERG, A. J. M.; VEERMAN, E. C. I., 2014	Revisão de literatura; Explanar os mecanismos que envolvem o potencial cicatrizante da saliva.	A saliva contém muitas proteínas que participam da cicatrização de feridas o que pode ser o ponto de partida para desenvolvimento de medicamentos.
DAWES, C. et al., 2015	Revisão de literatura; Estudar as funções da saliva.	A saliva é um fluido biológico complexo, com compostos fundamentais para a saúde oral e geral.
DAWES, C.; WONG, D. T. W., 2019	Revisão de literatura. Relato de alguns dos desenvolvimentos da saliva e delineamento de alguns dos muitos biomarcadores.	Muitos progressos ocorreram na compreensão das características da saliva e os próximos estudos amadurecerão clinicamente os estudos.
FERNÁNDEZ-AGRA, M. et al., 2023	Revisão sistemática. Avaliar quais biomarcadores salivares estão alterados em pacientes com síndrome de queimação bucal.	O cortisol é um biomarcador significativo para a síndrome da ardência bucal, no entanto são necessários mais estudos.
FINEIDE, F. et al., 2021	Estudo de amostra. Busca da utilização do fluido em melhores ferramentas diagnósticas e terapêuticas.	Apesar de uma amostra pequena foi-se identificado diferenças na composição salivar dos fluidos o que pode ser um passo inicial para novos diagnósticos e terapêuticas.
GOLDONI, R. et al., 2021	Revisão de literatura. Resumir a biossensorização mais recente relacionada à	O câncer de boca é o mais compatível para ser combatido com biossensores na cavidade bucal.

	biomarcadores salivares associados ao câncer bucal.	
HUANG, Z. et al., 2023	Revisão de literatura. Explorar as perspectivas do diagnóstico na saliva no contexto clínico.	A biópsia de saliva abrirá oportunidades para a biópsia de fluidos, a partir do acúmulo de pesquisas salivomáticas.
ISOLA, G., 2022	Editorial. Analisar os conhecimentos atuais sobre os benefícios da saliva no diagnóstico precoce da doença periodontal.	Existe uma necessidade em estudos futuros de desenvolver sistemas padronizados de identificação molecular salivar.
JUNG, J.-Y. et al., 2021	Revisão sistemática. Buscar biomarcadores salivares relacionados com a síndrome de sjögren.	Tendo em vista que os estudos estão sendo realizados constantemente, os biomarcadores servirão para prever o prognóstico da síndrome de sjögren no futuro.
KACZOR-URBANOWICZ, K. E. et al., 2019	Revisão de literatura. Discussão da validade da saliva como biofluido confiável para detecção do câncer.	Os estudos relacionados revelam um mecanismo importante e desconhecido de regulação antitumoral e gera novos insights sobre alterações salivares.
KAWANISHI, N. et al., 2021	Estudo de amostra. Analisar os efeitos benéficos da saliva na candidíase bucal.	Foi examinado o efeito do tratamento protético na candidíase e foi constatado forte efeito na saliva nos sintomas.
KONTOGIANNOPOULOS, K. N. et al., 2023	Revisão de literatura. Fornecer uma visão atual sobre compostos naturais para o tratamento da Xerostomia.	Foi demonstrado o potencial dos compostos naturais na melhoria do fluxo salivar.
LIU, C. et al., 2012	Estudo de amostra. Analisar os níveis de miR-23 na saliva de pacientes com carcinoma bucal.	Foi observado uma potencial aplicação do mir-23 salivar como biomarcados para detecção precoce a acompanhamento pós operatório de carcinoma bucal.
LYSIK, D. et al., 2019	Revisão de literatura. Apresentar aspectos mais importantes nas preparações de saliva.	Foram demonstradas as propriedades antimicrobinas inadequadas contra cepas da cavidade bucal. O desenvolvimento de substitutos salivares melhora as propriedades antimicrobianas.
MELO, J. L. D. M. A. et al., 2023	Revisão sistemática. Mapear sobre a a estimulação física das glândulas salivares para manejo da hipossalivação.	A estimulação física das glândulas salivares é uma boa alternativa para o manejo da hipossalivação.

MONEA, M.; POP, A. M., 2022	Revisão narrativa. Uso das metaloproteínas no diagnóstico precoce de carcinoma de células escamosas.	Foram detectados níveis salivares significantes de metaloproteínas no carcinoma.No entanto ainda é restrita a aplicação prática.
NAITO, Y.; HONDA, K., 2023	Revisão de literatura. Apresentar avanços e desafios recentes na biópsia líquida para o diagnóstico do câncer bucal.	O desenvolvimento da biópsia líquida pode fornecer avanços no diagnóstico e tratamento de problemas bucais.
NONAKA, T.; WONG, D. T., 2023	Revisão de literatura.Discutir a salivaômica, exossômica e os mecanismos envolvidos no diagnóstico da saliva.	O teste de saliva pode ser usado para classificar os pacientes, monitorar o tratamento e a recorrência do câncer de pulmão.
PALAIA, G. et al., 2022	Revisão sistemática. Avaliar e resumir os estudos sobre o uso de microRNAs como biomarcadores para o câncer bucal.	41 microRNAs foram regulados positivamente no prognóstico terapêutico de câncer bucal. Apoio na continuidade do estudo.
PARK, N. J. et al. 2009	Estudo de amostra. Medir a presença de micro-RNAs na saliva e determinar seu potencial como biomarcador de câncer bucal.	A saliva total continha dezenas de micro-RNAs estáveis. Portanto, miRNAs de saliva podem ser usados para detecção de câncer bucal.
PATTANI K. M. et al. 2010	Estudo de amostra. Avaliar a hipermetilação do promotor de endotelina B e seu uso potencial pra a classificação de risco em lesões malignas e pré-malignas da cavidade bucal.	A metilação da endotelina B tem potencial na classificação de risco e identificação de lesões pré-malignas e malignas da cavidade bucal.
RODRIGUES NEVES, C. et al, 2019.	Estudo <i>in vitro</i> . Investigar o potencial terapêutico de cicatrização de feridas da saliva.	A saliva tem potencial de estimular o fechamento de feridas cutâneas, sem influenciar a diferenciação epidérmica normal.
ROI, A. et al., 2019	Revisão de literatura. Resumir as pesquisas relacionadas à correlação de saliva a doenças bucais e sistêmicas.	Diversas doenças bucais e sistêmicas poderiam ser diagnosticadas com base em diferentes biomarcadores salivares.
TAN, H. L. et al., 2022	Revisão de literatura. Estudar a eficácia de diferentes tratamentos e efeitos coletáveis na síndrome da ardência bucal.	Foram identificados 9 categorias de tratamento.Mais estudos são necessários para se estabelecer protocolos de tratamento.
VILA, T., 2019	Revisão de literatura. Apresentar o potencial da	A saliva possui uma riqueza grande em propriedades

	saliva como antimicrobiano e outras funções.	protetoras e curativas benéficas.
WOŹNIAK, M.; PALUSZKIEWICZ, C.; KWIATEK, W. M., 2019	Revisão de literatura. Descrever a saliva como fonte de numerosos biomarcadores salivares.	A saliva pode fornecer informações na área bucal e sistêmica, sendo promissora no monitoramento de muitos distúrbios.
WARNAKULASURIYA, S. 2000	Estudo de amostra. Avaliar saliva e tecido de pacientes com carcinoma espinocelular, confirmando a investigação histológica.	Os anticorpos p53 foram encontrados na saliva de pacientes com expressão significativa de p53 em tecidos tumorais, demonstrando que a dectação de anticorpos p53 pode ser um método diagnóstico.
ZALEWSKA, A.; WASZKIEWICZ, N.; LÓPEZ-PINTOR, R. M., 2019	Editorial. Resumir a utilização da saliva nas doenças da boca e sistêmicas.	A saliva tem relações significativas com doenças sistêmicas e bucais e possui potencial diagnóstico.

Fonte: elaborada pelos autores, 2023.

### 3.1 O potencial diagnóstico da saliva

O termo “salivaômica” refere-se a ciência da análise salivar precoce de biomarcadores associados a doenças e possíveis alvos terapêuticos (ISOLA, 2022). Dentro desse contexto, esse campo de estudo busca englobar pesquisas relacionadas ao genoma (genômica), bem como ao RNA (transcriptômica), perfis de metabólitos (metabolômica), proteínas (proteômica) e à comunidade microbiana (microbiômica) (GOLDONI et al., 2021). Nesse sentido, devido aos notáveis avanços na biologia molecular, mais de 100 moléculas identificadas em amostras de saliva estão sendo consideradas como promissores biomarcadores para o diagnóstico e prognóstico de uma ampla gama de condições, que abrangem desde cárie e doenças periodontais até câncer, diabetes e diversos outros distúrbios sistêmicos. A integração dessas tecnologias na análise da saliva torna a salivaômica uma representante inovadora na abordagem do diagnóstico, prognóstico e monitoramento de doenças bucais (VILA et al., 2019).

A saliva tem sido empregada em pesquisas como uma ferramenta diagnóstica para o carcinoma espinocelular (CEC), com base na análise de analitos salivares, que incluem proteínas, mRNA e DNA (ROI et al., 2019).

O gene supressor de tumor, receptor de endotelina tipo B (EDNRB), é frequentemente inativado em casos de câncer. No estudo de Pattani et.al 2010 investigaram a hipermetilação do promotor do EDNRB e sua possível aplicação na classificação de risco em lesões malignas e pré-malignas bucais. Prospectivamente, foi coletado amostras de saliva de pacientes com lesões pré-

malignas e malignas na cavidade bucal para avaliar a metilação por meio de PCR quantitativa específica para metilação (Q-MSP) em amostras salivares de 191 participantes. Foi analisado a associação entre o status de metilação e o diagnóstico histológico, estimando a precisão da classificação (PATTANI et al. 2010).

Na análise univariada, observaram que o diagnóstico de displasia/câncer estava correlacionado com a metilação do EDNRB. Em uma abordagem multivariada, o diagnóstico histológico permaneceu independentemente associado à metilação do EDNRB ( $p = 0,0003$ ). Em um subconjunto de pacientes sem malignidade comprovada por biópsia prévia ( $n=161$ ), a classificação de risco clínico, baseada no exame, foi determinada. Na análise univariada, tanto o EDNRB quanto a classificação de risco estavam associados ao diagnóstico de displasia/câncer e mantiveram significância na análise multivariada (EDNRB:  $p = 0,047$ , classificação de risco:  $p = 0,008$ ). A classificação de risco clínico identificou displasia/câncer com sensibilidade de 71% e especificidade de 58%. A combinação da classificação de risco clínico com a metilação do EDNRB melhorou a sensibilidade para 75% (PATTANI et al. 2010).

A metilação do EDNRB em amostras salivares mostrou-se independentemente associada ao diagnóstico histológico de pré-malignidade e malignidade, indicando potencial na classificação de pacientes em risco de lesões orais pré-malignas e malignas, especialmente em contextos sem acesso a um dentista qualificado. Essa abordagem também pode ser útil na identificação de pacientes com lesões pré-malignas e malignas que não atendem aos critérios de alto risco clínico com base em exames odontológicos especializados (PATTANI et al. 2010).

Os microRNAs miR-200a, miR-125a e miR-31. O miR-200a são regulados negativamente no carcinoma espinocelular o que promove metástases em tumores epiteliais. O miR-125a reduz a proliferação e invasão de células do carcinoma espinocelular (CEC). Nos estudos de Park et. Al. 2009 foi comparado os perfis de miRNA na saliva de pacientes com carcinoma espinocelular e controles, semelhantes em idade, sexo, etnia e histórico de tabagismo. Foi identificado quatro miRNAs potenciais (miR-200a, miR-125a, miR-142-3p e miR-93) presentes em níveis estatisticamente significativos entre os dois grupos ( $P < 0,05$ ) (PARK et al. 2009).

Em seguida, foi testada a relevância desses quatro miRNAs em uma coorte independente adicional, composta por 38 amostras de controle e 38 amostras de CEC, utilizando reação em cadeia da polimerase quantitativo de pré-amplificação de transcriptase reversa (RT-pré-amplificador-qPCR). Os valores de  $p$  para miR-200a e miR-125a mostraram diferenças significativas entre os dois grupos, sendo 0,01 e 0,03, respectivamente. No entanto, os valores de  $p$  para miR-142-3p e miR-93 foram 0,18 e 0,17, indicando que esses miRNAs não apresentaram diferenças significativas entre os grupos

controle e CEC. Esses dados sugerem que os miRNAs miR-200a e miR-125a estão presentes em níveis significativamente mais baixos na saliva de pacientes com CE (PARK et al. 2009).

O miR-31 participa na patogênese e agressividade do câncer através da modulação de genes alvo. Nos estudos de Liu et al. 2012 foi analisado os níveis de miR-31 na saliva de três grupos distintos: pacientes diagnosticados com carcinoma oral (n = 45) e um grupo de controle composto por indivíduos saudáveis (n = 24). Foi utilizado a técnica de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quantitativa (RT-PCR) para realizar essa análise (LIU et al. 2012).

A expressão do miR-31 na saliva apresentou um aumento significativo em pacientes diagnosticados com carcinoma oral, abrangendo todos os estágios clínicos, inclusive em tumores de pequenas dimensões. Além disso o miR-31 demonstrou ser mais abundante na saliva em comparação com o plasma sanguíneo, sugerindo que o miR-31 salivar pode ser um marcador mais sensível para detectar malignidades orais (LIU et al. 2012).

A elevada expressão da proteína p53 mutante pode desencadear uma resposta imunológica específica em pacientes com câncer. Foi investigado amostras correspondentes de saliva, soro e tecido provenientes de 26 pacientes com carcinoma espinocelular, cujo diagnóstico foi confirmado por análise histológica. Foi utilizado imuno-histoquímica para avaliar a expressão da proteína p53, enquanto os anticorpos específicos para a proteína 53 foram analisados em soros e saliva total através de técnicas como ELISA, imunoprecipitação e ensaios de competição (WARNAKULASURIYA et al. 2000).

Dos 25 tecidos analisados, 16 (64%) apresentaram estabilização da proteína p53, enquanto 7 (27%) demonstraram altos níveis de anticorpos p53 no soro. Nas amostras em que a saliva correspondente estava disponível, também foi identificado a presença de anticorpo p53 na saliva. Em alguns tumores, foi observado exclusivamente a detecção de anticorpo p53 do tipo IgA. Notavelmente, os anticorpos p53 foram encontrados na saliva de pacientes que exibiram superexpressão de p53 em seus tecidos tumorais ((WARNAKULASURIYA et al. 2000).

Esses resultados indicaram que a detecção de anticorpos p53 pode representar uma abordagem específica e não invasiva para identificar um subconjunto de tumores com anomalias na proteína p53 (WARNAKULASURIYA et al. 2000).

A investigação direta por meio de biópsias do tumor é considerada, talvez, a estratégia mais precisa para a realização do diagnóstico molecular de câncer. Contudo, a coleta de amostras de tecido tumoral pode ser extremamente desconfortável para o paciente e, muitas vezes, não é factível repetir o procedimento para fins de monitoramento da doença. Além disso, em certos casos, tumores de localização profunda podem não ser acessíveis a essa abordagem. Essas limitações têm impulsionado a busca por métodos menos invasivos no contexto do diagnóstico e acompanhamento do câncer.

Embora a maioria das amostras para análise líquida seja coletada por meio da aspiração de sangue com agulha, existe a possibilidade de que a saliva possa proporcionar um método de monitoramento da doença ainda mais não invasivo (NONAKA; WONG, 2023).

### 3.1.1 Proteômica Salivar

Numerosas enfermidades poderiam ser mais amplamente esclarecidas graças aos progressos conquistados no campo da proteômica. A saliva se destaca como um meio excepcional para a detecção de biomarcadores de patologias, dado que sua coleta é simples e indolor, e ela abriga proteínas que são ricas em informações pertinentes ao curso das doenças. Progressos recentes na área da proteômica possibilitam a análise tanto qualitativa quanto quantitativa da composição de proteínas presentes na saliva. De fato, ao longo da última década, os avanços na pesquisa sobre a saliva identificaram diversas proteínas como promissores biomarcadores com potencial para monitorar sistemas endócrinos, avaliar o estresse e o estado psicológico, indicar exposição a agentes infecciosos, rastrear o uso ou metabolismo de medicamentos e xenobióticos, bem como detectar a presença de cânceres (ESTEVEZ et al., 2019).

De maneira mais específica, entre os marcadores mais comuns identificados na saliva, incluem-se a  $\alpha$ -amilase, a estaterina, o peptídeo PB, as histatinas, as cistatinas salivares (do "tipo S"), e as mucinas. Adicionalmente, certas proteínas são secretadas primariamente pelas glândulas salivares menores e pelo fluido crevicular gengival, como as  $\alpha$ -defensinas, as  $\beta$ -timosinas e a lipocalina. Em 2003, o desenvolvimento de um catálogo abrangente de sequências proteicas salivares tornou-se uma realidade graças ao Projeto Proteoma Salivar Humano, cujo financiamento foi provido pelo Instituto Nacional de Pesquisa Dentária e Craniofacial (NIDCR) dos Institutos Nacionais de Saúde (GOLDONI et al., 2021).

### 3.1.2 Genética Salivar

A genômica/epigenômica se dedica à investigação das propriedades bioquímicas do DNA, dos genes e de suas alterações na metilação (KACZOR-URBANOWICZ et al., 2019). Os ácidos nucleicos circulantes livres de células (cfDNA) consistem em fragmentos de DNA de dupla fita que se degradaram e são detetáveis nos fluidos corporais humanos. Em indivíduos saudáveis, a maioria dos cfDNAs é proveniente do sistema hematopoiético. No entanto, células cancerosas também podem liberar cfDNAs, denominados como DNA tumoral circulante (ctDNA), e essa liberação pode modificar a composição dos perfis de cfDNA. Rapado-González et al. demonstraram que a concentração total de amplicons de PCR de cfDNAs foi notavelmente superior na saliva de pacientes

com câncer em comparação com os indivíduos saudáveis (NAITO; HONDA, 2023). Da totalidade do DNA livre de células na saliva 70% se originam do hospedeiro e 30% da microbiota oral. O DNA presente na saliva demonstra estabilidade e apresenta uma qualidade relativamente elevada, o que sugere que o DNA salivar é uma escolha promissora para o desenvolvimento de biomarcadores (DAWES et al., 2019).

As mutações genéticas desempenham um papel fundamental na progressão do câncer, e a mutação de genes específicos associados a diferentes tipos de tumores pode ser um marcador altamente preciso. O DNA mutado pode ser detectado em vários fluidos corporais, incluindo a saliva, que é rica em informações genéticas. Em pacientes com câncer de cavidade oral e esôfago (CECO), as lesões retêm material genético na saliva por períodos significativos, e os componentes liberados, assim como as células esfoliadas, tornam-se parte integrante da saliva. Portanto, a genômica salivar se destaca naturalmente como uma ferramenta vantajosa no rastreamento e diagnóstico precoce de câncer de cavidade oral e esôfago (CECO) (HUANG et al., 2023).

O uso de uma abordagem abrangente de metilação do DNA em todo o genoma levou à identificação de dois genes, HOXA9 e NID2, que apresentam potencial para serem empregados no diagnóstico precoce e no acompanhamento de pacientes com carcinoma espinocelular oral (CECO). A detecção de mutações somáticas nos genes TP53, PIK3CA, CDKN2A, HRAS, NRAS ou na presença do HPV (HPV-16 e HPV-18) na saliva permite a identificação de CECO em 100% dos casos de câncer oral e em 47-70% dos casos de câncer em outras localizações. Além disso, é possível identificar o DNA tumoral na saliva de pacientes tratados, mesmo antes do surgimento de sinais e sintomas clínicos de recorrência (KACZOR-URBANOWICZ et al., 2019).

### **3.1.3 Transcriptômica Salivar**

Os miRNAs são moléculas de RNA de fita simples, com 19 a 25 nucleotídeos, desempenhando um papel crucial na regulação da expressão gênica pós-transcricional, influenciando processos como diferenciação, apoptose e mobilidade celular. Durante a carcinogênese, alguns miRNAs são regulados positivamente, enquanto outros sofrem regulação negativa, o que pode afetar a supressão ou promoção de tumores. Os miRNAs circulantes são notavelmente estáveis em condições desafiadoras, indicando seu potencial como biomarcadores para o diagnóstico de câncer. Diversos estudos relataram alterações na expressão de miRNAs em amostras de sangue e saliva, abrangendo diversos tipos de tumores, como câncer de cólon, pulmão, ovário e mama. A saliva tem sido empregada como ferramenta diagnóstica no carcinoma espinocelular oral (CEC), aproveitando analitos salivares, como proteínas, miRNA e DNA, para essa finalidade (PALAIA et al., 2022).

A análise das amostras de saliva de pacientes com carcinoma espinocelular oral revelou a identificação de diversos biomarcadores de miRNA. Um subconjunto composto por quatro miRNAs (IL1B, OAZ1, SAT e IL8) demonstrou ser suficiente para a utilização em um modelo de regressão logística, proporcionando uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 91% na detecção do câncer. Os miRNAs presentes na saliva são encapsulados em exossomos salivares, garantindo proteção contra a degradação dependente de RNase. Correspondendo à desregulação geral de miRNAs nas células tumorais, os níveis de miRNAs específicos na saliva de pacientes com câncer apresentam alterações em comparação com indivíduos saudáveis. Por exemplo, os níveis de miR-125a e miR-200a revelaram-se significativamente mais baixos na saliva de pacientes com câncer oral em relação aos pacientes saudáveis. Por outro lado, os níveis de miR-27b e miR-31 foram significativamente mais elevados na saliva de pacientes com câncer oral. É importante notar que miR-139 e miR-31 retornaram aos níveis de base após a remoção de lesões malignas, sugerindo que esses miRNAs podem desempenhar um papel como biomarcadores prognósticos (NONAKA; WONG, 2023).

#### **3.1.4 Exossômica Salivar**

Os exossomos são pequenas vesículas intraluminais que se formam dentro de estruturas conhecidas como corpos multivesiculares e são liberadas após a fusão desses corpos multivesiculares com a membrana celular. A primeira descrição dos exossomos na saliva humana foi realizada por Ogawa et al. em 2008. A estabilidade dessas pequenas vesículas na circulação sanguínea e nos fluidos corporais tornou os exossomos uma opção atraente como possíveis biomarcadores. O aprimoramento do isolamento de exossomos da saliva pode ser uma contribuição significativa, uma vez que essa fração, embora pequena, contém informações valiosas. Isso tem o potencial de simplificar a análise da saliva, que atualmente é complicada devido às contribuições de fontes locais e sistêmicas. Por essas razões, a investigação das vesículas secretadas pelas células cancerígenas na saliva emerge como uma abordagem promissora para o desenvolvimento de biomarcadores discriminatórios em doenças sistêmicas, incluindo o câncer (DAWES et al., 2019).

Dentro da ampla gama de exossomos, as metaloproteinases de matriz (MMPs) têm sido amplamente associadas ao progresso de diversas patologias malignas, tais como o carcinoma oral. Devido à sua função central na evolução do tumor, diversos estudos têm se concentrado na identificação de metaloproteinases de matriz (MMPs) na saliva. Essas pesquisas têm documentado concentrações substancialmente superiores, principalmente das MMPs-1, -2, -3 e -9, mas também de outras MMPs, na saliva de pacientes diagnosticados com câncer de boca em comparação com

indivíduos saudáveis, e essas concentrações também apresentaram correlação com o estágio do tumor (MONEA; POP, 2022).

### 3.2 O potencial antimicrobiano da saliva

A saliva contém uma ampla variedade de proteínas e peptídeos com propriedades antibacterianas, antivirais e antifúngicas. No entanto, devido à presença de cerca de 700 espécies diferentes de microrganismos na boca, esses componentes antimicrobianos não estão presentes em concentrações suficientes para eliminar a flora microbiana normal. Por exemplo, a alfa-amilase é capaz de inibir o crescimento da bactéria patogênica *Porphyromonas gingivalis*, mas essa bactéria ainda sobrevive na boca. É possível que esses fatores antimicrobianos, combinados com boa higiene oral, ajudem a manter níveis adequados da flora oral prejudicial, contribuindo para a saúde bucal e prevenindo infecções sistêmicas por microrganismos orais (KAWANISHI et al., 2021).

Diversas proteínas catiônicas na saliva, como histatinas, estaterina, alfa e beta defensinas, desempenham papéis na inibição do crescimento de microrganismos patogênicos, incluindo o fungo *Candida albicans*. Além disso, a saliva contém aglutininas bacterianas, como mucina MUC7, que auxiliam na remoção de microrganismos ao engolir e possivelmente impedem sua adesão às superfícies bucais. A lactoferrina, atuando como um quelante de ferro, inibe a atividade metabólica de microrganismos patogênicos (DAWES et al., 2015).

Outras proteínas salivares, como cistatinas e o inibidor secretor da protease leucocitária (SLPI), atuam como inibidores de proteases, o que impede que microrganismos metabolizem proteínas salivares em aminoácidos. A lisozima, presente nas glândulas salivares, no líquido crevicular e nos leucócitos salivares, danifica as paredes celulares microbianas. A saliva também demonstrou inibir o vírus HIV-1, mesmo em diluições consideráveis. Além disso, a saliva contém peroxidases que, ao usar peróxido de hidrogênio, convertem tiocianato salivar em hipotiocianito, um agente oxidante eficaz. Em gengivas inflamadas, a mieloperoxidase pode produzir hipoclorito, um agente oxidante ainda mais potente que pode causar danos aos tecidos (DAWES et al., 2015).

O principal anticorpo na saliva para combater microrganismos orais é a IgA secretora (sIgA), que é produzida nas glândulas salivares e desempenha um papel importante na defesa. No entanto, seu significado funcional ainda não está totalmente esclarecido, uma vez que a falta hereditária de IgA não parece aumentar a suscetibilidade a doenças bucais. A saliva também contém miRNAs com atividade antiviral e transcobalaminas que ajudam na absorção da vitamina B12 no trato gastrointestinal. Estudos demonstraram que a composição proteica da saliva muda ao longo da vida,

particularmente em bebês e crianças, mas ainda há muito a ser investigado para entender completamente o significado dessas mudanças (DAWES et al., 2015).

### 3.3 O potencial cicatrizante da saliva

Assim como outras regiões do corpo, a cavidade bucal está sujeita a diversos tipos de lesões, que variam desde mordidas na mucosa bucal até procedimentos de extração dentária. A saliva desempenha funções vitais no processo de cicatrização dessas lesões, muitas das quais foram minuciosamente estudadas por Brand et al. Pesquisas realizadas em suínos revelaram que a recuperação das feridas na cavidade oral ocorre de forma consideravelmente mais rápida do que na pele, sendo um fator determinante a preservação da umidade proporcionada pela camada mucosa salivar. Além disso, a influência do componente tecidual dos exossomos salivares acelera o processo de hemostasia, enquanto os diversos fatores antibacterianos presentes na saliva desempenham um papel fundamental na prevenção de infecções em feridas orais (RODRIGUES NEVES et al., 2019).

A saliva abriga diversos fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidermal, o fator de crescimento transformador alfa, o fator trevo 3122 e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Este último é reconhecido como um dos principais agentes promotores de angiogênese e desempenha igualmente um papel relevante na reepitelização e na regulação da matriz extracelular. Além disso, outros fatores presentes inibem a atividade de proteases, possuindo propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas (RODRIGUES NEVES et al., 2019).

Destaca-se ainda que a histatina 1, encontrada na saliva, estimula a migração de células epiteliais e fibroblastos, o que favorece o processo de cicatrização de feridas. Recentemente, Umeki et al. demonstraram que a leptina, um hormônio associado à regulação de peso corporal, presente na saliva, desempenha um papel na promoção da cicatrização de feridas ao estimular a angiogênese (DAWES et al., 2015). Além disso, pesquisas adicionais revelam que a saliva humana possui o potencial para promover o processo de cicatrização de feridas cutâneas e induzir uma resposta inflamatória, sem afetar a diferenciação epidérmica normal. Essas descobertas detêm relevância clínica significativa, uma vez que a utilização da própria saliva do paciente (um enfoque autólogo que não depende de células) poderia ser uma abordagem extremamente acessível e econômica para aprimorar o fechamento de feridas. A terapia baseada em saliva pode também ser combinada com procedimentos cirúrgicos convencionais, como autoenxertos, e protocolos de tratamento de feridas (RODRIGUES NEVES et al., 2019).

A aplicação tópica de saliva na mucosa bucal e na gengiva, bem como a introdução de uma bolha em feridas, induziram a secreção de citocinas inflamatórias essenciais para o processo de

cicatrização de feridas, notadamente IL-6, CXCL8 e, em menor grau, CCL20. Esse efeito foi ainda mais acentuado quando a saliva foi aplicada topicamente em culturas com feridas que apresentavam bolhas. Em estudos prévios, demonstrou-se que tanto a histatina 1 quanto o LL37, ambos peptídeos presentes na saliva, estimulam a liberação de citocinas inflamatórias pelos queratinócitos (RODRIGUES NEVES et al., 2019).

Feridas na cavidade oral apresentam uma taxa de cicatrização mais rápida e menos formação de cicatrizes do que feridas cutâneas. A saliva desempenha um papel crucial nesse processo, criando um ambiente úmido que melhora a sobrevivência e desempenho das células inflamatórias essenciais para a cicatrização. A saliva contém proteínas específicas que atuam em diferentes estágios do processo. O fator tecidual na saliva acelera a coagulação sanguínea, enquanto o fator de crescimento epidérmico estimula a proliferação das células epiteliais. O inibidor secretor da protease leucocitária regula a atividade de enzimas que degradam tecidos, e sua ausência atrasa a cicatrização. Além disso, as histatinas salivares promovem o fechamento de feridas, estimulando a migração celular, e uma variante cíclica da histatina apresenta grande potencial para o desenvolvimento de medicamentos para cicatrização. A saliva se destaca como uma fonte promissora para o desenvolvimento de medicamentos para regeneração de tecidos devido aos diversos papéis das proteínas salivares na cicatrização (BRAND; LIGTENBERG; VEERMAN, 2014).

### **3.4 Saliva e Síndrome da Ardência Bucal**

A Síndrome de Ardência Bucal (SAB) é uma condição caracterizada pela presença de dor crônica e/ou sensação de queimação na mucosa oral, sem uma causa conhecida evidente. O diagnóstico e tratamento da SAB continuam sendo um desafio para os profissionais da área da saúde devido à discrepância entre a intensidade da dor relatada pelo paciente e a ausência de lesões clínicas objetivas. A análise da saliva permitiu identificar biomarcadores salivares que apresentam alterações em pacientes com SAB, o que pode ser útil tanto para o diagnóstico da condição como para avaliar a resposta ao tratamento (FERNÁNDEZ-AGRA et al., 2023).

O cortisol, um glicocorticoide secretado pelas glândulas adrenais, é um biomarcador associado ao estresse. Nesse contexto, níveis mais elevados desse biomarcador salivar foram observados em pacientes com SAB, uma vez que a ansiedade, a depressão e o estresse psicossocial frequentemente estão relacionados a essa condição. Portanto, a determinação dos níveis de cortisol na saliva pode ser um biomarcador objetivo para avaliar a resposta ao tratamento. Além disso, a  $\alpha$ -amilase, também avaliada, foi identificada em níveis elevados, reforçando a relação entre o estado emocional (ansiedade e depressão) e a presença da SAB. Assim, esse biomarcador também possui

potencial para auxiliar no diagnóstico de pacientes com SAB e na avaliação da eficácia do tratamento desses pacientes (FERNÁNDEZ-AGRA et al., 2023).

No estudo conduzido por Tan et al. 2022, foram selecionados vinte e dois estudos com base em critérios de inclusão e exclusão para análise no contexto do tratamento da síndrome da ardência bucal. Nove categorias de tratamento foram identificadas, incluindo o uso de agentes anticonvulsivantes e antidepressivos, fitomedicamentos, suplementos de ácido alfalipóico, terapia a laser de baixa potência, substitutos de saliva, estimulação magnética transcraniana e terapia cognitivo-comportamental. A terapia cognitivo-comportamental, capsaicina e clonazepam tópicos, assim como a terapia a laser, apresentaram resultados positivos tanto em avaliações de curto prazo quanto de longo prazo. Quanto aos fitomedicamentos, observou-se benefício em curto prazo na redução do escore de dor. Embora o efeito do ácido alfalipóico (ALA) tenha sido inicialmente modesto, seus efeitos positivos se ampliaram nas avaliações a longo prazo (TAN et al., 2022).

Com tudo isso, à medida que continuam a surgir estudos sobre a utilidade da saliva, os biomarcadores salivares têm o potencial de ser empregados para o diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e previsão do prognóstico da SAB em futuras aplicações clínicas (JUNG et al., 2021).

### **3.5 Saliva e Síndrome Sjögren**

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica e sistêmica que se manifesta com sintomas notáveis, incluindo xerostomia (boca seca) e ceratoconjuntivite (inflamação da córnea e conjuntiva). Pacientes diagnosticados com SS frequentemente experimentam redução no fluxo salivar e alterações na composição da saliva. Estudos têm evidenciado que essa síndrome está associada a mudanças substanciais no perfil proteico (proteoma) e na expressão de genes (transcriptoma) (ROI et al., 2019).

A saliva é constituída por mucinas que criam um revestimento viscoso e viscoelástico nas diversas superfícies da cavidade oral, desempenhando um papel crucial como agente lubrificante entre as superfícies que interagem durante atividades como mastigação, deglutição e fala. Esses processos tornam-se significativamente desafiadores para indivíduos que sofrem com baixo ou ausente fluxo salivar, o que pode ser causado por condições como a Síndrome de Sjögren. Ademais, a secura da mucosa oral ocasionada pela síndrome, pode danificar as papilas gustativas, de maneira que elas apresentam limiares gustativos elevados (DAWES et al., 2015).

A quantidade e a composição da saliva apresentam forte correlação com os sintomas observados na Síndrome de Sjögren. Por exemplo, pacientes afetados por essa condição exibem níveis

significativamente mais elevados de proteínas totais na saliva em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, foram identificadas alterações na expressão de proteínas pró e anti-apoptóticas, como Bax e Bcl-2, em pacientes com Síndrome de Sjögren (JUNG et al., 2021).

A coleta de saliva se destaca por sua conveniência e natureza não invasiva, tornando-se uma ferramenta de valor no contexto clínico. Em um estudo conduzido por Jung et al., foi observado um aumento nos níveis de citocinas inflamatórias salivares e de calprotectina em pacientes com SS, e esses níveis se correlacionaram com a gravidade da doença e a inflamação salivar. No entanto, esses biomarcadores demonstraram ter uma especificidade limitada no que diz respeito à identificação da SS. À medida que continuam a surgir estudos sobre a utilidade da saliva, os biomarcadores salivares têm o potencial de ser empregados para o diagnóstico, monitoramento da resposta ao tratamento e previsão do prognóstico da Síndrome de Sjögren em futuras aplicações clínicas (JUNG et al., 2021).

Em outro estudo, pesquisadores empregaram a espectrometria de massa e microarranjos de expressão para identificar mais de 40 proteínas salivares associadas à Síndrome de Sjögren. Também foi constatada a regulação negativa de 16 proteínas, incluindo anidrase carbônica VI, lisozima C e cistatinas, em pacientes com essa síndrome, quando comparados a indivíduos saudáveis. Paralelamente, no mesmo estudo, observou-se a superexpressão de 25 proteínas, como a cadeia  $\beta$  da hemoglobina,  $\alpha$ -amilase salivar e caspase 14, no grupo de pacientes com Síndrome de Sjögren. Vale ressaltar que os níveis dessas proteínas refletiram a inflamação na cavidade oral e os danos nas células glandulares (WOŹNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIA TEK, 2019).

### **3.6 Hipossalivação e Xerostomia**

A xerostomia, também referida como boca seca, representa uma condição de saúde bucal amplamente reconhecida, marcada em alguns momentos pela diminuição do fluxo de saliva. A diminuição do fluxo salivar está associada ao desconforto, complicações ao engolir e um aumento no risco de infecções na cavidade bucal (KONTOGIANNOPOULOS et al., 2023).

As interrupções na produção de saliva, além de afetar negativamente o paladar, a mastigação e a deglutição, elevam a incidência de problemas bucais, incluindo candidíase bucal, doenças periodontais, cáries dentárias, bem como infecções do trato respiratório. Desse modo, a predisposição a candidíase bucal deve-se, possivelmente, à redução da eficácia dos mecanismos antimicrobianos presentes na saliva (VILA et al., 2019).

Desta forma, podemos nos certificar que diminuição da saliva em qualidade e quantidade poderá levar os pacientes a apresentarem problemas tanto nas mucosas como nos tecidos duros dos dentes (ŁYSIK et al., 2019).

A hipossalivação constitui uma questão relevante para a saúde bucal, desencadeando uma série de problemas como aumento da incidência de cáries, glândulas salivares inchadas, halitose, sialadenite, infecções como candidíase e inflamação de várias estruturas bucais. Esses efeitos têm um impacto profundo não apenas na qualidade de vida relacionada à saúde oral, mas também na saúde geral e no bem-estar global. Os profissionais de odontologia desempenham um papel fundamental na mitigação dos sintomas associados à hipossalivação e na melhoria da qualidade de vida desses pacientes. Foi observado que a utilização de agentes salivares artificiais ou estimulantes demonstra benefícios na redução dos sintomas subjetivos ligados à xerostomia (ŁYSIK et al., 2019).

O tratamento da síndrome da boca seca (SGH) é geralmente abordado por meio de duas estratégias distintas: A abordagem endógena envolve o uso de tratamento farmacológico, estímulos mecânicos e soluções genéticas já a abordagem exógena é a manutenção da hidratação e substituição da saliva, geralmente por meio da ingestão frequente de água (ALHEJOURY et al., 2021).

Os agentes estimulantes da produção de saliva são categorizados em duas classes principais: tópicos e sistêmicos. No caso dos estimulantes tópicos, o ato de mastigar pode, por si só, aumentar a produção salivar, sendo complementado por gomas de mascar aromatizadas ou produtos contendo sorbitol ou xilitol. A utilização de goma de mascar contendo sorbitol após refeições ou lanches açucarados demonstrou eficácia na normalização do pH bucal. Além disso, o ácido cítrico é sugerido como um estimulante salivar eficaz. O consumo de alimentos ou doces enriquecidos com ácido cítrico pode proporcionar alívio sintomático da xerostomia, embora deva ser considerada a possibilidade de aumento do risco de cárie dentária em pacientes com dentição, uma vez que o citrato tem a capacidade de se ligar a íons de cálcio, o que pode intensificar a atividade de cáries (ALHEJOURY et al., 2021).

Já no que diz respeito aos medicamentos administrados sistemicamente no tratamento da SGH, eles têm sido amplamente empregados em pacientes diagnosticados com síndrome de Sjögren. Diversos medicamentos sistêmicos têm sido propostos, incluindo o cloreto de betanecol, a piridostigmina, o cloridrato de pilocarpina, a bromexina, o tritioparametoxifenilpropeno, o ácido nicotínico e vitamina A (ALHEJOURY et al., 2021).

### **3.7 Sialometria - medida do fluxo salivar - e a detecção de suscetibilidade a doenças bucais**

O teste salivar oferece não apenas uma visão abrangente do estado bucal, mas também permite a avaliação da concentração de diversos compostos cruciais que refletem a condição de saúde do organismo como um todo. Muitos fatores determinantes em doenças genéticas estão localizados no ácido desoxirribonucleico (DNA). O DNA isolado da saliva pode ser armazenado em temperatura

ambiente por até 5 dias, tornando assim a saliva um material biológico apropriado para análises genéticas (WOŹNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIA TEK, 2019)

Através de algumas análises podemos perceber a importância da saliva para a saúde bucal, entre elas: o fluxo salivar não estimulado reduzido torna a pessoa com hipossalivação, assim como lentifica a eliminação dos restos de alimentos na cavidade bucal. Tendo em vista que os princípios e suas concentrações são proporcionais à vazão, indivíduos com baixo nível salivar são particularmente mais suscetíveis à cárie devido a diminuição da capacidade tampão da saliva e à baixa taxa de eliminação de restos alimentares. Segundo um modelo reconhecido de limpeza bucal pela saliva, valores altos de  $V_{max}$  (o volume de saliva na boca antes de engolir é provocado) e  $Resid$  (o volume deixado na boca após a ingestão), atrasam consideravelmente a eliminação de alimentos da boca (DAWES et al., 2019).

Os testes salivares desempenham um papel crucial na área da virologia. Em contraste com o sangue, a saliva é um fluido não infeccioso, o que a torna uma substância valiosa para a detecção de RNA/DNA de diversos vírus, como o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), HAV/HBV/HCV (Vírus da Hepatite A B ou C), sarampo (Paramixovírus) ou rubéola (Rubivírus). A investigação da presença de anticorpos contra agentes patogênicos na saliva pode ser realizada por meio de técnicas de biologia molecular, como PCR em tempo real, Western-blot e ELISA. Estes métodos envolvem uma análise comparativa entre amostras de controle e amostras testadas com base em proteínas e material genético presentes na saliva. A sensibilidade e especificidade dos métodos mencionados acima para testes com saliva são tipicamente na faixa de 95-99%, o que sugere que a saliva é um material confiável e apropriado para análise de patógenos. A reação em cadeia da polimerase aplicada ao fluido salivar é também frequentemente utilizada para a detecção de outras doenças de origem parasitária ou bacteriana, como a malária (*Plasmodium vivax*) e as mencionadas condições de gastrite e úlceras gástricas (causadas pelo *Helicobacter pylori*) (WOŹNIAK; PALUSZKIEWICZ; KWIA TEK, 2019).

No entanto, devido à importância de informar os pacientes sobre a suscetibilidade a doenças, um grupo de especialistas em medicina oral recomendou que todas as faculdades de odontologia incluíssem no currículo a instrução aos alunos sobre como medir a taxa de fluxo salivar não estimulado de um paciente. Essa medida permitiria que aqueles com valores baixos recebessem uma atenção maior na prevenção de cáries e doenças periodontais. Vale ressaltar que a taxa de fluxo não estimulado não apresenta grandes variações com a idade, portanto, essa medição precisa ser realizada apenas uma vez, não demandando mais do que 15 minutos. Além disso, em um consultório odontológico geral, essa tarefa pode ser delegada a um auxiliar ou técnico em saúde bucal (DAWES et al., 2019).

Conforme Dawes et.al 2019, no presente somente na Suécia os acadêmicos de odontologia são instruídos a medir a taxa de fluxo salivar não estimulado, porém a falha dessa prática em outros países se equivale ao dos estudantes de medicina em tempo algum ensinados a verificar o peso ou a pressão arterial em um paciente como parâmetro de suscetibilidade a doenças.

#### 4 Conclusão

Dessa forma, torna-se claro que a saliva é portadora de uma ampla variedade de propriedades protetoras e terapêuticas altamente vantajosas, principalmente no que diz respeito à sua capacidade de proteger contra microrganismos que habitam a cavidade oral, sejam eles comensais ou patogênicos.

Além disso, mostra-se a sua importância para a odontologia na medida em que não só a sua ausência gera consequências limitantes na saúde bucal e na qualidade de vida, mas também o seu uso pode ser um potencial diagnóstico para doenças na boca e sistêmicas.

#### Referências

ALHEJOURY, H. A. et al. Artificial Saliva for Therapeutic Management of Xerostomia: A Narrative Review. **J Pharm Bioallied Sci**, v. 13, Suppl 2, p. S903-S907, 2021. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_236\_21.  
 BRAND, H. S.; LIGTENBERG, A. J. M.; VEERMAN, E. C. I. Saliva and Wound Healing. Em: LIGTENBERG, A. J. M.; VEERMAN, E. C. I. (Eds.). **Monographs in Oral Science**. [s.l.] S. Karger AG, 2014. v. 24p. 52–60.

DAWES, C. et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 6, p. 863–874, jun. 2015.

DAWES, C.; WONG, D. T. W. Papel da Saliva e Diagnóstico Salivar no Avanço da Saúde Bucal. **J Dent Res**, v. 98, n. 2, p. 133-141, 2019. DOI: 10.1177/0022034518816961.  
 ESTEVES, C. V. et al. Diagnostic potential of saliva proteome analysis: a review and guide to clinical practice. **Brazilian Oral Research**, v. 33, p. e043, 2019.

FERNÁNDEZ-AGRA, M. et al. Salivary biomarkers in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Oral Dis.**, v. 29, n. 7, p. 2600-2613, 2023. doi: 10.1111/odi.14390.  
 FINEIDE, F. et al. Characterization of Lipids in Saliva, Tears and Minor Salivary Glands of Sjögren's Syndrome Patients Using an HPLC/MS-Based Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, p. 8997, 20 ago. 2021.

GOLDONI, R. et al. Malignancies and Biosensors: A Focus on Oral Cancer Detection through Salivary Biomarkers. **Biosensors**, v. 11, n. 10, p. 396, 15 out. 2021.

HUANG, Z. et al. Saliva – a new opportunity for fluid biopsy. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 61, n. 1, p. 4–32, 27 jan. 2023.

ISOLA, G. Saliva biotechnology as a diagnostic tool for periodontal diseases: new challenges for clinical practice. **Frontiers in Bioscience-Elite**, v. 14, n. 2, p. 2022, 6 abr. 2022.

JUNG, J.-Y. et al. Salivary Biomarkers in Patients with Sjögren's Syndrome—A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12903, 29 nov. 2021.

KACZOR-URBANOWICZ, K. E. et al. Clinical validity of saliva and novel technology for cancer detection. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1872, n. 1, p. 49–59, ago. 2019.

KAWANISHI, N. et al. Positive Effects of Saliva on Oral Candidiasis: Basic Research on the Analysis of Salivary Properties. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 812, 17 fev. 2021.

KONTOGIANNOPOULOS, K. N. et al. A Review of the Role of Natural Products as Treatment Approaches for Xerostomia. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1136, 10 ago. 2023.

LIU, C. J. et al. Explorando o miR-31 salivar como um biomarcador clínico de carcinoma espinocelular oral. **Pesquisa**, 2012, v. 34, n. 2, p.

ŁYSIK, D. et al. Artificial Saliva: Desafios e Perspectivas Futuras para o Tratamento da Xerostomia. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 13, p. 3199, 2019. DOI: 10.3390/ijms20133199. Publicado em 29 de junho de 2019.

MELO, J. L. D. M. A. et al. A scoping review on hyposalivation associated with systemic conditions: the role of physical stimulation in the treatment approaches. **BMC Oral Health**, v. 23, n. 1, p. 505, 21 jul. 2023.

MONEA, M.; POP, A. M. The Use of Salivary Levels of Matrix Metalloproteinases as an Adjuvant Method in the Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Narrative Literature Review. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 44, n. 12, p. 6306–6322, 12 dez. 2022.

NAITO, Y.; HONDA, K. Liquid Biopsy for Oral Cancer Diagnosis: Recent Advances and Challenges. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 2, p. 303, 8 fev. 2023.

NONAKA, T.; WONG, D. T. W. Saliva diagnostics. **The Journal of the American Dental Association**, v. 154, n. 8, p. 696–704, ago. 2023.

PALAIA, G. et al. Liquid biopsy in the assessment of microRNAs in oral squamous cell carcinoma: A systematic review. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, p. e875–e884, 2022.

PARK, N. J. et al. MicroRNA salivar: descoberta, caracterização e utilidade clínica para detecção de câncer oral. **Pesquisa Clínica do Câncer**, 2009, v. 15, n. 17, p. 5473-5477.

PATTANI, K. M. et al. A hipermetilação do promotor do gene do receptor de endotelina tipo B em lavagens salivares está independentemente associada ao risco de câncer de cavidade oral e pré-malignidade. **Pesquisa sobre prevenção do câncer**, 2010, v. 3, n. 9, p.

RODRIGUES NEVES, C. et al. Human saliva stimulates skin and oral wound healing in vitro. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 13, n. 6, p. 1079–1092, jun. 2019.

ROI, A. et al. A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. **Disease Markers**, v. 2019, p. 1–11, 17 fev. 2019.

TAN, H. L. et al. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. **Cephalalgia**, v. 42, n. 2, p. 128–161, fev. 2022.

VILA, T. et al. The power of saliva: Antimicrobial and beyond. **PLOS Pathogens**, v. 15, n. 11, p. e1008058, 14 nov. 2019.

WARNAKULASURIYA et al. A expressão de p53 no carcinoma espinocelular oral está associada à presença de autoanticorpos IgG e IgA p53 no soro e na saliva dos pacientes. **O Jornal de Patologia**, 2000, v. 192, n. 1, p. 52-57.

WOŹNIAK, M.; PALUSZKIEWICZ, C.; KWIA TEK, W. M. Saliva as a non-invasive material for early diagnosis. **Acta Biochimica Polonica**, 4 dez. 2019.

ZALEWSKA, A.; WASZKIEWICZ, N.; LÓPEZ-PINTOR, R. M. The Use of Saliva in the Diagnosis of Oral and Systemic Diseases. **Disease Markers**, v. 2019, p. 1–2, 9 jun. 2019.