



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

Mestrado Integrado em Medicina Dentária
2023-2024

**Alterações do microbioma oral em pacientes
com cancro: uma revisão sistemática**

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Duarte Bernardes de Luciano

Viseu. 2024



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

Alterações do microbioma oral em pacientes com cancro: uma revisão sistemática

*Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Por:

Duarte Bernardes de Luciano

Orientador: Professora Doutora Raquel Silva
Coorientador: Professora Doutora Maria José Correia

Membros do Júri das Provas Públicas

Presidente: _____
(Categoria profissional e Filiação académica)

Arguente: _____
(Categoria profissional e Filiação académica)

Orientador: _____
(Categoria profissional e Filiação académica)

Data das provas públicas: ___ / ___ / ___

Validação e confirmação pelos serviços escolares:

___ / ___ / ___

"Não precisas de ter sucesso para ser feliz, mas precisas de ser feliz para ter sucesso. A sabedoria popular diz que, se nos empenharmos, teremos sucesso e, se tivermos sucesso, então poderemos ser felizes."

Achor, Shaw

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me deram todo o suporte que eu sempre precisei e pelo amor incondicional, a amizade e companhia em todos os momentos da minha vida.

Ao meu irmão, que me punha um sorriso no rosto sempre que eu mais precisava, à sua amizade inigualável e por ser um companheiro para a vida.

À minha família, que sempre esteve do meu lado, em todos os passos desta longa caminhada.

À minha binómia, que andou sempre lado a lado comigo nesta jornada, ao seu companheirismo e amizade.

Aos meus amigos, Tatiana, Carla, Leandro, Zé, Beatriz, Carolina e André, que foram a minha família em Viseu, um grande obrigado por todos os momentos de alegria e amizade.

Aos meus amigos mais antigos, ao Gonçalo, ao Pedro e à Ana Beatriz, que quando estávamos juntos me proporcionavam momentos que tornavam mais leve todo este percurso e pelas memórias inesquecíveis da nossa caminhada em conjunto.

Aos meus professores, que me apoiaram e me ensinaram a fazer pessoas sorrir com o nosso trabalho.

À minha orientadora, por todo o apoio, expertise e disponibilidade demonstrada ao longo da realização deste trabalho.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1. Cancro	19
1.2. Microbioma.....	21
1.3. Micobioma.....	21
1.4. Viroma.....	22
1.5. Microbiomas humanos.....	22
1.6. Microbioma e cancro	23
1.7. Micobioma e cancro	25
1.8. Viroma e cancro.....	26
1.9. Objetivo	27
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	31
2.1. Estratégia de pesquisa	31
2.3. Processo de seleção das publicações.....	33
2.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....	33
3. RESULTADOS.....	36
3.1. Características Descritivas dos Artigos Seleccionados	46
3.2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....	49
4. Discussão	55
5. Conclusão.....	63
6. BIBLIGRAFIA.....	66
7. Anexos	75

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Estratégia de pesquisa usada neste trabalho.....	30
Tabela 2: Descrição dos estudos selecionados.....	40
Tabela 3: Descrição dos resultados.....	41
Tabela 4: Descrição dos grupos microbianos.....	44
Tabela 5: Diversificação-alfa e tendência do, demonstra a diversidade do microbioma em relação ao cancro.....	46
Tabela 6: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....	35
Tabela 7: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos (continuação).....	37

Índice de Figuras

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos, seguindo as diretrizes PRISMA.....	33
Figura 2: Tipos de cancro nos artigos selecionados.....	51
Figura 3: Tipos de método de recolha de amostra.....	51
Figura 4: Géneros das bactérias sobre representadas em pacientes com cancro.....	52
Figura 5: Géneros das bactérias sub-representadas em pacientes com cancro.....	52

RESUMO

Introdução: O microbioma humano, composto por bactérias, fungos, vírus e seu material genético, desempenha um papel essencial na saúde e nas doenças humanas. O microbioma oral, em particular, tem sido objeto de estudos relacionados com o cancro, com evidências sugerindo associações entre a disbiose oral e a carcinogénese.

O cancro é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células aberrantes, sendo um problema significativo de saúde pública global. É por isso necessário identificar modificações específicas associadas ao cancro, que possam ser usadas como biomarcadores eficazes para o diagnóstico ou prognóstico desta doença.

O presente trabalho teve como objetivo identificar alterações no microbioma oral de pacientes com cancro, que possam ter relevância para o seu diagnóstico ou prognóstico, através de uma revisão sistemática da literatura.

Materiais e métodos: A revisão foi conduzida seguindo as guidelines PRISMA. A pesquisa da literatura foi realizada em 2024 e inclui artigos dos últimos 10 anos, nas bases de dados bibliográficas PubMed/MEDLINE®, Web of Science/MEDLINE® e Scopus® usando o seguinte esquema de pesquisa: "(mouth [MeSH] OR saliva [MeSH] OR oral) AND (cancer OR neoplasms [MeSH]) AND (microbiome OR microbiota [MeSH]) AND ("changes" OR "variations" OR "alterations")".

Resultados: Os estudos selecionados foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica e características descritivas. O principal tipo de cancro estudado foi o cancro oral e o principal tipo de amostra usada nos estudos foi saliva. Os resultados mostraram que certos géneros bacterianos estão aumentados em pacientes com cancro, como é o caso de *Fusobacterium* e *Prevotella*, enquanto outros estão diminuídos, por exemplo, *Streptococcus* e *Rothia*.

Conclusão: O microbioma oral desempenha um papel significativo na saúde e em doenças, incluindo o cancro. A disbiose oral está associada a processos tumorais, influenciando a inflamação crónica e a resposta imune. Compreender estas interações pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e melhorias nos desfechos de tratamento para pacientes com cancro. São necessários mais estudos para elucidar as complexas relações entre o microbioma oral e o cancro.

Palavras-chave: Cancro, Microbioma Oral, Disbiose, Bactérias

ABSTRACT

Introduction: The human microbiome, made up of bacteria, fungi, viruses and their genetic material, plays an essential role in human health and disease. The oral microbiome, in particular, has been the subject of cancer-related studies, with evidence suggesting associations between oral dysbiosis and carcinogenesis.

Cancer is characterized by the uncontrolled growth of aberrant cells and is a significant global public health problem. It is therefore necessary to identify specific changes associated with cancer, which can be used as effective biomarkers for the diagnosis or prognosis of this disease.

The aim of this study was to identify alterations in the oral microbiome of cancer patients that may be relevant to their diagnosis or prognosis, through a systematic review of the literature.

Materials and methods: The review was conducted following the PRISMA guidelines. The literature search was carried out in 2024 and includes articles from the last 10 years, in the bibliographic databases PubMed/MEDLINE®, Web of Science/MEDLINE® and Scopus® using the following search scheme: "(mouth [MeSH] OR saliva [MeSH] OR oral) AND (cancer OR neoplasms [MeSH]) AND (microbiome OR microbiota [MeSH]) AND ("changes" OR "variations" OR "alterations")".

Results: The selected studies were assessed for their methodological quality and descriptive characteristics. The main type of cancer studied was oral cancer and the main type of sample used in the studies was saliva samples. The results showed that certain bacterial genera are increased in cancer patients, such as Fusobacterium, while others are decreased, such as Streptococcus.

Conclusion: The oral microbiome plays a significant role in health and diseases, including cancer. Oral dysbiosis is associated with tumor processes, influencing chronic inflammation and the immune response. Understanding these interactions could lead to the development of new therapeutic strategies and improvements in treatment outcomes for cancer patients. More studies are needed to elucidate the complex relationships between the oral microbiome and cancer.

Keywords: Cancer, Oral Microbiome, Dysbiosis, Bacteria

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACT – Adoptive Cell Therapy. Terapia Celular adotiva

CECO – Carcinoma espinocelular oral

CBV - Compostos Bioativos Voláteis

DAMPs - Damage-Associated Molecular Patterns. Padrões moleculares associados ao dano

EBV - Epstein-Barr virus. Vírus Epstein-Barr

ICB – Immune Checkpoint Blockade. Ponto de verificação imunológico

CDI - Infecção por *Clostridium difficile*

HSV-2 - Herpes Simplex Virus tipo 2. Herpes vírus tipo 2

HPV - Human papilloma virus. Papiloma vírus humano

HOMD – Human Oral Microbiome Database. Banco de dados de microbioma oral

PICO - População, intervenção, comparação, resultados

STING - Stimulator of Interferon Gene. Estimulador de genes de interferão

TME – Tumor Microenvironment. Microambiente tumoral

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Cancro

O crescimento descontrolado de células aberrantes caracteriza o cancro e é uma das questões mais complicadas no campo da saúde pública. O cancro é um grave problema de saúde para todos os cidadãos, independentemente da riqueza ou estatuto social. A resposta global ao cancro tem sido desigual e injusta. Devido à alta prevalência de doenças infecciosas prioritárias, a maioria dos países em desenvolvimento enfrenta diversos desafios para dar uma resposta eficaz a outras patologias (1).

A questão do cancro tem despertado um interesse cada vez maior desde o final dos anos 70, especialmente em relação à pesquisa histórica internacional. A bibliografia sobre a investigação na área do cancro tem aumentado desde então, estudando desde a prevalência da doença, a sua etiologia, mecanismos de progressão e tratamentos (2). A pesquisa sobre o cancro tem sido realizada ao longo de várias décadas, levando a descobertas essenciais sobre a sua evolução, técnicas de diagnóstico avançado e terapias revolucionárias.

A complexidade da natureza do cancro fica evidente nos detalhes moleculares da doença. Na pesquisa de diferentes aspetos das células cancerígenas, como as suas propriedades genéticas, moleculares e de comportamento, os investigadores utilizam métodos como modelagem matemática, análise transcriptómica e índices de *stemness* para entender o funcionamento das células cancerígenas, a sua resposta aos tratamentos e a identificação dos genes principais que regulam suas características (3). O índice de *stemness* baseia-se na avaliação do potencial de autorrenovação e diferenciação de células, nomeadamente em células tumorais. Esta caracterização é essencial para a compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento, progressão e resposta do cancro ao tratamento.

Através de diversas formas de caracterização, algumas referidas acima, podemos determinar que as células cancerígenas são distintas das células normais. As células cancerígenas têm a competência de crescer e se dividir de maneira descontrolada, o que muitas vezes acontece devido a mutações em genes que regulam o crescimento e a divisão celular, tendo como exemplo o p53 (4).

A apoptose, também denominada como morte celular programada, é o mecanismo que ocorre normalmente para eliminar as células que estão danificadas ou não são necessárias. Por outro lado, as células cancerígenas têm meios de evitar a morte celular programada, através da cessação de sinais que desencadeiam a apoptose, contribuindo assim para a sua sobrevivência e multiplicação (5).

Alterações metabólicas que promovem a metastização são regularmente associadas ao efeito de Warburg, um desvio no metabolismo das células cancerígenas. Mesmo na presença de oxigênio, essa alteração no metabolismo das células cancerígenas leva à glicólise como principal fonte de obtenção de energia. A produção rápida de energia e a criação dos componentes necessários ao desenvolvimento e à replicação celular são possibilitadas por essa mudança no metabolismo (6).

As células cancerígenas apresentam uma notável capacidade de invasão e disseminação para outros locais do corpo. Para que tal aconteça, é necessário que essas células penetrem nos tecidos adjacentes e se espalhem para outros tecidos e órgãos. A transição epitelial-mesenquimal pode ocorrer por mutações ou alteração na expressão de genes essenciais para a adesão celular, como as caderinas. A capacidade singular das células cancerígenas em metastizar é uma das principais características que confere ao cancro uma natureza particularmente complexa e perigosa (7).

As células cancerígenas exibem regularmente várias mutações genéticas, em genes supressores de tumores ou em proto oncogenes. Por exemplo, são comuns as mutações na família de proteínas Ras, as quais desempenham um papel significativo nas vias de sinalização celular que regulam o crescimento e a divisão celular, sendo observadas em diversos tipos de cancro (8).

As células cancerígenas muitas vezes expressam marcadores moleculares específicos que podem ser usados para detetá-las e caracterizá-las, ou até mesmo como alvo para tratamento. Uma ilustração disso é a expressão da proteína osteopontina, que tem sido associada à evolução do melanoma, desde o cancro de pele inicial até o estágio metastático do melanoma cutâneo (9).

Por fim, as células neoplásicas podem adquirir resistência a diversas modalidades terapêuticas, incluindo quimioterapia e terapias dirigidas. Este fenómeno pode manifestar-se através de múltiplos mecanismos, como modificações nos alvos dos fármacos ou incremento do seu efluxo e alterações nas vias de sobrevivência celular (10).

1.2. Microbioma

O microbioma abrange a totalidade de microrganismos, tais como bactérias, fungos, vírus e respetivo material genético, num ambiente específico. No âmbito da saúde humana, a terminologia "microbioma" é frequentemente utilizada para fazer referência aos microrganismos residentes no corpo humano, abrangendo áreas como a pele, o intestino ou a cavidade oral. Estas comunidades microbianas desempenham funções imprescindíveis no contexto da saúde e das patologias humanas, induzindo processos como a resposta imunitária, a digestão e até mesmo a saúde mental (11).

Os termos "microbioma" e "microbiota" são frequentemente utilizados como sinónimos, embora sejam referentes a entidades distintas. O conceito de "microbiota" denota o conjunto de microrganismos, tais como bactérias, fungos e vírus, que ocupam um ambiente específico, sendo este termo empregue para descrever os próprios organismos (12).

Por outro lado, o termo "microbioma" refere-se não apenas aos microrganismos num dado ambiente, mas também ao seu material genético coletivo, englobando não apenas os próprios microrganismos, mas também as suas atividades, interações e as condições ambientais em que se inserem (13).

Por outras palavras, enquanto "microbiota" foca nos "residentes" microbianos de um determinado ambiente, "microbioma" abrange esses residentes juntamente com a sua "vizinhança", incorporando o seu potencial genético e as condições ambientais circundantes.

1.3. Micobioma

O organismo humano abriga uma diversificada gama de microrganismos, entre os quais se incluem fungos, formando coletivamente o microbioma fúngico humano, ou micobioma. Fungos são identificados em várias regiões corporais, como a pele, cavidade oral, trato gastrointestinal e trato respiratório. O micobioma desempenha uma função preponderante na saúde e patologias humanas. A disbiose fúngica, por exemplo, tem sido associada a condições como candidíase e outras infeções por fungos.

Investigações revelaram, adicionalmente, a presença de espécies fúngicas em tecidos humanos, incluindo órgãos internos e tumores, destacando a existência do micobioma tecidual humano. O estudo do micobioma humano representa um domínio emergente, prometendo aprimorar a nossa compreensão das complexas interações entre fungos e o

corpo humano, assim como contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (14,15).

1.4. Viroma

O termo viroma denota a totalidade de vírus presentes em um ambiente ou organismo específico. No contexto do corpo humano, o viroma engloba a diversidade de vírus que ocupam diversos locais corporais, tais como o intestino, a cavidade oral e a pele. A investigação do viroma humano constitui um domínio emergente no âmbito da pesquisa do microbioma, sendo facilitada pelos avanços nas tecnologias de sequenciação de nova geração e na análise metagenômica (16). Com a introdução de tecnologias emergentes, como metagenômica, sequenciação de alto rendimento e ferramentas de bioinformática, têm-se criado oportunidades para investigar a composição do viroma humano e as suas interações com o microbioma do hospedeiro. Por exemplo, o Programa de Viroma Humano do NIH Common Fund tem como meta caracterizar o viroma humano "saudável", desenvolver ferramentas e métodos para o seu estudo e elucidar as suas interações com o hospedeiro humano. Nesse sentido, o estudo do viroma humano é de relevância fundamental para compreender o seu potencial impacto na saúde e nas doenças humanas (17).

1.5. Microbiomas humanos

No corpo humano existem diversos tipos de microbioma, sendo os mais reconhecidos os microbiomas da pele, do intestino e da boca.

O microbioma cutâneo humano representa um exemplo significativo de microbioma, referindo-se à comunidade diversificada de microrganismos que colonizam a pele, incluindo bactérias, fungos e vírus. A composição da microbiota cutânea é primariamente determinada pela fisiologia específica de diferentes áreas da pele, com modificações na abundância relativa de grupos bacterianos correlacionados com os microambientes cutâneos húmidos, secos e sebáceos (18).

Pesquisas indicam que o microbioma cutâneo experimenta alterações ao longo do ciclo de vida, caracterizando-se por mudanças dinâmicas na diversidade da comunidade microbiana conforme a idade avança. Fatores como a fisiologia local da pele, predisposição genética, interações micróbio-hospedeiro e interações micróbio-micróbio exercem influência sobre a composição específica da comunidade para cada indivíduo (19).

O microbioma intestinal representa possivelmente o microbioma humano mais minuciosamente investigado. Exerce um papel de relevo em processos digestivos, na função imunológica e, inclusive, na saúde mental. A título exemplificativo, o microbioma intestinal pode interferir com o desenvolvimento de diversas modalidades de dor por meio de sua interação com o eixo intestino-cérebro. A disbiose, caracterizada pelo desequilíbrio no microbioma intestinal, pode resultar em respostas imunológicas inadequadas e na instauração de dor inflamatória, como é o caso da doença inflamatória do intestino (20).

O microbioma oral, que abrange os microrganismos presentes na cavidade oral, constitui um domínio de crescente interesse no âmbito da pesquisa microbiótica. Trata-se de uma comunidade complexa e diversificada, composta por bactérias, vírus, archaea e fungos. O microbioma oral tem sido correlacionado com diversos aspectos relacionados à saúde e patologias humanas, abrangendo desde condições orais até doenças cardiovasculares, e inclusive, o carcinoma pancreático. As investigações revelaram que o microbioma oral compreende mais de 600 grupos prevalentes a nível de espécie, com subconjuntos distintos prevalecendo em diversos habitats orais, tais como dentes, sulco gengival, língua, bochechas, palato duro e mole, e amígdalas (21).

A constituição do microbioma oral é suscetível a influências de variáveis como a fisiologia local da cavidade oral, características genéticas e exposições ambientais. O perfil do microbioma oral tem sido extensivamente delineado por meio da aplicação de métodos moleculares, tanto dependentes quanto independentes de cultura, destacando-se, por exemplo, a clonagem de 16S rRNA. Com o propósito de disponibilizar sequências do gene 16S rRNA de maneira acessível online, foi concebido o Banco de Dados de Microbioma Oral Humano (HOMD). Esta plataforma inclui 619 grupos taxonômicos distribuídos em 13 filos, sendo que as investigações em curso visam a identificação e validação de novos grupos taxonômicos candidatos, com o intuito de ampliar ainda mais a nossa compreensão do microbioma oral (21).

1.6. Microbioma e cancro

O microbioma tumoral tem sido alvo de diversos estudos, que evidenciam que diferentes tipos de neoplasias humanas albergam microbiomas singulares. Estas bactérias intratumorais predominam, sobretudo, intracelularmente, estando presentes tanto nas células cancerígenas quanto nas células do sistema imunitário. A constituição do microbioma tumoral pode exercer influência sobre a resposta principalmente na

imunoterapia, mas também desempenha um papel na quimioterapia e na radioterapia, impactando a resposta imunitária e o desfecho do tratamento (22).

No microbioma oral, diversos estudos têm investigado as possíveis associações entre o microbioma oral e distintos tipos de neoplasias, com especial ênfase no carcinoma espinocelular oral (CECO) e outras patologias malignas (23).

Há uma crescente acumulação de evidências que sugere uma associação significativa entre membros do microbioma humano, incluindo o microbioma oral, e uma ampla variedade de tipos de cancro. Embora uma composição específica do microbioma oral associada ao carcinoma espinocelular oral (CECO) não tenha sido uniformemente identificada, membros individuais do microbioma oral, tais como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, têm sido implicados na promoção de funções tumorigênicas associadas ao desenvolvimento do cancro oral (24). Foi também demonstrado que os estados de disbiose oral desempenham um papel na tumorigênese na cavidade oral, assim como em locais distantes do corpo (14).

A *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* desempenham um papel importante no âmbito da inflamação crônica, especialmente no contexto da periodontite ou na infecção gengival. As infecções simultâneas destas duas bactérias promovem o aumento dos níveis de citocinas, tais como IL-1beta e TNF-alfa, as quais promovem a proliferação celular, a inibição da apoptose, o aumento da invasão e metástese e a modulação do microambiente tumoral (25).

Estas observações destacam a relevância do microbioma oral no cenário oncológico e as suas possíveis implicações para o desenvolvimento do cancro, desfechos terapêuticos e condições relacionadas.

O microbioma influencia os desfechos terapêuticos impactando a eficácia de diversos tratamentos para o cancro. Certas espécies de bactérias como a *Fusobacterium nucleatum*, *Bacterioides fragilis* e *Escherichia coli*, estão ligadas a resultados positivos na sobrevivência de pacientes que receberam terapia celular adotiva (ACT), pois estas células aumentam a produção de células T e citocinas. Por outro lado, a bactéria *Lactobacillus fermentum* diminui a resposta do sistema imune de pacientes tratados por oligonucleotídeos CpG (24,26).

À semelhança do microbioma oral, também a relação entre o microbioma intestinal e o cancro tem sido objeto de extensas investigações. Diversos estudos têm salientado a influência da microbiota intestinal no processo de desenvolvimento do cancro, nas

estratégias terapêuticas e na eficácia da imunoterapia. O microbioma intestinal tem sido correlacionado com a instauração de tumores e a sua capacidade de promover o cancro. Adicionalmente, foi registado o seu impacto nos inibidores de *checkpoint* imunológico em pacientes oncológicos, assim como na toxicidade para o sistema imunitário, relacionada com o tratamento (27). Esta toxicidade resume-se aos efeitos adversos no sistema imune provocada por fármacos, produtos químicos e agentes ambientais. Este efeito prejudica o funcionamento do sistema imunológico, o que leva ao aumento da tendência para infeções e doenças, principalmente cancro (28).

Um exemplo da toxicidade do sistema imunitário é a colite, que causa sintomas gastrointestinais severos, e até em alguns casos pode ser fatal. Um estudo relatou que os inibidores de *checkpoint* imunológico, estão associados a um risco mais elevado de colite grave do que tratamentos sem estes inibidores (29).

O microbioma intestinal apresenta notável diversidade, compreendendo aproximadamente 100 vezes o número de genes identificados no genoma humano. Variações na genética do hospedeiro, utilização de antibióticos, fatores ambientais e de estilo de vida, abrangendo elementos como população de origem, localização geográfica e grau de urbanização, foram identificadas como variáveis que podem influenciar a composição do microbioma intestinal (30).

Estas conclusões enfatizam a interação multifatorial entre o microbioma intestinal, fatores genéticos e influências ambientais no âmbito do desenvolvimento e progressão do cancro.

1.7. Micobioma e cancro

A relação entre o micobioma e a oncogénese ainda é incerta, mas vários estudos têm-se debruçado sobre o potencial impacto de fungos, incluindo a levedura *Candida albicans*, no desenvolvimento e progressão do cancro (31). A interação entre o micobioma fúngico e os processos correlacionados com o cancro tem sido objeto de investigação, abrangendo a possível influência na biologia tumoral e na resposta terapêutica.

Esta interação do microambiente tumoral sobre a resposta terapêutica é crucial para determinar a eficácia de diferentes terapias. Os principais processos de interação são o bloqueio do *checkpoint* imunológico (ICB) e o microambiente tumoral (TME) e resistência a medicamentos, a via STING (Estimulador de genes de interferão) e resposta imunológica e a morte celular imunogénica (CDI) (32,33).

A resistência a medicamentos acontece através de fatores solúveis e mecanismos de adesão celular influenciados pelas células estromais e componentes da matriz extracelular do TME. Estas células também podem aumentar ou dificultar a eficácia terapêutica dependendo do seu estado de ativação e da sua interação com as células cancerígenas ((32,34,35) via STING, é um mecanismo de detecção de DNA citosólico, o qual desempenha uma função importante na ativação de resposta imunes contra tumores. O STING está a ser desenvolvido como uma terapia revolucionária contra o cancro ((36) terapias induzem a CDI que envolve libertação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) que aumentam o recrutamento e a ativação de células apresentadoras de antígenos, o que aumentando imunidade anti tumoral (35).

Além disso, evidências sugerem que determinados fungos podem desempenhar um papel na modulação de processos associados ao cancro, tanto a nível local, no microambiente tumoral, quanto indiretamente, através da participação de metabolitos bioativos e da modulação da imunidade do hospedeiro (37).

Alguns metabolitos que desempenham papéis cruciais no cancro, como a regulação de modificações epigenéticas e promovendo ou inibindo fenótipos de células tumorais, são 2-hidroxioglutarato, fumarato, succinato, Acetil-CoA, Lactato e a S-adenosilmetionina (SAM) (38).

Embora exista uma possível associação entre o microbioma fúngico e a oncogénese, são necessários estudos adicionais para esclarecer integralmente esta relação e o seu impacto potencial no diagnóstico e tratamento do cancro.

1.8. Viroma e cancro

Há diversos estudos sobre as possíveis propriedades oncogénicas de diferentes vírus, tais como adenovírus (39), herpes vírus tipo 2 (HSV-2) (40) Epstein-Barr (EBV) (41), papiloma vírus humano (HPV) (42), entre outros.

O vírus Epstein-Barr (EBV) tem sido associado ao desenvolvimento de diversos tipos de cancros, incluindo carcinoma nasofaríngeo, determinados subtipos de cancro gástrico e linfomas (41).

O Adenovírus tem sido associado à progressão de diversos tipos de cancro como o cancro nasofaríngeo e o cancro da próstata. A capacidade de transformação celular acontece através das proteínas E1A e E1B que interferem com as proteínas celulares do hospedeiro, inativando as proteínas supressoras de tumores p53 e Rb, o que permite a progressão do cancro (43).

O papiloma vírus humano (HPV) é um agente etiológico crucial em vários câncros como o cancro cervical e o cancro orofaríngeo. O HPV revela um papel essencial na progressão do cancro. Os subtipos 16 e 18 do HPV são os mais oncogénicos, devido à sua capacidade de interagir com os mecanismos celulares do hospedeiro e a influência de fatores imunogénicos (44).

O Herpes vírus tipo 2 (HSV-2) é associado ao desenvolvimento do cancro cervical, cancro vulvar e o cancro peniano. Este vírus tem maior capacidade de se desenvolver principalmente no cancro cervical devido à maior probabilidade presença de anticorpos específicos que, paradoxalmente, favorecem a progressão do cancro ao invés de o combater (45)(44)

As investigações sobre o papel dos vírus como agentes causadores de doenças malignas em humanos têm-se concentrado na identificação de proteínas virais específicas nas células tumorais. No entanto, a elucidação do papel causal de vírus específicos no desenvolvimento do cancro humano permanece um desafio. A interação complexa entre vírus e processos carcinogénicos constitui uma área de estudo em constante evolução, com pesquisas em curso visando aprofundar a compreensão dos mecanismos pelos quais os vírus podem contribuir para a oncogénese (46)

No caso do HPV, a integração do genoma viral no genoma do hospedeiro perturba as funções celulares normais, ao desregular a expressão das proteínas supressoras de tumores p53 e Rb através das oncoproteínas virais (47). Outro mecanismo é a interrupção das vias celulares onde as oncoproteínas alteram múltiplas vias celulares, o que inclui as vias envolvidas na progressão do ciclo celular, na apoptose, na estabilidade cromossómica e na manutenção dos telómeros (48).

1.9. Objetivo

Considerando a importância descrita sobre o papel do microbioma no processo de carcinogénese, o objetivo deste estudo é sistematizar a evidência científica disponível sobre alterações no microbioma oral em pacientes com cancro, através de uma revisão sistemática da literatura.

Este estudo permite também analisar modificações específicas ao nível do microbioma oral, permitindo a identificação de biomarcadores eficazes para o diagnóstico ou prognóstico de cancro, para além de contribuir para aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos associados ao processo de carcinogénese.

Materiais e Métodos

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Estratégia de pesquisa

A presente revisão sistemática seguiu as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (49). A questão de investigação foi definida através do formato PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome): “Existem alterações no microbioma oral em pacientes com cancro?“, na qual a população se refere a pacientes diagnosticados com cancro e pacientes em tratamento (P); a intervenção consiste na avaliação do microbioma oral (I); a comparação é feita com grupos saudáveis ou de controlo (C) e o resultado é medido pela existência de alterações no microbioma oral entre indivíduos controlo (sem diagnóstico de cancro) e pacientes com cancro (O).

A pesquisa bibliográfica foi efetuada em janeiro de 2024, nas seguintes bases de dados de literatura científica: PubMed/Medline, Scopus e Web of Science.

Foram combinados diversos termos Mesh (Medical Subject Headings), diferentes palavras-chave e operadores booleanos como AND e OR, de acordo com as expressões de pesquisa descritas na tabela 1.

A presente revisão sistemática foi submetida na plataforma PROSPERO (Prospective Register of Systematic Reviews) (50), com o código CRD42024500449.

Tabela1: Estratégia de pesquisa usada neste trabalho

Base de dados	Estratégia de Pesquisa
Pubmed	(mouth [MeSH] OR saliva [MeSH] OR oral) AND (cancer OR neoplasms [MeSH]) AND (microbiome OR microbiota [MeSH]) AND ("changes" OR "variations" OR "alterations")
Web of Science	(mouth OR saliva OR oral) AND (cancer OR neoplasms) AND (microbiome OR microbiota) AND ("changes" OR "variations" OR "alterations")
Scopus	(mouth OR saliva OR oral) AND (cancer OR neoplasms) AND (microbiome OR microbiota) AND ("changes" OR "variations" OR "alterations")

2.2. Filtros de Pesquisa e critérios de inclusão e exclusão

Para restringir a pesquisa, foram aplicados alguns filtros quanto ao tipo de estudo, população-alvo, data de publicação e idioma. Foram selecionados estudos em humanos, publicados nos últimos 10 anos e escritos em língua inglesa.

Para a seleção dos artigos finais foram definidos critérios de inclusão e exclusão, de forma a responder à questão PICO.

Foram incluídos estudos realizados em pacientes adultos (idade > 18 anos), estudos com amostras humanas, estudos experimentais, estudos em pacientes com cancro que utilizam pacientes saudáveis como controlo, estudos com análise de microbioma oral, e artigos publicados na última década (2014-2024).

Foram excluídos estudos em modelos animais, estudos em linhas celulares imortalizadas, estudos com a análise de microbioma intestinal ou outros tipos de microbioma, estudos sem

grupo de controlo saudável, estudos de intervenção só em pacientes com cancro, artigos de opinião, artigos de revisão, artigos de revisão sistemática e meta-análises.

2.3. Processo de seleção das publicações

As publicações recolhidas das três bases de dados (PubMed, Web of Science e Scopus) foram transferidas para a plataforma Rayyan (51) onde foi feita a identificação de registos duplicados. Após a remoção dos duplicados, foi feito o processo triagem inicial, através da leitura de títulos e *abstracts*, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A seleção dos artigos foi feita individualmente e de forma independente por dois membros da equipa (DL, RS). Qualquer conflito foi resolvido por consenso.

2.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da metodologia é crucial no estudo. Assim, a prioridade inicial é realizar uma avaliação precisa do tipo de estudo, mas a escolha da ferramenta certa também é fundamental (52). Neste estudo, utilizaram-se instrumentos de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, com base no The Joanna Briggs Institute (JBI) (53).

Foi completado o questionário nos artigos selecionados (23,54–86), para a análise da qualidade. Foram considerados critérios específicos para avaliar a qualidade metodológica dos estudos, tais como a representatividade da amostra, a análise da recolha de dados, a realização de uma análise estatística detalhada e uma discussão bem elaborada dos resultados.

RESULTADOS

3. RESULTADOS

Após a pesquisa realizada utilizando os termos de pesquisa mencionados no capítulo da metodologia, foram identificados no total 1046 artigos das três bases de dados distintas, divididos da seguinte forma:

- 349 na PubMed/Medline
- 414 na Web of Science
- 283 na Scopus

Após a eliminação de 392 duplicados, um total de 654 artigos foram sujeitos a uma primeira seleção, sendo excluídos 544 após leitura do título e resumo, ficando com um total de 110 artigos. Destes artigos foram excluídos 39 artigos, pois estes apresentavam critérios de exclusão predefinidos anteriormente como por exemplo serem artigos de revisão, a falta de grupos de controlo ou a falta de resultados para o microbioma oral, ficando com um total de 71 artigos elegíveis para a inclusão no estudo. Considerando o volume de artigos a incluir, para o tempo de desenvolvimento deste trabalho, foi decidido focar a análise apenas nos artigos de cancro oral, cancro da cabeça e pescoço, cancro da hipofaringe e cancro da orofaringe. Assim, os resultados descritos a seguir dizem respeito a apenas 34 artigos, estando os restantes 37 indicados em anexo (tabela suplementar 1).

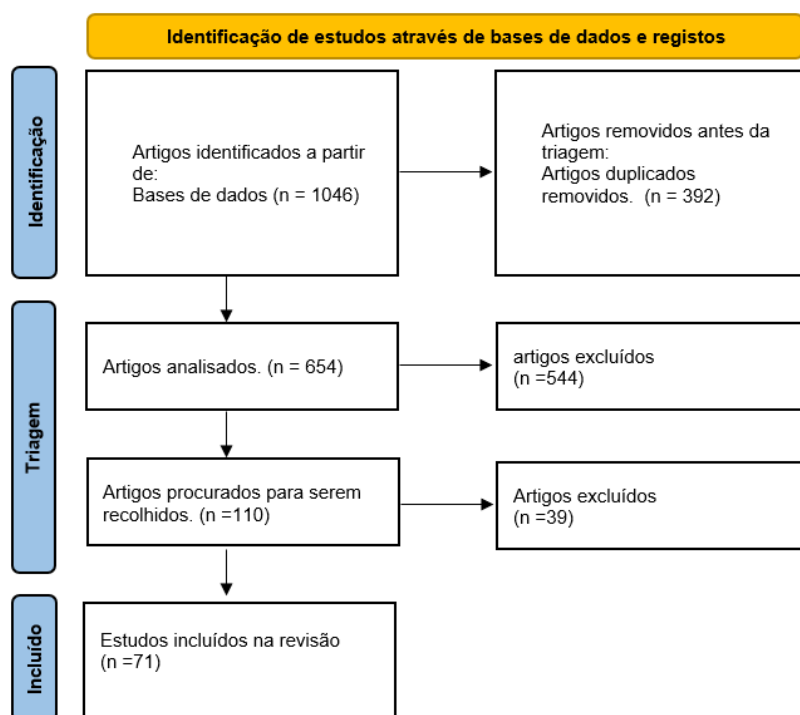


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos, seguindo as diretrizes PRISMA

Tabela 2: Descrição geral dos estudos selecionados, indicando o tipo de cancro e a localização do estudo

Referência	Autor	Data de Publicação	Tipo de cancro	Localização
(51)	Granato et al.	2021	Cancro Oral	Brasil
(52)	Heng et al.	2022	Cancro Oral	China
(53)	Mok et al.	2017	Cancro Oral	Malásia
(54)	Lee et al.	2017	Cancro Oral	N/A
(55)	Panda et al.	2019	Cancro da orofaringe, Cancro da hipofaringe	Índia
(56)	Takahashi et al.	2019	Cancro Oral	Japão
(57)	Li et al.	2021	Cancro Oral	China
(58)	Börnigen et al.	2017	Cancro Oral e Cancro Orofaringe	USA
(59)	Yand et al.	2022	Cancro Oral	China
(60)	Herreros-Pomares et al.	2023	Cancro Oral	Espanha
(61)	Mäkinen et al.	2023	Cancro Oral	Finlândia
(62)	Wang et al.	2019	Cancro do Pescoço	China
(63)	Zuo et al.	2023	Cancro de cabeça e pescoço	China
(64)	Yan et al.	2022	Cancro Oral	USA
(65)	Hayes et al.	2018	Cancro de cabeça e pescoço	USA
(66)	Hashimoto et al.	2019	Cancro Oral	Japão
(67)	Hu et al.	2016	Cancro Oral	China
(68)	Lan et al.	2023	Cancro Oral	China
(69)	Al-Hebshi et al.	2017	Cancro Oral	Yemen

Referência	Autor	Data de Publicação	Tipo de cancro	Localização
(70)	Yang et al.	2023	Cancro Oral	China
(71)	Kumpitsch et al.	2020	Cancro da cabeça e pescoço	N/A
(72)	Ganly et al.	2019	Cancro Oral	USA
(73)	Wang et al.	2017	Cancro de cabeça e pescoço	N/A
(74)	Liu et al.	2022	Cancro Oral	China
(75)	Hong et al.	2019	Cancro Oral	USA
(76)	Deblius et al.	2020	Cancro de cabeça e pescoço	China
(77)	Khan et al.	2023	Cancro Oral e Cancro de cabeça e pescoço	USA
(78)	Liao et al.	2023	Cancro da nasofaringe	China
(79)	Mauceri et al.	2023	Cancro Oral	N/A
(80)	Yang et al.	2018	Cancro Oral	Taiwan
(81)	Tsai et al.	2022	Cancro Oral	Taiwan
(82)	Liu et al.	2023	Cancro da nasofaringe	China
(83)	Pratap Singh et al.	2023	Cancro Oral	India
(84)	Oyeyemi et al.	2023	Cancro Oral	India

Tabela 3: Descrição das amostras e metodologia usada nos artigos selecionados

Referência	Tamanho da amostra	Método	Plataforma de sequenciação	Tipo de amostra
(54)	N=24 (16 casos / 8 controlos)	16s rRNA (V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(55)	N=273 (90 controlos / 96 lesões pré-malignas / 87 casos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina NovaSeq 5999	esfregaços bucais e saliva
(56)	N= 26 (8 casos / 8 controlos / 8 Lesões pré-malignas)	16s rRNA (V6/V9 Region)	MOTHUR	esfregaços bucais
(57)	N=376 (127 controlos /124 lesões pré-malignas / 125 casos)	16s rRNA (V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(58)	N=25 (15 casos / 10 controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(59)	N=140 (60 casos / 80 controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(60)	N=26 (10 controlos /6 lesões pré-malignas / 10 Casos)	metagenómico	MGI2000	amostra de gargarejo
(61)	N/A	16s rRNA (V4 Region)	Illumina Miseq	método de Bochecho e gargarejo
(62)	N=47 (27 casos / 15 controlos)	16s rRNA (V3/V5 Region)	Illumina PE250	esfregaços bucais
(63)	N=50 (N/A)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	Biópsia da lesão
(64)	N=228 (200 casos / 28 controlos)	16s rRNA (V4 Region)	Illumina Miseq	saliva estimulada com cera de parafina
(65)	N=70 (32 casos / 9 lesões pré-malignas / 29 controlos)	16s rRNA (V3 Region)	Illumina Miseq	saliva
(66)	N=120 (56 casos / 64 controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(67)	N/A	16s rRNA (V3/V4 Region)	N/A	esfregaços bucais
(68)	383 casos (129 casos / 254 controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	N/A	lavagem oral
(69)	N=16 (6 casos / 6 lesão pré-maligna / 4 Controlo)	16s rRNA (V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(70)	N=45 (16 casos / 17 lesão pré-maligna / 19 Controlos)	16s rRNA	Illumina Miseq	saliva
(71)	N=60 (18 OSCC / 21 Lesões pré-malignas / 21 controlo)	Metagenómica	Novaseq	saliva
(72)	N=40 (20 casos / 20 Controlos)	16s rRNA (V1/V3 Region)	Illumina Miseq	Biópsia da lesão

Referência	Tamanho da amostra	Método	Plataforma de sequenciação	Tipo de amostra
(73)	N=30 (10 casos / 10 lesões pré-malignas / 10 Controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	Biópsia da lesão
(74)	N=42 (31 casos / 11 controlos)	16s rRNA (V4 Region)	Illumina Miseq	esfregaços bucais
(75)	N=44 (29 controlos/ 13 casos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	454 FLX	método de bochecho
(76)	N=121 (N/A)	16s rRNA (V1/V4 Region)	N/A	Biópsia da lesão
(77)	N/A	16s rDNA	Illumina NovaSeq 6000	esfregaços bucais
(78)	N=79 (49 casos / 30 controlos)	16s rRNA (V1/V2 Region)	454-GS-FLX	esfregaços bucais e escovagem
(79)	N/A	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(80)	N=66 (48 casos / 18 controlos)	N/A	Illumina NextSeq 500	Biópsia da lesão
(81)	N=339 (186 casos / 153 controlos)	16s rRNA (V4 Region)	NovaSeq6000 PE150	saliva e análises ao sangue
(82)	N=31 (24 casos / 13 controlos)	Metagenómica	Illumina Miseq	saliva
(23)	N=248 (197 casos, 51 controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	saliva
(83)	N=70 (52 casos / 18 Controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	esfregaços bucais
(84)	N=410 (218 casos / 192 controlos)	16s rRNA (V4 Region)	MiSeq PE250	saliva
(85)	N=95 (75 casos / 15 lesão pré-malignas/ 20 controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina HiSeq 2500	Biópsia da lesão
(86)	N=30 (20 casos / 10 Controlos)	16s rRNA (V3/V4 Region)	Illumina Miseq	saliva

Tabela 4: Descrição dos resultados, indicando o grupo microbiano alterado nos artigos selecionados

Referências	Grupo Microbiano	
	Aumentado	Diminuído
(54)	<i>Streptococcus, Veillonella, Prevotella</i>	N/A
(55)	<i>Prevotella, Capnocytophaga, Aggregatibacter, Fusobacterium, Alloprevotella</i>	<i>Streptococcus, Veillonella</i>
(56)	<i>Campylobacter showae, Catonella morbi, Rothia mucilaginosa, Prevotella melaninogenica</i>	N/A
(57)	<i>Alistipes, Bacteroides, Blautia, Clostridium, Dorea, Escherichia, Faecalibacterium, Megamonas, Phascolarctobacteriu</i>	<i>Bacillus, Enterococcus, Parvimonas, Peptostreptococcus, Slackia</i>
(58)	<i>Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus influenzae, and Prevotella copri</i>	<i>Rothia mucilaginosa, Aggregatibacter segnis, Veillonella dispar, Prevotella nanceiensis, Rothia aeria, Capnocytophaga ochracea, Neisseria bacilliformis, Prevotella nigrescens, Selenomonas noxia</i>
(59)	<i>Peptostreptococcus, Fusobacterium, Alloprevotella, Capnocytophaga</i>	<i>Rothia, Haemophilus</i>
(60)	<i>Prevotella, Peptostreptococcus, Carnobacterium, Diastell</i>	<i>Streptococcus, Actinomycetes</i>
(61)	<i>Dialister</i>	<i>Scardovia</i>
(62)	<i>Treponema, Micrococcus, Pseudomonas, Janthinobacterium, Parvimos, Loktanella, Staphylococcus, Acinetobacter, Catonella, Aggregatibacter, Propionibacterium</i>	<i>Neisseria, Veillonella, Streptococcus, Leptotrichia, Lautropia, Sphingopyxis, Sphingobium, Tranerella, Actinomyces, Rothia</i>
(63)	<i>Capnocytophaga, Fusobacterium, Leptotrichia, Staphylococcus, Selenomonas, Catonella</i>	<i>Prevotella, Porphyromonas, Rothia, Salmonella, Streptococcus, Fusobacterium</i>
(64)	<i>Streptococcus anginosus, Abiotrophia defectiva, Fusobacterium nucleatum</i>	N/A
(65)	<i>Pseudomonas, Aggregatibacter, Bacteroides, Faecalibacterium, and Ruminiclostridium</i>	N/A
(66)	N/A	N/A
(67)	<i>Fusobacterium, Peptostreptococcus, Neisseria, Parvimonas</i>	<i>Streptococcus, Rothia, Actinomyces, Megasphaera</i>
(68)	N/A	N/A
(69)	<i>Solobacterium</i>	<i>Streptococcus</i>
(70)	<i>Bacillus</i>	<i>Streptococcus, Abiotrophia</i>

Referências	Aumentado	Grupo Microbiano	Diminuído
(71)	<i>Streptococcus sp. NPS 308, Streptococcus agalactiae, Gemella morbillorum, Gemella haemolysans</i>	N/A	
(72)	<i>Fusobacterium nucleatum subsp. polymorphum, Pseudomonas aeruginosa, Campylobacter sp.</i>		<i>Streptococcus mitis, Rothia mucilaginosa, Haemophilus parainfluenzae</i>
(73)	N/A	N/A	
(74)	<i>Bifidobacterium, Veillonella, Actinomyces</i>	<i>Pasteurellaceae</i>	
(75)	<i>Fusobacterium, Prevotella, and Alloprevotella</i>	<i>Streptococcus</i>	
(76)	<i>Parvimonas</i>	<i>Actinomyces</i>	
(77)	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Bacilli, Betaproteobacteria, Actinobacteria, Negativicutes</i>	
(78)	N/A	N/A	
(79)	N/A	N/A	
(80)	<i>Fusobacterium, Shewanella</i>	N/A	
(81)	<i>Streptococcus sanguinis</i>	N/A	
(82)	<i>Prevotella, Chlamydia, Tissierella, Calothrix, Leotiomyces, Firmicutes, Zetaproteobacteria</i>	<i>Saccharibacteria</i>	
(23)	<i>Fusobacterium periodonticum, Parvimonas micra, Streptococcus constellatus, Haemophilus influenza, Filifactor aloci</i>		<i>Streptococcus, Haemophilus, Porphyromonas, Actinomyces</i>
(83)	N/A		
(84)	<i>Staphylococcus, Gemella, Streptococcus apnocytophaga; Leptotrichia; Treponema; Oscillospira;</i>	<i>Rothia, Lachnoanaerobaculum, Stomatobaculum</i>	
(85)	<i>Pseudomonas; Prevotella; Porphyromonas; Lachnospiraceae Comamonadaceae, Peptostreptococcaceae, Desulfovibrionaceae</i>		<i>Streptococcus, Rothia, Actinobacteria, and Firmicutes</i>
(86)	<i>Genus Leptotrichia, Genus Neisseria</i>		<i>Epsilonproteobacteria, Oribacterium, Campylobacter</i>

Tabela7: Índices de diversidade do microbioma nos artigos selecionados

Referência	Índice	Tendência
(54)	N/A	N/A
	Shannon e Simpson	Shannon: Mais diversidade de géneros bacterianos em indivíduos com CCEO do que com OPL.
(55)		Simpson: Diversidade relativa de géneros bacterianos aumentada em indivíduos com CCEO em comparação com HC e OPL.
(56)	Shannon	Comunidade de microbioma oral mais diversificada em comparação com o grupo normal.
(57)	Shannon	A diversidade bacteriana nas amostras de saliva foi dominada por cerca de 13 géneros
(58)	Shannon	A diversidade de espécies e a riqueza alfa eram maiores nos sujeitos saudáveis, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas.
(59)	Chao 1, Shannon e Simpson	Amostras de OSCC mostraram maior diversidade bacteriana do que amostras de controle, especialmente em número de OTUs e riqueza de espécies.
(60)	Shannon e Simpson	Houve uma pequena diferença na diversidade microbiana entre os grupos, com valores de 0,73 e 0,87
(61)	N/A	N/A
(62)	Shannon	Maior diversidade de comunidades bacterianas nos indivíduos com tumores em comparação com os indivíduos saudáveis.
(63)	Shannon	Não foram encontradas diferenças significativas em termos de diversidade entre os diferentes grupos de pacientes com lesões potencialmente malignas e malignas e os controlos saudáveis.
(64)	Shannon	Após o tratamento, a diversidade da microbiota salivar dos pacientes com cancro oral diminuiu significativamente, e os perfis microbianos diferiram tanto em relação ao pré-tratamento quanto aos controlos saudáveis.
(65)	Chao1, Simpson e Shannon	A diversidade microbiana foi significativamente reduzida nos pacientes com cancro da garganta em comparação com os pacientes com pólipos orais e indivíduos saudáveis.
	Chao1, ACE, Shannon e Simpson	Chao1 - diminuição significativa na abundância microbiana nos pacientes com cancro da cabeça e pescoço em comparação com os controlos saudáveis ACE - diminuição significativa na abundância microbiana nos pacientes com cancro da cabeça e pescoço em comparação com os controlos saudáveis
(66)		Shannon - A diversidade microbiana diferiu significativamente entre os pacientes com cancro da cabeça e pescoço e os controlos saudáveis Simpson - O índice de Simpson também mostrou diferenças significativas na diversidade microbiana entre os pacientes com cancro da cabeça e pescoço e os controlos saudáveis.

(67)	Chao1	não foram encontradas diferenças significativas na diversidade entre os grupos.
(68)	Simpson inverso e OTUs	N/A
(69)	Shannon	N/A
(70)	Shannon e Simpson	Maior diversidade no grupo de pacientes com carcinoma de células escamosas oral (OSCC), em comparação com o grupo de controlo saudável (HC)
(71)	Shannon e Chao1	Segundo o índice de Chao1, foram observadas diferenças significativas entre os grupos OLK e HC ($p = 0,048$) e entre os grupos OLK e HC ($p = 0,043$). Não foram encontradas diferenças significativas para o índice de Shannon
(72)	Shannon	As amostras dos casos de OSCC possuíam uma diversidade de espécies um pouco maior do que as do controlo. OSCC (4.033 ± 0.939) / Controlo (3.876 ± 0.99)
(73)	Shannon e Simpson	Em termos de diversidade microbiana dentro das amostras analisadas, não houve diferenças marcantes entre os grupos estudados.
(74)	Shannon	Não houve diferença significativa na diversidade alfa entre os controlos saudáveis e os pacientes com cancro.
(75)	Shannon	Não mostrou diferença significativa entre os grupos de doença e controlo neste estudo.
(76)	Shannon	Não houve diferenças significativas na diversidade alfa entre o tecido tumoral e o tecido adjacente não tumoral em pacientes com carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço.
(77)	Shannon	A diversidade alfa da microbiota oral diferiu significativamente entre os grupos de profundidade de invasão (DOI) e o grupo de controle saudável. Essas diferenças refletem mudanças na composição da microbiota oral associadas à progressão do cancro oral.
(78)	Shannon	Durante o tratamento de quimioterapia, a diversidade bacteriana salivar diminuiu, especialmente na mucosite oral mais grave, enquanto a diversidade bacteriana mucosa aumentou. Não houve mudanças na diversidade das comunidades fúngicas salivares. Essas alterações estão associadas ao desenvolvimento da mucosite oral induzida pela quimioterapia.
(79)	Shannon	N/A
(80)	Shannon	As condições patológicas, como as lesões pré-malignas e o carcinoma de células escamosas oral, podem estar associadas a uma maior diversidade microbiana em comparação com a mucosa oral normal.
(81)	Shannon	Pacientes com carcinoma nasofaríngeo apresentaram uma diversidade microbiana oral significativamente menor em comparação com os controlos.

(82)	Shannon e Simpson inverso	Variabilidade intra-amostral homogénea entre os grupos de pacientes, sugerindo uma similaridade na variabilidade intra-amostral entre os grupos de pacientes estudado.
(23)	Chao, Simpson e Shannon	Chao - estima a riqueza de espécies, mostrou um leve aumento nos pacientes com carcinoma de células escamosas oral (OSCC) em comparação com os controlos saudáveis. Simpson - N/A Shannon - Foi significativamente maior nos estágios avançados do OSCC em comparação com os controlos saudáveis, indicando uma maior diversidade da microbiota oral em pacientes com OSCC avançado.
(83)	N/A	N/A
(84)	Chao1, Shannon e Simpson	N/A
(85)	Shannon	A diversidade microbiana no estágio T4 do cancro oral foi menor do que no estágio T3, com uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$).
(86)	Chao1 e Shannon	não houve diferenças significativas na riqueza e uniformidade das espécies presentes nas amostras de saliva dos participantes do estudo

3.1. Características Descritivas dos Artigos Seleccionados

Foram analisados 34 artigos, os quais contemplaram um total de 3540 amostras, das quais 1391 são grupos de controlo, 1847 amostras de casos de cancro oral, cancro da cabeça e pescoço, cancro da orofaringe e hipofaringe e o cancro da nasofaringe. Foram identificados 25 artigos com casos de cancro oral (23,54–57,59–64,67,69–73,75,77,78,80,82,83,85,86), 2 artigos de cancro de nasofaringe ((81,84), 7 artigos de cancro da cabeça e pescoço ((65,66,68,74,76,79,80), e 2 artigos de cancro da orofaringe e da hipofaringe (58,61) (Gráfico 1).

Nos diferentes artigos foram identificados diversos métodos de recolha das amostras para a caracterização do microbioma oral. Em 16 artigos a análise foi feita em saliva (23,54,57–59,64–66,69–71,79,81,82,84,86), em 6 artigos a partir da biópsia da lesão (63,72,73,76,80,85), 8 artigos recolheram esfregaços bucais (55,56,62,67,74,77,78,83), 3 usaram o bochecho (60,61,75) e 2 artigos usaram a lavagem oral (68,78) (Figura 2).

Os artigos seleccionados para esta revisão escolheram diferentes metodologias para caracterização do microbioma, sendo a mais utilizada a análise do 16s rRNA. Dependendo do estudo, utilizaram diferentes regiões desta mesma molécula para a identificação bacteriana. As regiões escolhidas por cada artigo avaliam a variabilidade de sequência entre diferentes espécies bacterianas, o que as torna úteis para fins de identificação e classificação (87).

Podemos também verificar que foram utilizadas distintas plataformas de sequenciação, sendo mais frequentemente utilizada a Illumina Miseq. Esta plataforma apresenta características de flexibilidade, desempenho, velocidade, economia, compatibilidade e manutenção que a tornam popular e versátil para sequenciação de DNA em laboratórios de investigação genómica.

Também foram usados diferentes índices de diversidade, que são utilizados para medir diversidade dentro de uma comunidade microbiana específica, fornecendo informações sobre a variação de espécies num único local ou amostra. Esta análise permite verificar a riqueza de espécies, determinar a diversidade taxonómica e comparar diferentes comunidades ou tratamentos (Tabela 7).

Os estudos seleccionados identificaram, no geral, que certos géneros de bactérias estão mais representados nos pacientes com cancro, como por exemplo, *Fusobacterium* (23,55,59,63,64,67,72,75,77,80), *Prevotella* (54–56,58,60,75,82,85) e *Streptococcus*

(23,54,64,71,81,84,85) 3). Por outro lado, também conseguimos identificar bactérias que se encontram menos presentes em pacientes com cancro, como *Streptococcus* (23,55,61–63,67,69,70,72,75,85), *Actinomyces* (23,62,67,74,76) e *Rothia* (56,58,59,62,63,67,72,84,85) (Figura 4). Os géneros *Filifactor*, *Oscillospira*, *Porphyromonas*, *Calothrix*, *Chlamydia*, *Shewanella*, *Solobacterium*, *Ruminiclostridium*, *Abiotrophia*, *Selenomonas*, *Loktanella*, *Janthinobacterium*, *Dialister*, *Carnobacterium*, *Megasphaera*, *Dorea*, *Clostridium*, *Alistipes*, *Rothia*, *Veillonella* também foram reportados como aumentados, embora em apenas um artigo cada (23,56,57,60–65,69,74,80,82,85).

O mesmo acontece com os géneros diminuídos *Lachnoanaerobaculum*, *Stomatobaculum*, *Oribacterium*, *Campylobacter*, *Abiotrophia*, *Megasphaera*, *Salmonella*, *Sphingobium*, *Sphingopyxis*, *Lautropia*, *Leptotrichia*, *Capnocytophaga*, *Aggregatibacter*, que também foram reportados como diminuídos, embora em apenas um artigo cada (58,62,63,67,70,84,86).

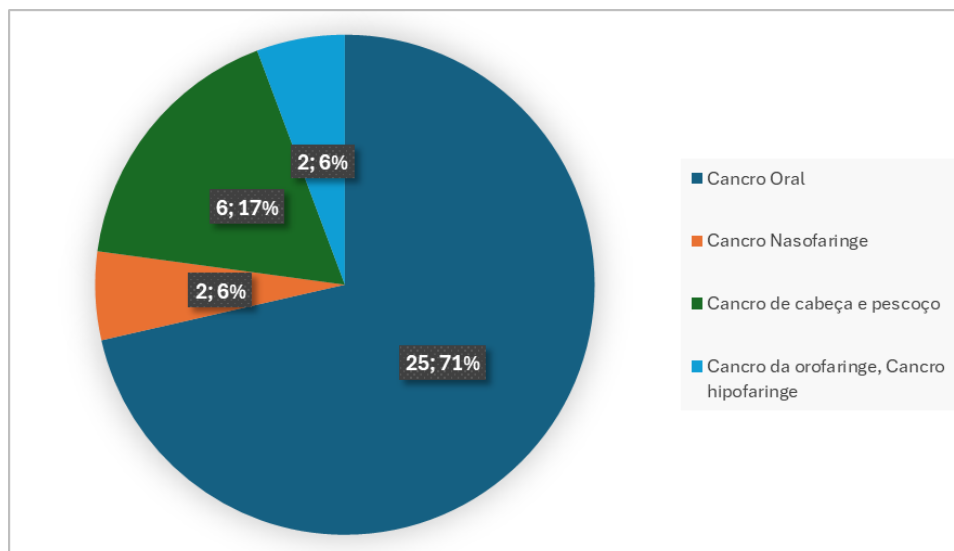


Figura 2: Tipos de cancro estudados nos artigos seleccionados

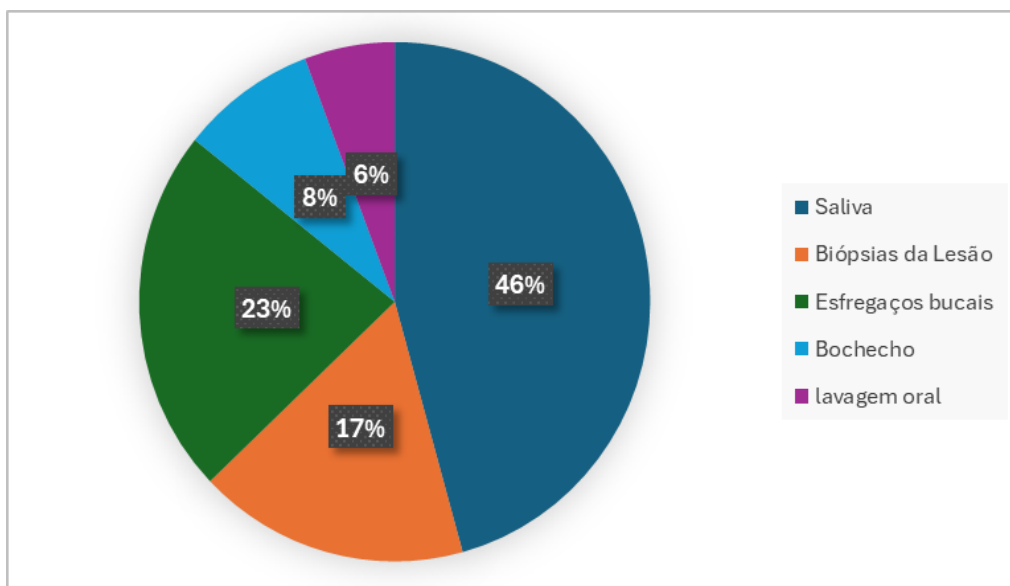


Figura 3: Tipos de método de recolha de amostra nos artigos seleccionados

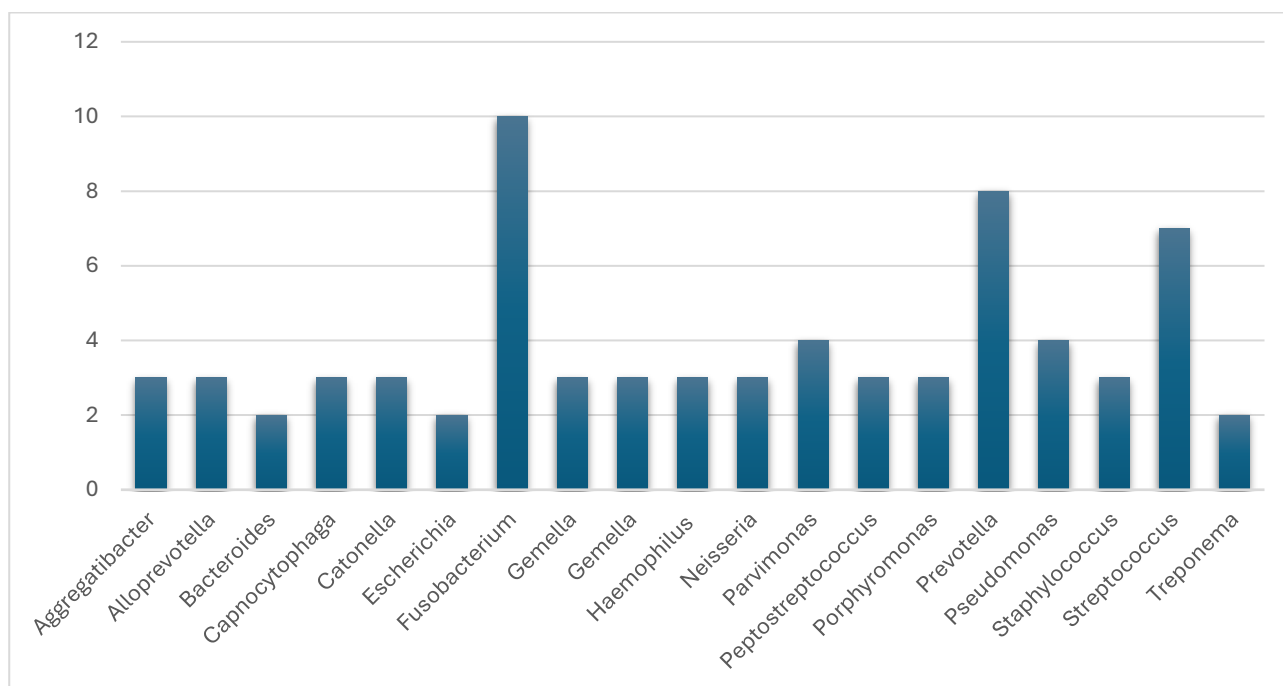


Figura 4: Géneros das bactérias sobre representadas em pacientes com cancro

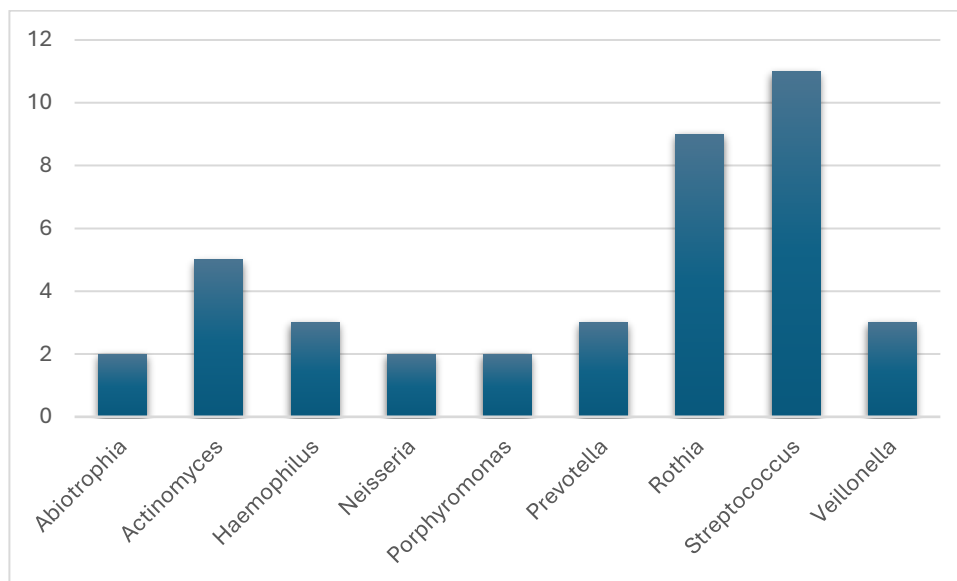


Figura 5: Géneros das bactérias sub-representadas em pacientes com cancro

3.2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da qualidade revelou que os estudos obedeceram a critérios de qualidade, ainda que tenham sido identificados alguns aspetos que podem ser motivo de enviesamento. Por exemplo, a falta de detalhe no método de recolha de amostras microbiológicas em alguns estudos pode ter afetado a precisão dos resultados. Em resumo, é fundamental analisar a qualidade metodológica das pesquisas para garantir a precisão e a fiabilidade dos resultados.

Tabela6: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Artigos	1- Os grupos eram comparáveis para além da presença de doença nos casos ou a ausência de doença nos controlos?	2- Os grupos eram comparáveis para além da presença de doença nos casos ou a ausência de doença nos controlos?	3- Foram utilizados os mesmos critérios para a identificação de casos e controlos?	4- A exposição foi medida de forma normalizada, válida e fiável?	5- A exposição foi medida da mesma forma para casos e controlos?
(52)	Não	Não	Não	Sim	Sim
(53)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
(54)	Sim	Sim	Inconclusivo	Sim	Sim
(55)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
(56)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
(57)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
(58)	Sim	Sim	Não	Não	Não
(59)	Sim	Sim	Sim	Inconclusivo	Sim
(60)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
(61)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
(62)	Sim	Não	Sim	Sim	Não
(63)	Sim	Sim	Não	Inconclusivo	Inconclusivo
(64)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
(65)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
(66)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
(67)	Sim	Não	Não	Não	Não
(68)	Sim	Sim	Não	Não	Não
(69)	Sim	Não	Sim	Não	Não
(70)	Sim	Sim	Sim	Inconclusivo	Sim
(71)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
(72)	Sim	Sim	Sim	Inconclusivo	Não

Artigos	1- Os grupos eram comparáveis para além da presença de doença nos casos ou a ausência de doença nos controlos?	2- Os grupos eram comparáveis para além da presença de doença nos casos ou a ausência de doença nos controlos?	3- Foram utilizados os mesmos critérios para a identificação de casos e controlos?	4- A exposição foi medida de forma normalizada, válida e fiável?	5- A exposição foi medida da mesma forma para casos e controlos?
(73)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
(74)	Sim	Não	Sim	Não	Não
(75)	Sim	Sim	Inconclusivo	Não	Não
(76)	Sim	Sim	Sim	Não	Não
(77)	Sim	Sim	Sim	Não	Não
(78)	Sim	Sim	Não	Sim	Não
(79)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
(80)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
(81)	Sim	Não	Sim	Não	Não
(82)	Sim	Não	Não	Sim	Não
(83)	Sim	Não	Sim	Sim	Não
(84)	Sim	Sim	Não	Sim	Não
(85)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não

Tabela 6: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos (continuação)

Artigos	6-Foram identificados fatores de confusão?	7- Foram indicadas estratégias para lidar com fatores de confusão?	8- Os resultados foram avaliados de forma normalizada, válida e de forma normalizada, válida e fiável para casos e controlos?	9- O período de exposição de interesse foi suficientemente longo para ser significativo?	10- Foi utilizada uma análise estatística adequada?
(52)	Não	Não	Sim	Sim	Sim
(53)	Não	Não	Sim	Inconclusivo	Sim
(54)	Não	Não	Sim	Inconclusivo	Sim
(55)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
(56)	Sim	Não	Inconclusivo	Inconclusivo	Sim
(57)	Não	Inconclusivo	Sim	Sim	Sim
(58)	Não	Não	Sim	Inconclusivo	Sim
(59)	Sim	Sim	Sim	Inconclusivo	Sim
(60)	Não	Não	Sim	Inconclusivo	Sim
(61)	Não	Não	Sim	Sim	Sim
(62)	Sim	Não	Não	Não	Sim
(63)	Não	Não	Não	Sim	Sim
(64)	Não	Não	Não	Sim	Sim
(65)	Sim	Não	Não	Não	Sim
(66)	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
(67)	Não	Não	Não	Não	Sim
(68)	Não	Não	Não	Não	Sim

Artigos	6-Foram identificados fatores de confusão?	7- Foram indicadas estratégias para lidar com fatores de confusão?	8- Os resultados foram avaliados de forma normalizada, válida e de forma normalizada, válida e de fiável para casos e controlos?	9- O período de exposição de interesse foi suficientemente longo para ser significativo?	10- Foi utilizada uma análise estatística adequada?
(69)	Sim	Sim	Não	Não	Sim
(70)	Não	Não	Não	Não	Sim
(71)	Não	Não	Não	Não	Sim
(72)	Não	Não	Inconclusivo	Não	Sim
(73)	Não	Não	Não	Sim	Sim
(74)	Sim	Não	Sim	Não	Sim
(75)	Sim	Sim	Não	Não	Sim
(76)	Não	Não	Não	Sim	Sim
(77)	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
(78)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
(79)	Sim	Sim	Sim	Inconclusivo	Sim
(80)	Não	Não	Sim	Não	Sim
(81)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
(82)	Sim	Não	Sim	Não	Sim
(83)	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
(84)	Sim	Não	Sim	Não	Sim
(85)	Não	Não	Não	Não	Sim

Discussão

4. Discussão

Esta revisão sistemática pretende reunir a evidência científica sobre alterações no microbioma oral em pacientes com cancro, em particular, cancro da cabeça e pescoço. Para tal, após terem sido verificados todos os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados e avaliados vários artigos, nos quais se descreve que grupos de bactérias se apresentam em maior ou menor quantidade em pacientes com cancro, quando comparados com indivíduos controlo (sem diagnóstico de cancro).

Nos artigos selecionados é referido que patologias orais estão associadas com o aumento do risco do cancro, como por exemplo a periodontite, a perda de dentes ou a má higiene. Isto significa que estas patologias desregulam o microbioma oral, com o aumento ou diminuição de certos géneros de bactérias o que nos pode dizer que os dados obtidos não são só relacionados apenas com o cancro, está relacionado também com patologias orais que provocam disbiose, que aumentam o risco de cancro.

Os resultados apresentaram alterações da composição do microbioma oral, especificamente, *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Streptococcus*, que se encontram em concentrações mais elevadas em pacientes de cancro oral e cancros da cabeça e pescoço.

As bactérias do género *Fusobacterium* estão envolvidas em diversos processos patogénicos, como por exemplo a inflamação crónica, a modulação do sistema imunológico e a interação com as células cancerígenas. Diversos estudos demonstraram que o género *Fusobacterium* está presente em maiores quantidades nos tecidos tumorais do que nos tecidos saudáveis (88). Esta observação pode estar relacionada com a evolução do cancro oral e dos cancros da cabeça e pescoço, o que nos permite saber que a presença desta bactéria é um sinal do cancro num estágio mais avançado.

As bactérias do género *Fusobacterium* estão associadas à indução da inflamação crónica, o que se apresenta com um fator de risco bastante estudado no desenvolvimento e progressão do cancro. As *Fusobacterium* podem promover a produção de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo a IL-8, que promovem o desenvolvimento do tumor, e aumentam o risco de metástase e a resistência do tumor (89).

A modulação do sistema imunológico também é um processo patogénico utilizado pela *Fusobacterium*, pois existe uma interação com a resposta imunológica do hospedeiro, o que leva a que as células cancerígenas evitem a vigilância imunológica e consigam proliferar. Foi demonstrado em vários estudos que *Fusobacterium* provoca a evasão e a supressão imunológica suprimindo a atividade imunitária ligando-se a recetores inibitórios imunológicos, tal como o imunoreceptor de células T com domínios Ig e ITIM (TIGIT) e molécula de adesão celular relacionada com o antígeno carcinoembrionário 1 (CEACAM1) nas células T e nas células NK (90). Esta interação pode fazer com que o microambiente tumoral seja supressivo ao erradicar as células T CD8+ e enriquecer em

células T reguladoras, o que provoca ainda mais uma supressão da resposta imune anti-tumoral (91).

As interações ocorrem através da comunicação direta da *Fusobacterium* e as células cancerígenas, promovendo a metastização, a adesão e a invasão. Este processo acontece através ligação das *Fusobacterium* com as células tumorais condicionando o seu comportamento. Um dos fatores significativos da progressão do tumor é a capacidade de a bactéria aderir a células do hospedeiro e a outras bactérias. Esta ligação é ajudada por proteínas bacterianas como a FadA, que comunica com a E-caderina nas células tumorais, aumentando a expressão de fatores oncogénicos com a Anexina A1 (92,93).

As bactérias do género *Prevotella*, também encontrada aumentada nos pacientes com cancro, indica-nos que poderá ter implicações relacionadas com a patogénese, no prognóstico e também na progressão da doença. Certos processos como a produção de citocinas pro-inflamatórias, a modulação do sistema imunológico e a sua interação com microambiente tumoral, são processos potenciadores da carcinogénese.

A *Prevotella* encontra-se aumentada no microbioma oral, o que sugere que existe uma disbiose, contribuindo para as modificações patogénicas da cavidade oral e a inflamação.

Um dos processos patogénicos da *Prevotella* que leva a progressão do cancro é a produção de citocinas pro-inflamatórias, sabe-se que induz a resposta das células Th17, que são conhecidas pela produção de IL-17. A resposta imune é imprescindível para a inflamação da mucosa. A *Prevotella* ativa principalmente o recetor TLR2, o que leva à produção de citocinas polarizadoras de Th17, como a IL-1 e a IL-23 pelas células apresentadoras de antígenos (APCs). Estimulam também as células epiteliais a produzir IL-8, IL-6 e CCL20, que provoca um aumento da resposta imune da Th17 da mucosa e o recrutamento dos neutrófilos (94). A capacidade da *Prevotella* de compelir e moldar a produção de citocinas pró-inflamatórias destaca o seu papel na patogénese no cancro.

A modulação do sistema imunológico também é um processo patogénico utilizado pela *Prevotella*, através da disseminação sistémica de mediadores inflamatórios, bactérias e produtos bacterianos devido à inflamação da mucosa mediada pela *Prevotella*, o que pode ter implicações determinantes no desenvolvimento do cancro. A presença de *Prevotella* pode exacerbar o ambiente inflamatório, influenciando potencialmente a progressão tumoral. As bactérias estimulam as células epiteliais a produzir citocinas como IL-8 e IL-6, que recrutam ainda mais neutrófilos e promovem um ambiente pró-inflamatório. Esta propagação sistémica pode afetar os resultados globais da doença, promovendo a inflamação crónica e influenciando potencialmente a resposta imunitária às células tumorais. Em modelos animais, foi demonstrado que a colonização com *Prevotella* promove características clínicas e inflamatórias de doenças humanas, sugerindo um papel potencial na modulação de respostas imunes sistémicas (94,95).

A inflamação crónica também faz parte dos processos patogénicos da *Prevotella*, a presença persistente de mediadores inflamatórios pode levar a danos e mutações no DNA, promovendo a oncogénese. Além disso, as citocinas inflamatórias produzidas em resposta à infeção por *Prevotella* podem aumentar a proliferação e a sobrevivência das células cancerígenas, bem como promover a angiogénese, que é essencial para o crescimento tumoral e metástase (96,97).

Também foi identificado um aumento da bactéria *Streptococcus*, o que indica um desequilíbrio no microbioma oral. Esta disbiose está associada tanto à doença como também aos efeitos colaterais, como a inflamação ou a imunossupressão. *Streptococcus* é género bastante vasto, onde estão inseridas diversas espécies, umas com atributos patogénicas e outras benéficas. Esta bactéria pode estar envolvida de formas diferentes como a inflamação crónica, a produção de ácidos e enzimas e a modulação do sistema imunológico.

As bactérias do género *Streptococcus* estão envolvidas em diversos mecanismos patogénicos, como a inflamação crónica, através da produção de mediadores inflamatórios. Os mediadores criados ajudam na proliferação celular, na mutagénese, na angiogénese e na ativação de oncogenes, processos são imprescindíveis para o desenvolvimento do cancro (98). Um exemplo disso é quando a *Streptococcus mutans* invade as células endoteliais, levando à inflamação e ativação de NF-KB, um regulador chave das respostas inflamatórias (99). A ativação de NF-kB não apenas promove a inflamação, mas também inibe a apoptose. Este mecanismo origina um ambiente propício à sobrevivência e proliferação das células tumorais. Diversos estudos demonstram uma resposta pró-inflamatória robusta em macrófagos, definida por níveis aumentados de citocinas e mediadores inflamatórios como TNF, IL-6 e IL-1 β , juntamente com maior ativação de NF-kB (100).

Um outro processo característico do género das bactérias *Streptococcus* é a produção de enzimas e ácidos, que são normalmente conhecidas por causarem cáries dentárias, no entanto o papel desta bactéria vai além da saúde dentária, proporcionando um maior potencial no desenvolvimento do cancro oral, através da criação de compostos tumorais como o acetaldeído. Certas espécies de *Streptococcus* são conhecidas pela distinta capacidade de criação de ácido, particularmente em níveis de pH reduzidos (101,102), criando um ambiente propício ao desenvolvimento de espécies com capacidade de se desenvolverem no ambiente ácido da cavidade oral (101). Uma atividade enzimática importante é a produção de acetaldeído com origem no etanol. O acetaldeído é um elemento significativo no desenvolvimento do cancro. Diversos estudos demonstram que certas espécies de *Streptococcus* exibem uma grande capacidade de produção de acetaldeído e atividade de álcool desidrogenase, sendo um potenciador do desenvolvimento do cancro oral. A produção do acetaldeído pelas espécies de *Streptococcus* durante o metabolismo do

etanol, configura um novo mecanismo pelo qual as *Streptococcus* oral pode ter um papel no desenvolvimento do cancro (103).

Outro processo é a modulação do sistema imunológico, em que certas estirpes de *Streptococcus* podem ativar o sistema imune do hospedeiro no combate do cancro. Esta ativação acontece através do acúmulo seletivo e da proliferação das bactérias em regiões de tumores com baixa concentração de oxigénio, onde podem ser manipuladas para libertar toxinas ou enzimas que atacam apenas os tumores (104). *Streptococcus* também pode interagir com proteínas na membrana celular hospedeira, com recetores acoplados a proteínas G, para induzir a resposta imune inata. Como exemplo, o recetor T2R14 nas células epiteliais gengivais pode identificar moléculas *quorum sensing* de *Streptococcus*, levando à libertação de citocinas e à afinidade de células imunológicas (105,106). Um outro exemplo é quando *Streptococcus* consegue controlar negativamente as respostas imunes inatas, desativando a via do NF-κB. Esta regulação negativa ajuda a manter a homeostase do microbioma oral, prevenindo o excesso da inflamação e fazendo com que exista um contributo na progressão do cancro (106).

Nos resultados obtidos também foi indicado que existem certos géneros de bactérias que se encontram em baixas concentrações nas amostras obtidas de pacientes com cancro, como *Rothia*, *Streptococcus* e *Actinomyces*.

As bactérias do género *Rothia* é associada a um microbioma oral saudável, a redução da sua concentração pode ajudar a indicar quando existe a presença de disbiose. Este desequilíbrio pode ser indicador da presença de cancro, ou consequência de tratamentos de radioterapia ou quimioterapia e de mudanças do microbioma oral causadas por doenças (107). A função protetora de *Rothia* é sem dúvida bastante importante para a manutenção da saúde oral. Esta bactéria ajuda a manter controlado o crescimento patogénico, através da produção de substâncias antimicrobianas e também pela competição por recursos. A diminuição da concentração de *Rothia* provoca uma diminuição da resistência do microbioma oral contra inflamações e infeções, permitindo a proliferação dos patógenos (108). *Rothia* mostra significativamente menor quantidade em pacientes com OSCC, o que sugere que *Rothia* desempenha um papel deveras importante como protetor contra o cancro oral. Estudos observaram que *Rothia* regula negativamente o CD36, que é um gene que está envolvido na adesão e migração celular, o que pode contribuir os potenciais efeitos anticancerígeno (109).

Um outro género da bactéria que se encontrou em baixas concentrações é *Streptococcus*, que desempenha um papel significativo no prognóstico e na resposta imune no cancro. Esta bactéria promove uma ação benéfica através de diferentes processos como na resposta imune, resposta anti-tumoral e processos inflamatórios e metabólicos.

Bastantes estudos apontam que *Streptococcus* estimula uma resposta imunológica benéfica nos pacientes com cancro, mostrando mais quantidade de células T CD8 que originam granzima B. Este mecanismo está associado a melhores resultados clínicos, pois pacientes que apresentam frequências mais altas de células T CD8 com resposta ao *Streptococcus* apresentaram taxas de recorrência mais baixas e mais tempo entre a ablação do tumor primário e a recorrência (110). Diferentes estirpes de *Streptococcus* foram pesquisadas pela sua capacidade de regular o sistema imunológico do hospedeiro e também juntar-se especificamente nas regiões com baixa concentração de oxigénio de tumores. Estas bactérias são modificadas geneticamente para produzir enzimas que visam especificamente tumores, levando assim a uma abordagem inovadora no tratamento do cancro (104). Diferentes espécies de *Streptococcus* produzem diferentes respostas imunes. Por exemplo *Streptococcus anginosus* provoca uma forte resposta pró-inflamatória de macrófagos, definida por níveis aumentados de citocinas e mediadores inflamatórios. Essa resposta é deveras bastante importante para a compreensão do papel do microbioma oral no desenvolvimento do cancro. Ao contrário de *Streptococcus mitis*, que cria uma resposta inflamatória menos exuberante (111).

Um outro género da bactéria que se apresenta em baixas concentrações é o género *Actinomyces*, um género da bactéria com diversos impactos negativos no prognóstico do cancro, através de diferentes processos como a inflamação crónica, a modulação da resposta imune e o desequilíbrio microbiano. A inflamação crónica é um fator de risco para a progressão e desenvolvimento do cancro, pois a *Actinomyces* ajuda a manter um ambiente pró-inflamatório, proporcionando o desenvolvimento e progressão do cancro. A inflamação crónica também pode causar danos no material genético, originando microambientes benéficos para o desenvolvimento das células tumorais e promovendo mutações (112). A *Actinomyces* estimula a criação de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e o TGF- β . Essas citocinas desempenham uma função essencial na supressão da resposta inflamatória excessiva. A redução dessa bactéria pode resultar em menor concentração de citocinas anti-inflamatórias, o que provoca a desregulação do sistema imunológico, proporcionando um ambiente mais favorável para a progressão do cancro. Por fim, a *Actinomyces* é um género de bactérias que pertence ao microbioma saudável; a diminuição de sua concentração pode levar a uma disbiose, que pode estar relacionada ao cancro (113).

Este estudo sugere que o aumento e diminuição da concentração de certos géneros de bactérias desempenham um papel crucial para melhor entender a relação do microbioma oral e do processo de carcinogénese. Também é importante referir que esta análise pode contribuir para o diagnóstico precoce, a monitorização da progressão do cancro oral e dos cancros da cabeça e pescoço, bem como da resposta às terapias. Realça ainda a influência da saúde oral no cancro.

Este estudo apresenta limitações, como a falta de standardização dos dados obtidos, no nome das bactérias que se encontravam aumentadas ou diminuídas. Em alguns estudos são apresentados resultados ao nível das espécies, mas na maioria a identificação limita-se ao género, o que dificulta a comparação entre estudos. Por exemplo, há diferentes espécies de *Streptococcus* que podem promover ou prevenir a carcinogénese. Outro ponto limitante foi a variabilidade do tipo e formas de recolha da amostra, bem como a heterogeneidade em termos dos cancros estudados. Na maioria dos estudos, não é avaliado o estado de saúde oral dos pacientes, que pode interferir também com os resultados do microbioma apresentados.

Estudos futuros devem procurar focar-se em amostras maiores e tentar padronizar todos os métodos de recolha e de sequenciação, para uma análise detalhada e comparável do microbioma oral. Também é importante a realização de mais estudos experimentais que avaliem a hipótese de tornar a análise do microbioma oral mais acessível e conhecida. A disponibilidade de maior quantidade de dados poderá, no futuro, permitir usar as alterações do microbioma oral como forma de diagnosticar cancro precocemente.

Conclusão

5. Conclusão

O presente trabalho teve como objetivo identificar alterações no microbioma oral que possam ter relevância no diagnóstico ou prognóstico do cancro. Em que a identificação de modificações específicas, poderão fornecer biomarcadores eficazes para o diagnóstico ou prognóstico desta doença.

Os principais resultados obtidos indicaram o aumento de *Fusobacterium*, *Prevotella* e *Streptococcus* em pacientes com cancro, tal como também a diminuição de *Rothia*, *Streptococcus* e *Actinomyces*.

Este estudo mostra as complexas interações do microbioma oral e cancro, mas também sugere possíveis biomarcadores para o diagnóstico do cancro.

De forma geral, pode concluir-se que o estudo do microbioma oral e a sua associação com o cancro ainda é uma área em desenvolvimento, mas pode estabelecer uma forma mais eficaz e mais rápida para um diagnóstico precoce, melhorando o prognóstico dos pacientes. A busca de uma melhor e rápida forma de diagnóstico do cancro através de alterações no microbioma é relevante, especialmente nos casos de cancro da cabeça e pescoço, em que os médicos dentistas têm um papel fundamental, pois são aqueles que estão mais em contato com a cavidade oral, e pode salvar vidas.

BIBLIOGRAFIA

6. BIBLIGRAFIA

1. Hausman DM. What is cancer? *Perspect Biol Med*. 2019 Sep 1;62(4):778–84.
2. Pinto Costa RM. DA SITUAÇÃO HISTORIOGRÁFICA INTERNACIONAL AO CAMINHO POR TRILHAR EM PORTUGAL*.
3. Pei J, Wang Y, Li Y. Identification of key genes controlling breast cancer stem cell characteristics via stemness indices analysis. *J Transl Med*. 2020 Feb 12;18(1).
4. Gong X, Chio LC, Lallena M, Merzoug FF, Chu S, Webster YW, et al. Molecular features that determine the sensitivity of cancer cells to abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6. *Cancer Res [Internet]*. 2015;75:3104. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:79124684>
5. Darbre PD, Harvey PW. Parabens can enable hallmarks and characteristics of cancer in human breast epithelial cells: A review of the literature with reference to new exposure data and regulatory status. Vol. 34, *Journal of Applied Toxicology*. John Wiley and Sons Ltd; 2014. p. 925–38.
6. Bai R, Meng Y, Cui J. Therapeutic strategies targeting metabolic characteristics of cancer cells. Vol. 187, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2023.
7. Marusyk A, Tabassum DP, Janiszewska M, Place AE, Trinh A, Rozhok AI, et al. Spatial proximity to fibroblasts impacts molecular features and therapeutic sensitivity of breast cancer cells influencing clinical outcomes. *Cancer Res*. 2016 Nov 15;76(22):6495–506.
8. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of ras mutations in cancer. Vol. 72, *Cancer Research*. 2012. p. 2457–67.
9. Das S, Harris LG, Metge BJ, Liu S, Riker AI, Samant RS, et al. The hedgehog pathway transcription factor GLI1 promotes malignant behavior of cancer cells by up-regulating osteopontin. *Journal of Biological Chemistry*. 2009 Aug 21;284(34):22888–97.
10. Marzari J. CARACTERIZAÇÃO DOS EXTRATOS AQUOSO E HIDROALCÓOLICO DE *Vassobia breviflora* (Sendtn.) Hunz. (SOLANACEAE) E ATIVIDADE CITOTÓXICA FRENTE À LINHAGEM CELULAR MCF-7. In 2016. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:92586517>
11. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. Vol. 8, *Microbiome*. BioMed Central Ltd; 2020.
12. Tortora SC, Bodiwala VM, Quinn A, Martello LA, Vignesh S. Microbiome and colorectal carcinogenesis: Linked mechanisms and racial differences. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(2):375–95.
13. Efron PA, Darden DB, Li EC, Munley J, Kelly L, Fenner B, et al. Sex differences associate with late microbiome alterations after murine surgical sepsis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2022 Aug 1;93(2):137–46.
14. Morrison AG, Sarkar S, Umar S, Lee STM, Thomas SM. The Contribution of the Human Oral Microbiome to Oral Disease: A Review. Vol. 11, *Microorganisms*. MDPI; 2023.
15. Mahmoudabadi G, Crasta S, Quake SR. Single Cell Transcriptomics Reveals the Hidden Microbiomes of Human Tissues. *bioRxiv [Internet]*. 2023; Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:252899316>

16. Gibson TE, Bashan A, Cao HT, Weiss ST, Liu YY. On the Origins and Control of Community Types in the Human Microbiome. 2015 Jun 16; Available from: <http://arxiv.org/abs/1506.05171>
17. Khan Mirzaei M, Xue J, Costa R, Ru J, Schulz S, Taranu ZE, et al. Challenges of Studying the Human Virome – Relevant Emerging Technologies. Vol. 29, Trends in Microbiology. Elsevier Ltd; 2021. p. 171–81.
18. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Vol. 16, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2018. p. 143–55.
19. Townsend EC, Kalan LR. The dynamic balance of the skin microbiome across the lifespan. Vol. 51, Biochemical Society Transactions. Portland Press Ltd; 2023. p. 71–86.
20. Ustianowska K, Ustianowski Ł, Machaj F, Gorący A, Rosik J, Szostak B, et al. The Role of the Human Microbiome in the Pathogenesis of Pain. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
21. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH, et al. The human oral microbiome. J Bacteriol. 2010 Oct;192(19):5002–17.
22. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, Gavert N, Zwang Y, Geller LT, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. Science (1979). 2020 May 29;368(6494):973–80.
23. Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H, et al. Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. Front Microbiol. 2018 May 3;9(MAY).
24. Irfan M, Delgado RZR, Frias-Lopez J. The Oral Microbiome and Cancer. Vol. 11, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2020.
25. Polak D, Wilensky A, Shapira L, Ei W, Houry-Haddad. Vaccination of mice with Porphyromonas gingivalis or Fusobacterium nucleatum modulates the inflammatory response, but fails to prevent experimental periodontitis n. J Clin Peridontol. 2010;37:812–7.
26. Wang J, Gao B. Mechanisms and Potential Clinical Implications of Oral Microbiome in Oral Squamous Cell Carcinoma. Vol. 31, Current Oncology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. p. 168–82.
27. P. Song, Q.-B. Wang, B. Liang, S.-J. Jiang. Advances in research on the relationship between the gut microbiome and cancer. 2021.
28. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. CA Cancer J Clin. 2020 Mar;70(2):86–104.
29. De Velasco G, Je Y, Bossé D, Awad MM, Ott PA, Moreira RB, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. Cancer Immunol Res. 2017 Apr 1;5(4):312–8.
30. Murphy JF. The human microbiome and the tumor microenvironment. Exploration of Immunology [Internet]. 2022; Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:251876696>
31. Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, Moragues MD, Antoran A, Pellon A, et al. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression? Vol. 42, Critical Reviews in Microbiology. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 181–93.

32. Petitprez F, Meylan M, de Reyniès A, Sautès-Fridman C, Fridman WH. The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
33. Gide TN, Quek C, Menzies AM, Tasker AT, Shang P, Holst J, et al. Distinct Immune Cell Populations Define Response to Anti-PD-1 Monotherapy and Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 Combined Therapy. *Cancer Cell*. 2019 Feb 11;35(2):238-255.e6.
34. Wu T, Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. Vol. 387, *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 61–8.
35. Fucikova J, Kepp O, Kasikova L, Petroni G, Yamazaki T, Liu P, et al. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy. Vol. 11, *Cell Death and Disease*. Springer Nature; 2020.
36. Flood BA, Higgs EF, Li S, Luke JJ, Gajewski TF. STING pathway agonism as a cancer therapeutic. Vol. 290, *Immunological Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 24–38.
37. Xu J, Zeng Y, Yu C, Xu S, Tang L, Zeng X, et al. Visualization of the relationship between fungi and cancer from the perspective of bibliometric analysis. *Heliyon*. 2023 Aug 1;9(8).
38. Wang YP, Li JT, Qu J, Yin M, Lei QY. Metabolite sensing and signaling in cancer. *Journal of Biological Chemistry*. 2020 Aug 14;295(33):11938–46.
39. Cervera-Carrascon V, Havunen R, Hemminki A. Oncolytic adenoviruses: a game changer approach in the battle between cancer and the immune system. Vol. 19, *Expert Opinion on Biological Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 443–55.
40. Wang Y, Jin J, Wu Z, Hu S, Hu H, Ning Z, et al. Stability and anti-tumor effect of oncolytic herpes simplex virus type 2 [Internet]. Available from: www.oncotarget.com
41. Farrell PJ. Epstein-Barr Virus and Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2019 [Internet]. 2018;14:29–53. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-2018-14-29-53>.
42. Baj J, Forma A, Dudek I, Chilimoniuk Z, Dobosz M, Dobrzyński M, et al. The Involvement of Human Papilloma Virus in Gastrointestinal Cancers. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
43. Using this formula, if a CRAd produces 1,000 plaque-forming units (p.f [Internet]. 2000. Available from: <http://biotech.nature.com>
44. Mattoscio D, Medda A, Chiocca S. Human papilloma virus and autophagy. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
45. W. E. Rawls, W. A. F. Tompkins, M. E. Figueroa, J.L. Melnick. *Herpesvirus Type 2: Association with Carcinoma of the Cervix*. Houston; 1968.
46. Potter CW, Path MRC. Some aspects of the role of viruses in cancer. Vol. 55, *Postgraduate Medical Journal*. 1979.
47. Estêvão D, Costa NR, Gil da Costa RM, Medeiros R. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. Vol. 1862, *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*. Elsevier B.V.; 2019. p. 153–62.
48. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. Vol. 13, *PLoS Pathogens*. Public Library of Science; 2017.
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, {The PRISMA Group}. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7).
50. Phillips R, Wade R, Myers L, Hardman M, Sutton A, Stewart L. CRD42024500449. 2022 [cited 2024 Jan 15]. PROSPERO: International prospective register of systematic reviews. Available

from:

www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=42011100485

51. Ouzzani Mourad and Hammady H and FZ and EA. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
52. Ma LL, Wang YY, Yang ZH, Huang D, Weng H, Zeng XT. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: What are they and which is better? Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2020.
53. Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Control Studies. Joanna Briggs Institute [Internet]. 2017; Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>www.joannabriggs.org
54. Granato DC, Neves LX, Trino LD, Carnielli CM, Lopes AFB, Yokoo S, et al. Meta-omics analysis indicates the saliva microbiome and its proteins associated with the prognosis of oral cancer patients. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2021 Aug 1;1869(8).
55. Heng W, Wang W, Dai T, Jiang P, Lu Y, Li R, et al. Oral Bacteriome and Mycobiome across Stages of Oral Carcinogenesis. *Microbiol Spectr*. 2022 Dec 21;10(6).
56. Shao Feng M, Chinna K, Yoke Kqueen C, Wei Cheong N, Binti Zain R, Sook Fan Y, et al. The oral microbiome community variations associated with normal, potentially malignant disorders and malignant lesions of the oral cavity [Internet]. Available from: <http://www.>
57. Lee WH, Chen HM, Yang SF, Liang C, Peng CY, Lin FM, et al. Bacterial alterations in salivary microbiota and their association in oral cancer. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
58. Panda M, Rai AK, Rahman T, Das A, Das R, Sarma A, et al. Alterations of salivary microbial community associated with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Arch Microbiol*. 2020 May 1;202(4):785–805.
59. Takahashi Y, Park J, Hosomi K, Yamada T, Kobayashi A, Yamaguchi Y, et al. Analysis of oral microbiota in Japanese oral cancer patients using 16S rRNA sequencing. *J Oral Biosci*. 2019 Jun 1;61(2):120–8.
60. Li Z, Chen G, Wang P, Sun M, Zhao J, Li A, et al. Alterations of the Oral Microbiota Profiles in Chinese Patient With Oral Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Dec 9;11.
61. Börnigen D, Ren B, Pickard R, Li J, Ozer E, Hartmann EM, et al. Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
62. Yang J, He P, Zhou M, Li S, Zhang J, Tao X, et al. Variations in oral microbiome and its predictive functions between tumorous and healthy individuals. *J Med Microbiol*. 2022;71(8).
63. Herreros-Pomares A, Hervás D, Bagan-Debón L, Jantus-Lewintre E, Gimeno-Cardona C, Bagan J. On the Oral Microbiome of Oral Potentially Malignant and Malignant Disorders: Dysbiosis, Loss of Diversity, and Pathogens Enrichment. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(4).
64. Mäkinen AI, Pappalardo VY, Buijs MJ, Brandt BW, Mäkitie AA, Meurman JH, et al. Salivary microbiome profiles of oral cancer patients analyzed before and after treatment. *Microbiome*. 2023 Dec 1;11(1).

65. Wang LI, Yin GF, Guo Y, Zhao Y, Zhao M, Lai Y, et al. Variations in oral microbiota composition are associated with a risk of throat cancer. Vol. 9, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
66. Zuo HJ, Fu MR, Zhao HL, Du XW, Hu ZY, Zhao XY, et al. Study on the Salivary Microbial Alteration of Men With Head and Neck Cancer and Its Relationship With Symptoms in Southwest China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 6;10.
67. Yan K, Auger S, Diaz A, Naman J, Vemulapalli R, Hasina R, et al. Microbial Changes Associated With Oral Cavity Cancer Progression. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2023 Jun 1;168(6):1443–52.
68. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, et al. Association of oral microbiome with risk for incident head and neck squamous cell cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):358–65.
69. Hashimoto K, Shimizu D, Hirabayashi S, Ueda S, Miyabe S, Oh-iwa I, et al. Changes in oral microbial profiles associated with oral squamous cell carcinoma vs leukoplakia. *J Investig Clin Dent*. 2019 Nov 1;10(4).
70. Hu X, Zhang Q, Hua H, Chen F. Changes in the salivary microbiota of oral leukoplakia and oral cancer. Vol. 56, *Oral Oncology*. Elsevier Ltd; 2016. p. e6–8.
71. Lan Q, Zhang C, Hua H, Hu X. Compositional and functional changes in the salivary microbiota related to oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: a case control study. *BMC Oral Health*. 2023 Dec 1;23(1).
72. Al-Hebshi NN, Nasher AT, Maryoud MY, Homeida HE, Chen T, Idris AM, et al. Inflammatory bacteriome featuring *Fusobacterium nucleatum* and *Pseudomonas aeruginosa* identified in association with oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
73. Yang Y, Li Q, Qiao Q, Zhao N, Huang H, Zhou Y, et al. Bacterial distribution and inflammatory cytokines associated with oral cancer with and without jawbone invasion—a pilot study. *Clin Oral Investig*. 2023 Dec 1;27(12):7285–93.
74. Kumpitsch C, Moissl-Eichinger C, Pock J, Thurnher D, Wolf A. Preliminary insights into the impact of primary radiochemotherapy on the salivary microbiome in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
75. Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2019 Aug 1;145(3):775–84.
76. Wang H, Funchain P, Bebek G, Altemus J, Zhang H, Niazi F, et al. Microbiomic differences in tumor and paired-normal tissue in head and neck squamous cell carcinomas. *Genome Med*. 2017 Feb 7;9(1).
77. Liu Y, Li Z, Qi Y, Wen X, Zhang L. Metagenomic Analysis Reveals a Changing Microbiome Associated With the Depth of Invasion of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Microbiol*. 2022 Feb 9;13.
78. Hong BY, Sobue T, Choquette L, Dupuy AK, Thompson A, Burleson JA, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*. 2019 Apr 25;7(1).
79. Debelius JW, Huang T, Cai Y, Ploner A, Barrett D, Zhou X, et al. Subspecies Niche Specialization in the Oral Microbiome Is Associated with Nasopharyngeal Carcinoma Risk. *mSystems*. 2020 Aug 25;5(4).

80. Khan MM, Frustino J, Villa A, Nguyen BC, Woo S Bin, Johnson WE, et al. Total RNA sequencing reveals gene expression and microbial alterations shared by oral pre-malignant lesions and cancer. *Hum Genomics*. 2023 Dec 1;17(1).
81. Liao Y, Zhang JB, Lu LX, Jia YJ, Zheng MQ, Debelius JW, et al. Oral Microbiota Alteration and Roles in Epstein-Barr Virus Reactivation in Nasopharyngeal Carcinoma. *Microbiol Spectr*. 2023 Feb 14;11(1).
82. Mauceri R, Coppini M, Vacca D, Bertolazzi G, Cancila V, Tripodo C, et al. No Clear Clustering Dysbiosis from Salivary Microbiota Analysis by Long Sequencing Reads in Patients Affected by Oral Squamous Cell Carcinoma: A Single Center Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 1;15(17).
83. Tsai MS, Chen YY, Chen WC, Chen MF. *Streptococcus mutans* promotes tumor progression in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer*. 2022;13(12):3358–67.
84. Liu QY, Liao Y, Wu YX, Diao H, Du Y, Chen YW, et al. The Oral Microbiome as Mediator between Oral Hygiene and Its Impact on Nasopharyngeal Carcinoma. *Microorganisms*. 2023 Mar 1;11(3).
85. Pratap Singh R, Kumari N, Gupta S, Jaiswal R, Mehrotra D, Singh S, et al. Intratumoral Microbiota Changes with Tumor Stage and Influences the Immune Signature of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Microbiol Spectr*. 2023 Aug 17;11(4).
86. Oyeyemi BF, Kaur US, Paramraj A, Chintamani, Tandon R, Kumar A, et al. Microbiome analysis of saliva from oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients and tobacco abusers with potential biomarkers for oral cancer screening. *Heliyon*. 2023 Nov 1;9(11).
87. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: Pluses, perils, and pitfalls. Vol. 45, *Journal of Clinical Microbiology*. 2007. p. 2761–4.
88. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J, et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012 Feb;22(2):299–306.
89. Harrandah AM, Chukkapalli SS, Bhattacharyya I, Progulske-Fox A, Chan EKL. *Fusobacteria* modulate oral carcinogenesis and promote cancer progression. *J Oral Microbiol*. 2021;13(1).
90. Gur C, Maalouf N, Shhadeh A, Berhani O, Singer BB, Bachrach G, et al. *Fusobacterium nucleatum* suppresses anti-tumor immunity by activating CEACAM1. *Oncoimmunology*. 2019 Jun 3;8(6).
91. Kim HS, Kim CG, Kim WK, Kim KA, Yoo J, Min BS, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces a tumor microenvironment with diminished adaptive immunity against colorectal cancers. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13.
92. Fujiwara N, Kitamura N, Yoshida K, Yamamoto T, Ozaki K, Kudo Y. Involvement of *fusobacterium* species in oral cancer progression: A literature review including other types of cancer. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–10.
93. Rubinstein MR, Baik JE, Lagana SM, Han RP, Raab WJ, Sahoo D, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal cancer by inducing Wnt/ β -catenin modulator Annexin A1. *EMBO Rep*. 2019 Apr;20(4).
94. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017 Aug 1;151(4):363–74.

95. Huang Y, Tang J, Cai Z, Zhou K, Chang L, Bai Y, et al. Prevotella Induces the Production of Th17 Cells in the Colon of Mice. *J Immunol Res.* 2020;2020.
96. Könönen E, Gursoy UK. Oral Prevotella Species and Their Connection to Events of Clinical Relevance in Gastrointestinal and Respiratory Tracts. Vol. 12, *Frontiers in Microbiology.* Frontiers Media S.A.; 2022.
97. Könönen E, Fteita D, Gursoy UK, Gursoy M. Prevotella species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. Vol. 14, *Journal of Oral Microbiology.* Taylor and Francis Ltd.; 2022.
98. Karpiński TM. Role of oral microbiota in cancer development. Vol. 7, *Microorganisms.* MDPI AG; 2019.
99. Yu L, Maishi N, Akahori E, Hasebe A, Takeda R, Matsuda AY, et al. The oral bacterium *Streptococcus mutans* promotes tumor metastasis by inducing vascular inflammation. *Cancer Sci.* 2022 Nov 1;113(11):3980–94.
100. Samir M, Glister C, Mattar D, Laird M, Knight PG. Follicular expression of pro-inflammatory cytokines tumour necrosis factor- α (TNF α);, interleukin 6 (IL6) and their receptors in cattle: TNF α ;, IL6 and macrophages suppress thecal androgen production in vitro. *Reproduction.* 2017;154(1):35–49.
101. J.J. de Soet BNMK. Acid Production by Oral Streptococci. *Caries Res.* 2000;486–90.
102. J.J. de Soet FATJ de G. Acidogenesis by oral Streptococci at Different pH Values. *Caries Res.* 1989;14–7.
103. Kurkivuori J, Salaspuro V, Kaihovaara P, Kari K, Rautemaa R, Grönroos L, et al. Acetaldehyde production from ethanol by oral streptococci. *Oral Oncol.* 2007 Feb;43(2):181–6.
104. Marzhoseyni Z, Shojaie L, Tabatabaei SA, Movahedpour A, Safari M, Esmaeili D, et al. Streptococcal bacterial components in cancer therapy. Vol. 29, *Cancer Gene Therapy.* Springer Nature; 2022. p. 141–55.
105. Medapati MR, Singh N, Bhagirath AY, Duan K, Triggs-Raine B, Batista Jr EL, et al. Bitter taste receptor T2R14 detects quorum sensing molecules from cariogenic *Streptococcus mutans* and mediates innate immune responses in gingival epithelial cells. *The FASEB Journal [Internet].* 2021 Mar 1;35(3):e21375. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.202000208R>
106. Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, Gardy JL, Chikatamarla A, Gellatly S, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infect Immun.* 2008 Sep;76(9):4163–75.
107. Medeiros MC de, The S, Bellile E, Russo N, Schmitd L, Danella E, et al. Salivary microbiome changes distinguish response to chemoradiotherapy in patients with oral cancer. *Microbiome.* 2023 Dec 1;11(1).
108. Pignatelli P, Curia MC, Tenore G, Bondi D, Piattelli A, Romeo U. Oral bacteriome and oral potentially malignant disorders: A systematic review of the associations. Vol. 160, *Archives of Oral Biology.* Elsevier Ltd; 2024.
109. Baraniya D, Jain V, Lucarelli R, Tam V, Vanderveer L, Puri S, et al. Screening of Health-Associated Oral Bacteria for Anticancer Properties in vitro. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Oct 6;10.

110. Wang J, Sun F, Lin X, Li Z, Mao X, Jiang C. Cytotoxic T cell responses to Streptococcus are associated with improved prognosis of oral squamous cell carcinoma. *Exp Cell Res*. 2018 Jan 1;362(1):203–8.
111. Kumar SS, Gunda V, Reinartz DM, Pond K, Victor P, Raj S, et al. Oral Streptococci *S. anginosus* and *S. mitis* induce distinct morphological, inflammatory, and metabolic signatures in macrophages. *bioRxiv* [Internet]. 2019;1–40. Available from: <https://doi.org/10.1101/2023.08.28.555100>
112. Figueiredo CRLV. The unusual paradox of cancer-associated inflammation: An update. *J Bras Patol Med Lab*. 2019;55(3):327–32.
113. Xu Z, Lv Z, Chen F, Zhang Y, Xu Z, Huo J, et al. Dysbiosis of human tumor microbiome and aberrant residence of Actinomyces in tumor-associated fibroblasts in young-onset colorectal cancer. *Front Immunol*. 2022 Sep 2;13.

7. Anexos

Título do artigo	Autor	Data de Publicação	Tipo de cancro	Localização
A Preliminary Study of Microbiota Diversity in Saliva and Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Primary Bronchogenic Carcinoma	Wang et al.	2019	Cancro do pulmão	China
Alterations in the human oral microbiome in cholangiocarcinoma	Rao et al.	2022	Cancro do fígado	China
Alterations in the oral and gut microbiome of colorectal cancer patients and association with host clinical factors	Wang et al.	2021	Cancro colorretal	China
Alterations in Oral Microbiota of Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Xerostomia After Radioiodine Therapy	Baiqiang et al.	2022	Cancro da tiroide	China
Alterations of commensal microbiota are associated with pancreatic cancer	Chen et al.	2023	Cancro do pâncreas	China
Alterations of Oral Microbiota in Chinese Patients with Esophageal Cancer	Zhao et al.	2020	Cancro do Esófago	China
A Preliminary Study of Microbiota Diversity in Saliva	Wang et al.	2019	Cancro do sangue	China

and Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Primary Bronchogenic Carcinoma				
Characterization of Oral Microbiome and Exploration of Potential Biomarkers in Patients with Pancreatic Cancer	Sun et al.	2020	Cancro do pâncreas	China
Characterization of oral and gut microbiome temporal variability in hospitalized cancer patients	Galloway-Penã et al.	2017	Cancro do sangue	USA
Combined Non-Invasive Prediction and New Biomarkers of Oral and Fecal Microbiota in Patients with Gastric and Colorectal Cancer	Zhang et al.	2022	Cancro colorretal e cancro gástrico	China
Core Microbiota in Central Lung Cancer with Streptococcal Enrichment as a Possible Diagnostic Marker	Bello et al.	2021	Cancro do pulmão	Espanha
Discovery and validation of potential bacterial biomarkers for lung cancer	Yan et al.	2015	Cancro do pulmão	China
Exploring Connections between Oral Microbiota, Short-Chain Fatty Acids, and Specific Cancer Types: A Study of Oral Cancer, Head and Neck Cancer, Pancreatic Cancer, and Gastric Cancer	Nouri et al.	2023	Cancro Oral, Cancro da cabeça e pescoço, Cancro do pâncreas e Cancro gástrico	Coreia do Sul
Free-Flow Isoelectric Focusing for Comprehensive Separation and Analysis of	Jiang et al.	2020	Cancro do Pulmão	China

Human Salivary Microbiome for Lung Cancer					
From adenoma to CRC stages: the oral-gut microbiome axis as a source of potential microbial and metabolic biomarkers of malignancy	Russo et al.	2023	Cancro Colorretal	Itália	
In-Depth Metaproteomics Analysis of Oral Microbiome for Lung Cancer	Jiang et al.	2022	Cancro dos Pulmão	China	
Oral Cyanobacteria and Hepatocellular Carcinoma	Hernandez et al.	2023	Cancro de fígado	USA	
Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Area of China	Chen et al.	2015	Cancro do Esófago	China	
Oral Microbiota as Novel Biomarkers for Colorectal Cancer Screening	Rezasoltini et al.	2022	Cancro colorretal	Iraque	
Oral microbiota disorder in GC patients revealed by 2b-RAD-M	Ele et al.	2023	Cancro gástrico	China	
Oral-microbiome-derived signatures enable non-invasive diagnosis of laryngeal cancers	Yu et al.	2023	Cancro da faringe	China	
Potential screening and early diagnosis method for cancer: Tongue diagnosis	Han et al.	2016	Cancro colorretal, Cancro do pulmão, cancro gástrico	China	
Predictive value of the presence of Prevotella and the ratio of Porphyromonas gingivalis to Prevotella in	Chen et al.	2022	Cancro do Esófago	China	

saliva for esophageal squamous cell carcinoma					
Relationships among breast, gut, and oral microbiota across diverse pathological types of breast cancer, a Chinese cohort study	Feng et al.	2023	Cancro da mama	China	
Role of salivary glycopatterns for oral microbiota associated with gastric cancer	Shu et al.	2022	Cancro gástrico	China	
Saliva microbiome changes in thyroid cancer and thyroid nodules patients	Jiao et al.	2022	Cancro da tiroide	China	
The oral microbiota in colorectal cancer is distinctive and predictive	Flemer et al.	2018	Cancro colorretal	Irlanda	
Tongue Coating Bacteria as a Potential Stable Biomarker for Gastric Cancer Independent of Lifestyle	Xu et al.	2021	Cancro gástrico	China	
Tongue images and tongue coating microbiome in patients with colorectal cancer	Han et al.	2014	Cancro colorretal	China	
Variation in oral microbiome is associated with future risk of lung cancer among never-smokers	Hosgood et al.	2021	Cancro do Pulmão	USA	
Variations of Tongue Coating Microbiota in Patients with Gastric Cancer	Hu et al.	2015	Cancro gástrico	China	