RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

ANÁLISE SALIVAR E O DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS BUCAIS

SALIVAR ANALYSIS AND THE DIAGNOSIS OF ORAL DISEASES

ANÁLISIS SALIVAR Y DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES ORALES

Matheus Harllen Gonçalves Veríssimo[1], Ana Vitória Barros da Matta[2], Lanna Lídia Monteiro Figueiredo[3], Larissa Alves Assunção de Deus[4], Maria Ivaiane Boaventura de Sobral[5], Maria Izabela Brandão Vasconcelos[6], Mariana Luna de Sales[7], Suzie Clara da Silva Marques[8], Taysilan Torquato Benevides[9], Morgana Maria Souza Gadêlha de Carvalho[10]

e211867
https://doi.org/10.47820/recima21.v2i11.867

RESUMO

A saliva tem ação ativa na digestão de alimentos, sendo também uma ferramenta para a detecção de possíveis patologias, pois possui marcadores biológicos, o que a torna uma forma não invasiva e prática. **Objetivo:** realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a análise do fluido salivar para os diagnósticos de doenças na cavidade bucal e responder à pergunta de pesquisa, além de apresentar as principais alterações metabólicas encontradas nos artigos analisados. **Metodologia:** Foi realizada uma busca da literatura através das bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane Library, nessas foram utilizadas duas palavras-chave para pesquisa, "MeSHterm": "Saliva"; "Diagnosis"; e o termo livre "Oral diseases". Os artigos foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos e utilizou-se do conector booleano "AND''. **Resultados e Discussão:** Portanto, a partir dessa estratégia de busca, foram encontrados 1.717 trabalhos na íntegra, destes, 5 artigos encontravam-se duplicados nas estratégias de busca, totalizando, assim, 7 artigos científicos selecionados. Tornou-se evidente que a saliva é um importante método diagnóstico de doenças como a periodontite, líquen plano oral, a COVID-19 e o câncer bucal. **Considerações Finais:** Dessa forma, o artigo científico respondeu à pergunta norteadora e estabeleceu resultados satisfatórios para o objetivo pré-estabelecido. Evidenciou-se que a análise salivar é fundamental para o diagnóstico de doenças na cavidade bucal, como também das variações decorrentes de síndromes e alterações metabólicas no indivíduo. Porém, ainda há necessidade de novas pesquisas clínico-laboratoriais para um melhor esclarecimento de sua aplicabilidade e abrangência.

PALAVRAS-CHAVE: Periodontite. Líquen Plano Oral. COVID-19. Síndromes. Câncer Bucal.

ABSTRACT

Saliva has an active action in the digestion of food, being also a tool for the detection of possible pathologies, as it has biological markers, which makes it a non-invasive and practical form. ***Objective:*** *accomplish an integrative literature review on the analysis of salivary fluid for the diagnosis of diseases in the oral cavity and to answer the research question, in addition to presenting the main metabolic changes found in published articles.* ***Methodology:*** *A literature search was carried out through the electronic databases PubMed, LILACS, SciELO and Cochrane Library, in these two keywords were used for research, "MeSHterm": "Saliva"; "Diagnosis"; and the free term "Oral*

[1] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[2] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[3] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[4] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[5] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[6] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[7] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[8] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[9] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
[10] Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Diseases". The articles were obtained regarding the pre-incorporated inclusion and exclusion criteria and the Boolean connector "AND " was used. ***Results and Discussion:*** *Therefore, from this search strategy, 1,717 scientific papers were found in full of which 5 articles were duplicated in the search strategies, thus totaling 7 selected scientific articles. It became evident that saliva analysis is an important diagnostic method for diseases such as periodontitis, oral lichen planus, COVID-19 and oral cancer.* ***Final considerations:*** *In this way, the scientific article answered the guiding question and had satisfactory results for the pre-established objective. However, there is still a need for further clinical and laboratory research to better clarify its applicability and scope.*

KEYWORDS: *Periodontitis. Oral Lichen Plane. COVID-19. Syndromes. Oral Cancer.*

RESUMEN
La saliva tiene una acción activa en la digestión de los alimentos, siendo también una herramienta para la detección de posibles patologías, ya que cuenta con marcadores biológicos, lo que la convierte en una forma no invasiva y práctica. ***Objetivo:*** *realizar una revisión bibliográfica integradora sobre el análisis del líquido salival para el diagnóstico de enfermedades de la cavidad oral y dar respuesta a la pregunta de investigación, además de presentar los principales cambios metabólicos encontrados en los artículos publicados.* ***Metodología:*** *Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos electrónicas PubMed, LILACS, SciELO y Cochrane Library, en estas dos palabras clave se utilizaron para la investigación, "MeSHterm": "Saliva"; "Diagnóstico"; y el término libre "Enfermedades Bucales". Los artículos se obtuvieron con respecto a los criterios de inclusión y exclusión preincorporados y se utilizó el conector booleano "Y".* ***Resultados y Discusión:*** *Por lo tanto, de esta estrategia de búsqueda se encontraron 1.717 artículos científicos completos, de los cuales 5 artículos fueron duplicados en las estrategias de búsqueda, totalizando así 7 artículos científicos seleccionados. Se evidenció que la saliva es un método diagnóstico importante para enfermedades como periodontitis, liquen plano oral, COVID-19 y cáncer oral.* ***Consideraciones finales:*** *De esta manera, el artículo científico respondió la pregunta orientadora y resultados satisfactorios para el objetivo preestablecido. Sin embargo, todavía es necesario realizar más investigaciones clínicas y de laboratorio para aclarar mejor su aplicabilidad y alcance.*

PALABRAS CLAVE: *Periodontitis. Plano de liquen oral. COVID-19. Síndromes. Cáncer oral.*

INTRODUÇÃO

Os fluidos salivares são imprescindíveis para a saúde bucal, pois desempenham função no processo de ingestão e regulamentação do organismo, além disso auxiliam no reconhecimento do estado fisiológico normal e de possíveis infecções (CAMISASCA et al., 2017; GHALLAB; SHAKER, 2017; WU et al., 2018). Assim, possibilita a identificação de patologias existentes, da mesma maneira que é utilizada para o acompanhamento terapêutico. Dessa forma, as moléculas presentes na composição dos fluidos salivares através das demarcações biológicas são importantes para a abordagem clínica e o monitoramento de doenças (CHENG et al., 2018; GIULIANO et al., 2020; ADEOYE et al., 2021).

Dessa maneira, a coleta dos fluidos salivares para a realização de diagnósticos representa a idealização de um método facilitador e não invasivo, sendo efetivo para a detecção precoce de doenças, por meio dos marcadores biológicos presentes, além das novas técnicas associadas, tal como a PCR (Proteína C-reativa) para a detecção de proteínas (MICHAILIDOU et al., 2016;

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

FREEMAN et al., 2019). À vista disso, o simples manuseio, o menor risco de transmissão de doenças, quando equiparado ao sangue, e a facilidade na coleta a torna uma excelente alternativa para a realização do diagnóstico de doenças (ALVES, 2015; CAO et al., 2018; GIULIANO et al., 2020).

Assim, os estudos realizados para diagnósticos de doenças como as periodontais e a identificação de câncer em cavidade oral por meio de fluídos orais, levam em consideração a especificidade de cada doença mediante a amostra coletada (LANGAN et al., 2019; SRISUTTEE et al., 2020). Sendo assim, o avanço tecnológico no que tange a pesquisa para análise salivar é de grande valia, pois produz melhorias significativas para a determinação dos componentes salivares, proporcionando especificidades e possíveis tratamentos por meio de procedimentos avançados (LIMA et al., 2014; HORVÁTH et al., 2018).

Não obstante, muitas vezes os componentes encontrados na saliva são negligenciados por profissionais da saúde, dessa forma, muitos cirurgiões-dentistas se atentam a procedimentos restauradores e estéticos desconsiderando o aprofundamento nos quesitos de fluidos orais (MICHAILIDOU et al., 2016; FREEMAN et al., 2019; GIULIANO et al., 2020). Dessa forma, acarreta displicência no quesito do diagnóstico de doenças precoces que melhorariam a precisão das causas precursoras das doenças em questão, além de uma recuperação mais rápida considerando a expectativa de sucesso nas abordagens propostas (CAO et al., 2018; CHENG et al., 2018; SRISUTTEE et al., 2020).

Portanto, este artigo científico teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a análise do fluido salivar para os diagnósticos de doenças na cavidade bucal e responder à pergunta de pesquisa, além de apresentar as principais alterações metabólicas encontradas nos artigos analisados.

METODOLOGIA

Esta revisão integrativa da literatura possui uma metodologia qualitativa, sendo baseada em Rother (2007) e em Pereira et al., (2018), e no desenvolvimento da seguinte pergunta de pesquisa: Quais doenças na cavidade bucal podem ser diagnosticadas pela análise do fluído salivar?

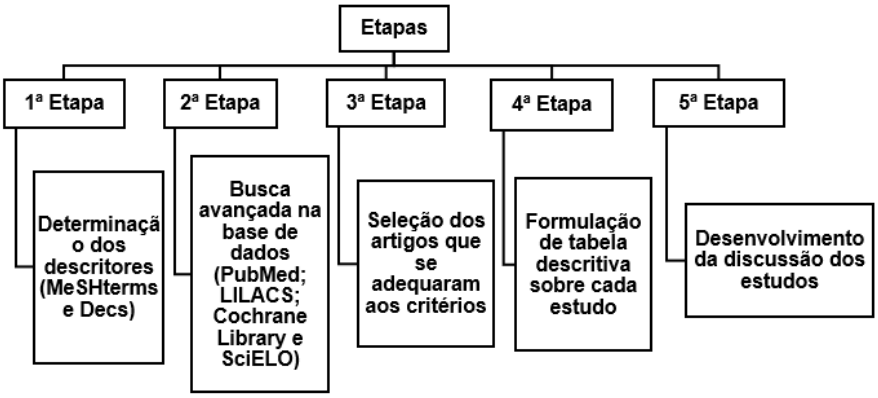
Para isto, foram utilizadas as bases de dados eletrônica U. S. National Library of Medicine (NLM/PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e as bibliotecas eletrônicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Cochrane Library, para pesquisar e identificar estudos que respondessem à pergunta norteadora desta revisão integrativa da literatura. As bases de dados e bibliotecas eletrônicas foram pesquisadas para estudos mais atuais possíveis, os quais foram publicados nos últimos anos.

Foram utilizadas duas palavras-chave para a composição da chave de pesquisa, sendo o seguinte “MeSHterm”: “Saliva”; “Diagnosis”; e o termo livre “Oral diseases”. Em seguida, os pesquisadores selecionaram os trabalhos com análise no título e resumo, com base nos critérios de

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

elegibilidade. Foi estabelecido o desenvolvimento de 5 etapas (Figura 1) para a busca pelos artigos e desenvolvimento desta revisão integrativa.

Figura 1 – Etapas metodológicas para a seleção dos artigos e desenvolvimento da revisão



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Esta revisão integrativa baseou-se em cinco etapas: Na primeira etapa foi o estabelecimento dos descritores para ambas as bases de dados, sendo uma com a utilização de MeSHterms (*PubMed*) e com DeCS (SciELO, LILACS e Cochrane Library). Em seguida, segunda etapa, fora feito a busca avançada nas bases e análise do quantitativo dos artigos científicos presentes na íntegra. Logo em seguida, na terceira etapa, foram selecionados os artigos que se adequaram aos critérios de elegibilidade estabelecidos pelos pesquisadores. Na quarta e quinta etapa, os pesquisadores formularam uma tabela descritiva sobre os autores, objetivo da pesquisa, resultados e conclusão e em seguida, desenvolvimento da discussão dos artigos científicos para uma análise do melhor manejo do clareamento dental, a fim de se chegar ao sucesso clínico e responder à pergunta norteadora estabelecida no início desta metodologia.

Os critérios de elegibilidade foram os seguintes: artigos publicados na íntegra gratuitamente; relatos de casos; artigos publicados em inglês, português e espanhol; publicações entre janeiro de 2016 e outubro de 2021; artigos que se adequem à temática. Em seguida, artigos que preencheram os critérios de elegibilidade foram identificados e incluídos na revisão. Os trabalhos que preencheram todos os critérios de seleção foram incluídos no estudo, os que não preencheram os critérios e/ou não se mostraram relevantes foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a busca avançada através da utilização dos *MeSHterm* e DeCS já mencionados, foram selecionados apenas os artigos que entraram nos critérios de inclusão. Os resultados por análise foram representados na Tabela 1:

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

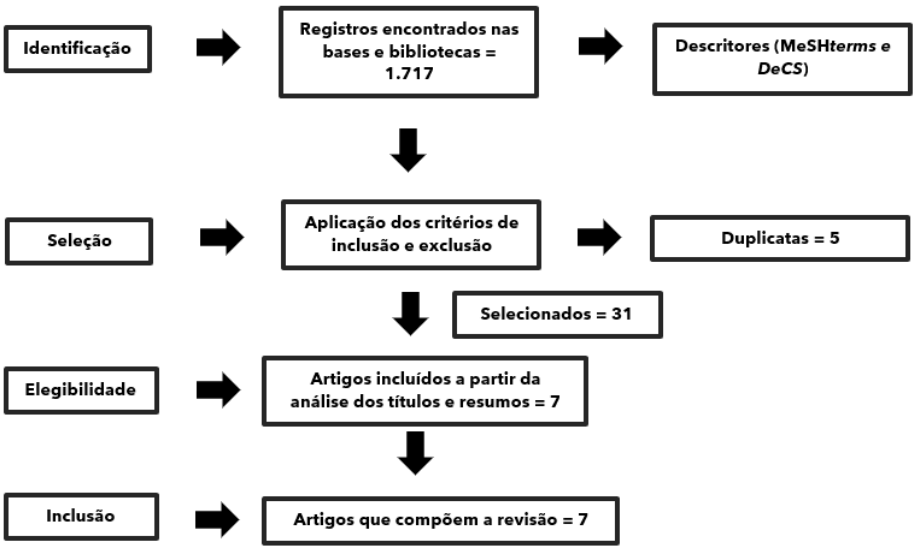
Tabela 1 - Seleção dos artigos por análise empregada e estabelecimento dos critérios de inclusão.

	Íntegra	Duplicados	Artigos selecionados
PubMed	1.652	3	4
Scielo	7	0	1
LILACS	57	2	2
Cochrane	1	0	0

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Portanto, a partir dessa estratégia de busca, foram encontrados 1.717 (mil setecentos e dezessete) trabalhos na íntegra; destes, 5 (cinco) artigos encontravam-se duplicados nas estratégias de busca, totalizando, assim, 7 (sete) artigos científicos selecionados. Sendo assim, o processo metodológico da seleção dos artigos está representado Figura 2.

Figura 2 – Seleção dos artigos científicos



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Além disso, estabeleceu-se a construção da Tabela 2 com dados sobre as pesquisas selecionadas, no que tange ao objetivo, principais resultados e a conclusão dos pesquisadores.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Tabela 2 – Relatos de casos detalhados em tabela de resultados.

Autor/Ano	Objetivo	Resultados	Conclusão
Lima et al., 2019	Verificar, através de uma revisão sistemática, a utilização da saliva como método diagnóstico de doenças periodontais.	Os níveis salivares de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, interleucina-1 beta e metaloproteínases da matriz aumentam significativamente à medida que a doença progride, o que faz desses biomarcadores um grande potencial para a detecção e progressão da doença periodontal.	O diagnóstico molecular na cavidade oral é um método simples, não invasivo e muito promissor para o diagnóstico e monitoramento de patologias, como as doenças periodontais.
Souza, 2015.	Estudar os metabólitos salivares de adolescentes e adultos jovens, entre 12 e 21 anos de idade, ambos os sexos, com Síndrome de Down.	Maiores níveis de glicina, l-prolina, l-leucina, l-serina, ácido palmítico, ácido pentanóico, ácido tetradecanóico, tirosina e l-fenilalanina nos grupos com Síndrome de Down foram observados em comparação ao controle. A microbiota dos pacientes com a síndrome apresentou diferença significativa do grupo controle.	O perfil metabolômico impresso em indivíduos com Síndrome de Down difere significativamente de indivíduos sem a síndrome.
Alves, 2015	Avaliar a detecção e quantificação do poliomavírus humano BK (BKV) e JC (JCV) em fluidos orais (saliva, lavado bucal e FGC) de indivíduos com insuficiência renal crônica (IRC), transplantados renais (TR) e controle.	100% dos indivíduos com IRC apresentaram positividade para BKV em pelo menos uma amostra analisada e 14% foram positivos para JCV. Aos pacientes TRs, 91,7% foram positivos para BKV e 51,7% foram positivos para JCV.	As amostras de fluidos orais (saliva, lavado e FGC) exibiram alta prevalência de detecção, principalmente do BKV, com muitas amostras com níveis quantificáveis de carga viral.
Falsafi *et al.,* 2019	Comparar os níveis de transferrina salivar entre pacientes com líquen plano oral (LPO) e indivíduos saudáveis.	As concentrações médias de transferrina salivar em pacientes com LPO e indivíduos saudáveis foram 0,9055 ± 0,28229 e 1,5932 ± 0,80041 mg / dL, respectivamente ($p < 0,05$).	Os níveis de transferrina salivar em pacientes com LPO foram significativamente mais baixos do que em indivíduos saudáveis.
Azzi *et al.,* 2020	Analisar amostras salivares de pacientes	Dois pacientes apresentaram	A saliva é uma ferramenta confiável

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

	com COVID-19 e comparou os resultados com seus dados clínicos e laboratoriais.	resultados salivares positivos nos mesmos dias em que os Swabs faríngeos ou respiratórios mostraram conversão.	para detectar SARS-CoV-2. O papel da saliva no diagnóstico de COVID-19 poderia não se limitar a uma detecção qualitativa do vírus, mas também pode fornecer informações sobre a evolução clínica da doença.
Kaur *et al.,* 2018	Realizar uma revisão sistemática da literatura avaliando potenciais biomarcadores salivares de câncer oral e pré-câncer e discutir questões emergentes e desafios em relação ao câncer oral e diagnóstico de pré-câncer.	Trinta e um estudos consideraram estímulos orais, como comer, beber e práticas de higiene oral por períodos variados de tempo antes da coleta da amostra. O horário da coleta da saliva foi matinal na maioria dos estudos, mas o horário exato da coleta não foi mencionado. Três estudos demonstraram ter avaliado toda a saliva sem centrifugação. Eletroforese em gel bidimensional e espectrometria de massa em tandem foram os métodos mais comumente usados.	A abordagem de combinação de biomarcadores salivares pode ser usada como ferramenta de triagem para melhorar a detecção precoce e a precisão do diagnóstico de lesões precursoras e câncer oral.
Adeoye *et al.,* 2021	Determinar a precisão do teste diagnóstico (DTA) de biomarcadores de DNA hipermetilado em saliva e swabs orais para detecção de carcinoma espinocelular oral (OSCC) a partir dos estudos de pré-validação disponíveis.	Descobriu-se que os marcadores de hipermetilação do swab salivar e oral tinham melhor especificidade do que sensibilidade para a detecção do câncer oral. Sensibilidade e especificidade resumidas (IC de 95%) dos painéis de hipermetilação foram 86,2% (60-96,2) e 90,6% (85,9-93,9) enquanto para marcadores individuais, o resumo da sensibilidade e especificidade (IC 95%) foi de 70% (56,9–80,5) e	Biomarcadores de hipermetilação de DNA, especialmente em combinação, têm DTA aceitável que garante maior otimização com avaliação rigorosa de biomarcadores para determinação conclusiva de sua eficácia.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

	91,9%	(80,3–96,9), respectivamente.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Na pesquisa de Lima et al., (2019), os autores realizaram uma revisão sistemática sobre a utilização da saliva como método diagnóstico de doenças periodontais, observando que os níveis salivares de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, interleucina-1 beta e metaloproteínases da matriz aumentam significativamente à medida que a doença progride, sendo biomarcadores de grande potencial para a detecção e análise da progressão da doença periodontal. Diante disso, fica evidente que os níveis salivares de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, interleucina-1 e metaloproteínases da matriz aumentam significativamente à medida que a doença periodontal progride, o que faz desses biomarcadores um grande potencial para a detecção e progressão da doença periodontal.

No que tange ao estudo de Falsafi et al., (2019), os autores compararam os níveis de transferrina salivar entre pacientes saudáveis e com LPO, sendo esse último grupo com níveis mais reduzidos do que em pacientes saudáveis. Ademais, Souza (2015) estudou os metabólitos salivares em pacientes com Síndrome de Down e verificou que apresentaram maiores níveis de glicina, l-prolina, l-leucina, l-serina, ácido palmítico, ácido pentanóico, ácido tetradecanóico, tirosina e l-fenilalanina do que o grupo controle.

Em pacientes com LPO, os níveis de transferrina salivar em pacientes foram significativamente mais baixos do que em indivíduos saudáveis. No que se refere aos pacientes com Síndrome de Down, esses indivíduos apresentaram um perfil metabolômico distinto do grupo controle, com significante aumento de metabólitos de aminoácidos e ácidos graxos.

Já na pesquisa de Alves (2015), o autor avaliou a detecção e quantificação do BKV e JCV em pacientes com insuficiência renal crônica e transplantados renais. Em seus resultados, Alves (2015) observou que as amostras de fluidos orais exibiram alta prevalência de detecção, principalmente de BKV. Outrossim, Azzi et al., (2020) analisaram amostras salivares de pacientes com COVID-19, sendo que dois pacientes apresentaram resultados positivos nos mesmos dias em que os Swabs faríngeos ou respiratórios mostraram conversão.

Sendo assim, é possível e viável detectar os poliomavírus humano BK e JC em amostras de saliva, lavado bucal e fluido gengival crevicular, sendo possível quantificar apenas o BKV, e não o JCV. Além disso, alguns estudos apresentam limitações metodológicas, como por exemplo a prevalência de uma população homogênea, sem critérios que possam evitar o risco de vieses.

Com relação ao diagnóstico de câncer, Kaur et al., (2018) realizaram uma revisão sistemática sobre potenciais biomarcadores salivares de câncer bucal, em que é possível utilizar a abordagem de combinação de biomarcadores salivares como ferramenta de triagem para melhorar a detecção precoce e diagnóstico de lesões de câncer bucal. Além desse estudo, Adeoye et al. (2021) determinaram a precisão do teste diagnóstico de biomarcadores de DNA hipermetilado em saliva e

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

swabs bucais para detecção de carcinoma espinocelular oral, em que esse teste garante maior otimização com avaliação rigorosa de biomarcadores para determinação conclusiva de sua eficácia.

As descobertas atuais são importantes para médicos e pesquisadores para mitigar os desafios no diagnóstico de câncer oral baseado na saliva e para avaliar biomarcadores salivares confiáveis, específicos e sensíveis para pré-câncer oral e diagnóstico de câncer. Dessa forma, a saliva representa uma ferramenta promissora no diagnóstico COVID-19.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a análise dos artigos científicos, a análise salivar é fundamental para o diagnóstico de doenças na cavidade bucal, como também as variações decorrentes de síndromes e alterações metabólicas no indivíduo. Os biomarcadores salivares mais prevalentes foram: níveis de glicina, l-prolina, l-leucina, l-serina, ácido palmítico, ácido pentanóico, ácido tetradecanóico, tirosina, l-fenilalanina, cálcio e fósforo.

Foi possível avaliar alterações metabólicas em pacientes com líquen plano oral, pacientes com síndrome de Down, insuficientes renais crônicos, transplantados renais, carcinoma espinocelular bucal, detecção de poliomavírus BK e JC e doença periodontal.

Outrossim, pode-se observar a necessidade de novas pesquisas clínico-laboratoriais, com estudo de coorte e randomizados para melhor anuência dos resultados. Dessa forma, o artigo científico respondeu à pergunta norteadora e estabeleceu resultados satisfatórios para o objetivo pré-estabelecido.

REFERÊNCIAS

ADEOYE, J. *et al.* Efficacy of hypermethylated DNA biomarkers in saliva and oral swabs for oral cancer diagnosis: systematic review and meta-analysis. **Oral diseases**, 2021. DOI: https://doi.org/10.1111/odi.13773

ALVES, T. C. **Detecção dos poliomavírus humano BK e JC em fluídos orais de indivíduos com insuficiência renal crônica e transplantados renais**. 2015. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, 2015. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23141/tde-19012016-163456/pt-br.php. Acesso em: 13 out. 2021.

AZZI, L. *et al.* Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. **Journal of Infectology**, v. 81, n. 1, p. e45-e50, 2020.

CAMISASCA, D. R. *et al.* A proteomic approach to compare saliva from individuals with and without oral leukoplakia. **Journal of Proteome Research**, v. 151, p. 43–52, 2017.

CAO, Y. U. *et al.* Methylated genomic loci encoding microRNA as a biomarker panel in tissue and saliva for head and neck squamous cell carcinoma. **Clinical Epigenetics**, v. 10, p. 43, 2018.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

CHENG, S. J. *et al.* Hypermethylated ZNF582 and PAX1 genes in mouth rinse samples as biomarkers for oral dysplasia and oral cancer detection. **Head and Neck**, v. 40, n. 2, p. 355–368, 2018.

FALSAFI, P. *et al.* Níveis de transferrina salivar em pacientes com líquen plano oral. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 19, n. 1, p. 4350, 2019.

FREEMAN, S. C. *et al.* Development of an interactive web-based tool to conduct and interrogate meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: MetaDTA. **BMC Medical Research Methodology**, v. 19, n. 1, p. 81, 2019.

GHALLAB, N. A.; SHAKER, O. G. Serum and salivary levels of chemerin and MMP-9 in oral squamous cell carcinoma and oral premalignant lesions. **Clinical Oral Investigation**, v. 21, n. 3, p. 937–947, 2017.

GIULIANO, A. R. *et al.* Methylation of HPV 16 and EPB41L3 in oral gargles: Associations with oropharyngeal cancer detection and tumor characteristics. **International Journal of Cancer**. v. 146, n. 4, p.1018–1030, 2020.

HORVÁTH, J. *et al.* Oral health may affect the performance of mRNA-based saliva biomarkers for oral squamous cell cancer. **Pathology & Oncology Research**, v. 24, n. 4, p. 833-842, 2018.

KAUR, J. *et al.* Biomarcadores salivares para rastreamento de câncer oral e pré-câncer: uma revisão. **Investigações Orais Clínicas**, v. 22, p. 633-640, 2018.

LANGAN, D. *et al.* A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. **Research Synthesis Methods**, v. 10, n. 1, p.83-98, 2019.

LIMA, M. P. *et al.* Diagnóstico de doenças periodontais por meio de biomarcadores salivares: revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 3, p. 811-820, 2019.

MICHAILIDOU, E. *et al.* Salivary mRNA markers having the potential to detect oral squamous cell carcinoma segregated from oral leukoplakia with dysplasia. **Cancer Epidemiologic**, v. 43, p. 112-118, 2016.

PEREIRA, A. S. *et al.* **Metodologia da pesquisa científica**. Santa Maria: Ed. UAB/NTE/UFSM, 2018. (*E-book*).

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem,** v. 20, n. 2, 2007.

SRISUTTEE, R. *et al.* Evaluation of NID2 promoter methylation for screening of oral squamous cell carcinoma. **BMC Cancer**, v. 20, p. 218, 2020.

SOUZA, R. C. **Estudo do metaboloma salivar e sua associação com a doença periodontal em pacientes com Síndrome de Down**. 2015. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, 2015. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23132/tde-08082016-102912/. Acesso em: 13 out. 2021.

WU, Y. C. *et al.* Salivary biomarker combination prediction model for the diagnosis of periodontitis in a Taiwanese population. **Journal of the Formosan Medical Association**, Taipé, v. 117, n. 9, p. 841-8, 2018.