Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

Biomarcadores salivares da doença de Alzheimer como estratégia diagnóstica na atenção primária: potencial e desafios para regiões vulnerabilizadas do Brasil

Salivary biomarkers of Alzheimer's disease as a diagnostic strategy in primary health care: potential and challenges for vulnerable regions of Brazil

Biomarcadores salivales de la enfermedad de Alzheimer como estrategia diagnóstica en la atención primaria: potencial y desafíos para las regiones vulnerables de Brasil

Raquel de Oliveira Araújo[1]
Ricardo Guimarães Fischer[2]

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a principal forma de demência no mundo, com estimativa de 55 milhões de pessoas afetadas e projeção acima de 150 milhões até 2050. No Brasil, apenas 20% dos casos estão devidamente diagnosticados, com subdiagnóstico ainda mais acentuado nas regiões Norte e Nordeste, onde a oferta de serviços médicos especializados é insuficiente. Os métodos diagnósticos de referência apresentam limitações estruturais de acesso que os tornam inviáveis em contextos de baixa complexidade tecnológica. Nesse cenário, a saliva surge como biofluido alternativo não invasivo, de baixo custo e de fácil coleta. O presente estudo realizou uma revisão da literatura sobre biomarcadores salivares no diagnóstico da DA, com buscas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, incluindo 22 estudos primários. Os achados foram organizados em cinco eixos temáticos: biomarcadores proteicos clássicos ($A\beta_{42}$ e tau); biomarcadores indiretos e inflamatórios (lactoferrina, AChE, citocinas); abordagens multi-ômicas emergentes; desafios de padronização pré-analítica; e implicações para a atenção primária à saúde no Brasil. A $A\beta_{42}$ salivar apresenta acurácia diagnóstica moderada a boa (AUC=0,803) e a lactoferrina mostra potencial de triagem de baixo custo. A padronização pré-analítica é o principal gargalo para validação clínica. A capilaridade das equipes de Saúde Bucal na Estratégia Saúde da Família posiciona o cirurgião-dentista como agente estratégico para integração de rastreio cognitivo baseado em saliva, configurando uma resposta possível de equidade em saúde.

Palavras-chave: Biomarcadores Salivares. Doença de Alzheimer. Atenção Primária à Saúde.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading form of dementia worldwide, affecting an estimated 55 million people, with projections exceeding 150 million by 2050. In Brazil, only 20% of cases are formally diagnosed, with even lower rates in the North and Northeast regions, where specialized neurological services remain scarce. Reference diagnostic methods present structural access barriers that limit their use in low-resource settings. In this context, saliva emerges as a non-invasive, low-cost, easily collected alternative biofluid. This study conducted a literature review on salivary biomarkers for AD diagnosis with searches in PubMed/

[1] Professora na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. E-mail: raqueldeoliveiraraujo@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3435-5638.
[2] Professor titular na Faculdade de Odontologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. E-mail: ricardogfischer@icloud.com. ORCID: 0000-0003-0695-8159.

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

MEDLINE, SciELO, and LILACS databases, including 22 primary studies. Findings were organized into five thematic axes: classical protein biomarkers ($A\beta_{42}$ and tau); indirect and inflammatory biomarkers (lactoferrin, AChE, cytokines); emerging multi-omic approaches; pre-analytical standardization challenges; and implications for primary health care in Brazil. Salivary $A\beta_{42}$ shows moderate-to-good diagnostic accuracy (AUC=0.803) and lactoferrin demonstrates potential as a low-cost screening tool. Pre-analytical standardization remains the main bottleneck for clinical validation. The capillarity of oral health teams within Brazil's Family Health Strategy positions the dental surgeon as a strategic agent for integrating saliva-based cognitive screening, representing a possible health equity response.

Keywords: Salivary biomarkers. Alzheimer's disease. Primary health care.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal forma de demencia en el mundo, con una estimación de 55 millones de personas afectadas y una proyección superior a 150 millones para 2050. En Brasil, solo el 20 % de los casos están debidamente diagnosticados, con un infradiagnóstico aún más pronunciado en las regiones Norte y Nordeste, donde la disponibilidad de servicios médicos especializados es insuficiente. Los métodos diagnósticos de referencia presentan limitaciones estructurales de acceso que los hacen inviables en contextos de baja complejidad tecnológica. En este escenario, la saliva surge como un biofluido alternativo, no invasivo, de bajo costo y fácil recolección. El presente estudio realizó una revisión de la literatura sobre biomarcadores salivales para el diagnóstico de la EA, mediante búsquedas en las bases de datos PubMed/ MEDLINE, SciELO y LILACS, que incluyeron 22 estudios primarios. Los hallazgos se organizaron en cinco ejes temáticos: biomarcadores proteicos clásicos (Aβ42 y tau); biomarcadores indirectos e inflamatorios (lactoferrina, AChE y citocinas); enfoques multi-ómicos emergentes; desafíos de estandarización preanalítica; e implicaciones para la atención primaria de salud en Brasil. La Aβ42 salival presenta una precisión diagnóstica de moderada a buena (AUC = 0,803), mientras que la lactoferrina muestra potencial como herramienta de cribado de bajo costo. La estandarización preanalítica constituye el principal obstáculo para la validación clínica. La amplia cobertura territorial de los equipos de Salud Bucal en la Estrategia de Salud de la Familia sitúa al cirujano dentista como un agente estratégico para la integración del cribado cognitivo basado en saliva, lo que configura una posible respuesta orientada a la equidad en salud.

Palabras clave: Biomarcadores salivales. Enfermedad de Alzheimer. Atención primaria de salud.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional não deve ser tratado como uma questão futura, pois é uma realidade atual, concreta e irreversível. No Brasil, a pessoa idosa é assim classificada a partir dos 60 anos de idade. Atualmente, o país apresenta pouco mais de 17% da população nessa faixa etária, o que representa um crescimento expressivo em relação aos percentuais observados em anos anteriores (IBGE, 2024). O envelhecimento é um processo heterogêneo e altamente influenciado pelos determinantes sociais, resultando em uma velhice com diferentes níveis de autonomia e independência (Ministério da Saúde, 2023).

Nesse cenário, a proporção de pessoas idosas afetadas por doenças crônicas e neurodegenerativas cresce significativamente, com repercussões em todos os aspectos da sociedade. A doença de Alzheimer (DA) é a principal forma de demência, responsável por cerca de 60% a 80% dos casos. Embora seja amplamente conhecida pelas repercussões na

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

memória, também afeta a comunicação, o comportamento, a localização espacial e a capacidade de julgamento e, em estágios avançados, a mobilidade, a fala e a deglutição (Alzheimer's Association, 2025).

O diagnóstico da DA continua sendo um desafio, especialmente em locais onde os recursos são escassos. Recentemente, os biomarcadores em plasma, líquor e exames de imagem foram incorporados ao processo diagnóstico. Entretanto, devido aos custos, a proporção de indivíduos que têm acesso a essas técnicas ainda é reduzida (Jack Júnior *et al.*, 2024). O uso desses biomarcadores certamente representa um avanço no diagnóstico da DA; entretanto, torná-los mais acessíveis é uma questão de democratização do acesso que precisa ser enfrentada.

Diante desse contexto, a saliva se apresenta como uma possibilidade para o diagnóstico, por permitir uma coleta fácil e apresentar custo relativamente baixo. A partir de 2024, foram publicadas as primeiras diretrizes para a padronização das variáveis em estudos sobre biomarcadores salivares para a DA (Ng *et al.*, 2025), tendo em vista que uma das grandes dificuldades para sua utilização é a uniformização das técnicas de coleta e processamento.

Assim, o presente estudo se propõe a realizar uma revisão da literatura sobre biomarcadores salivares no diagnóstico da DA e a discutir o potencial de aplicação dessa abordagem na Atenção Primária à Saúde (APS), em contextos de baixa complexidade tecnológica.

PERCURSO METODOLÓGICO

Desenho do estudo

Trata-se de revisão da literatura orientada pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA, 2020) adaptado.

Pergunta de pesquisa

A revisão foi estruturada a partir da seguinte pergunta, de acordo com o modelo PICO: em pessoas idosas com suspeita de doença de Alzheimer (P), quais biomarcadores salivares (I) apresentam evidências de acurácia diagnóstica em comparação com métodos de referência (LCR, PET amiloide e critérios NIA-AA 2024) (C), e qual o seu potencial de

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

aplicação na atenção primária à saúde em contextos de baixa complexidade tecnológica (O)?

Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS. As buscas foram conduzidas de dezembro de 2025 a junho de 2026.

Para o PubMed/MEDLINE, utilizou-se a seguinte string de busca com termos MeSH e texto livre: (“Alzheimer Disease”[MeSH] OR “Alzheimer’s disease”[tiab] OR “Alzheimer disease”[tiab] OR “cognitive decline”[tiab] OR “dementia”[MeSH] OR “neurodegenerative disease”[tiab]) AND (“Saliva”[MeSH] OR “saliva”[tiab] OR “salivary”[tiab] OR “oral fluid”[tiab] OR “whole saliva”[tiab] OR “parotid saliva”[tiab] OR “submandibular”[tiab]) AND (“Biomarkers”[MeSH] OR “biomarker*”[tiab] OR “amyloid beta”[tiab] OR “amyloid-beta”[tiab] OR “Abeta42”[tiab] OR “Aβ42”[tiab] OR “tau protein*”[tiab] OR “phosphorylated tau”[tiab] OR “p-tau”[tiab] OR “lactoferrin”[tiab] OR “acetylcholinesterase”[tiab] OR “neuroinflammation”[tiab] OR “cytokine*”[tiab] OR “early detection”[tiab] OR “early diagnosis”[tiab]).

Estratégias equivalentes com descritores DeCS foram aplicadas ao SciELO e a LILACS, utilizando uma string de busca mais enxuta. O período de cobertura das buscas abrangeu publicações de 2010 a 2026, excluindo as revisões. Estudos anteriores a 2010 foram incluídos por relevância histórica, com justificativa explícita.

Quadro 1 - Critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos que investigaram biomarcadores salivares em humanos com DA, com qualquer desenho metodológico, com exceção das revisões.	Estudos exclusivamente em modelos animais ou *in vitro* sem translação clínica discutida.
Estudos que reportem dados de acurácia diagnóstica e/ou metodologia de coleta salivar.	Estudos que não especifiquem critério diagnóstico para DA.
Documentos institucionais relevantes: diretrizes, protocolos e relatórios sobre demência na APS brasileira.	Cartas ao editor, editoriais e textos de opinião sem dados primários ou secundários.
Publicados em inglês, português ou espanhol (2010–2026).	Estudos sobre outras demências sem análise comparativa com DA.

Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

A seleção dos estudos ocorreu em quatro etapas: identificação dos registros nas bases, remoção de duplicatas, triagem por título e resumo, e leitura em texto completo.

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

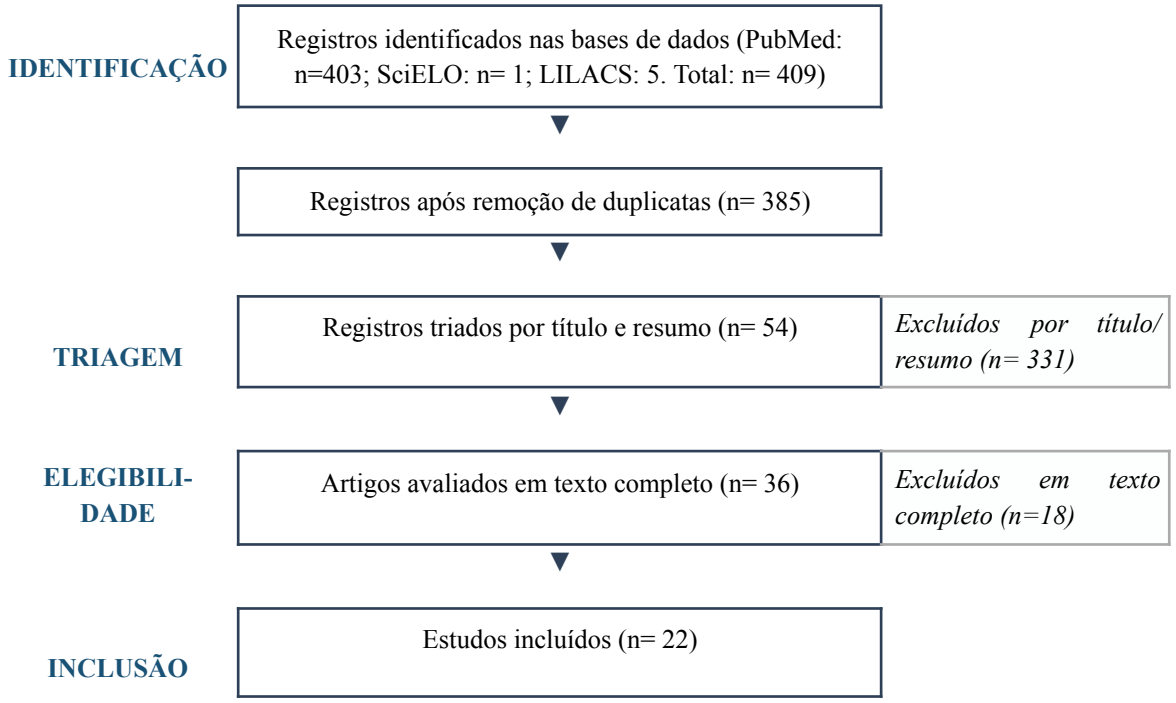
Síntese e análise dos dados

A síntese foi temática e interpretativa, organizada em cinco eixos que emergiram da leitura dos estudos incluídos: (1) biomarcadores proteicos clássicos; (2) biomarcadores indiretos e inflamatórios; (3) abordagens multi-ômicas emergentes; (4) desafios de padronização pré-analítica; e (5) implicações para a APS brasileira e equidade em saúde. Previamente, serão apresentadas informações sobre a caracterização da DA, dados epidemiológicos, métodos de referência para o diagnóstico e uso da saliva como possível meio diagnóstico.

Seleção e caracterização dos estudos incluídos

O processo de seleção dos estudos está representado no fluxograma PRISMA (Figura 1) e os estudos incluídos estão sistematizados no Quadro 2.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão.



Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

Quadro 2. Categorização dos artigos com dados primários incluídos na revisão.

Autor / Ano	Desenho do estudo	Biomarcador investigado	Método de detecção	N	Idade média	Critério diagnóstico DA	Principal achado
Bermejo-Pareja *et al.*, 2010	Caso-controle	$A\beta_{1-42}$,$A\beta_{1-40}$	ELISA	n=32 (16 DA; 16 CTL)	≥65	NINCDS-ADRDA	$A\beta_{1-42}$ salivar detectável; associação com DA sugerida
Shi *et al.*, 2011	Caso-controle	Tau total	ELISA	n=35	≥60	DSM-IV / NINCDS	Tau imunorreativa presente na saliva; associação com DA
Kim *et al.*, 2014	Caso-controle (piloto)	$A\beta_{42}$ / $A\beta_{40}$	Imuno-ensaio com nanopar-tículas magné-ticas (IMR)	n=45 (17 CTL; 28 CCL/DA)	NR	NR (avaliação clínica)	$A\beta_{42}$ salivar aumentada em CCL e DA vs. CTL.
Carro *et al.*, 2017	Caso-controle	Lactoferrina	ELISA	n=126	≥65	NIA-AA 2011	Lactoferrina reduzida em DA e CCL vs. Controles.
Huan *et al.*, 2018	Caso-controle	Painel metabolômic o	LC-MS / RMN	n=76	≥60	NIA-AA 2011	Novos metabólitos salivares associados à DA identificados
Marksteiner; Defrancesco; Humpel, 2022	Caso-controle	p-tau181	Lumipuls e	n=52	≥65	NIA-AA 2011	p-tau181 detectável na saliva; correlação parcial com LCR
François *et al.*, 2024	Caso-controle	Proteômica + metabolômica + microbioma	LC-MS / 16S rRNA	n=80	≥60	NIA-AA	Assinaturas multi-ômicas correlacionadas com p-tau181 plasmático
Lee *et al.*, 2017	Caso-controle	$A\beta_{42}$	ELISA (kit Aurin Biotech)	NR (grupos DA e CTL)	NR	NR (critérios clínicos)	$A\beta_{42}$ salivar cerca de 2 a 3 vezes maior em DA vs. controles.

Peña-Bautista *et al.*, 2020	Caso-controle (piloto)	Aminoácidos e derivados de neurotransmissão (mio-inositol, creatina, acetilcolina, glutamina)	Cromatografia acoplada a espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS)	N= 43 (17 DA inicial; 14 DA moderada; 12 CTL)	≥60	NIA-AA (critérios clinicopatológicos)	Diferenças significativas em mio-inositol, creatina e acetilcolina em saliva de DA vs. CTL. Modelo de diagnóstico com AUC=0,806 (sens. 61%; espec. 92%).
González-Sánchez *et al.*, 2020	Caso-controle (2 coortes com PET amiloide)	Lactoferrina (LF)	ELISA	Coorte 1 = 116 (CTL; CCL; DA; DFT) Coorte 2 = 142 (CTL; CCL)	≥60	PET amiloide + NIA-AA	LF salivar reduzida exclusivamente em PET+ (DA e CCL-amiloide positivo); LF demonstrou alta especificidade para DA (vs. DFT).
Q. Liang *et al.*, 2015	Caso-controle	Painel metabolômico (6 metabolitos identificados: esfinganina-1-fosfato, ornitina, ácido fenilático, inosina, 3-desidrocarnitina, hipoxantina)	FUPLC-MS (ultra-performance LC acoplada a MS) + PCA multivariada	n=474 (256 DA; 218 CTL)	≥70	NINCDS-ADRDA	6 metabólitos salivares com diferenças significativas entre DA e CTL. Esfinganina-1-fosfato (aumentada em DA) como marcador principal (AUC=0,998, sensibilidade 99,4%, especificidade 98,2%).
Lau *et al.*, 2015	Caso-controle	Trealose salivar	Biossensor celular EG-ISFET	n=60 (20 DA; 20 DP; 20 CTL)	≥59	NR	Biossensor EG-ISFET distinguiu significativamente trealose salivar do grupo DA vs. DP e CTL.
Katsipis *et al.*, 2021	Caso-controle	GFAP salivar	Dot Blot + ELISA + Western Blot	N=60 (20 CCL; 20 DA; 20 CTL)	NR	Critérios clínicos (CCL amnéstico um único domínio)	GFAP salivar reduzida em CCL e DA vs. CTL ($p<0,05$). Correlação com $A\beta_{42}$, p-tau, caspase-8, IL-1β, IL-6, TNFα e COX-2 em saliva.
Contini *et al.*, 2022	Caso-controle	Painel proteômico salivar	RP-HPLC-ESI-IT-	70 (35 CTL adultos; 34 CTL idosos; 35 DA).	≥40	Critérios clínicos	DA com maiores níveis de α-defensinas, timosina β4, cistatina B,

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

			MS e MS/MS				S100A8 e A9. Redução de anti-inflamatórios, antioxidantes e antimicrobianos em DA, sugerindo comprometimento das defesas inatas.
Ryu *et al.*, 2023	Caso-controle	miRNA-485-3p	qRT-PCR (RT-PCR em tempo real) + PET amiloide (correlação)	40 (27 DA e 13 CTL)	≥65	PET amiloide (Aβ-PET+ vs. PET−) + critérios clínicos NIA-AA	miRNA-485-3p em EE-EV salivares aumentada em DA vs. CTL ($p<0,0001$) e em Aβ-PET+ vs. PET− (AUC=0,9217). Correlação com deposição de Aβ cerebral.
McGeer *et al.*, 2020	Caso-controle	$A\beta_{42}$ + CRP + TNF	ELISA + IHC	NR (casos de DA, câncer e doença coronária vs. CTL saudáveis)	12-90	NR (diagnósticos clinicopatológicos)	$A\beta_{42}$, CRP e TNF presentes em saliva de CTL e aumentadas em DA, câncer e doença coronária. Sugere que saliva pode predizer doenças antes dos sintomas.
Bakhtiari *et al.*, 2017	Caso-controle	AChE	Método de Ellman	n=30 (15 DA; 15 CTL)	61-85	NR (critérios clínicos)	AChE salivar avaliada como potencial biomarcador diagnóstico. Resultados não conclusivos; limitado pelo tamanho amostral pequeno.
Pekeles *et al.*, 2018	Caso-controle	p-tau / t-tau (S396, S404, T181, S400, T403, T404)	Western Blot	148 (46 DA; 55 CCL e 47 CTL)	≥65	NIA-AA 2011 NINCDS-ADRDA	p-tau/t-tau no sítio S396 aumentada em DA. Sítio T181 não diferenciou grupos. Sem correlação com LCR nem hipocampo. Alta variabilidade intragrupo.
Yilmaz *et al.*, 2017	Caso-controle (piloto)	Painel metabolômico (22 metabólitos)	^{1}H NMR	n=29 (12 CTL; 8 CCL; 9 DA)	≥65	NR (avaliação neuropsicológica)	22 metabólitos com concentrações alteradas em CCL e DA vs. CTL.

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

Sabbagh *et al.*, 2018	Caso-controle (piloto)	$A\beta_{42}$	ELISA	n=23 (15 DA; 8 CTL)	DA: ≥75 e CTL: ≥56	Critérios clínicos + MMSE	$A\beta_{42}$ salivar 2,45× maior em DA vs. CTL.
Zalewska *et al.*, 2021	Caso-controle	LF + marcadores de estresse oxidativo (NO, AOPP, MDA, IL-1β)	ELISA + espectrofotometria	50 (25 DA e 25 CTL)	66-90	NIA-AA	LF salivar reduzida em DA (AUC=0,6896). NO, AOPP, MDA e IL-1β aumentados em DA.
Sabaei *et al.*, 2023	Transversal (caso-controle)	p-tau / $A\beta_{42}$ / α-sinucleína	ELISA	n=70 (24 DA leve; 24 DP est. I-II; 22 CTL)	≥65	NIA-AA	p-tau elevada em DA; Aβ elevada em DA e DP; α-sinucleína reduzida em DP e DA.

16S rRNA: RNA ribossômico 16S; AChE: Acetilcolinesterase; AOPP: Produtos de proteína de oxidação avançada; AUC: Área sob a curva; Aβ: Amiloide-beta; CCL: Comprometimento cognitivo leve; COX-2: Ciclooxigenase-2; CRP: Proteína C-reativa; CTL: Controles; DA: Doença de Alzheimer; DFT: Demência frontotemporal; DP: Doença de Parkinson; DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição; EE-EV: Vesículas extracelulares derivadas de endossomos; EG-ISFET: Transistor de efeito de campo sensível a íons estendido a portão de ouro; ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática; ESI-IT-MS: Ionização por eletrospray acoplada a espectrometria de massa de armadilha de íons; FUPLC-MS / UPLC-MS: Cromatografia líquida de ultraeficiência acoplada à espectrometria de massas; GFAP: Proteína acídica fibrilar glial; ^{1}H NMR / RMN: Ressonância magnética nuclear de hidrogênio; IHC: Imuno-histoquímica; IL-1β / IL-6: Interleucina-1 beta / Interleucina-6; IMR: Imuno-ensaio com nanopartículas magnéticas; LC-MS: Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas; LC-MS/MS: Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem; LF: Lactoferrina; Lumipulse: Sistema automatizado de imunoensaios de quimioluminescência; MDA: Malondialdeído; miRNA: MicroRNA; MMSE: Mini Exame do Estado Mental; NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NO: Óxido nítrico; NR: Não relatado / Não referido; PCA: Análise de componentes principais; p-tau / p-tau181: Proteína tau fosforilada / Proteína tau fosforilada no resíduo de treonina 181; qRT-PCR: Reação em cadeia da polimerase em tempo real com transcriptase reversa; RP-HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência de fase reversa; sens.: Sensibilidade; espec.: Especificidade; t-tau: Proteína tau total; TNF / TNFα: Fator de necrose tumoral / Fator de necrose tumoral alfa; vs.: Versus; Western Blot: Método de imunotransferência proteica.

Fonte: Elaborada pelo autor (2026).

Doença de Alzheimer: fisiopatologia e epidemiologia

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva e irreversível, caracterizada pelo acúmulo anormal de proteínas no tecido cerebral, especialmente placas extracelulares de beta-amiloide (Aβ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, que resultam em disfunção sináptica, morte neuronal e declínio cognitivo progressivo (Jack Júnior *et al.*, 2024). Clinicamente, manifesta-se pela perda de memória episódica e por prejuízos à linguagem, à orientação espacial, ao julgamento e às funções

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

executivas, com impacto crescente na capacidade funcional e na autonomia do indivíduo (Alzheimer's Association, 2025).

A fisiopatologia da DA precede o surgimento dos sintomas clínicos em décadas. Portanto, a doença é compreendida como um continuum, com estágios de 0 a 6, sendo o estágio 6 aquele que representa o maior comprometimento. O modelo A/T/N, proposto pelo National Institute on Aging e pela Alzheimer's Association (NIA-AA) e atualizado em 2024, classifica os biomarcadores da doença em três categorias: marcadores de amiloide (A), tau (T) e neurodegeneração (N) (Jack Júnior *et al.*, 2024). Essa compreensão ampliou o conceito diagnóstico da DA para além da avaliação clínica, incorporando marcadores biológicos mensuráveis ainda na fase pré-sintomática.

A DA representa a forma mais prevalente de demência, correspondendo a 60% a 80% dos casos. Em 2024, estimava-se que 55 milhões de pessoas fossem afetadas por demência no mundo, com projeções superiores a 150 milhões até 2050 (Alzheimer's Disease International, 2025). O envelhecimento populacional acelerado torna esse crescimento ainda mais expressivo em países de baixa e média renda, onde as condições socioeconômicas, o menor acesso à educação formal e a maior prevalência de fatores de risco modificáveis, como hipertensão, diabetes mellitus, obesidade e sedentarismo, amplificam a vulnerabilidade das populações (Livingston *et al.*, 2024).

No Brasil, estima-se que aproximadamente 2,71 milhões de pessoas vivam com alguma forma de demência, sendo a DA responsável pela maior parcela dos casos. As disparidades regionais são significativas, com prevalência de demência mais elevada nas regiões Norte e Nordeste (Suemoto *et al.*, 2023). Paradoxalmente, essas são as regiões com menor densidade de serviços neurológicos especializados e menor acesso aos métodos diagnósticos de referência, criando um ciclo de invisibilidade epidemiológica no qual os casos existem, mas não são formalmente identificados (Paschalidis *et al.*, 2023).

Diagnóstico da DA: métodos de referência, limitações e acesso

O diagnóstico definitivo da DA baseia-se na confirmação histopatológica *post-mortem*, contudo, o diagnóstico clínico em vida pode ser sustentado por biomarcadores validados obtidos por meio de três vias principais: análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), neuroimagem molecular por tomografia por emissão de pósitrons (PET) e, mais recentemente, biomarcadores plasmáticos (Janelidze *et al.*, 2020).

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

No LCR, os marcadores estabelecidos incluem a redução de $A\beta_{42}$ e o aumento de tau total e p-tau181, com sensibilidade e especificidade elevadas para DA em fase sintomática (Jack Júnior *et al.*, 2024). O PET amiloide e o PET tau permitem visualização direta das cargas proteicas cerebrais, sendo altamente precisos para diagnóstico e estadiamento, porém, com custos elevados e disponibilidade restrita mesmo em países de alta renda.

Todos esses métodos apresentam limitações estruturais que os tornam inviáveis para rastreio populacional em contextos de recursos limitados. A punção lombar para coleta de LCR é invasiva, associada a desconforto e risco de cefaleia pós-procedimento, e requer estrutura hospitalar especializada. O PET tem custo elevado no contexto brasileiro, sem cobertura pelo SUS para indicações de demência. Os biomarcadores plasmáticos, embora promissores, ainda carecem de padronização ampla para uso na atenção primária e dependem de plataformas analíticas sofisticadas (Suemoto *et al.*, 2023).

A Academia Brasileira de Neurologia reconhece a estratificação diagnóstica por nível de complexidade: na atenção primária, as ferramentas disponíveis incluem testes de rastreio cognitivos, exames laboratoriais básicos e tomografia computadorizada; no nível secundário, acesso à ressonância magnética e estudo do LCR; e apenas em centros terciários, neuroimagem avançada e biomarcadores especializados (Studart-Neto *et al.*, 2024).

A saliva como fluido diagnóstico: composição, vantagens e fundamentos biológicos

A saliva é um fluido biológico complexo produzido pelas glândulas salivares maiores, parótidas, submandibulares e sublinguais, e pelas glândulas salivares menores, distribuídas pela mucosa oral. Sua composição inclui água (99%), eletrólitos, enzimas, glicoproteínas, imunoglobulinas, hormônios, lipídios, DNA, RNA, microbiota e numerosas proteínas com funções imunológicas, digestivas e protetoras (Yoshizawa *et al.*, 2013).

A presença de proteínas e metabólitos de origem sistêmica na saliva decorre de múltiplos mecanismos de transferência: transudação passiva do plasma sanguíneo por difusão através das células do epitélio glandular, transporte ativo mediado por proteínas de membrana, ultrafiltração e secreção ativa pelas células acinares (Carpenter, 2013). Essa comunicação bidirecional entre o compartimento vascular e o fluido salivar fundamenta a

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

hipótese de que alterações sistêmicas, incluindo os processos neurodegenerativos, possam ser refletidas na composição salivar.

No contexto específico da DA, duas hipóteses biológicas sustentam a presença de marcadores relevantes na saliva. A primeira é a hipótese de transferência sistêmica, segundo a qual proteínas como Aβ42 e tau, presentes em concentrações alteradas no plasma de pacientes com DA, atravessariam a barreira glandular e seriam detectáveis na saliva (Liang; Lu, 2019). A segunda é a hipótese de produção local, segundo a qual neurônios e células gliais do sistema nervoso autônomo que inervam as glândulas salivares poderiam secretar diretamente proteínas associadas à DA, tornando a saliva não apenas um espelho do estado sistêmico, mas também um sítio de produção local de biomarcadores (Bermejo-Pareja *et al.*, 2010, 2020).

Do ponto de vista operacional, a coleta salivar apresenta vantagens para a aplicação clínica em larga escala. É não invasiva, indolor, de menor custo e de alta aceitabilidade cultural, inclusive entre pessoas idosas. Pode ser autocoletada, repetida ao longo do tempo para monitoramento longitudinal e obtida em qualquer ambiente de cuidado à saúde, sem necessidade de estrutura laboratorial ou hospitalar especializada (Ng *et al.*, 2025).

Biomarcadores proteicos clássicos: $A\beta_{42}$ e proteína tau salivares

As pesquisas nesse eixo investigam se as proteínas centrais da patologia da doença, $A\beta_{42}$ e proteína tau, em suas formas total (t-tau) e fosforilada (p-tau), são detectáveis e clinicamente relevantes na saliva.

A $A\beta_{42}$ é o peptídeo amiloide com maior propensão à agregação e principal componente das placas senis características da DA. No LCR, sua redução indica sequestro do peptídeo nas placas cerebrais. Na saliva, estudos pioneiros de Bermejo-Pareja *et al.* (2010) identificaram a presença de $A\beta_{42}$ e $A\beta_{40}$, com alterações nos níveis em pacientes com DA em comparação a controles. Uma meta-análise recente com 30 estudos demonstrou que os níveis salivares de $A\beta_{42}$ estavam significativamente aumentados em pacientes com DA, com pool da área sob a curva (AUC) de 0,803, indicando acurácia diagnóstica moderada a boa (Nijakowski *et al.*, 2024). A direção do efeito (aumento na saliva *versus* redução no LCR) ainda é objeto de debate e pode refletir diferenças nos mecanismos de produção e *clearance* nos dois compartimentos.

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

A proteína tau, em sua forma hiperfosforilada (p-tau), é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares da DA. Shi *et al.* (2011) demonstraram pela primeira vez a presença de tau imunorreativa na saliva humana e sua associação com DA. Estudos subsequentes investigaram tanto a tau total quanto formas fosforiladas, especialmente p-tau181. Os resultados, no entanto, são mais inconsistentes do que para $A\beta_{42}$: enquanto alguns estudos relatam aumento de tau salivar em DA, outros não confirmam a correlação com os marcadores de LCR e plasma, o que limita, por ora, seu valor diagnóstico isolado (Marksteiner; Defrancesco; Humpel, 2022).

Biomarcadores indiretos e inflamatórios

O segundo eixo abrange compostos salivares que refletem processos patológicos da DA de forma indireta, neuroinflamação, disfunção colinérgica e resposta imune, sem serem componentes primários das lesões neuropatológicas.

A lactoferrina é uma glicoproteína salivar de abundância elevada, com funções antimicrobianas e imunomoduladoras. Sua investigação como biomarcador da DA ganhou relevância após um estudo (Carro *et al.*, 2017) que demonstrou níveis significativamente reduzidos de lactoferrina salivar em pacientes com DA e CCL amnéstico em comparação a controles saudáveis, com desempenho diagnóstico superior ao de outros biomarcadores salivares testados no mesmo estudo. Sua mensuração por ELISA convencional e seu custo acessível tornam a lactoferrina um dos biomarcadores salivares com maior potencial de aplicação imediata em contextos de baixa complexidade tecnológica.

A disfunção do sistema colinérgico é uma das alterações neuroquímicas centrais da DA e a acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela degradação da acetilcolina, tem sido investigada na saliva como marcador indireto dessa disfunção. Estudos demonstram alterações na atividade de AChE salivar em pacientes com DA, embora a especificidade desse marcador seja limitada por sua expressão em múltiplos tecidos (Liang; Lu, 2019). Marcadores inflamatórios como IL-1β, IL-6 e TNF-α também têm sido investigados, com perfil sugestivo de elevação em DA, mas igualmente inespecífico (Wolgin *et al.*, 2022).

Abordagens multi-ômicas: metabolômica, proteômica e microbioma oral

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

O terceiro eixo representa a fronteira mais avançada do campo. A metabolômica salivar (Huan *et al.*, 2018) identificou metabólitos diferencialmente expressos em DA, incluindo aminoácidos, lipídios e produtos do metabolismo energético, sugerindo que alterações metabólicas sistêmicas se refletem na composição salivar.

O estudo multi-ômico integrando proteômica, metabolômica e microbioma salivar, conduzido por François *et al.* (2024) em coorte australiana, identificou assinaturas diagnósticas em cada camada ômica e as correlacionou com p-tau181 plasmático. O microbioma oral, via hipótese do eixo boca-intestino-cérebro, emerge como área promissora: disbioses associadas à periodontite podem contribuir para neuroinflamação sistêmica e, potencialmente, para a piora da DA (Dominy *et al.*, 2019).

Desafios de padronização pré-analítica

O quarto eixo é identificado de forma recorrente na literatura como o principal obstáculo para a consolidação dos biomarcadores salivares. Variáveis com impacto documentado incluem: tipo de saliva coletada, horário de coleta, estado de jejum, uso de medicamentos, estado de saúde bucal, fluxo salivar, técnica de coleta, temperatura e tempo de armazenamento, e método analítico utilizado (Ng *et al.*, 2025).

Em resposta a essa lacuna, o Salivary Biomarkers for Dementia Research Working Group publicou, em 2025, diretrizes internacionais de padronização pré-analítica, estabelecendo recomendações específicas para cada etapa do processo, consideradas condições necessárias para que estudos futuros produzam resultados comparáveis e clinicamente interpretáveis.

Implicações para a atenção primária e equidade em saúde no Brasil

O Brasil enfrenta um paradoxo epidemiológico documentado: as regiões com maior prevalência de demência são as mesmas que apresentam menor acesso ao diagnóstico especializado. A prevalência da DA é mais elevada nas regiões Norte e Nordeste, enquanto a estrutura diagnóstica especializada está concentrada nas regiões Sudeste e Sul. Dados de internações por DA no SUS revelam que a região Norte respondeu por menos de 2% dos casos registrados entre 2013 e 2022, não pela ausência da doença, mas pelo subdiagnóstico (Araújo *et al.*, 2023).

A Estratégia Saúde da Família (ESF) constitui a principal porta de entrada do Sistema Único de Saúde (SUS) e a estrutura de maior capilaridade territorial no Brasil,

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

com cobertura estimada em mais de 60% da população nacional (Ministério da Saúde, 2026). As equipes de Saúde Bucal (eSB) integradas à ESF somam mais de 34 mil equipes distribuídas pelo território nacional, com expansão prioritária nas regiões Norte e Nordeste, justamente onde o déficit diagnóstico das demências é mais acentuado (Ministério da Saúde, 2024).

O cirurgião-dentista ocupa uma posição estratégica singular nesse cenário: é o profissional de saúde que rotineiramente coleta, manuseia e analisa saliva em sua prática clínica, atende regularmente a população idosa na APS e atua nas regiões de maior vulnerabilidade social e menor acesso a serviços especializados. A interface entre saúde bucal e saúde cognitiva é, por si só, biologicamente fundamentada, dado que condições como a periodontite, a redução do fluxo salivar e as alterações na composição da microbiota oral têm sido associadas ao aumento do risco de DA (Dominy *et al.*, 2019; Hajishengallis; Chavakis, 2021; Qian *et al.*, 2024).

A integração de protocolos de rastreio cognitivo baseados em biomarcadores salivares à prática odontológica na APS representa, portanto, não apenas uma possibilidade técnica, mas também uma estratégia de equidade em saúde, capaz de levar o diagnóstico precoce da DA a populações que, de outra forma, permaneceriam fora do alcance dos métodos convencionais. Para que isso se torne realidade, são necessários estudos de validação realizados em contextos de baixa complexidade, com populações brasileiras diversas e protocolos adaptados às condições da APS.

As contradições identificadas na literatura não invalidam o campo; ao contrário, evidenciam que o potencial diagnóstico da saliva não pode ser avaliado sem o controle rigoroso das variáveis pré-analíticas. As limitações desta revisão incluem a heterogeneidade metodológica dos estudos, o predomínio de estudos de origem europeia e asiática, a ausência de estudos brasileiros primários sobre o tema, a variabilidade nos critérios diagnósticos e nos métodos de detecção, bem como conclusões restritas à dimensão qualitativa e interpretativa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão mostrou que os biomarcadores salivares, especialmente a $A\beta_{42}$ e a lactoferrina, bem como os marcadores multi-ômicos, apresentam evidências biológicas e

Revista Áquila, n. 35, e35015, 2026
ISSN: 1414-8846 | E-ISSN 2317-6474
DOI:https://doi.org/10.61565/revista-aquila.i35.1089

diagnósticas suficientes para sustentá-los como objeto legítimo de investigação no campo do diagnóstico precoce da DA.

No contexto brasileiro, os biomarcadores salivares representam uma estratégia com dimensão clara de equidade em saúde. As regiões Norte e Nordeste, onde o subdiagnóstico é mais acentuado, são as regiões com maior capilaridade de equipes de Saúde Bucal na ESF. O cirurgião-dentista emerge como agente estratégico para integração de protocolos de rastreio cognitivo baseados em saliva.

Para que essa perspectiva se concretize, são necessários estudos de validação em populações brasileiras, com protocolos adaptados à APS, avaliação de custo-efetividade e desenvolvimento de fluxos de referência entre os diferentes níveis de atenção.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures**. [*S. l.*]: Alzheimer's Association, 2025. Disponível em: https://www.alz.org/getmedia/ef8f48f9-ad36-48ea-87f9-b74034635c1e/alzheimers-facts-and-figures.pdf. Acesso em: 5 maio 2026.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2025**: reimagining life with dementia – the power of rehabilitation. *[S. l.]*: Alzheimer's Disease International, 2025. Disponível em: https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2025/. Acesso em: 5 maio 2026.

ARAÚJO, S. R. M.; CUNHA, E. R.; MARQUES, I. L.; PAIXÃO, S. A.; DIAS, A. F. G.; SOUSA, P. M.; SOARES, N. K. P.; SOUSA, M. O.; LOBATO, R. M.; SOUZA, M. T. P. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e29412240345, 14 fev. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40345. Acesso em: 12 jun. 2026.

BAKHTIARI, S.; MOGHADAM, N. B.; EHSANI, M.; MORTAZAVI, H.; SABOUR, S.; BAKHSHI, M. Can salivary acetylcholinesterase be a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease? **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 1, p. ZC58-ZC60, jan. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/21715.9192. Acesso em: 12 jun. 2026.

BERMEJO-PAREJA, F.; ANTEQUERA, D.; VARGAS, T.; MOLINA, J. A.; CARRO, E. Saliva levels of Abeta1-42 as potential biomarker of Alzheimer's disease: a pilot study. **BMC Neurology**, v. 10, n. 1, p. 108, nov. 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-108. Acesso em: 12 jun. 2026.

BERMEJO-PAREJA, F.; DEL SER, T.; VALENTÍ, M.; DE LA FUENTE, M.; BARTOLOME, F.; CARRO, E. Salivary lactoferrin as biomarker for Alzheimer's disease: brain-immunity interactions. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 8, p. 1196-1204, ago. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/alz.12107. Acesso em: 12 jun. 2026.

CARPENTER, G. H. The secretion, components, and properties of saliva. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 4, n. 1, p. 267-276, fev. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182700. Acesso em: 12 jun. 2026.

CARRO, E.; BARTOLOMÉ, F.; BERMEJO-PAREJA, F.; VILLAREJO-GALENDE, A.; MOLINA, J. A.; ORTIZ, P.; CALERO, M.; RABANO, A.; CANTERO, J. L.; ORIVE, G. Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 8, n. 1, p. 131-138, jan. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.04.002. Acesso em: 12 jun. 2026.

CONTINI, C.; SERRAO, S.; MANCONI, B.; OLIANAS, A.; IAVARONE, F.; BIZZARRO, A.; MASULLO, C.; CASTAGNOLA, M.; MESSANA, I.; DIAZ, G.; CABRAS, T. Salivary proteomics reveals significant changes in relation to Alzheimer's disease and aging. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 89, n. 2, p. 605-622, set. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-220246. Acesso em: 12 jun. 2026.

DOMINY, S. S.; LYNCH, C.; ERMINI, F.; BENEDYK, M.; MARCZYK, A.; KONRADI, A.; NGUYEN, M.; HADITSCH, U.; RAHA, D.; GRIFFIN, C.; HOLSINGER, L. J.; ARASTU-KAPUR, S.; KABA, S.; LEE, A.; RYDER, M. I.; POTEMPA, B.; MYDEL, P.; HELLVARD, A.; ADAMOWICZ, K.; HASTURK, H.; WALKER, G. D.; REYNOLDS, E. C.; FAULL, R. L. M.; CURTIS, M. A.; DRAGUNOW, M.; POTEMPA, J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. **Science Advances**, v. 5, n. 1, p. eaau3333, jan. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333. Acesso em: 12 jun. 2026.

FRANÇOIS, M.; PASCOVICI, D.; WANG, Y.; VU, T.; LIU, J.-W.; BEALE, D.; HOR, M.; HECKER, J.; FAUNT, J.; MADDISON, J.; JOHNS, S.; LEIFERT, W. Saliva proteome, metabolome and microbiome signatures for detection of Alzheimer's disease. **Metabolites**, v. 14, n. 12, p. 714, dez. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/metabo14120714. Acesso em: 12 jun. 2026.

GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, M.; BARTOLOME, F.; ANTEQUERA, D.; PUERTAS-MARTÍN, V.; GONZÁLEZ, P.; GÓMEZ-GRANDE, A.; LLAMAS-VELASCO, S.; HERRERO-SAN MARTÍN, A.; PÉREZ-MARTÍNEZ, D.; VILLAREJO-GALENDE, A.; ATIENZA, M.; PALOMAR-BONET, M.; CANTERO, J. L.; PERRY, G.; ORIVE, G.; IBAÑEZ, B.; BUENO, H.; FUSTER, V.; CARRO, E. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. **EBioMedicine**, v. 57, p. 102834, jul. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102834. Acesso em: 12 jun. 2026.

HAJISHENGALLIS, G.; CHAVAKIS, T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 7, p. 426-440, jul. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6. Acesso em: 12 jun. 2026.

HUAN, T.; TRAN, T.; ZHENG, J.; SAPKOTA, S.; MACDONALD, S. W.; CAMICIOLI, R.; DIXON, R. A.; LI, L. Metabolomics analyses of saliva detect novel biomarkers of

Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 65, n. 4, p. 1401-1416, out. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-180711. Acesso em: 12 jun. 2026.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeções da População**: Brasil e Unidades da Federação: estimativas e projeções: revisão 2024. 3. ed. Rio de Janeiro: IBGE, 2024. (Série Relatórios Metodológicos, v. 40). Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102219.pdf. Acesso em: 5 maio 2026.

JACK JÚNIOR, C. R.; ANDREWS, J. S.; BEACH, T. G.; BURACCHIO, T.; DUNN, B.; GRAF, A.; HANSSON, O.; HO, C.; JAGUST, W.; MCDADE, E.; MOLINUEVO, J. L.; OKONKWO, O. C.; PANI, L.; RAFII, M. S.; SCHELTENS, P.; SIEMERS, E.; SNYDER, H. M.; SPERLING, R.; TEUNISSEN, C. E.; CARRILLO, M. C. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 8, p. 5143-5169, ago. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1002/alz.13859. Acesso em: 12 jun. 2026.

JANELIDZE, S.; MATTSSON, N.; PALMQVIST, S.; SMITH, R.; BEACH, T. G.; SERRANO, G. E.; CHAI, X.; PROCTOR, N. K.; EICHENLAUB, U.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; REIMAN, E. M.; STOMRUD, E.; DAGE, J. L.; HANSSON, O. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. **Nature Medicine**, v. 26, n. 3, p. 379-386, mar. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1. Acesso em: 12 jun. 2026.

KATSIPIS, G.; TZEKAKI, E. E.; TSOLAKI, M.; PANTAZAKI, A. A. Salivary GFAP as a potential biomarker for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease and its correlation with neuroinflammation and apoptosis. **Journal of Neuroimmunology**, v. 361, p. 577744, dez. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577744. Acesso em: 12 jun. 2026.

KIM, C.-B.; CHOI, Y. Y.; SONG, W. K.; SONG, K.-B. Antibody-based magnetic nanoparticle immunoassay for quantification of Alzheimer's disease pathogenic factor. **Journal of Biomedical Optics**, v. 19, n. 5, p. 051205, maio 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1117/1.JBO.19.5.051205. Acesso em: 12 jun. 2026.

LAU, H.-C.; LEE, I.-K.; KO, P.-W.; LEE, H.-W.; HUH, J.-S.; CHO, W.-J.; LIM, J.-O. Non-invasive screening for Alzheimer's disease by sensing salivary sugar using Drosophila cells expressing gustatory receptor (Gr5a) immobilized on an extended gate ion-sensitive field-effect transistor (EG-ISFET) biosensor. **PLOS ONE**, v. 10, n. 2, p. e0117810, fev. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117810. Acesso em: 12 jun. 2026.

LEE, M.; GUO, J. P.; KENNEDY, K.; MCGEER, E. G.; MCGEER, P. L. A method for diagnosing Alzheimer's disease based on salivary amyloid-β protein 42 levels. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 55, n. 3, p. 1175-1182, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-160748. Acesso em: 12 jun. 2026.

LIANG, D.; LU, H. Salivary biological biomarkers for Alzheimer's disease. **Archives of Oral Biology**, v. 105, p. 5-12, set. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.06.004. Acesso em: 12 jun. 2026.

LIANG, Q.; LIU, H.; ZHANG, T.; JIANG, Y.; XING, H.; ZHANG, A. Metabolomics-based screening of salivary biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease. **RSC Advances**, v. 5, n. 116, p. 96074-96079, nov. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1039/C5RA19094K. Acesso em: 12 jun. 2026.

LIVINGSTON, G.; HUNTLEY, J.; LIU, K. Y.; COSTAFREDA, S. G.; SELBÆK, G.; ALLADI, S.; AMES, D.; BANERJEE, S.; BURNS, A.; BRAYNE, C.; FOX, N. C.; FERRI, C. P.; GITLIN, L. N.; HOWARD, R.; KALES, H. C.; KIVIMÄKI, M.; LARSON, E. B.; NAKASUJJA, N.; ROCKWOOD, K.; SAMUS, Q.; SHIRAI, K.; SINGH-MANOUX, A.; SCHNEIDER, L. S.; WALSH, S.; YAO, Y.; SOMMERLAD, A.; MUKADAM, N. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. **The Lancet**, v. 404, n. 10452, p. 572-628, ago. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0. Acesso em: 12 jun. 2026.

MARKSTEINER, J.; DEFRANCESCO, M.; HUMPEL, C. Saliva tau and phospho-tau-181 measured by Lumipulse in patients with Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 1014305, set. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1014305. Acesso em: 12 jun. 2026.

MCGEER, P. L.; LEE, M.; KENNEDY, K.; MCGEER, E. G. Saliva diagnosis as a disease predictor. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 2, p. 377, jan. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm9020377. Acesso em: 12 jun. 2026.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Estratégia Saúde da Família**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/esf. Acesso em: 5 maio 2026.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Guia de Cuidados para a Pessoa Idosa**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_cuidados_pessoa_idosa.pdf. Acesso em: 5 maio 2026.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. **Sumário Executivo: Relatório Nacional sobre a Demência**: necessidades de cuidado, custos, produção científica e investimento em pesquisa. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026. 40 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_demencia_sumario_executivo.pdf. Acesso em: 5 out. 2026.

NG, T. K. S.; UDEH-MOMOH, C.; LIM, M.-A.; GLEERUP, H. S.; LEIFERT, W.; AJALO, C.; ASHTON, N.; ZETTERBERG, H.; RISSMAN, R. A.; WINSTON, C. N.; O'BRYANT, S.; JENKINS, R.; CARRO, E.; ORIVE, G.; TAMBURIN, S.; OLVERA-ROJAS, M.; SOLIS-URRA, P.; ESTEBAN-CORNEJO, I.; SANTOS, G. A. A. dos; RAJAN, K. B.; KOH, D.; SIMONSEN, A. H.; SLOWEY, P. D. Guidelines for the standardization of pre-analytical variables for salivary biomarker studies in Alzheimer's

disease research: an updated review and consensus of the Salivary Biomarkers for Dementia Research Working Group. **Alzheimer's & Dementia**, v. 21, n. 2, p. e14420, fev. 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1002/alz.14420. Acesso em: 12 jun. 2026.

NIJAKOWSKI, K.; OWECKI, W.; JANKOWSKI, J.; SURDACKA, A. Salivary biomarkers for Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 2, p. 1168, jan. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms25021168. Acesso em: 12 jun. 2026.

PASCHALIDIS, M.; KONSTANTYNER, T. C. R. O.; SIMON, S. S.; MARTINS, C. B. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, n. 2, p. e2022886, mar./jun. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200002. Acesso em: 12 jun. 2026.

PEKELES, H.; QURESHI, H. Y.; PAUDEL, H. K.; SCHIPPER, H. M.; GORNITSKY, M.; CHERTKOW, H. Development and validation of a salivary tau biomarker in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 11, p. 53-60, dez. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.03.003. Acesso em: 12 jun. 2026.

PEÑA-BAUTISTA, C.; TORRES-CUEVAS, I.; BAQUERO, M.; FERRER, I.; GARCÍA, L.; VENTO, M.; CHÁFER-PERICÁS, C. Early neurotransmission impairment in non-invasive Alzheimer disease detection. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 16405, out. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-020-73362-z. Acesso em: 12 jun. 2026.

PRISMA. **PRISMA statement**: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. *[S. l.]*: PRISMA, 2020. Disponível em: https://www.prisma-statement.org/. Acesso em: 20 abr. 2026.

QIAN, X.; LIN, X.; HU, W.; ZHANG, L.; CHEN, W.; ZHANG, S.; GE, S.; XU, X.; LUO, K. Intestinal homeostasis disrupted by periodontitis exacerbates Alzheimer's disease in APP/PS1 mice. **Journal of Neuroinflammation**, v. 21, n. 1, p. 263, out. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12974-024-03256-8. Acesso em: 12 jun. 2026.

RYU, I. S.; KIM, D. H.; RO, J.-Y.; PARK, B.-G.; KIM, S. H.; IM, J.-Y.; LEE, J.-Y.; YOON, S. J.; KANG, H.; IWATSUBO, T.; TEUNISSEN, C. E.; CHO, H.-J.; RYU, J.-H. The microRNA-485-3p concentration in salivary exosome-enriched extracellular vesicles is related to amyloid β deposition in the brain of patients with Alzheimer's disease. **Clinical Biochemistry**, v. 118, p. 110603, ago. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2023.110603. Acesso em: 12 jun. 2026.

SABAEI, M.; RAHIMIAN, S.; KETABFOROUSH, A. H. M. E.; RASOOLIJAZI, H.; ZAMANI, B.; HAJIAKHOUNDI, F.; SOLEIMANI, M.; SHAHIDI, G.; FARAMARZI, M. Salivary levels of disease-related biomarkers in the early stages of Parkinson's and Alzheimer's disease: a cross-sectional study. **IBRO Neuroscience Reports**, v. 14, p. 285-292, jun. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.03.004. Acesso em: 12 jun. 2026.

SABBAGH, M. N.; SHI, J.; LEE, M.; ARNOLD, L.; AL-HASAN, Y.; HEIM, J.; MCGEER, P. L. Salivary beta amyloid protein levels are detectable and differentiate patients with Alzheimer's disease dementia from normal controls: preliminary findings. **BMC Neurology**, v. 18, n. 1, p. 155, set. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12883-018-1160-y. Acesso em: 12 jun. 2026.

SHI, M.; SUI, Y.-T.; PESKIND, E. R.; LI, G.; HWANG, H.; DEVIC, I.; GINGHINA, C.; EDGAR, J. S.; PAN, C.; GOODLETT, D. R.; FURAY, A. R.; GONZALEZ-CUYAR, L. F.; ZHANG, J. Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 27, n. 2, p. 299-305, out. 2011. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110731. Acesso em: 12 jun. 2026.

STUDART-NETO, A.; BARBOSA, B. J. A. P.; COUTINHO, A. M.; SOUZA, L. C.; SCHILLING, L. P.; SILVA, M. N. M.; CASTILHOS, R. M.; BERTOLUCCI, P. H. F.; BORELLI, W. V.; GOMES, H. R.; FERNANDES, G. B. F.; BARBOSA, M. T.; BALTHAZAR, M. L. F.; FROTA, N. A. F.; FORLENZA, O. V.; SMID, J.; BRUCKI, S. M. D.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R.; ENGELHARDT, E.; RESENDE, E. P. F. Guidelines for the use and interpretation of Alzheimer's disease biomarkers in clinical practice in Brazil: recommendations from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 18, p. e2024C001, nov. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2024-C001. Acesso em: 12 jun. 2026.

SUEMOTO, C. K.; MUKADAM, N.; BRUCKI, S. M. D.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R.; LAKS, J.; LIVINGSTON, G.; FERRI, C. P. Risk factors for dementia in Brazil: differences by region and race. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 5, p. 1849-1857, maio 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1002/alz.12820. Acesso em: 12 jun. 2026.

WOLGIN, M.; ZOBERNIG, M.; DVORNYK, V.; BRAUN, R. J.; KIELBASSA, A. M. Systematic review on saliva biomarkers in patients diagnosed with Morbus Alzheimer and Morbus Parkinson. **Biomedicines**, v. 10, n. 7, p. 1702, jul. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biomedicines10071702. Acesso em: 12 jun. 2026.

YILMAZ, A.; GEDDES, T.; HAN, B.; BAHADO-SINGH, R. O.; WILSON, G. D.; IMAM, K.; MADDENS, M.; GRAHAM, S. F. Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease as identified in saliva using 1H NMR-based metabolomics. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 58, n. 2, p. 355-359, abr. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.3233/JAD-161226. Acesso em: 12 jun. 2026.

YOSHIZAWA, J. M.; SCHAFER, C. A.; SCHAFER, J. J.; FARRELL, J. J.; PASTER, B. J.; WONG, D. T. W. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 4, p. 781-791, out. 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1128/CMR.00021-13. Acesso em: 12 jun. 2026.

ZALEWSKA, A.; KLIMIUK, A.; ZIĘBA, S.; WNOROWSKA, O.; RUSAK, M.; WASZKIEWICZ, N.; SZARMACH, I.; DZIERŻANOWSKI, K.; MACIEJCZYK, M. Salivary gland dysfunction and salivary redox imbalance in patients with Alzheimer's

disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 23904, dez. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-021-03456-9. Acesso em: 12 jun. 2026.

General access: https://ojs.uva.br/index.php/revista-aquila
License: CC BY-NC-ND 4.0 – Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International