

Análise proteômica salivar para a detecção precoce de lesões relacionadas ao tabagismo: Revisão narrativa de literatura

Salivary proteomic analysis for the early detection of smoking-related lesions: A narrative literature review

Análisis proteómico salivar para la detección temprana de lesiones relacionadas con el tabaquismo: Una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 05/12/2025 | Revisado: 16/12/2025 | Aceitado: 17/12/2025 | Publicado: 18/12/2025

Maria Vitória Fortuna Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9186-6502>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: mariavitoriamacedo28@gmail.com

Jéssica Karoline da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8842-0584>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: jescakaroline@gmail.com

Ana Luiza do Rosário Palma

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-8123>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: ana.palma@animaeducacao.com

Daniel Lira Dias

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8832-4655>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: daniel.lira@animaeducacao.com.br

Joyce Nascimento Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3504-8368>

Universidade Anhembi Morumbi, Brasil

E-mail: santosnjoyce@gmail.com

Resumo

O tabagismo é considerado um problema prejudicial à saúde ao redor do mundo, com altas taxas de mortalidade e principalmente por suas decorrências maléficas, que se manifestam anos mais tarde. Com os avanços potenciais da utilização da saliva, por ser uma coleta não invasiva, segura e mais barata, para a identificação do diagnóstico de lesões provocadas pelo tabagismo por meio de biomarcadores de proteômica, está sendo considerada uma grande ferramenta atraente e útil para exames com finalidade em resultados precoces e por refletir a saúde do corpo humano. O artigo apresenta uma revisão bibliográfica de natureza qualitativa, com pouca estruturação e do tipo específico de revisão narrativa da literatura, abordando o tabagismo e a saliva, com o objetivo de detalhar as descrições de cada marcador que utiliza o proteoma da saliva humana, mostrando com dados as comprovações da eficácia deles e os resultados, tendo em foco também descrever suas vantagens para o uso, além de discutir alguns desafios das pesquisas nesse campo.

Palavras-chave: Proteômica; Saliva; Tabagismo.

Abstract

Smoking is considered a health hazard around the world, with high mortality rates and, above all, harmful consequences that manifest themselves years later. With the potential advances in the use of saliva, as it is a non-invasive, safe, and cheaper collection method for identifying the diagnosis of lesions caused by smoking through proteomic biomarkers, it is being considered a great attractive and useful tool for tests aimed at early results and reflecting the health of the human body. The article presents a qualitative literature review, with little structure and of the specific type of narrative literature review, addressing smoking and saliva, with the aim of detailing the descriptions of each marker that uses the human saliva proteome, showing with data the evidence of their effectiveness and results, also focusing on describing their advantages for use, in addition to discussing some challenges of research in this field.

Keywords: Proteomics; Saliva; Smoking.

Resumen

El tabaquismo se considera un problema perjudicial para la salud en todo el mundo, con altas tasas de mortalidad y, sobre todo, por sus consecuencias nocivas, que se manifiestan años más tarde. Con los avances potenciales del uso de

la saliva, al ser una muestra no invasiva, segura y más baratas, para la identificación del diagnóstico de lesiones provocadas por el tabaquismo mediante biomarcadores proteómicos, se está considerando una herramienta muy atractiva y útil para exámenes con fines de resultados tempranos y por reflejar la salud del cuerpo humano. El artículo presenta una revisión bibliográfica de naturaleza cualitativa, con poca estructuración y del tipo específico de revisión narrativa de la literatura, abordando el tabaquismo y la saliva, con el objetivo de detallar las descripciones de cada marcador que utiliza el proteoma de la saliva humana, mostrando con datos las pruebas de su eficacia y los resultados, centrándose también en describir sus ventajas para el uso, además de discutir algunos retos de la investigación en este campo.

Palabras clave: Proteómica; Saliva; Tabaquismo.

1. Introdução

O tabagismo é uma das maiores consequências da morte e adoecimento de milhões de pessoas a cada ano, sendo considerado por muitos uma epidemia e uma das ameaças à saúde pública no mundo (Morais *et al.*, 2022).

Conforme o relatório de tendências da Organização Mundial de Saúde (OMS), a predominância mundial de tabagismo em 2020 foi de 22,3%, com diminuição prevista para 20,9% em 2025. Entretanto, apesar do declínio, observa-se um aumento da mortalidade devido ao uso do tabaco, já que as doenças associadas geralmente surgem anos mais tarde (World Health Organization, 2020), tornando-se o câncer de pulmão o segundo tipo mais comum de câncer, com 30.200 novos casos estimados em 2020, sendo 17.760 homens e 12.440 mulheres (Nunes & Kock, 2024).

Consequentemente, no Brasil, dados atuais do Instituto Nacional de câncer – Inca demonstram que no ano de 2020 o tabagismo foi responsável por 161.853 mortes, 443 mortes por dia, nas qual estima-se pelo Instituto Nacional de Câncer o uso maior do tabaco entre os homens (36,7%) em relação às mulheres (7,8%) (Inca, 2022). Entre os jovens adultos brasileiros, dados da pesquisa do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) indicam que a taxa entre fumantes de 18 a 24 anos saltou de 6,7% em 2018 para 7,9% em 2019 (Morais *et al.*, 2022). Acompanhar as condições relacionadas ao hábito de fumar em cada faixa etária é imprescindível para o enfrentamento das consequências que irão ocorrer, principalmente por dados epidemiológicos evidenciaram crescentes casos de câncer bucal até 2030 (Morais *et al.*, 2022). No Brasil, 15.190 casos serão identificados e 5.898 pessoas morrerão em virtude dessa enfermidade. Destacam-se as lesões de tecidos moles com potencial de malignização, podendo se localizar nas regiões da cavidade bucal, englobando a língua, lábios, mucosa jugal, palato, gengivas, assoalho da boca, entre outras (Silva *et al.*, 2021).

Para o foco em tratamento contra a decorrência que pode ser levada ao câncer oral, é observado, nos últimos anos, que a saliva tem sua importância para diagnóstico. Composta por 99% de água e sendo uma solução exócrina, a saliva constitui 0,3% do total com proteínas como mucina, as substâncias inorgânicas representam 0,2%, como por exemplo os componentes de sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto e carbonatos; e as moléculas orgânicas compõem o restante, por exemplo as enzimas como amilases, peroxidase, lipase, lisozima, lactoferrinas, calicreínas e cistatinas (Surdu *et al.*, 2025). Considerando também que um adulto saudável produz diariamente entre 0,5 e 1,5 litro de saliva por dia, isso torna fácil a coleta por não ser invasiva e menos custosa do que métodos diagnósticos convencionais, observando também que as alterações nos componentes salivares são um sintoma comum de doenças sistêmicas, abrangendo problemas cardiovasculares, anormalidades endócrinas, infecções virais, malignidades e problemas neurológicos. Devido a esses aspectos descritos, a saliva pode ser usada para monitorar doenças e diagnosticá-las precocemente (Surdu *et al.*, 2025).

Pesquisas translacionais atuam contribuindo para mais evidências ao uso benéfico de biomarcadores microbianos, imunológicos e moleculares baseados na saliva, sendo considerados uma ferramenta atraente e útil para detecção de doenças, avaliação de risco, diagnóstico, prognóstico e monitoramento, principalmente a análise proteômica na saliva, por oferecer = benefícios específicos em relação ao sangue, particularmente para proteínas de baixa abundância e pelo fato de haver distribuição mais equitativa dos diferentes peptídeos salivares (Swaathi; Narayan; Krishnan *et al.*, 2024). Dessa forma, o objetivo deste artigo

é apresentar uma revisão bibliográfica de natureza qualitativa, com pouca estruturação e do tipo específico de revisão narrativa da literatura, abordando o tabagismo e a saliva, com o objetivo de detalhar as descrições de cada marcador que utiliza o proteoma da saliva humana, mostrando com dados as comprovações da eficácia deles e os resultados, tendo em foco também descrever suas vantagens para o uso, além de discutir alguns desafios das pesquisas nesse campo.

2. Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão qualitativa (Pereira *et al.*, 2018), com pouca sistematização e do tipo específico de revisão narrativa da literatura (Rother, 2007). Abordando o tabagismo e a saliva, com o objetivo de detalhar as descrições do uso da proteoma da saliva humana. A busca inclui artigos publicados entre os anos de 2020 e 2025, analisadas durante o período de setembro de 2025 a outubro de 2025. Nesta pesquisa utilizou-se a base de dados *sciElo* — Scientific Electronic Library Online,); *BVS* – Biblioteca Virtual em Saúde e *Google Acadêmico* com as palavras-chave “proteômica salivar”, “tabagismo”.

Os critérios de inclusão/exclusão utilizados foram apenas textos em português e inglês, sendo consideradas apenas publicações a partir do ano de 2020 a 2025.

3. Resultados e Discussão

3.1 Saliva

A saliva total foi o foco de muitos dos primeiros estudos proteômicos para fins básicos e clínicos, fornecendo informações importantes a respeito do funcionamento de vários órgãos no corpo humano (Grocholska *et al.*, 2023). A primeira utilização da proteína salivar para uma tentativa de diagnóstico de câncer foi realizada por Hoerman *et al.*, há mais de 60 anos atrás. Na pesquisa, o grupo comprovou que pacientes com câncer de próstata apresentavam na saliva das parótidas uma elevada atividade enzimática de fosfatase ácida. A partir disso, o advento da espectrometria de massas com alto rendimento, combinada com a bioinformática criou o campo da proteômica (Nonaka & Wong, 2022)

Produzida e secretada essencialmente por três partes de glândulas maiores, sendo elas a parótidas, submandibulares e sublinguais, a saliva também contém glândulas salivares menores localizadas na submucosa oral. Essas glândulas salivares são compostas por lóbulos, e cada um dos lóbulos contém muitas células ácinos glandulares, na qual são estruturas secretoras de formato arredondado com um dueto central (Alhaji & Babos, 2023). Existem dois tipos de células acinares das glândulas salivares que secretam um fluido misto, sendo categorizado por dois tipos: células serosas e mucosas, podendo haver também uma mistura de ambas como uma meia-lua serosa ao redor dos ácinos mucinosos. No caso das secreções dessas células, os ácinos mucosos são responsáveis pela liberação de mucina que é a substância viscosa e lubrificante, os ácinos serenos produzem um fluido isotônico com alta concentração de proteínas (Song *et al.*, 2023). A saliva contém principalmente quatro grupos de proteínas secretoras ricas em prolina, esterinas, histatinas e cistatinas (Barros *et al.*, 2024).

Por mais que a saliva seja um fluido corporal típico, ainda é considerado desafiador e complexo para diagnósticos. A presença de proteínas de alto peso molecular como a amilase e mucina pode interferir na detecção e identificação de potenciais biomarcadores de em excesso relativamente baixo e por esse motivo, técnicas especializadas são necessárias para enriquecer as biomoléculas menos abundantes disponíveis para detecção e identificação. Recentemente, a proteômica baseada em espectrometria de massas emergiu e expandiu seu papel significativo no diagnóstico salivar (Pappa *et al.*, 2020). Ao total, com a utilização da espectrometria de massa (MS) baseado na proteômica, tem como resultado mais de 3.000 proteínas e peptídeos exclusivamente identificados na saliva (Hu; Leung, 2023). Desse total, aproximadamente 27% das proteínas plasmáticas são encontradas na saliva humana (Pappa *et al.*, 2020).

Outras substâncias, fora as proteínas, entram na saliva através do fluxo sanguíneo e em alguns casos pode ocorrer uma relação próxima entre a sua concentração salivar e sérica (Dongiovanni *et al.*, 2023). Detalhadamente, a fonte primária do fluido inicial secretado pelas glândulas salivares é o fluido intercelular, enquanto o fluido misto final que flui para a cavidade oral é decorrente principalmente do fluido intercelular e do sangue, por isso várias substâncias no sangue também podem ser detectadas na saliva e vice-versa (Song *et al.*, 2023). Essa troca livre de moléculas de proteína derivadas do sangue no fluido oral permite a detecção precoce e o monitoramento de doenças orais e sistêmicas (Lima *et al.*, 2020). Patologias apresentadas nas glândulas salivares, tecidos orais e outros órgãos podem levar a alterações de anormalidade na secreção salivar como também no volume e composição, facilitando assim a pesquisa do diagnóstico, tratamento e prognóstico de doenças utilizando biomarcadores na saliva (Song *et al.*, 2023).

3.2 Lesões Relacionadas ao Tabagismo

O tabaco inclui mais de 70 agentes cancerizáveis, por exemplo nitrosaminase e hidrocarboneto policíclico, como o Benzopireno que em contato com a mucosa bucal, causa agressão térmica, provocando uma inflamação crônica que favorece o aparecimento de lesões predisponentes (Leite *et al.*, 2021). Por consequência, estudos epidemiológicos demonstraram que o tabagismo aumenta os riscos de muitos tipos de câncer, incluindo câncer de pulmão, laringe, esôfago, cavidade oral e faringe, bexiga, fígado, colo uterino, rim, estômago, cólon e reto, pâncreas e leucemia mieloide (Li; Hecht, 2022). O tabagismo também foi reconhecido como um fator de risco independente evitável para AVC, com 12,4% dos casos de AVC acidental sendo atribuíveis ao comportamento atual de fumar (Luo *et al.*, 2022).

O tabagismo configura-se como um fator de risco reconhecido para diversas doenças sistêmicas crônicas com componentes de caráter inflamatório, como aterosclerose, doença de Crohn, artrite reumatóide, psoríase, doença de Graves, oftalmopatia e diabetes mellitus não insulino-dependente. Ademais, os fumantes apresentam maior suscetibilidade a infecções microbianas e má cicatrização de feridas (Cotias *et al.*, 2024). Além de estar associado às doenças crônicas não transmissíveis, o tabagismo contribui para o desenvolvimento de outras enfermidades, tais como tuberculose, infecções respiratórias, úlcera gastrintestinal, impotência sexual, infertilidade em mulheres e homens, osteoporose, catarata e entre outras (Inca, 2022).

3.3 Diagnóstico Proteômico

Proteômica é considerado o estudo e avaliação das interações, função, composição e estruturas de proteínas e suas atividades celulares (Al-Amrani *et al.*, 2021). Sendo expressas por um genoma em um determinado momento, permitindo compreender a dinâmica das proteínas abrangidas nos processos fisiopatológicos (Silva *et al.*, 2025). As proteínas não funcionam isoladamente e os principais processos celulares e o sistema do organismo controlam as redes e mecanismos caóticos implicados na saúde e nas doenças, em conjunto dos principais processos biológicos mediado por interações proteicas que controlam vias metabólicas e de sinalização (Birhanu, 2024). Por fim, a proteômica é considerada uma técnica de múltiplas etapas na qual cada etapa deve ser muito bem controlada, para evitar que fatores não biológicos interfiram no aspecto e interação de proteínas (Al-Amrani *et al.*, 2021).

Nessas circunstâncias, a proteômica tem emergido como uma abordagem poderosa para detectar alterações moleculares antes mesmo da manifestação clínica evidente. Além disso, a um avanço tecnológico em métodos analíticos, como a espectrometria de massas (MS) e a eletroforese bidimensional (2-DE), sendo ampliado a capacidade de identificação e quantificação de proteínas específicas em amostras de sangue, fluido intersticial, saliva e urina (Silva *et al.*, 2025). Existem três etapas principais na análise proteômica para identificar um biomarcador em uma doença específica para uso de diagnósticos. Essas etapas incluem: extração e separação de proteínas, identificação de proteínas e por último a verificação de proteínas. Logo

após, as etapas finais incluem a pesquisa em banco de dados, análise de interações proteína-proteína (PPIs) e análise estatística (Alharbi, 2020).

Ademais, o biomarcador diagnóstico é usado para detecção precoce das doenças, sendo detectado por meio da comparação do perfil de expressão de proteínas entre amostras normais e amostras de doenças, como os fluidos corporais e tecidos tumorais (Birhanu, 2024). Portanto, podendo ser usada para ensaios de diagnósticos específicos, preditores de prognósticos e alvos terapêuticos, a proteômica representa uma grande promessa para a descoberta dos mecanismos moleculares que fundamentam as doenças em direção à descoberta de novos biomarcadores e por fim considerado atualmente um meio de diagnóstico para doenças bastante inovador e útil, por ter suas vantagens combinadas em capacidade de multiplexação, notável especificidade, sensibilidade analíticas e baixo tempo de resposta (Cui *et al.*, 2022).

4. Conclusão

Conclui-se, nessa revisão de literatura, a utilização e análise proteômica salivar para identificação de lesões precoce relacionadas ao tabagismo tem sido apresentado como biomarcadores promissores, com grandes potenciais para detecção precoce de doenças, facilitando uma análise incipiente de diagnóstico e prognóstico. A análise dos 9 artigos publicados entre 2020 e 2025 na qual foram citados na revisão, demonstram os benefícios ao uso da saliva como a abundância de proteínas presente, a grande quantidade de saliva disponível, a fácil coleta não invasiva e o alto desempenho dos marcadores como ferramentas para detecção de doenças como complementação de avaliação clínica ou uma identificação antecipada de patógenos.

Novas pesquisas para mais estudos de novos biomarcadores relacionados ao tabagismo estão crescendo nos últimos anos, como foi evidenciado nessa revisão, com foco em aprimorar a técnica para que não ocorra resultados inconsistentes e que auxilie na identificação das alterações proteicas antes do aparecimento de sintomas clínicos como as proteínas IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α e PCR para marcadores promissores de inflamação e também no monitoramento de tratamentos ao uso do MDA como marcador específico para interrupção ao tabagismo. Outras proteínas, enzimas, peptídeos e ademais estão em desenvolvimento para possíveis uso como biomarcadores para análise das lesões precoces, como também citadas algumas nessa revisão bibliográfica, especificamente também para consequências cancerígenas como câncer bucal e infecções.

O potencial clínico da saliva para análise de lesões precoce ao tabagismo pode ser útil nos casos de avaliação de diagnóstico, monitoramento e prognóstico, resultando em uma ótima técnica para respostas de progressão ou regressão de doenças e considerados por fim biomarcadores com alta sensibilidade e especificidade, extremamente úteis e inovadores para o futuro.

Referências e bibliografia consultada e não citada no texto

- Al-Amrani, S. et al. (2021). Proteomics: Concepts and Applications in Human Medicine. *World Journal of Biological Chemistry*. 12(5), 57–69.
- Alhajj, M. & Babos, M. (2023). Physiology, salivation. Bethesda, MD: *National Library of Medicine* (US) c2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194408/>.
- Alharbi, R. A. (2020). Proteomics approach and techniques in identification of reliable biomarkers for diseases. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 27(3), 968–74.
- Bansal, P. V. et al. (2024). Assessing the diagnostic accuracy of salivary biomarkers in detecting oral squamous cell carcinoma. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 16(supl. 3), S2194–S2196.
- Barros, O. et al. (2024). Shaping the future of oral cancer diagnosis: advances in salivary proteomics. *Expert Review of Proteomics*. 21(4):149-68. doi: 10.1080/14789450.2024.2343585.
- Birhanu, A. G. (2023). Mass spectrometry-based proteomics as an emerging tool in clinical laboratories. atual. Bethesda, MD: *National Library of Medicine* (US), c2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10464495/>.
- Cotias, A. S. et al. (2022). O impacto do tabagismo na saúde humana: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Educação, Saúde e Bem-estar*. 1(4).
- Cui, M. et al. (2022). High-throughput proteomics: a methodological mini-review. *Laboratory Investigation*. 102(11), 1170–81.

- Davidson, S. P. et al. (2023). Assessment of brush biopsy findings and salivary LDH levels in oral mucosal lesions of tobacco users. *Indian Journal of Dental Research*. 34(2), 191.
- Morais, E. A. H. et al. (2022). Fatores individuais e contextuais associados ao tabagismo em adultos jovens brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva*. 27, 2349–62.
- Dongiovanni, P. et al. (2023). Salivary biomarkers: novel noninvasive tools to diagnose chronic inflammation. *International Journal of Oral Science*. 15, 27.
- Grocholska, P. et al. (2023). Qualitative and quantitative mass spectrometry in salivary metabolomics and proteomics. *Metabolites*, Basel, Switzerland. 13(2), 155. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo13020155>.
- Hu, H. & Leung, W. K. (2023). Mass spectrometry-based proteomics for discovering salivary biomarkers in periodontitis: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(19), 14599.
- Huang, Y. et al. (2023). Potential noninvasive biomarkers for the malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Medicine*. 12(13), 14718–30.
- INCA. (2022a). *Mortalidade no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-dapolitica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/mortalidade-nobrasil>.
- INCA. (2022b). *Prevalência do tabagismo*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-dapolitica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-dotabagismo>.
- Leite, R. B. et al. (2021). A influência da associação de tabaco e álcool no câncer bucal: revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 57, e2142021.
- Lima, M. P. et al. (2020). Biomarcadores salivares no diagnóstico e monitoramento de patologias orais e sistêmicas. *Revista Cubana de Estomatologia*. 57(1), 1–15.
- Li, Y. & Hecht, S. S. (2022). Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: a 2022 update. *Food and Chemical Toxicology*. 165, 113179.
- Luo, J. et al. (2022). Cigarette smoking and risk of different pathologic types of stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 12, 25 jan. 2022.
- Nonaka, T. & Wong, D. T. W. (2022). Saliva diagnostics. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 15(1), 107–21.
- Nunes, S. F. & Kock, K. S. (2020). Prevalência de tabagismo e morbimortalidade por câncer de pulmão nos estados brasileiros. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 19(46), 3598.
- Pappa, E. et al. (2020). *Proteomic advances in salivary diagnostics*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Proteins and Proteomics*. 1868(11), 140494, Amsterdam: Netherlands.
- Pereira, A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Prakash, A. et al. (2020). Detection of salivary alkaline phosphatase levels in smokers, diabetic patients, potentially malignant diseases and oral malignant tumours. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 12(5), 430.
- Rodríguez, L. M. et al. (2020). Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(14), 5173.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*. 20(2), 5-6.
- Roy, B. et al. (2024). Early diagnosis of oral submucous fibrosis using salivary 8-OHdG and 8- isoprostane. atual. Bethesda, MD: *National Library of Medicine* (US), c2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11795467/>.
- Sánchez, M. A. A. et al. (2025). Levels of IL-1 β , MMP-8, and MMP-9 in the saliva of subjects with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 39(10), e70040.
- Shreya, S. et al. (2023). Utility of salivary biomarkers for diagnosis and monitoring the prognosis of nicotine addiction: a systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 13(6), 740–50.
- Silva, J. R. T. C. et al. (2022). O tabagismo como fator de risco para o câncer bucal: principais evidências e tendências. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde*. 25(5-esp), 724-8.
- Silva, P. G., Tavares, B. F. & De Souza, L. C. (2025). Proteômica aplicada ao diagnóstico precoce de doenças dermatológicas. *Journal Archives of Health*. 6(4), e2799.
- Song, M. et al. (2023). Promising applications of human-derived saliva biomarker testing in clinical diagnostics. *International Journal of Oral Science*. 15(1).
- Surdu, A. et al. (2025). Saliva as a diagnostic tool for systemic diseases: a narrative review. 61(2), 243. Basileia, Switzerland: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), c2025. <https://www.mdpi.com/1648-9144/61/2/243>.
- Swaathi, R., Narayan, M. & Krishnan, R. (2024). Salivary biomarkers in cancer: scoping review. *Oral Oncology Reports*. 10, 100503.
- Verma, A. et al. (2021). Comparative evaluation of salivary biomarker levels in e-cigarette smokers and conventional smokers. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 13(6), 1642.

WHO. (2020). *Global report on trends in prevalence of tobacco use third edition*. Geneva: World Health Organization (WHO). <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/2eca3aea-b772-4272-a2ae6fa26f3f9cd5/content>.

Zięba, S. et al. (2024). Impact of smoking on salivary lipid profile and oxidative stress in young adults. atual. Bethesda, MD: *National Library of Medicine* (US), c2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10802080/>.