

# Citocinas salivares como potenciais biomarcadores em pacientes com tumor de cabeça e pescoço: uma revisão de literatura

*Salivary cytokines as potential biomarkers of head and neck cancer patients: a literature review*

Beatriz Tholt de Vasconcellos

Doutora em Odontologia

Aluna do curso de especialização em Odontologia hospitalar do Centro Multidisciplinar de Odontologia Intensiva- CEMOI - RJ. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6253314777660049>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7783-3586>. Email: [biatholt@gmail.com](mailto:biatholt@gmail.com)

Maíra Prado

Doutora em Clínica Odontológica

Programa de pós-graduação em Odontologia, Universidade Veiga de Almeida. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4935159261947106>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9350-9716>. Email: [mairapr@hotmail.com](mailto:mairapr@hotmail.com)

Silvia Renata de Souza Marski

Mestre em Odontologia

Programa de pós-graduação em Odontologia, Universidade Veiga de Almeida. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0773379413313441>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8190-4727>. Email: [silviamarski@gmail.com](mailto:silviamarski@gmail.com)

Juliano Abreu Pacheco

Mestre profissional em Terapia Intensiva

Coordenador de Pesquisas do Hospital de Câncer de Ribeirão Preto - Fundação Sobeccan. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3098141409055539>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-1887>. E-mail: [japacheco@hcancerderibeirao.org.br](mailto:japacheco@hcancerderibeirao.org.br)

Andréa Rodrigues Ribeiro

Especialista em Dentística Restauradora pela Universidade de São Paulo USP- Bauru  
Laserterapia pelo LELO – USP e Odontologia Hospitalar pelo CEMOI

Professora e Coordenadora do Centro Multidisciplinar de Odontologia Intensiva- CEMOI - RJ. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6583743439847326>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0999-3869>. E-mail: [dea.ribeiro@gmail.com](mailto:dea.ribeiro@gmail.com)

Raquel Richelieu Lima de Andrade

Doutora em Odontologia

Professora do Centro Multidisciplinar de Odontologia Intensiva- CEMOI - RJ. Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6753656739396296>. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7139-5639>. E-mail: [raquel.pontes@hupe.com.br](mailto:raquel.pontes@hupe.com.br)

## Resumo

O diagnóstico precoce e tratamento menos invasivo em um panorama de medicina individualizada e de alta precisão leva a identificação de moléculas específicas, chamadas de biomarcadores ou

marcadores biológicos, que podem indicar uma função normal ou patológica do organismo. O objetivo desta revisão de literatura é investigar o potencial de citocinas salivares de serem utilizadas como biomarcadores para câncer oral.

Foram realizadas buscas nas plataformas PubMed e Cochrane, empregando as palavras-chaves “biomarcadores”, “saliva”, “citocinas” e “câncer oral”. Buscou-se publicações de revisões sistemáticas e estudos clínicos randomizados, em inglês, que compreendessem o período entre 2013 e 2023. Onze estudos foram incluídos nessa revisão. Eles indicaram que os testes salivares revelaram concentrações elevadas de diversas citocinas salivares em vários estágios de casos de câncer oral, sendo as mais citadas IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 e TNF- $\alpha$ . Enfatizam o teste salivar como uma abordagem simples e prática, mas alertam para a importância crítica da padronização da metodologia de coleta. Em conclusão, as citocinas salivares são potenciais biomarcadores, oferecendo uma nova perspectiva na detecção precoce, no monitoramento e no prognóstico do câncer oral, com possível impacto na relação de sobrevida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Biomarcadores; saliva; citocinas; câncer oral.

### Abstract

Early diagnosis and less invasive treatment in a panorama of individualized and high-precision medicine leads to the identification of specific molecules, called biomarkers or biological markers, which can indicate a normal or pathological function of the organism. The objective of this literature review is to investigate the potential for salivary cytokines to be used as biomarkers for oral cancer. Search on the PubMed and Cochrane platforms were performed, using the keywords “biomarkers”, “saliva”, “cytokines” and “oral cancer”. We searched for publications of systematic reviews and randomized clinical studies, in English, covering the period between 2014 and 2023. Eleven studies were included in this

review. They indicated that salivary tests reveal elevated concentrations of several salivary cytokines in several updates of oral cancer cases. IL1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 and TNF- $\alpha$  were the most cited. They emphasize salivary testing as a simple and practical approach but warn of the critical importance of standardizing collection methodology. In conclusion, salivary cytokines are potential biomarkers, offering a new perspective in the early detection, monitoring, and prognosis of oral cancer, with a possible impact on the survival rate of patients.

**Key words:** biomarkers; saliva; cytokines; oral cancer.

\*\*\*

### Introdução

O cuidado centrado no paciente ou em inglês: “patient-centered-care” é um conceito do serviço de saúde centrado em compreender o paciente como um ser humano único. Conhecer o paciente, suas necessidades, seu ambiente, seus hábitos, sua alimentação, sua família e proporcionar um cuidado na área de saúde que seja adequado e individualizado tem sido associado à maior efetividade dos tratamentos instituídos. Atenção ao acolhimento e à experiência vivida pelo paciente durante o plano terapêutico instituído também são citados como parte integrante de uma estratégia de serviço de saúde de sucesso (Santana e *et. al.* 2018).

Avanços na nanotecnologia e nos métodos tornam-se aliados indispensáveis para um diagnóstico precoce e tratamentos

menos invasivos. Neste panorama, de uma medicina de alta precisão, e a cada dia mais individualizada, a identificação de moléculas específicas se torna possível e tais moléculas, chamadas de biomarcadores ou marcadores biológicos, podem indicar a ocorrência de uma função normal ou patológica de um organismo. Tais biomarcadores incluem: metabólitos, polissacarídeos, antígenos, enzimas, hormônios, ácidos nucleicos, produtos de expressão genética. Nesse sentido, o uso da saliva vem se sobressaindo na literatura como um método não invasivo, de baixo custo e técnica facilitada, que pode representar efetividade para rastreamento, diagnóstico e monitoramento de saúde (Conte e Fonseca 2021).

Câncer é um termo utilizado para doenças que envolvem células que perderam o controle e que conseguem ativar a morte celular programada por apoptose sofrendo sucessivas mitoses descontroladas formando tecido em excesso, tumores, que crescem rapidamente e podem invadir tecidos vizinhos (Conte e Fonseca 2021). O câncer de cabeça e pescoço tem sido apontado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) como um dos mais prevalentes em nosso país e a maioria deles é diagnosticado em estágios avançados (Estágios III e IV, T3 e T4), resultando em alta taxa de

mortalidade (Souza et al 2022). A possibilidade de utilização de um exame salivar para detecção precoce do câncer oral, monitoramento de progressão da doença e prognóstico parece muito promissor. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura para investigar a potencialidade de citocinas salivares (CS) serem utilizadas como biomarcadores para o câncer oral.

### **Material e Métodos**

O presente estudo se trata de uma revisão de literatura sobre as CS e seu potencial como biomarcadores em pacientes com câncer oral. Por meio das bases de dados PubMed e Cochrane foram pesquisadas publicações, com o texto completo disponível, de revisão sistemática e estudos clínicos randomizados na área da saúde no período de 2013 a 2023, na língua inglesa, utilizando os seguintes descritores: “biomarkers” and “saliva” and “cytokines” and “oral cancer”.

A seleção dos artigos foi realizada por meio de um processo em 3 etapas. 1ª etapa: aplicação dos descritores; 2ª etapa: aplicação dos filtros de acordo com os critérios de inclusão e leitura dos resumos dos artigos selecionados. Apenas aqueles artigos elegíveis passaram para a última etapa de seleção. 3ª etapa, quando foi

realizada a leitura do artigo na íntegra e outros trabalhos citados nestes artigos foram selecionados para leitura e incluídos no presente estudo.

Empregando apenas os descritores, na Plataforma Pubmed foram encontrados 108 artigos. Após aplicar o filtro de 10 anos e estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas, restaram 9 artigos. Um artigo foi excluído por se tratar de câncer colorretal, totalizando 8 artigos que foram lidos na íntegra. Após leitura na íntegra, 4 trabalhos citados nestes artigos foram incluídos (Figura 1).

Na base de dados Cochrane, utilizando os mesmos descritores, 5 artigos foram encontrados, sendo dois artigos não relacionados diretamente ao tema e portanto foram excluídos e 3 artigos lidos na íntegra mas excluídos por se tratar de resumo apresentado em congresso e por não conter os resultados da pesquisa. Para a presente revisão então foram encontrados 12 estudos.

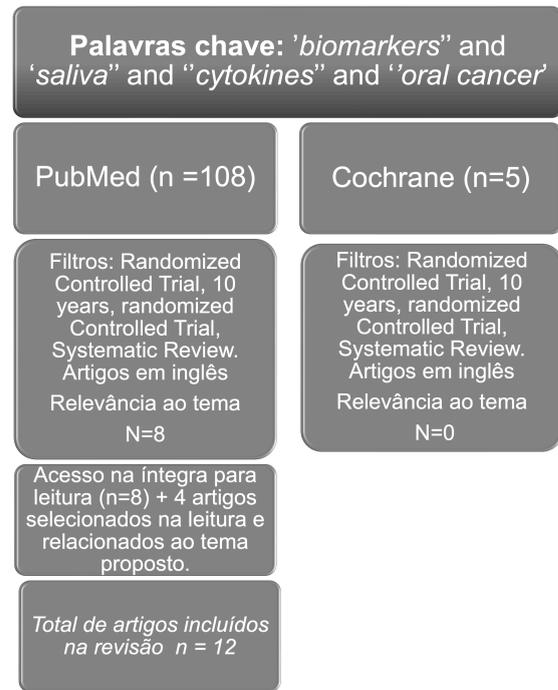


Figura 1: Fluxograma ilustrando o processo de seleção dos artigos.

## Revisão de literatura

Dos 12 artigos que compõem a presente revisão, 2 artigos classificam-se como estudos clínicos, e os demais como revisões (sistemática/ com ou sem metanálise). O Quadro 1 apresenta os principais achados de cada um dos 8 estudos encontrados na base de dados Pubmed, em ordem cronológica e o Quadro 2 mostra os trabalhos citados nos artigos lidos e considerados relevantes.

AUTORES / ANO	TIPO DE ESTUDO	INFORMAÇÕES RELEVANTES
Guerra <i>et. al.</i> 2015	Revisão Sistemática e Meta-análise	Avaliação de potencial de biomarcadores salivares em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. 15 artigos foram selecionados. 5 biomarcadores, inclusive a IL-8, demonstraram potencial para diagnóstico precoce.

Rezaei et al 2019	Revisão Sistemática e Meta-análise	As interleucinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-8 foram definidas como potencial biomarcadores no diagnóstico precoce de câncer oral e encontradas em altos níveis tanto na saliva quanto no sangue. Sendo a IL-8 considerada mais interessante quando analisada em saliva. IL-6 relacionada ao tamanho do tumor e metástase em linfonodos.
Hema Shree et al 2019	Revisão Sistemática e Meta-análise	Avaliação da saliva como instrumento de diagnóstico de câncer oral (CO). 9 artigos com pacientes com CO e lesões pré-malignas (LPM). Teste Multiplex.  Principais achados: Potenciais biomarcadores para CO: MMP-9 e quimerina podem potencializar a angiogênese em células tumorais.
Chiamulera et al 2021	Revisão Sistemática e Meta-análise	28 artigos - G1 pacientes saudáveis; G2 pacientes com CO; G3 pacientes com lesões pré-malignas (LPM).  Citocinas salivares mais estudadas: IL8 (50%), IL6 (50%), TNF $\alpha$ , IL1 $\alpha$ , IL 10, IL1 $\beta$ . Teste de análise: ELISA.  Principais achados: Evidências da possibilidade de CS representarem biomarcadores para doenças sistêmicas em uma medicina de precisão. CS aumentadas em pacientes com CO em relação ao controle: IL6, IL8, IL10, TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ . CS aumentadas em pacientes com CO em relação ao G3: IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ . IL8 apresentou-se com aumento significativo do G1(52 a 1580pg/ml) para o G2(4082pg/ml).  CS são potenciais marcadores e úteis para diagnóstico precoce, com relevância expressão nos pacientes com CO quando comparados aos saudáveis ( IL6, IL8, IL10, TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$ ).
Diesch et al 2021	Revisão Sistemática	34 estudos avaliados. 24 com estudos em saliva e 8 em saliva e sangue. 9 estudos avaliaram CS e a relação com CO.  Método: ELISA e <i>beadbased</i> map.  CS mais investigadas: IL 6, IL10 e TNF $\alpha$ .  Principais achados: Avaliaram CS como indicadores de diagnóstico precoce, transformação maligna e resposta ao tratamento em doenças infecciosas e oncológicas.

		<p>CS mais investigadas: IL6, IL10 e TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>CS IL6 pró-inflamatória induz imuno tolerância ao tumor e considerada biomarcador para metástases e prognóstico negativo.</p>
Ferrari et al 2021	Revisão Sistemática	<p>27 estudos observacionais.</p> <p>CSs mais investigadas foram: IL6, IL8, TNF<math>\alpha</math>.</p> <p>Testes ELISA e multiplex. Considerados os níveis de CS e estágios histológicos e clínicos da doença.</p> <p>Principais achados: CS IL6, IL8 e TNF<math>\alpha</math> aumentadas em tumores mais diferenciados e promissores como indicadores de severidade e recidiva.</p>
Huang et al 2023	Revisão Sistemática e Meta-análise	<p>Evolução maligna em LPM e associação com</p> <p>7 biomarcadores salivares e 13 biomarcadores no sangue.</p> <p>Principais achados: Possíveis preditores de evolução maligna de LPM: 1.No exame de sangue – marcador ácido siálico, menor concentração sérica de cobre e zinco. 2.No exame salivar - IL-6 e TNF-<math>\alpha</math> com papel de malignização.</p>
Benito-Ramal et al 2023	Revisão Sistemática e Meta-análise	<p>23 artigos incluídos na revisão e 15 na metanálise.IL-6, IL-8 e TNF-<math>\alpha</math> foram investigados em pacientes saudáveis, com CO e leões pré-malignas. As CS se apresentaram elevadas em CO mas não em lesões pré-malignas. As CS apresentavam alteração em estágios diferentes do tumor. As 3 CS apresentaram significativo potencial como biomarcadores de prognóstico.</p>

Quadro 1: Informações relevantes em relação aos artigos encontrados no Pubmed e incluídos na revisão.

AUTOR / ANO	TIPO DE ESTUDO	INFORMAÇÕES RELEVANTES
Lee et al 2018	Estudo Clínico	<p>Pacientes com CO (n=4) e pacientes saudáveis (n=24), foram testados. 14 biomarcadores foram testados em saliva e no sangue. Os resultados de saliva e sangue apresentaram baixa correlação. IL-6 foi a que apresentou a mais alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce de câncer oral. Citocinas salivares podem ser potenciais adjuvantes para o diagnóstico precoce de câncer oral.</p>

Roi et al 2020	Revisão de Estudos clínicos de citocinas	Possíveis biomarcadores para CO. 20 artigos estudaram IL6 e IL 8. 2 estudaram IL10 e IL13 em pacientes saudáveis e em casos de CO. Teste ELISA e Multiplex. Principais achados: Citocinas promissoras como biomarcadores - IL6 e IL8 – em todos os 20 estudos estavam elevadas em casos de CO. IL10 - em 2 estudos controversos. IL13- 1 elevado em CO.
Li et al 2020	Revisão	A Proteômica e a nanotecnologia permitem identificação e quantificação de proteínas para diagnóstico individualizado.  Principais achados: Proteínas têm importante papel nos processos patológicos. Polimorfismos nos genes da proteína inflamatória MMP9 contribuem para CO.  O hormônio Resistin (RETN) está associado com estágios avançados tumorais e metástases.
Dikova et al 2021	Estudo Clínico	Avaliação de CS e aspectos clinicopatológicos como biomarcadores de diagnóstico precoce. 33 pacientes com CO avançado. 33 pacientes com CO inicial. 33 Pacientes com leucoplasia homogênea. 33 Pacientes com leucoplasia verrucosa. 25 pacientes saudáveis no grupo controle. CS avaliadas: IL6, IL8, TNF $\alpha$ , IL 1 $\alpha$ , IP-10, MCP-1, HCC1, PF-4. Teste Multiplex.  Principais achados: CS que podem indicar progressão e metástase: IL6, TNF $\alpha$ . Marcadores aumentados em CO: IL6, IL8, MCP-1, HCC-1, PF-4, TNF $\alpha$ , IL6, TNF $\alpha$ .  PF-4 demonstrou alto potencial em discriminar lesões pré-malignas e CO. Enquanto as CS: IL6, IL8, TNF $\alpha$ e HCC-1, parecem efetivos para diferenciar estágios da doença. Mostrou a presença de correlação entre IL6 e a metástase em pescoço.

Quadro 2: Informações relevantes em relação aos artigos citados nos artigos lidos e considerados de alta relevância.

## Discussão

É consenso na literatura que a inflamação e células mediadoras de imunidade estão diretamente relacionadas com o controle da progressão carcinogênica do câncer oral (Ferrari et al

2021). Biomarcadores tumorais são macro-moléculas em sua maioria proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios que podem ser produzidos pelo tumor ou pelo

organismo. Estes biomarcadores podem ser encontrados no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos. A presença deles ou a alteração em suas concentrações estão relacionadas com a gênese e o crescimento das células neoplásicas e podem representar indicadores da presença de câncer (Conte e Fonseca 2021).

Cada biomarcador tumoral possui um valor de referência e pode estar aumentado por razões fisiológicas ou por razões patológicas. Um biomarcador ideal seria aquele que poderia ser utilizado para diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estadiamento, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva (Conte e Fonseca 2021). Estudos demonstraram que diferentes citocinas salivares estão em valores aumentados de concentração em casos de câncer oral (Chiamulera *et al.* 2021, Roi *et al.* 2020, Ferrari *et al.* 2021). Entre os trabalhos de revisão que compõem este estudo, embora o uso do teste salivar tenha sido citado como simples e prático, a padronização da metodologia de coleta é ressaltada como ponto crítico. Pontos como horário da coleta, saliva estimulada ou não, centrifugação, congelamento, inclusão de inibidores de proteases, são fatores variáveis e que podem alterar os resultados (Ferrari *et al.* 2021). A investigação de um maior número de citocinas parece oferecer

um panorama mais confiável e os testes ELISA e Multiplex são os mais utilizados (Ferrari *et al.* 2021).

Como grupos de análise citados, destaca-se pacientes saudáveis e pacientes com lesões potencialmente com transformação maligna. Pacientes fumantes, com presença de doença periodontal, comorbidades relevantes, estresse agudo, doenças autoimunes, redução de fluxo salivar por presença de síndromes ou impossibilidade de uma coleta satisfatória foram citadas como critérios de exclusão para a metodologia de pesquisa clínica de citocinas salivares e sua análise como biomarcadores (Ferrari *et al.* 2021, Roi *et al.* 2020). Estudos clínicos longitudinais randomizados com monitoramento de diversas citocinas salivares, “a biópsia salivar líquida” pode representar uma ferramenta chave para o diagnóstico de câncer oral em estágios iniciais e podem ainda ser preditores de recidiva, como biomarcadores de prognóstico (Ferrari *et al.* 2021).

As citocinas IL-6 e IL-8 foram as mais estudadas. As pró-inflamatórias IL-6 e TNF- $\alpha$  foram citadas como potenciais biomarcadores de transformação maligna em lesões de leucoplasia, eritroplasia, líquen plano e fibrose submucosa em nível histológico, associadas a severidade e agressividade (Chiamulera *et al.* 2021,

Ferrari et al 2021, Huang *et al.* 2023). A IL-6 pode induzir inflamação aguda quando em associação com TNF- $\alpha$  e IL-1. IL-6 está associada ainda a formação de metástases, tumores de maior tamanho e a tolerância imune ao tumor, uma vez que inativa o p53, gen supressor de tumor (Ferrari *et al.* 2021, Diesch *et al.* 2021, Dikova *et al.* 2021, Roi et al 2020). Estudos relatam que a citocina IL-6 pode ser um biomarcador, em exames de sangue, de prognóstico de câncer oral e possível transformação maligna em lesões orais de leucoplasias (Huang *et al.* 2023, Hema Shree *et al.* 2019, Dikova *et al.* 2021).

A citocina IL-1 $\beta$ , liberada durante processos inflamatórios, foi relacionada à progressão da doença (Diesch *et al.* 2021). A literatura aponta elevados níveis de IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1ra em casos de inflamações agudas, pacientes com cárie e periodontite, níveis estes semelhantes àqueles em casos de câncer oral e que decrescem em inflamações crônicas e retornam ao baseline após o tratamento. Durante o tratamento, as citocinas IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , mostraram-se elevadas e foram associadas a presença de mucosite oral (Diesch *et al.* 2021).

A revisão de Roi et al, em 2020, se destaca por investigar 20 estudos, todos eles clínicos, de análise de citocinas no

sangue ou na saliva. Destes 20 trabalhos, as citocinas IL-6 estavam elevadas em 10 estudos e as citocinas IL-8 em 11 estudos. As citocinas IL-13 e IL-10 foram citadas como potenciais biomarcadores de prognóstico. Os autores ainda elucidam que mais de 100 moléculas salivares já foram investigadas e propostas como biomarcadores, sendo as citocinas salivares, as mais promissoras, afirmativa esta que corrobora nossos achados nesta revisão. As citocinas IL-13 e IL-10 foram estudadas como biomarcadores de prognóstico, mas IL-10, com potencial anti-inflamatório e imunossupressor, não demonstrou potencial como biomarcador.

Como limitações do presente estudo, e também destacada nos trabalhos avaliados, existe a necessidade de se padronizar os testes laboratoriais, especificar o grupo controle e estágios da doença no grupo experimental, melhor elucidação do padrão histológico dos tumores, associar os dados laboratoriais à clínica do paciente, e que novos estudos multicêntricos e com população de risco precisam ser realizados (Chiamulera et al 2021, Diesch *et al.* 2021).

A realidade atual de uma medicina individualizada e de alta precisão nos permite vislumbrar novos tempos em que estudos moleculares nos guiarão para diagnósticos mais precoces. No Brasil, o

câncer oral tem alta prevalência e o diagnóstico acontece na maioria das vezes em estágios T3 e T4, em que a sobrevida de um paciente em 5 anos é de 20 a 40%. Uma possibilidade promissora de diagnóstico em estágios T1 e T2 eleva a sobrevida dos pacientes para 5 anos em 80% dos casos. A saliva, diretamente em contato com o ambiente tumoral, pode ser utilizada como método de diagnóstico com sensibilidade e especificidade apropriadas.

### Conclusão

As citocinas salivares são potenciais biomarcadores de câncer oral e representam uma nova perspectiva na detecção precoce da doença, no monitoramento e no prognóstico.

### Referências Bibliográficas

- Benito-Ramal, E.; Egido-Moreno, S.; González-Navarro, B.; Jané-Salas, E.; Roselló-Llabrés, X.; López-López, J. 2023. "Role of selected salivary inflammatory cytokines in the diagnosis and prognosis of oral squamous cell carcinoma. A Systematic Review and Meta-analysis." *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1, 28(5):e474-e486.
- Chiamulera, M. M. A.; Zancan, C. B.; Remor, A. P.; Cordeiro, M. F.; Gleber-Netto, F. O.; Antuani R. Baptistella, A. R. 2021. "Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis" *BMC Cancer* 21, 1(fev):205. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07932-3>
- Conte, D.; Fonseca, G. S. 2021. "The ideal markers for breast and lung cancer screening: a literature review" *Brazilian Journal of clinical analyses* 53, no 1.
- Diesch, T.; Filippi, C.; Fritschi, N.; Filippi, A.; Ritz, N. 2021. "Cytokines in saliva as biomarkers of oral and systemic oncological or infectious diseases: a systematic review". *Cytokine* 143(jul):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155506>
- Dikova, V.; Jantus-Lewintre, E.; Bagan, J. 2021. "Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma". *Journal of clinical medicine* 10, no. 8(apr):1658. <https://doi.org/10.3390/jcm10081658>
- Ferrari, E.; Pezzi, M. E.; Cassi, D.; Pertinhez, T. A.; Meleti, M.; Spisni, A. 2021. "Salivary cytokines as biomarkers for oral squamous cell carcinoma: A systematic review". *International Journal of Molecular Sciences* 22, no. 13: 6795. <https://doi.org/10.3390/ijms22136795>
- Guerra, E. N.; Acevedo, A. C.; Leite, A. F.; Gozal, D.; Chardin, H.; De Luca Canto, G. 2015. Diagnostic capability of salivary biomarkers in the assessment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*, 51, no.9: 805–818. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.06.010>
- Hema Shree, K.; Ramani, P.; Sherlin, A.; Sukumaran, G.; Jeyaraj, G.; Don, K. R.;

- Santhanam, A.; Ramasubramanian, A.; Sundar, R. 2019. "Saliva as a diagnostic tool in oral squamous cell carcinoma – a systematic review with meta-analysis" *Pathology and oncology research* 25, no 2 (Apr):447-453. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00588-2>
- Huang, Y.; Zhang, Q.; Guo, Z.; Deng, G.; Chen, R.; Zheng, Y. 2023. "Potential noninvasive biomarkers for the malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis". *Cancer Medicine*, 12, no. 13(jul):14718–14730. <https://doi.org/10.1002/cam4.6095>
- Lee, L.T.; Wong, Y.K.; Hsiao, H.Y.; Wang, Y.W.; Chan, M.Y.; Chang, K.W. 2018 "Evaluation of saliva and plasma cytokine biomarkers in patients with oral squamous cell carcinoma." *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 47, no.6: 699-707. doi: 10.1016/j.ijom.2017.09.016.
- Li, Q.; Ouyang, X.; Chen, J.; Zhang, P.; Feng, Y. 2020. "A review on salivary proteomics for oral cancer screening". *Current Issues in Molecular Biology* 37:47–56
- Meleti, M.; Cassi, D.; Vescovi, P.; Setti, G.; Pertinhez, T. A.; Pezzi, M. E. 2020. "Salivary biomarkers for diagnosis of systemic diseases and malignant tumors. A systematic review". *Medicina oral, patologia oral y cirurgia bucal* 25, no. 2(mar):e299e310. <https://doi.org/10.4317/medoral.23355>
- Rezaei, F.; Mozaffari, H.R.; Tavasoli, J.; Zavattaro, E.; Imani, M.M.; Sadeghi, M. 2019. "Evaluation of Serum and Salivary Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients: Systematic Review and Meta-Analysis". *J Interferon Cytokine Res.* 39(12):727-739. doi: 10.1089/jir.2019.0070.
- Roi, A.; Roi, C. I.; Negruțiu, M. L.; Riviș, M.; Sinescu, C.; Rusu, L. C. 2020. "The challenges of oscc diagnosis: salivary cytokines as potential biomarkers". *Journal of clinical medicine* 9, no. 9(sep): 2866. <https://doi.org/10.3390/jcm9092866>
- Santana, M. J.; Manalili, K.; Jolley, R. J.; Zelinsky, S.; Quan, H.; Lu, M. 2018. "How to practice person-centred care: a conceptual framework". *Health expectations: international journal of public participation in health care and health policy*, 21, no. 2:429–440. <https://doi.org/10.1111/hex.12640>
- Setti, G.; Pezzi, M. E.; Viani, M. V.; Pertinhez, T. A.; Cassi, D.; Magnoni, C; Bellini, P.; Musolino, A.; Vescovi, P.; Meleti, M. 2020. "Salivary microrna for diagnosis of cancer and systemic diseases: a systematic review". *International journal of molecular sciences* 21, no. 3(jan): 907. <https://doi.org/10.3390/ijms21030907>
- Sousa, M. M. de; Prado, M.; Machado, M. P. S.; Ferreira, C. G. M.; Coelho, T. M.; Marski, S. R. S.; Pacheco, J. A.; França, B. A. L.; Vasconcellos, B. T. 2022. "Photobiomodulation in the prevention and treatment of oral mucositis: case report". *Research, Society and Development* 11, no. 8:e50811830921. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30921>.