



ANÁLISE DE PROTEÍNAS SALIVARES COMO MÉTODO DE DETEÇÃO PRECOCE DE NEOPLASIAS ORAIS

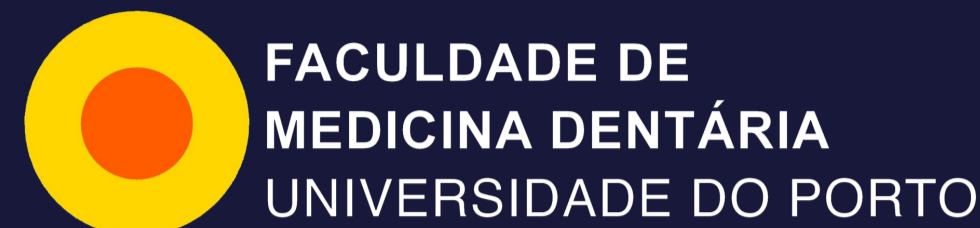
87

Leça SA¹, Costa-Rodrigues J², Fernandes MH³

1 Médico Dentista, Colaborador externo da Faculdade de Medicina Dentária da UP
2 Professor Auxiliar, Regente das UC Bioquímica I e II da Faculdade de Medicina Dentária da UP
3 Professora Catedrática, Regente das UC de Farmacologia da Faculdade de Medicina Dentária da UP



U. PORTO



Biomarcadores

Introdução

O cancro oral é um dos mais comuns no mundo, sendo mais frequente em pacientes que apresentam:

- alto índice de **consumo de tabaco**;
- Ingestão frequente de **bebidas alcoólicas**;
- exposição ao vírus do papiloma humano tipos 16 e 18.^[1]

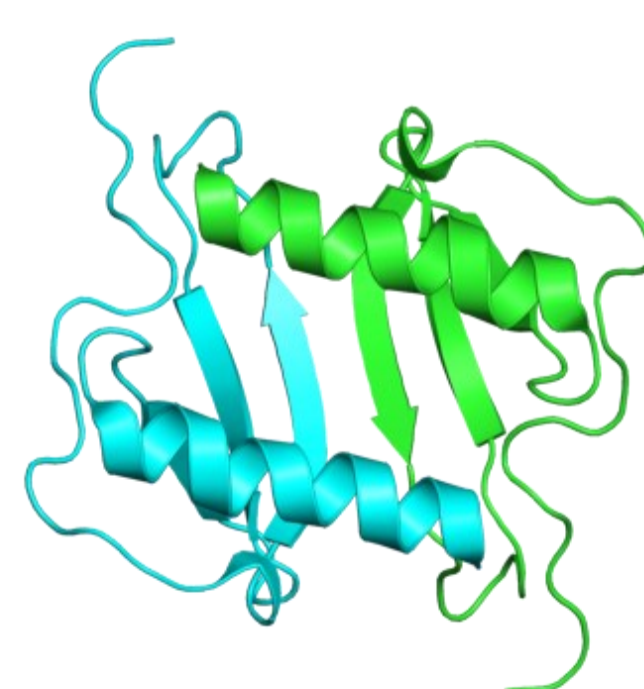
Em Portugal, dados de 2008 mostram que as neoplasias do lábio e cavidade oral foram responsáveis pela morte de cerca de 350 pessoas, com uma incidência de 1025 novos casos. A taxa de incidência é **duas vezes mais elevada em pessoas do sexo masculino** do que feminino.^[2] O tipo de cancro mais comum na cavidade oral é o **carcinoma epidermóide**, perfazendo 95% dos casos. Quando descoberto:

- no **estado I**, sem invasão dos nódulos linfáticos e tecidos adjacentes, o carcinoma epidermóide tem uma taxa de sobrevivência a 5 anos de aproximadamente **82%**
- no estado **III** e **IV**, com metástases e envolvimento de outros órgãos, esta percentagem é tão baixa como **30%**.^[2]

Atualmente, a deteção do cancro oral é clínica, baseando-se no exame do trato aéreo superior e em análises histológicas, contudo pode passar despercebido e até mesmo indetetável em locais pouco acessíveis tais como as criptas da base da língua ou amígdalas.^[3] A análise de substâncias salivares cuja concentração se altera mediante a presença de patologia apresenta-se como sendo um método simples e não invasivo para fazer um diagnóstico precoce do cancro oral, ajudando também a analisar a progressão da doença e respostas a tratamentos efetuados.

Materiais e Métodos

A base de dados PUBMED foi utilizada para procurar os artigos relevantes para esta revisão bibliográfica. Nos critérios de inclusão foram aceites todos os artigos escritos nos últimos cinco anos, que associassem o cancro oral, saliva e a análise de biomarcadores. De seguida, e após análise e escolha dos biomarcadores específicos a rever, foram aceites todos os artigos que se relacionassem com as premissas pesquisadas sem qualquer restrição temporal. Foram também consultados livros contendo informação clínica sobre o cancro oral e websites que disponibilizam as estatísticas mais recentes sobre a patologia.



Estrutura da CD44

Conclusão

A análise salivar pode ser utilizada para a deteção precoce do cancro oral, aproveitando todas as vantagens dos biomarcadores no campo do diagnóstico e prognóstico. A associação de vários biomarcadores e a análise da variação da sua concentração aumenta a fiabilidade do teste. Esta poderá ser uma das principais escolhas para o rastreio primário em pacientes com alto risco para o cancro oral, uma vez que o procedimento é fácil, rápido, não invasivo e capaz de detetar lesões que facilmente passam despercebidas no exame clínico.^[10]

Um **biomarcador** tem como características:

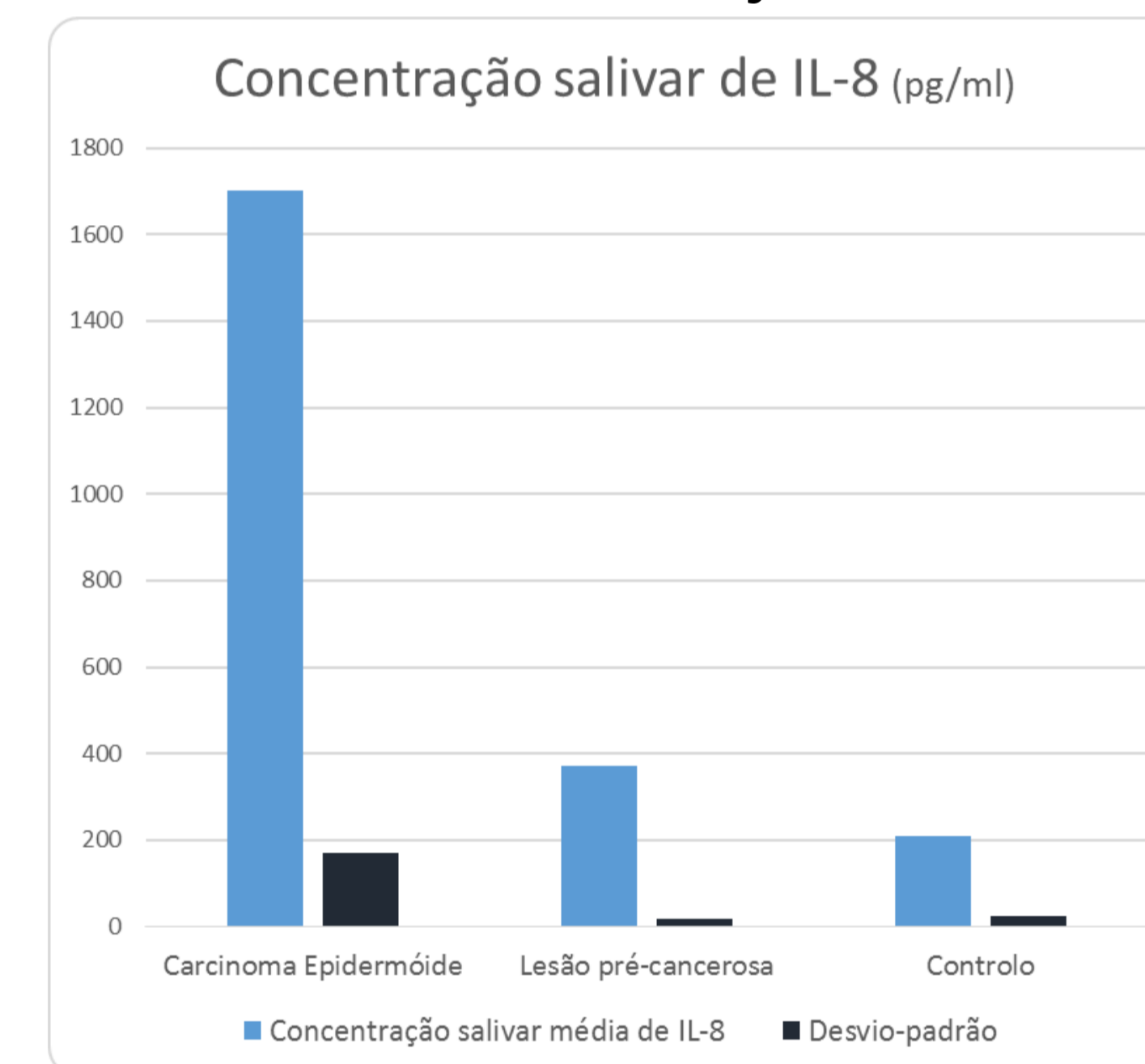
- ser uma alteração celular, bioquímica, molecular ou genética;
- poder detetar e medir objetivamente um processo biológico normal ou patológico
- estar contido num meio biológico tal como a saliva.^[4]

É pouco provável que apenas um único biomarcador salivar seja capaz de permitir a deteção de neoplasias orais devido aos grandes níveis de heterogeneidade entre grandes populações e interferências fisiológicas. Uma análise a um determinado biomarcador pode ter, por exemplo, alta sensibilidade e pouca especificidade – o resultado irá ser positivo na maioria dos indivíduos com cancro, mas também o será em indivíduos saudáveis. Por outro lado, um biomarcador com alta especificidade e baixa sensibilidade irá ter um resultado negativo para indivíduos saudáveis mas também o fará em bastantes casos para indivíduos com cancro, sendo portanto uma associação a maneira mais fiável.^[4]

Interleucinas 8 e 6

Um aumento da concentração de IL-8 na

saliva conjuntamente com o aumento de IL-6 no sangue são um bom método de deteção do carcinoma epidermóide, uma apresentando altas taxas de sensibilidade e especificidade.^[5] De acordo com *St. John et al.*, a IL-8 foi detetada em maiores concentrações na saliva em pacientes com carcinoma epidermóide, enquanto que a IL-6 foi encontrada em maior concentração apenas no soro sanguíneo dos mesmos pacientes. Esta



concentração não aparenta ser influenciada pelo género, idade ou consumo de álcool e tabaco, tornando-se útil para diagnosticar pacientes com diferentes backgrounds. A análise destes dois biomarcadores mostrou ter sensibilidade de 99% e especificidade de 90%, mostrando assim que o uso simultâneo de dois biomarcadores aumenta a sensibilidade do diagnóstico.^[6]

CD44

A CD44 é uma glicoproteína expressa na membrana celular, estando envolvida na comunicação intercelular, na adesão e migração. É analisada na deteção precoce de diversas patologias cancerígenas da cavidade oral, como por exemplo o carcinoma ex-adenoma pleomórfico, carcinoma epidermóide e papilomas ductais.^[7,8] É expressa em tecidos normais, sofrendo uma brusca redução quando patologias benignas como o papiloma ductal se tornam malignas. Pelo contrário, estudos efectuados revelaram existir um aumento da concentração da forma solúvel da mesma proteína (solCD44) em casos de carcinomas da cabeça e pescoço, existindo uma relação entre os níveis proteicos totais na saliva, os níveis de solCD44, a localização da neoplasia, uma possível recorrência e prognóstico.^[9] Esta proteína, na forma normal e solúvel, revela-se promissora na deteção de neoplasias orais, sendo comparável em termos de sensibilidade ao uso do antígeno específico para o cancro da próstata e ao teste

[1] Franzmann EJ, Reategui EP, Pedrosa F, Pernas FG, Karakullukcu BM, Carraway KL, et al. Soluble CD44 is a potential marker for the early detection of head and neck cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2007 [2] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta, 2013 [3] Brinkmann O, Kasratovic DA, Dimitrijevic MV, Konstantinovic VS, Jelovac DB, Antic J, et al. Oral squamous cell carcinoma detection by salivary biomarkers in a Serbian population. Oral oncology. [4] Baum BJ, Yates JR, 3rd, Srivastava S, Wong DT, Melvin JE. Scientific frontiers: emerging technologies for salivary diagnostics. Advances in dental research. 2011;23(4):360-8. [5] Punyani SR, Sathawane RS. Salivary level of interleukin-8 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma. Clinical oral investigations. 2013;17(2):517-24. [6] St John MA, Li Y, Zhou X, Denny P, Ho CM, Montemagno C, et al. Interleukin 6 and interleukin 8 as potential biomarkers for oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Archives of otolaryngology-head & neck surgery. 2004;130(8):929-35. 153. Yang S, Wang HP, Wang XY, Guo LJ, Tang XF, Gao QH, et al. Expression of CD44V6 in parotid pleomorphic adenoma and carcinoma ex pleomorphic adenoma. Expert opinion on investigational drugs. 2010 [8] Fitzpatrick SG, Montague LJ, Cohen DM, Bhattacharyya I. CD44 Expression in Intraoral Salivary Ductal Papillomas and Oral Papillary Squamous Cell Carcinoma. Head and neck pathology. 2013;7(2):122-8. [9] Franzmann EJ, Reategui EP, Carraway KL, Hamilton KL, Weed DT, Goodwin WJ. Salivary soluble CD44: a potential molecular marker for head and neck cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005 [10] Streckfus CF, Dubinsky WP. Proteomic analysis of saliva for cancer diagnosis. Expert review of proteomics. 2007