



GUSTAVO RAFAEL DOMINGUES DA SILVA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BIOMEDICINA

COMPARATIVO ENTRE OS BIOMARCADORES SALIVARES E CAPILAR
NO DIAGNÓSTICO DE ESTRESSE, ANSIEDADE E DEPRESSÃO

JOINVILLE

2023

COMPARATIVO ENTRE OS BIOMARCADORES SALIVARES E CAPILAR NO DIAGNÓSTICO DE ESTRESSE, ANSIEDADE E DEPRESSÃO.

Gustavo Rafael Domingues da Silva

RESUMO

Vários fatores influenciam diretamente nos níveis de estresse no organismo de um ser humano. Para se chegar a um diagnóstico eficaz, existem exames clínicos que podem identificar os biomarcadores, cujos níveis podem demonstrar se o indivíduo está sob estresse, ansiedade ou depressão. A necessidade de se fazer um diagnóstico preciso, muitas vezes não recebe a atenção devida, resultando num tratamento ineficaz. Por isso, é indispensável que ao se observar os primeiros sintomas desses distúrbios, um profissional seja procurado. Esse estudo consistirá numa abordagem geral dos biomarcadores salivares: cortisol, lisozima, alfa-amilase, cromogranina A, imunoglobulina A, melatonina e fator de crescimento de fibroblastos 2; e o biomarcador capilar: cortisol. O resultado dos níveis destes biomarcadores, aliados à observação clínica do profissional médico, podem indicar o melhor diagnóstico e o tratamento mais adequado ao paciente.

Palavras-chave: ansiedade, biomarcadores, cortisol, depressão, estresse.

ABSTRACT

Several factors directly influence the stress levels on a human body. To arrive at an effective diagnosis, there are clinical tests that can identify biomarkers, whose levels can demonstrate whether the individual is under stress, anxiety or depression. The need to make an accurate diagnosis often does not receive due attention, resulting in ineffective treatment. Therefore, it is essential that when the first symptoms of these disorders are observed, a professional is sought. This study will consist of a general approach to salivary biomarkers: cortisol, lysozyme, alpha-amylase, chromogranin A, immunoglobulin A, melatonin and fibroblast growth factor 2; and the capillary biomarker: cortisol. The result of the levels of these biomarkers, combined with the clinical observation of the medical professional, can indicate the best diagnosis and the most appropriate treatment for the patient.

Keywords: anxiety, biomarkers, cortisol, depression, stress.

1. INTRODUÇÃO

Quando nos deparamos com situações do cotidiano que nos remetem a um estado de medo, angústia ou pressão psicológica, geralmente não nos damos conta do quão grave isso pode se tornar quando a exposição a estes agentes é recorrente. Segundo os últimos dados divulgados pela Organização Mundial da Saúde, cerca de 10% da população mundial, ou seja, quase 800 milhões de pessoas, sofrem com doenças mentais, tendo o Brasil em torno de 19 milhões de pessoas diagnosticadas com ansiedade e depressão, liderando o *ranking* da América Latina. (BEZERRA, L.R., 2023). Por isso, é de grande importância o estudo sobre esse tema, para a obtenção de conhecimento geral sobre a importância do diagnóstico e do tratamento eficaz, para os quadros de estresse, ansiedade e depressão, pois essas doenças, segundo Borin e Natali (2006), podem ser incapacitantes, gerando problemas em diversas áreas as quais o indivíduo está relacionado, como no trabalho, com a família, ou amigos.

O estresse representa um processo de adaptação do organismo, frente a agressões físicas e/ou psicológicas que independem de fatores socioeconômicos. É uma complexa reação psicofisiológica, que tem o organismo frente às ameaças de sua homeostase. (SOUZA, 2014).

A exposição a agentes estressores, resulta da hiperfunção do sistema nervoso simpático e do sistema endócrino, especificamente da glândula supra renal, sugerindo uma maior liberação de hormônios glicocorticóides, tal como o cortisol (GUYTON & HALL, 2011).

A ansiedade e a depressão, podem ser atribuídas a vários fatores, inclusive aos níveis elevados de estresse, fazendo parte dos chamados agentes estressores psicológicos. Quando o indivíduo é exposto a algum agente estressor, o organismo produz uma resposta proporcional a esse estresse, mobilizando energia adequada, em busca da restauração do equilíbrio orgânico, de forma que não cause comprometimento do organismo devido aos efeitos inibitórios que podem gerar sobre a resposta imune, a reprodução, a digestão e outros mecanismos (ZUARDI, 2014).

Os agentes estressores são os responsáveis por desencadear os momentos de estresse, influenciando de forma extremamente relevante, o estado psicológico das pessoas através do ambiente no qual estão inseridas. Esses agentes podem trazer malefícios e desencadear algumas doenças, tanto físicas quanto psicológicas, diminuindo gradativamente a qualidade de vida dos indivíduos expostos a esses agentes continuamente (NOGUEIRA & GOMES, 2013; TELLES, 2008).

O estresse propriamente dito, a ansiedade e a depressão, estão intimamente relacionados entre si, resultando em sintomas semelhantes em algum momento, como cansaço excessivo físico e mental, dores de cabeça frequentes, alterações no apetite, insônia, dificuldades de concentração, alteração nos batimentos cardíacos. Geralmente, o profissional não chega facilmente a um diagnóstico perfeito desses distúrbios, pois muitas vezes o diagnóstico é baseado na observação clínica do paciente, que passa por uma entrevista (se necessário, junto com a sua família) para entender e montar um histórico do paciente. Entretanto, os resultados dos exames podem trazer um suporte a mais na hora de um diagnóstico médico, auxiliando no tratamento mais rápido e adequado possível ao paciente (CHOJNOWSKA, S. *et al.*, 2021).

Todos esses efeitos dos agentes estressores no organismo, envolvem a produção de substâncias químicas orgânicas, que podem servir posteriormente de biomarcadores, encontrados em várias partes do organismo. Nesse estudo trataremos dos biomarcadores salivares: cortisol, lisozima, alfa-amilase, cromogranina A, imunoglobulina A, melatonina e fator de crescimento de fibroblastos 2; e também do biomarcador capilar: cortisol.

Elaborado com base nas percepções críticas e avaliações minuciosas dos autores sobre o tema, tanto em literaturas nacionais como internacionais, esse estudo fará uma abordagem geral sobre os biomarcadores salivares e capilar, e demonstrará em um comparativo qual o melhor método que pode ser promissor no diagnóstico rápido, no monitoramento e na eficácia do tratamento farmacológico prescrito por um médico, para o estresse, ansiedade e depressão. Flutuações nas concentrações desses biomarcadores indicam uma forte relação com essas enfermidades.

2. MÉTODOS

A modalidade de pesquisa deste estudo é de natureza básica, com abordagem de natureza qualitativa, de objetivo exploratório e procedimento técnico bibliográfico.

A coleta bibliográfica sustenta toda a base teórica deste estudo. Foram pesquisadas Normas Técnicas relacionadas aos exames clínicos, autores de renome na área da saúde e especificamente de assuntos ligados ao estresse, ansiedade e depressão, além de artigos relacionados ao tema. Foram utilizadas ainda como bases de dados bibliográficos, scielo, pubmed, pubmed central e google acadêmico.

Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos originais e de revisão relevantes ao assunto, publicados dentro do período do ano de 1993 a 2023, com grande importância científica e total relação com o tema, e de critério de exclusão os artigos que não tenham relação direta com o tema da pesquisa.

Foram usadas as seguintes palavras-chave como pesquisa: ansiedade, biomarcador capilar, biomarcadores salivares, cortisol, depressão e estresse.

3. DESENVOLVIMENTO - RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESTRESSE:

A palavra estresse, de origem latina, foi em seu princípio popularizada a partir de meados do século XVII, sendo relacionada com esforço e tensão, estados de fadiga e cansaço. O estresse se caracteriza por ações de defesa do organismo, a fim de manter a integridade, contra agentes estressores (SILVA, 2010).

Inicialmente, o estresse foi descrito como uma doença de adaptação, denominada depois de síndrome geral da adaptação, pois está diretamente interligado ao ambiente no qual o indivíduo está inserido. Concluiu-se, com o avanço dos estudos sobre essa temática, que o estresse representaria então um processo de adaptação do organismo, frente a agressões físicas e psicológicas (SOUZA, 2014).

As reações causadas pelos estados de estresse ocorrem devido a uma série de eventos, que se iniciam no Sistema Nervoso Central, interagem com o Sistema

Nervoso Autônomo e o Sistema Límbico, e provocam ações de ativação do eixo hipotálamo – hipófise, liberando na circulação sanguínea o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual estimula as glândulas adrenais a produzir outros hormônios, como a adrenalina e os glicocorticóides, o que faz gerar estados de alerta de luta ou fuga nos indivíduos (VALLE, 2011).

DEPRESSÃO:

O estado de depressão, de acordo com Rufino *et al.* (2018), caracterizado geralmente por momentos de desinteresse pela vida e tristeza, faz com que afete a vida do indivíduo como um todo, como por exemplo no convívio social, ou na dificuldade de executar pequenas atividades, que anteriormente os satisfaziam.

A depressão é considerada pela psiquiatria como um transtorno, afetando diversas pessoas sem importar o ambiente em que vivem, tendo sintomas com duração, frequência e intensidade determinados, capazes de gerar nos indivíduos estados psicológicos de tristeza (FERREIRA, GONÇALVES, 2014).

ANSIEDADE:

A ansiedade é considerada um desagradável sentimento de angústia e medo, sendo como uma defesa natural pela antecipação a um possível perigo iminente, porém quando exacerbada, é considerada patológica. (CASTILHO, s.d.).

As alterações causadas pela ansiedade, quando passa de uma defesa natural para o patológico, podem ser classificadas como transtorno de ansiedade generalizado, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do pânico, transtorno derivado de estresse pós-traumático, alguma fobia específica além de outros transtornos (REY, 2005).

Os estados de ansiedade provocam estímulos na região do (Sistema Nervoso Central) SNC, que causa um significativo aumento dos níveis de cortisol, o que pode contribuir para tornar o medo do possível agente agressor, um relevante fator no cotidiano do indivíduo. (GARCIA, 2008).

Vários estudos sobre os estados de depressão e ansiedade estão sendo relacionados ao aumento dos níveis de cortisol plasmático no organismo. Em muitos casos o uso de fármacos antidepressivos, pode causar o aumento dos níveis de

cortisol, devido a sua atuação no SNC, que é onde ocorrem os estímulos iniciais, que ativam a produção do cortisol pelas glândulas adrenais (BORGES, 2012).

MATRIZES BIOLÓGICAS:

CABELO E O CORTISOL CAPILAR:

Ao contrário da saliva, segundo Randall, V. A. (1994), o cabelo é capaz de fornecer informações biológicas de exposição ao estresse a longo prazo, pois o crescimento dos fios de cabelo tem uma média de crescimento de cerca de 1 cm por mês. O cortisol liberado na corrente sanguínea, passa através dos capilares da papila dérmica, e vai para os folículos pilosos, sendo que cada centímetro equivale a um mês correspondente de acúmulo de cortisol. Uma vantagem é de ser um procedimento não tão invasivo e de fácil armazenamento, podendo até mesmo ficar em temperatura ambiente.

Na análise do cabelo, os hormônios esteróides são extraídos por solubilização ou digestão da matriz capilar com hidrólise alcalina de andrógenos e estrógenos. O fio de cabelo é picado de centímetro em centímetro, incubado em solvente metanol e depois evaporado até secar. É reconstituído por uma solução alcalina e utilizada a análise por imunoenensaio (ELISA). (CHOI, M.H.; CHUNG, B.C., 1999)

O exame capilar tem sua importância, principalmente para avaliar os níveis de cortisol em um longo período de tempo, ou seja, para ajudar no diagnóstico de estresse crônico, porém, o crescimento dos cabelos tem padrões variáveis e variam nas diferentes regiões do couro cabeludo, além de poder ter outras substâncias incorporadas aos fios cabelo, prejudicando o diagnóstico. Existe também o fato de que a pessoa necessita ter a quantidade e o tamanho necessários de cabelo para a coleta, o que dificulta, principalmente nos homens que possuem cabelos curtos, ou raspados, se tornando um método menos vantajoso para um diagnóstico mais completo de estresse e doenças associadas. (Lee, DY *et al.*, 2015).

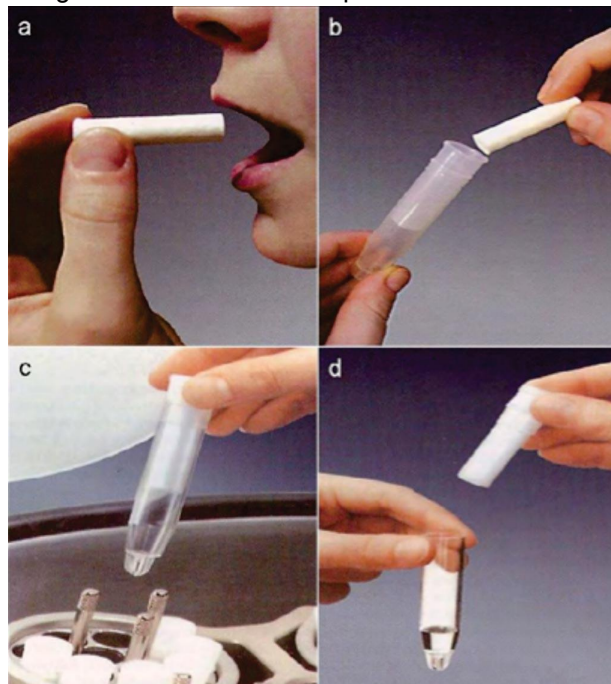
SALIVA E OS BIOMARCADORES SALIVARES:

Nos exames de saliva, as amostras são obtidas por procedimento não invasivo, simples, a princípio livre de estresse, podendo até mesmo ser realizadas na própria residência do paciente, sem o envolvimento de qualquer equipe médica. As amostras são estáveis em temperatura ambiente por até uma semana, sem que haja

perda quando se trata da atividade do cortisol. Elas também podem ser coletadas diversas vezes ao dia, o que permite a avaliação dinâmica da secreção de cortisol livre, se for o caso. (CHEN et al., 1992).

A coleta geralmente é realizada com o uso de um algodão dentro da boca, mantendo-o por algum tempo, até ficar bem umedecido de saliva, depois armazenado no tubo Salivette, e no laboratório submetido a centrifugação, para recuperar a saliva, pronta para análise, conforme demonstrado nas figuras 1 e 2.

Figura 1: Coleta de saliva para o tubo Salivette.



Fonte: <https://mobile.labmedica.com/immunology/articles/294779229> (2014)

Figura 2: Tubos de coleta de saliva Salivette



Fonte: autor (2023).

Após a centrifugação e encaminhamento para análise, constata-se que a saliva contém muitas substâncias químicas que refletem em sua concentração, a saúde de todo o organismo, podendo ser usada na fácil e rápida detecção de alterações patológicas. Esses componentes biomarcadores da saliva podem ser determinados com baixo custo, com o uso de métodos imunológicos e bioquímicos específicos e sensíveis, como ensaio imunoenzimático (ELISA), espectrofotometria, radioimunoensaio (RIA), ou cromatografia. (STACHNIUK, J et. al, 2016) .

Os biomarcadores de maior importância para este estudo, componentes na saliva, são: cortisol, imunoglobulina A (IgA), lisozima, melatonina, α -amilase (sAA), cromogranina A (CgA) e fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2). O cortisol salivar e a melatonina podem ser bons marcadores para diferenciar a depressão do estresse. Nos cabelos, o principal e único biomarcador utilizado é o cortisol.

CORTISOL SALIVAR:

As medidas do cortisol sérico foram consideradas como um método inferior com relação às medidas de cortisol salivar, para a avaliação da função adrenocortical. Já o cortisol salivar noturno teve um desempenho de diagnóstico superior para a síndrome de Cushing (doença causada por altos níveis de cortisol), como o teste principal de diagnóstico bioquímico. (LEE, DY *et al.*, 2015)

O cortisol salivar é considerado o mais importante biomarcador de estresse, principalmente como um biomarcador de estresse agudo. Quando o agente estressor diminui, o nível matinal de cortisol na saliva também diminui. (LEE, DY *et al.*, 2015)

O cortisol, de nome IUPAC 11, 17, 21-trihydroxy-, (11beta)-pregn-4-ene-3, 20-dione, de fórmula molecular $C_{21}H_{30}O_5$, é um hormônio corticosteróide da família dos esteróides, produzido após a ação do hormônio ACTH na zona superior da glândula suprarrenal, principalmente na zona fasciculada. Possui diversas ações na resposta a situações que são estressantes, por isso é conhecido como o hormônio do estresse, ou seja, é um dos elementos responsáveis pela nossa adaptação aos estímulos do meio externo.

O cortisol é o mais abundante dos três hormônios da classe dos glicocorticóides, juntamente com a cortisona e a corticosterona. Eles são

responsáveis por regular o metabolismo de diversas atividades do corpo, e a resistência aos estados de estresse (TORTORA, DERRICKSON, 2016).

A secreção dos glicocorticóides, é controlada por feedback negativo, ou seja, pelo sistema de retroalimentação negativa, o que quer dizer que quando se apresenta no organismo baixas concentrações desses hormônios, ocorre na região do hipotálamo uma estimulação das células neurosecretoras, secretando o hormônio liberador da corticotrofina (CRH), que promove a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela adeno-hipófise, pela corrente sanguínea, até a região do córtex adrenal, que aí sim estimula a secreção dos glicocorticóides. (TORTORA, DERRICKSON, 2016).

A secreção do hormônio do cortisol normalmente segue um semelhante ritmo diário (ciclo circadiano). No período matutino os níveis se mantêm elevados devido à necessidade da alta taxa de glicose no sangue, para ser fornecida energia aos nervos e músculos. Ao decorrer do dia, vão diminuindo seus níveis até o período noturno, em que se tornam mais baixos, conforme demonstrado na figura 3: (VALLE, 2011).

Figura 3: Ciclo circadiano da secreção de cortisol



Fonte: BUENO, D.; LEMES S.C. (2013, p.16).

O cortisol é produzido pelo córtex adrenal principalmente na segunda metade da noite, o que justifica os níveis séricos de cortisol estarem mais altos entre 7h e 8h.

Esse não é um hormônio somente prejudicial, pois além de ajudar o organismo a controlar o estresse, o cortisol também ajuda a reduzir inflamações,

contribui para o funcionamento do sistema imunológico e também ajuda a manter os níveis de glicose no sangue constantes. Ele está diretamente ligado a diversas atividades regulatórias de sistemas corporais, como o metabolismo, por isso é muito importante que seus níveis não apresentem elevações constantes. (RODRIGUES, 2016)

Existem exames de dosagem dos níveis de cortisol a partir de amostras de sangue, de cabelo, de saliva ou de urina. Pelo fato dessa liberação do cortisol ocorrer através de um ciclo circadiano, por fisiologicamente estarem os níveis deste hormônio mais altos no período da manhã do que em outros horários do dia, é necessário que isso seja observado e levado em consideração no momento de uma coleta, sendo de amostras de sangue, urina ou saliva para exames, que visam indicar seus níveis hormonais. (TELLES, 2008).

Metodologia utilizada para a detecção do cortisol salivar: Eletroquimioluminescência ou Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem. Valores de referência: manhã: inferior a 0,736 ug/dL; tarde: inferior a 0,252 ug/dL; e noite: inferior a 0,274 ug/dL.

LISOZIMA:

A lisozima é uma proteína catiônica, fortemente presente nas secreções humanas, como a saliva, e nos tecidos, sintetizada e liberada por macrófagos e monócitos. A lisozima atua na defesa da imunidade contra microorganismos patogênicos, como as bactérias e vírus, e induz a lise de células neoplásicas. (CHOJNOWSKA, S. *et al.*, 2021).

A lisozima é utilizada como biomarcador no diagnóstico de estresse crônico, porém não há informações com relação à depressão ou ansiedade. Segundo Abey, S.K. *et al.* (2017), existe uma correlação negativa entre a concentração de lisozima e a exposição ao estresse, ou seja, é inversamente proporcional. Quanto maior o estresse, menos lisozima é liberada e detectada na saliva, o que reforça a teoria de que houve um aumento da suscetibilidade a infecções durante os momentos de estresse.

Metodologia utilizada para a detecção da lisozima salivar: Imunodifusão radial. Valores de referência: 9,56 a 17,14 mg/L.

IMUNOGLOBULINA A:

A imunoglobulina A (IgA) é o primeiro fator de defesa do organismo em contato com um patógeno, devido ao fato de ser uma classe de anticorpos encontrada nas mucosas. O estresse pode inibir a produção de imunoglobulinas enfraquecendo o sistema imunológico. Os níveis de IgA na saliva também mudam conforme a resposta de fatores psíquicos, como o aumento com o humor positivo e diminuição com o humor negativo, ou a estímulos estressantes. (COHEN, S. *et al.*, 2001)

Metodologia utilizada para a detecção da IgA salivar: Nefelometria ou Imunoenzimático. Valores de referência: 2,00 a 20,00 mg/dL.

ALFA-AMILASE SALIVAR (sAA):

Este biomarcador além de realizar a hidrólise de amido e glicogênio na boca, também protege a cavidade oral por ter uma função imunológica. (SCANNAPIECO F.A. *et al.*, 1993).

Segundo Noriyasu, T. *et al.* (2004), a alfa-amilase salivar foi reconhecida também por ser um marcador com sensibilidade aos estímulos que atuam na ativação do sistema simpático, como a adrenalina. Há um abrupto aumento na concentração de alfa-amilase salivar, em resposta ao estresse, tornando-a um importante biomarcador. (STRAHLER, J. *et al.*, 2010).

No início da manhã, os níveis de alfa-amilase são mais baixos e no final da tarde, mais altos, conforme estudos de O'Donnell, K. *et al.* (2009).

Através de estudos, Jafari, A. *et al.* (2018) confirmaram a alfa-amilase como um biomarcador de ansiedade e estresse agudo, mensurando a ansiedade associada ao tratamento odontológico. Já Vineetha, R *et al.* (2014) mostraram que em pacientes com estresse crônico, a atividade da alfa-amilase na saliva é aumentada.

Metodologia usada para detecção da sAA: Espectrofotometria. Valores de referência de 80.000 a 625.000 U/L.

CROMOGRANINA A (CgA):

A Cromogranina A CgA é uma glicoproteína vinda da medula adrenal e terminações nervosas simpáticas, que pode também ser encontrada na saliva. A CgA salivar também é indicada por muitos pesquisadores como um biomarcador salivar sensível e promissor de estresse psicossomático em humanos como por exemplo: falar em público, ou passar por uma intervenção médica. (NAKANE, H. et al, 1998).

Ainda conforme estudos de Nakane, H. *et al* (1998), a CgA salivar tem uma vantagem, em comparação com os biomarcadores de cortisol, alfa-amilase e IgA, pois os níveis de cromogranina A não são afetados pela hora do dia, tendo atingido o pico das suas concentrações logo após o despertar, diminuindo rapidamente em cerca de 1 h, e permanecendo constantes ao longo do dia.

Não há relatos sobre o nível de cromogranina A salivar em pessoas com diagnóstico de depressão ou ansiedade.

Metodologia utilizada para a detecção de CgA: Radioimunoensaio ou Proteômica direcionada - Nanocromatografia líquida associada à espectrometria de massas de alta resolução. Valores de referência: Inferior a 108 ng/mL.

MELATONINA:

A principal função da melatonina é controlar o relógio biológico interno, com o ciclo diurno e noturno, modulando as fases do sono. A concentração de melatonina atinge o seu pico entre 2 e 4 da manhã, diminuindo gradativamente sua produção até ser interrompida nas primeiras horas da manhã. (DUBOCOVICH, M.L. *et al.*, 1998).

O estresse crônico pode ser uma das causas dos distúrbios do sono, assim como também a depressão ou ansiedade. Problemas de sono podem diminuir a imunidade, aumentar o risco de doenças cardíacas, pressão alta, e de resistência à insulina. (TSUNO, N. et al, 2005)

Segundo relataram Ito *et al.* (2013) os níveis de melatonina salivar estavam fortemente relacionados com a depressão, concluindo que a melatonina salivar poderia efetivamente ser usada como um biomarcador salivar no diagnóstico de

depressão, e que os níveis de melatonina salivar à noite estão relacionados com os transtornos de ansiedade, porém nem tanto quanto com a depressão.

Metodologia para detecção da melatonina salivar: Radioimunoensaio. Valores de referência no dia: Inferior a 5,00 pg/mL e noite: Superior a 10,00 pg/mL.

FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTOS 2 (FGF-2):

O FGF-2 é reconhecido como um regulador endógeno da expressão do estresse e do medo. Em estudos realizados, conforme Bland, S.T. *et. al* (2006), em um grupo grande de pessoas consideradas saudáveis, submetidas a diversos estímulos de estresse, os níveis de FGF-2 salivares foram negativamente correlacionados com a expressão de estresse e de medo, podendo então ser usado como um biomarcador de estresse.

Pessoas com reatividade reduzida do FGF-2 em resposta ao estresse podem ter uma capacidade fisiológica reduzida para lidar com o estresse, o que os coloca em maior risco de desenvolver ansiedade (GRAHAM B.M., RICHARDSON R., 2015).

Metodologia utilizada para detecção do FGF-2: imunoenzimático ELISA. Valores de referência não definidos, ficando a critério do médico a interpretação.

Não foram encontrados nas bibliografias analisadas, estudos que comparam resultados de grupos que realizaram ambos os exames de cortisol capilar e de biomarcadores salivares, para obter dados estatísticos para comparação da eficácia de cada exame, deixando a ideia de uma futura continuação de estudo mais aprofundado.

Por ter diversos biomarcadores além do cortisol, a saliva se torna um meio mais vantajoso para se chegar a um diagnóstico de estresse, ansiedade e depressão, pois cada um está envolvido em um sistema diferente, que pode ser afetado em caso de enfermidades. Dentre os marcadores salivares de estresse, os que apresentaram melhor resultado e que possuem maior comprovação científica, segundo os autores, foram o cortisol, lisozima, alfa-amilase e cromogranina A. O que pode ser demonstrado na figura 4 abaixo (CHOJNOWSKA, S. *et al.*, 2021).

Figura 4: Biomarcadores salivares e de cortisol capilar, com aumento ou diminuição de suas concentrações, de acordo com cada enfermidade e influência do ciclo circadiano. (-): exames não se aplicam ou resultados inconclusivos.

Biomarcador Salivar	Estresse Agudo	Estresse Crônico	Influenciado pelo Ciclo Circadiano	Depressão	Ansiedade
Cortisol	Aumenta	Diminui	Sim	Aumenta	Diminui
Lisozima	Diminui	Diminui	Não	-	-
α -Amilase	Aumenta	Aumenta	Sim	-	Aumenta
Cromogranina A	Aumenta	-	Não	-	-
Imunoglobulina A	Diminui	Diminui	Não	Diminui	Diminui
Melatonina	-	Diminui	Sim	Diminui	Diminui
Fator de crescimento de Fibroblastos 2	Diminui	Diminui	Não	-	Diminui
Cortisol capilar	-	Aumenta	Não	-	-

Fonte: Autor (2023), embasado e fundamentado em CHOJNOWSKA, S *et al.* (2021)

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos demonstram que o melhor e mais usado biomarcador é o cortisol, e tanto o exame de cortisol capilar quanto o salivar, tem a sua importância, mas cada um para um propósito. O capilar tem sua eficiência na constatação do estresse crônico, pois pode identificar o tempo ao qual o paciente está exposto ao estresse, visto que a cada centímetro de crescimento de cabelo, é um mês de acúmulo de cortisol. A desvantagem é que não é tão eficiente para um diagnóstico de estresse agudo, nem para as enfermidades envolvidas, como a depressão, ansiedade e problemas imunológicos, pois como analisa apenas o cortisol, limita muito o diagnóstico. Outra desvantagem é que nem sempre o paciente tem a quantidade e tamanho o suficiente de cabelos para as amostras, como nos homens por exemplo, que tem muitas vezes cabelos curtos, raspados e também outros fatores como uso de química capilar, que alteram sua bioquímica e ou estrutura .

Já os exames salivares proporcionam mais opções para confirmação de estresse, ansiedade, depressão, problemas no sistema imunológico, pois possui

diversos biomarcadores envolvidos, que juntos podem ajudar num melhor diagnóstico médico e tratamento tanto farmacológico, quanto psicológico, ou físico, dependendo do caso e enfermidades desenvolvidas. Dentre os marcadores salivares de estresse, depressão e ansiedade, os que apresentaram e demonstraram uma maior comprovação na abrangência e eficácia dos resultados apresentados, foram o cortisol salivar, a lisozima, a alfa-amilase e a cromogranina A.

Precisam ser tomados alguns devidos cuidados, que podem virar desvantagens caso sejam ignorados, como o paciente tentar não se estressar ou passar por alguma incomodação na manhã antes do exame, tentar ter uma boa noite de sono na noite anterior, respeitar o horário dos exames, pois grande parte dos biomarcadores podem se alterar por causa do ciclo circadiano, ou até mesmo com um aborrecimentos antes do exame.

Essas adversidades podem requerer mais pesquisas sobre o assunto, a fim de encontrar meios, ou outros diferentes marcadores, que tenham um resultado mais preciso sem fácil alteração momentânea por alguma perturbação, ou influência do ciclo circadiano.

Também seria de grande importância realizarem estudos mais aprofundados, que comparem os resultados de grupos de pessoas que realizaram todos exames de cortisol capilar e de biomarcadores salivares, para obter dados estatísticos e para a comparação da eficácia de cada exame dentro desses grupos, pois esses dados completos não foram encontrados nas bibliografias analisadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABEY, S.K. *et al.* **Lysozyme association with circulating RNA, extracellular vesicles, and chronic stress.** *BBA Clin.* 2017;7:23–35. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.12.003. Acesso em: 01 de maio de 2023.

BEZERRA, A.L.M. **Brasil é país com mais pessoas ansiosas também na América Latina.** Notícias TV. TV Assembléia. Assembléia Legislativa do Estado do Piauí, Teresina, 14 de março de 2023. Disponível em: <https://www.al.pi.leg.br/tv/noticias-tv-1/brasil-e-pais-com-mais-pessoas-ansiosas-tambem-na-america-latina>. Acesso em: 15 de junho de 2023.

BLAND, S.T.; SCHMID, M.J.; GREENWOOD, B.N.; WATKINS, L.R.; MAIER, S.F. **Behavioral control of the stressor modulates stress-induced changes in neurogenesis and fibroblast growth factor-2.** *NeuroReport*. 2006;17:593–597. doi: 10.1097/00001756-200604240-00008. Acesso em: 26 de abril de 2023.

BORIN, C.M.A.; NATALI, M.R.M. **Estresse: Síndrome dos tempos modernos.** Revista Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar, Paraná, v. 10, n. 1, p. 5-10, 2006. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/20406/10820>. Acesso em: 23 março de 2023.

BUENO, D.; LEMES, L.C. **Resposta Do Cortisol Em Atletas De Corridas De Fundo E Velocidade: Uma Revisão De Literatura.** 2013. Trabalho de Conclusão do Curso. Graduação. Educação Física. Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos, p.16 (32p.), 2013. Disponível em: <https://biblioteca.univap.br/dados/000005/00000508.pdf>. Acesso em: 16 de junho de 2023.

CASTILHO, A.R. *et al.* **Transtornos de ansiedade.** Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 20-23, s.d. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/dz9nS7gtB9pZFY6rkh48CLt/?lang=pt>. Acesso em: 12 de abril de 2023.

CASTRO, M.; MOREIRA, A.C. **Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.** Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2003 Aug; 47(4):358–67. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000400008>. Acesso em: 12 de abril de 2023.

CHOI, M.H.; CHUNG, B.C. **GC-MS determination of steroids related to androgen biosynthesis in human hair with pentafluorophenyldimethylsilyl - trimethylsilyl derivatisation.** 1999 Analyst 124, 1297-1300 <https://doi.org/10.1039/a903912k>. Acesso em: 12 de abril de 2023.

CHOJNOWSKA, S.; PTASZYŃSKA-SAROSIEK, I.; KĘPKA, A.; KNAŚ, M.; WASZKIEWICZ, N. **Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression.** J Clin Med. 2021 Feb 1;10(3):517. doi: 10.3390/jcm10030517. PMID: 33535653; PMCID: PMC7867141. Acesso em: 26 de abril de 2023

COHEN, S.; MILLER, G.E.; RABIN, B.S. **Psychological stress and antibody response to immunization: a critical review of the human literature.** Psychosom Med. 2001 Jan-Feb;63(1):7-18. doi: 10.1097/00006842-200101000-00002. PMID: 11211068. Acesso em: 26 de abril de 2023.

COZMA, S. *et al.* **Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk.** Braz J Med Biol Res. 2017 Feb 6;50(2):e5577. doi: 10.1590/1414-431X20165577. PMID: 28177057; PMCID: PMC5390531. Acesso em: 26 de abril de 2023.

DUBOCOVICH, M.L. *et al.* **Selective MT2 melatonin receptor antagonists block melatonin-mediated phase advances of circadian rhythms.** *FASEB J.* 1998;12:1211–1220. doi: 10.1096/fasebj.12.12.1211. Acesso em: 26 de abril de 2023.

FERREIRA, R.C; GONÇALVES, C.M. **Depressão: do transtorno ao sintoma,** Psicologia.pt - O portal dos psicólogos, 2014. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0828.pdf>. Acesso em: 28 de março de 2023.

GARCIA, M.C. **Cortisol sanguíneo e salivar como indicadores de estresse.** 2008. Tese (Doutorado em Biologia) – Universidade Estadual de Campinas, 2008. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/Acervo/Detalhe/432376> . Acesso em: 04 de abril de 2023.

GRAHAM, B.M.; RICHARDSON, R. **Fibroblast growth factor-2 as a new approach to fighting fear.** *JAMA Psychiatr.* 2015;72:959–960. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.1187. Acesso em: 26 de abril de 2023.

GUYTON & HALL. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1050p. Disponível em: <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Tratado%20de%20Fisiologia%20M%C3%A9dica.pdf>. Acesso: 23 março de 2023.

ITO, Y. *et al.* **Relationships between Salivary Melatonin Levels, Quality of Sleep, and Stress in Young Japanese Females.** *Int. J. Tryptophan Res.* 2013;6:75–85. doi: 10.4137/IJTR.S11760. Acesso em: 26 de abril de 2023.

JAFARI, A. *et al.* **Evaluation of Salivary Alpha Amylase as a Biomarker for Dental Anxiety.** *Iran. J. Psychiatr. Behav. Sci.* 2018;12:9350. doi: 10.5812/ijpbs.9350. Acesso em: 26 de abril de 2023.

LEE, D.Y.; KIM, E.; CHOI, M.H. **Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress.** *BMB Rep.* 2015 Apr;48(4):209-16. doi: 10.5483/bmbrep.2015.48.4.275. PMID: 25560699; PMCID: PMC4436856. Acesso em: 26 de abril de 2023.

NAKANE, H. *et al.* **Salivary chromogranin a as an index of psychosomatic stress response.** *Biomed. Res.* 1998;19:401–406. doi: 10.2220/biomedres.19.401. Acesso em: 26 de abril de 2023.

NOGUEIRA, J.M.; GOMES, A.R. **Estresse, emoções e rendimento desportivo: Da conceptualização à investigação.** In D. Bartholomeu, J.M. Montiel, F.K. Miguel, L.F. Carvalho, & J.M.H. Bueno (Eds.). São Paulo: Vetor, p. 497-518, 2013. Disponível em: <http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/27145> . Acesso em: 13 de abril de 2023.

O'DONNELL, K.; KAMMERER, M.; O'REILLY, R.; TAYLOR, A.; GLOVER, V. **Salivary α -amylase stability, diurnal profile and lack of response to the cold hand test in young women.** *Stress.* 2009;12:549–554. doi: 10.3109/10253890902822664. Acesso em: 26 de abril de 2023.

RANDALL, V.A. **Androgens and human hair growth**. Clin Endocrinol. Oxford. 1994. p.40, 439-457. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02483.x>. Acesso em: 16 de abril de 2023.

REY, G.J.F. **Quando a ansiedade torna-se uma doença?**. Revista Integração, São Paulo, n. 43 v. 1 p. 370-382, 2005. Disponível em: ftp://ftp.usjt.br/pub/revint/379_43.pdf. Acesso em: 23 março de 2023.

RODRIGUES, P. **Sistema endócrino**. 2016. 46f. Trabalho acadêmico. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Pelotas, 2016. Disponível em: <http://www.rbpfex.com.br/index.php/rbpfex/article/download/364/369>. Acesso em: 23 março de 2023.

SCANNAPIECO, F.A.; TORRES, G.; LEVINE, M.J. **Salivary α -Amylase: Role in dental Plaque and Caries Formation**. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1993;4:301–307. doi: 10.1177/10454411930040030701. Acesso em: 26 de abril de 2023.

SILVA, A.M.B.; ENUMO, S.R.F. **Estresse em um fio de cabelo: revisão sistemática sobre cortisol capilar**. Aval. psicol., Itatiba, v. 13, n. 2, p. 203-211, agosto de 2014. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712014000200008&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 14 de junho de 2023.

SILVA, J. **Estresse ocupacional e suas principais causas e consequências**. 2010. 44f. Monografia (Especialização em Gestão Empresarial) – Universidade Cândido Mendes, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: http://www.avm.edu.br/docpdf/monografias_publicadas/k213171.pdf. Acesso em: 23 março de 2023.

SOUZA, M.S.V.B. **Revisitando o significado do estresse no contexto das organizações: uma breve revisão teórico-conceitual**. 2014. 31 f. Artigo acadêmico (Especialização em Gestão de Pessoas e Coaching) – Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2014. Disponível em: <http://repositorio.uniceub.br/bitstream/235/7994/1/51205327.pdf>. Acesso em: 17 de abril de 2023.

STACHNIUK, J.; KUBALCZYK, P.; FURMANIAK, P.; GŁOWACKI, R. **A versatile method for analysis of saliva, plasma and urine for total thiols using HPLC with UV detection**. *Talanta*. 2016;155:70–77. doi: 10.1016/j.talanta.2016.04.031. Acesso em: 17 de abril de 2023.

STRAHLER, J.; MUELLER, A.; ROSENLOECHER, F.; KIRSCHBAUM, C.; ROHLER, N. **Reatividade ao estresse da alfa-amilase salivar em diferentes faixas etárias**. *Psicofisiologia*. 2010; 47 :587–595. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00957.x. Acesso em: 17 de abril de 2023.

TAKAI, N. *et al.* **Effect of physiological stress on salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults**. *Arch. Oral Biol.* 2004;49:963–968. doi: 10.1016/j.archoralbio.2004.06.007. Acesso em: 26 de abril de 2023.

TELLES, E. **Glândulas Supra-Renais**. 2008, 17f Trabalho acadêmico (Faculdade de Medicina) - Universidade de Lisboa, 2008. Disponível em: http://medicina.ucpel.tche.br/histologiamedica/arquivos_word/cap13_sistema_endocrino.doc . Acesso em: 23 março de 2023.

TORTORA, J; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p.1600. Disponível em: https://ia801802.us.archive.org/1/items/Principios_de_Anatomia_e_Fisiologia_14._ed._-_www.meulivro.biz/Principios_de_Anatomia_e_Fisiologia_14._ed._-_www.meulivro.biz.pdf. Acesso em: 23 março de 2023.

TSUNO, N.; BESSET, A.; RITCHIE, K. **Sleep and depression**. *J. Clin. Psychiatr.* 2005; 66 :1254–1269. doi: 10.4088/JCP.v66n1008. Acesso em: 01 de maio de 2023.

VALLE, L.E.L.R. **Estresse e distúrbios do sono no desempenho de professores: Saúde mental no trabalho**. 2011. 208f. Tese (Doutorado em Psicologia) – Universidade de São Paulo, 2013. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47134/tde-22072011-104245/pt-br.php> . Acesso em: 23 março de 2023.

VINEETHA, R.; PAI, K.M.; VENGAL, M.; GOPALAKRISHNA, K.; NARAYANAKURUP, D. **Usefulness of salivary alpha amylase as a biomarker of chronic stress and stress related oral mucosal changes—A pilot study**. *J. Clin. Exp. Dent.* 2014;6:e132–e137. doi: 10.4317/jced.51355. Acesso em: 26 de abril de 2023.

ZUARDI, A.W. **Fisiologia do estresse e sua influência na saúde**. Academia edu, São Paulo, 2014, S.d. p. 1-13. Disponível em: https://www.academia.edu/8514738/FISIOLOGIA_DO_ESTRESSE_E_SUA_INFLU%C3 . Acesso em: 23 março de 2023.