



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO – UEMA
CAMPUS ZÉ DOCA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA

MAIZA DE SOUZA PALMEIRA

**ANÁLISE DA PRESENÇA DE *PREVOTELLA* EM CÂNCER CERVICAL E CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO: uma revisão sistemática da literatura e análise *in silico***

Zé Doca-MA

2025

MAIZA DE SOUZA PALMEIRA

**ANÁLISE DA PRESENÇA DE *PREVOTELLA* EM CÂNCER CERVICAL E CÂNCER
DE CABEÇA E PESCOÇO: uma revisão sistemática da literatura e análise *in silico***

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas Licenciatura da Universidade
Estadual do Maranhão como requisito para a
obtenção do grau de Licenciado em Ciências
Biológicas.

Orientador (a): Profa. Dra. Jaqueline Diniz
Pinho

Zé Doca-MA

2025

Palmeira, Maiza de Souza

Análise da presença de *Prevotella* em câncer cervical e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática da literatura e análise *in silico*. / Maiza de Souza Palmeira. – Zé Doca, MA, 2025.

44 f

TCC (Graduação em Ciências Biológicas Licenciatura) - Universidade Estadual do Maranhão, Campus Zé Doca, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho.

1.Microbioma. 2.*Prevotella*. 3.Progressão tumoral. I.Título.

CDU:616-022

MAIZA DE SOUZA PALMEIRA

ANÁLISE DA PRESENÇA DE *PREVOTELLA* EM CÂNCER CERVICAL E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: uma revisão sistemática da literatura e análise *in silico*

Monografia apresentada ao Curso de Ciências Biológicas Licenciatura da Universidade Estadual do Maranhão como requisito para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Aprovado em: **24 de Junho de 2025.**

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **JAQUELINE DINIZ PINHO**
Data: 07/07/2025 11:06:15-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho

Doutora em Genética e Biologia Molecular
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA
Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente
 **WALLYSON ANDRE DOS SANTOS BEZERRA**
Data: 05/07/2025 10:41:23-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Me. Wallyson André dos Santos Bezerra

Mestre em Ciências da Saúde
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA
Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente
 **SUSANNE SUELY SANTOS DA FONSECA**
Data: 07/07/2025 12:20:14-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Profa. Dra. Susanne Suely Santos da Fonseca

Doutora em Neurociências
Universidade Federal do Pará - UFPA

Dedico este trabalho aos meus pais,
Maria Divina e Neuton.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter me concedido forças nos momentos em que pensei em desistir. Sua presença foi meu sustento durante toda essa jornada, permitindo que eu chegasse até aqui com muitas histórias, aprendizados e conquistas.

Agradeço aos meus pais, Neuton e Maria Divina, que sempre foram meu alicerce e nunca mediram esforços para realizarem meus sonhos. Pai, sou grata por cada gesto de cuidado e sacrifício. Nunca esquecerei as tantas vezes em que enfrentou chuvas fortes só para me levar até a universidade. Mãe, agradeço por suas palavras cheias de carinho e coragem, que sempre me lembraram que, mesmo podendo ir onde eu quisesse, teria sempre um lar para voltar.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus irmãos Cleiton, Marilha e Maiara, e à minha cunhada Euzilene, por todo incentivo e apoio em cada etapa. Aos meus sobrinhos, que foram cura e leveza em momentos difíceis. Ao Emanuel, amigo e quase irmão, obrigada por estar ao meu lado nos momentos bons e ruins, sua presença tornou a caminhada mais leve. Agradeço também à Eurilene, por sua amizade, incentivo e companheirismo durante essa caminhada.

Agradeço aos meus colegas de turma Joel, Stherfany e Antônia Márcia, pela colaboração, amizade e companheirismo que tornaram essa caminhada mais leve. Agradeço aos amigos Francisco e Derlane, pelo incentivo constante e pelas lembranças de histórias que ainda vamos carregar por muito tempo. À Larissa e ao Eldevan, sou grata pela convivência e por tudo o que compartilhamos nesse tempo.

Agradeço ao Grupo de Pesquisa em Saúde, que me acolheu e proporcionou experiências acadêmicas e pessoais extremamente enriquecedoras. Através dele, consegui ampliar meus horizontes e descobrir sonhos que antes desconhecia.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Jaqueline Pinho, por sua orientação, paciência e confiança ao longo deste trabalho. Agradeço por acreditar em mim mesmo nos momentos em que eu duvidei da minha própria capacidade e por me oferecer oportunidades valiosas dentro do grupo de pesquisa. De fato, você é uma mãe científica!

Agradeço a todos os professores que contribuíram, direta ou indiretamente, com minha formação. Cada um deixou sua marca na minha vida.

Agradeço, por fim, à Universidade Estadual do Maranhão - UEMA, Campus Zé Doca, por ser um espaço de formação, acolhimento e crescimento. Sou grata por tudo o que vivi e aprendi aqui.

*“Não cheguei até aqui por minhas
forças; eu cheguei até aqui porque a boa
mão do Senhor está sobre mim”*

Neemias 2:18

RESUMO

O câncer cervical (CC) e o câncer de cabeça e pescoço (CCP) representam um grave problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, sendo frequentemente associados à infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV). Além da etiologia viral, evidências recentes têm apontado a participação do microbioma, em especial de bactérias do gênero *Prevotella*, na progressão dessas neoplasias. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo analisar a presença e o possível papel de *Prevotella* no CC e no CCP, por meio de uma revisão sistemática da literatura e de abordagens *in silico*. Para isso, a metodologia envolveu uma busca nas bases PubMed, Scopus e ScienceDirect, seguindo os critérios PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Após triagem de 609 estudos, seis artigos observacionais atenderam aos critérios de inclusão. Os dados foram organizados em tabelas e avaliados quanto à qualidade metodológica utilizando a ferramenta Joanna Briggs Institute (JBI). Além disso, realizou-se análises *in silico*, voltados à abundância de *Prevotella* e aos genes diferencialmente expressos em amostras de CCP. Os resultados evidenciam que a *Prevotella* está associada principalmente à disbiose microbiana, persistência do HPV e à inflamação em ambos os cânceres. A análise *in silico* indicou uma diferença significativa na abundância de *Prevotella* entre os grupos tumoral e tecidos adjacentes ($p < 2,2e-16$) e identificou 1.416 genes alterados compartilhados entre o CC e o CCP. Dentre esses, três genes (*LAMP3*, *ISG15* e *IL6*) mostraram relação direta com a presença da bactéria, estando envolvidos em vias inflamatórias e de evasão imune. Esses achados reforçam a potencial influência que a *Prevotella* exerce em microambientes epiteliais tumorais, contribuindo para a progressão do CC e do CCP.

Palavras-chave: Microbioma; *Prevotella*; progressão tumoral.

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) and head and neck cancer (HNC) represent a significant public health problem, especially in developing countries, and are frequently associated with infection by Human Papillomavirus (HPV). In addition to the viral etiology, recent evidence has pointed to the involvement of the microbiome, particularly bacteria of the genus *Prevotella*, in the progression of these neoplasms. Therefore, the aim of this study was to analyze the presence and potential role of *Prevotella* in CC and HNC through a systematic literature review and in silico approaches. The methodology involved searching the PubMed, Scopus, and ScienceDirect databases, following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. After screening 609 studies, six observational articles met the inclusion criteria. Data were organized into tables and evaluated for methodological quality using the Joanna Briggs Institute (JBI) tool. Additionally, in silico analyses were performed to assess *Prevotella* abundance and differentially expressed genes in HNC samples. The results show that *Prevotella* is primarily associated with microbial dysbiosis, HPV persistence, and inflammation in both cancers. The in silico analysis revealed a significant difference in *Prevotella* abundance between the tumor and adjacent tissue groups ($p < 2.2e-16$) and identified 1,416 altered genes shared between CC and HNC. Among these, three genes (LAMP3, ISG15, and IL6) showed a direct relationship with the presence of the bacterium, being involved in inflammatory pathways and immune evasion. These findings highlight the potential influence of *Prevotella* in tumor epithelial microenvironments, contributing to the progression of both CC and HNC.

Keywords: Microbiome, *Prevotella*, tumor progression.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	14
2.1. Objetivo Geral.....	14
2.2. Objetivos Específicos.....	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1 Epidemiologia e histologia do CC.....	15
3.2 Epidemiologia e histologia do CCP.....	16
3.3 Papel do HPV e do microbioma na carcinogênese.....	17
3.4 <i>Prevotella</i> no processo de carcinogênese.....	19
4 METODOLOGIA.....	19
4.1 Busca Literária e Caracterização do Estudo.....	19
4.2 Critérios de elegibilidade.....	20
4.3 Fontes de Dados e Estratégias.....	20
4.4 Seleção de Estudos e Estratégias.....	20
4.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	21
4.6. Identificação dos genes alterados associados à presença da bactéria <i>Prevotella</i> em CC e CCP.....	21
4.7 Avaliação da abundância de <i>Prevotella</i> (Análise <i>in silico</i>).....	21
5 RESULTADOS.....	22
5.1 Busca literária.....	22
5.2 Análise <i>in silico</i>	27
6 DISCUSSÃO.....	29
6.1 Associação da <i>Prevotella</i> com o CC.....	29
6.2 Associação da <i>Prevotella</i> com o CCP.....	30
6.3 Aspectos metodológicos dos estudos incluídos.....	30
6.4 Características da população.....	32
6.5 Análises <i>in silico</i>	32
6.6 Limitações do estudo.....	34
REFERÊNCIAS.....	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01. Processo metodológico.....	19
Figura 02. Fluxograma de estudos selecionados.....	20
Figura 03. Abundância de <i>Prevotella</i> nos grupos (TCMA-CCP).....	24
Figura 04. Diagrama de Venn demonstrando a identificação dos genes.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Informações dos estudos sobre <i>Prevotella</i> quanto ao tipo de câncer, amostras analisadas, número amostral, espécies e associação.....	24
Tabela 02 - Informações dos estudos sobre <i>Prevotella</i> quanto ao tipo de estudo, idade e técnica de análise.....	25
Tabela 03 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, conforme o checklist para estudos transversais da ferramenta Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI).	26
Tabela 04 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, conforme o checklist para estudos de caso-controle da ferramenta Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI).....	26
Tabela 05 - Genes que podem sofrer possíveis alterações devido à presença da <i>Prevotella</i>	28

LISTA DE SIGLAS

CC – Câncer Cervical

CCP – Câncer de Cabeça e Pescoço

HPV – Papilomavírus Humano

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

CESC – Carcinoma de Células Escamosas Cervical

OMS – Organização Mundial da Saúde

INCA – Instituto Nacional do Câncer

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PICOS – População, Intervenção, Comparação, Desfecho e Tipo de Estudo

NAT – Tecido Adjacente Não Tumoral (*Normal Adjacent Tissue*)

LDA – Análise Discriminante Linear (*Linear Discriminant Analysis*)

OR – Razão de Chances (*Odds Ratio*)

JBI – Joanna Briggs Institute

TCMA – The Cancer Microbiome Atlas

RPM – Reads Per Million

BIC – Bacteria in Cancer

TLR – *Toll-like Receptors*

NF- κ B – *Fator Nuclear kappa B*

IL6, IL8, CXCL1 – *Citocinas/quimiocinas inflamatórias*

ISG15 – *Interferon-Stimulated Gene 15*

LAMP3 – *Lysosome-Associated Membrane Glycoprotein 3*

MAPK – *Mitogen-Activated Protein Kinase*

JAK/STAT3 – *Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription 3*

1 INTRODUÇÃO

O CC é um problema de saúde pública no mundo, uma vez que este assume a classificação de quarta neoplasia maligna mais incidente entre mulheres. Estima-se que, até 2030, haja um aumento global anual na incidência e mortalidade de 400 para 700 mil casos (Bray *et al.*, 2018). Esta neoplasia é mais incidente em países em desenvolvimento, como o Brasil, em que foram estimados 17.000 novos casos para cada ano do triênio 2023-2025, de acordo com Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2023).

Paralelamente, o CCP, o qual engloba tumores da cavidade oral, faringe, laringe e estruturas adjacentes, também representa um ônus para a saúde pública brasileira. Dentre os fatores de risco para essa neoplasia, evidencia-se o tabagismo, o consumo excessivo de álcool e a infecção pelo HPV. No Brasil, estima-se que ocorram aproximadamente 43 mil novos casos de CCP por ano, resultando em cerca de 10 mil mortes (Santos *et al.*, 2023).

Em ambos os cânceres a infecção pelo HPV é reconhecida como um dos fatores de risco, estando presente em 99% dos casos de CC e em 40% a 60% dos casos de CCP, mais especificamente no câncer espinocelular de orofaringe (WHO, 2015; Chung e Gillison, 2009). Destaca-se, no entanto, que além do HPV, outros microrganismos que constituem a microbiota têm a capacidade de envolvimento no processo cancerígeno, uma vez que desempenham funções essenciais na manutenção da homeostase, e uma simples alteração em sua composição, processo conhecido como disbiose, está associada ao desenvolvimento de processos inflamatórios crônicos, o que contribui consideravelmente para a progressão de neoplasias malignas (Hanahan, 2022).

Essa associação entre a disbiose e a progressão tumoral se aplica tanto no CC quanto no CCP, os quais compartilham importantes semelhanças histológicas e etiológicas, como o predomínio de carcinomas de células escamosas e o desenvolvimento em epitélios escamosos estratificados, estruturas altamente suscetíveis à ação de agentes infecciosos e inflamatórios (Yan *et al.*, 2011). Essas características sugerem que microrganismos presentes nas mucosas possam contribuir de forma semelhante para a carcinogênese em ambas regiões anatômicas (Lin *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o gênero bacteriano *Prevotella*, pertencente ao filo Bacteroides, tem se destacado devido a estudos recentes indicarem que estão presentes em maior quantidade nos CC e CCP (Peng *et al.*, 2025). O estudo de Zhou *et al.* (2024) indicaram que *Prevotella intermedia* foi identificada em quantidade significativamente maior no carcinoma espinocelular oral do que em amostras de tecidos saudáveis, sugerindo sua possível

associação com a progressão tumoral. Além disso, análises na microbiota cervical, revelaram uma maior abundância de *Prevotella* em amostras com HPV positivo de mulheres com neoplasias intraepiteliais de alto grau (NIC III) e o CC, indicando um possível papel na persistência da infecção por HPV, considerado o principal fator etiológico do CC (Dong, 2022).

Dentre os mecanismos que *Prevotella* utiliza e que podem contribuir para a carcinogênese está a ativação de vias inflamatórias, como as vias NF- κ B e c-Myc, propiciando um ambiente favorável para ocorrer a transformação celular (Zhang *et al.*, 2021). Este gênero bacteriano, também possui a capacidade de modular a resposta imunológica e influenciar a expressão gênica em células hospedeiras, demonstrando, assim, sua relevância como potencial biomarcador e alvo terapêutico (Xu *et al.*, 2024).

Apesar disso, observa-se na literatura uma escassez de revisões sistemáticas que abordem a possível associação do gênero *Prevotella* com o CC e o CCP, bem como de análises *in silico* que investiguem sua abundância e interações moleculares com genes tumorais. Considerando a similaridade entre essas neoplasias e o potencial de atuação semelhante da microbiota em ambas, torna-se relevante abordá-las de forma integrada. Diante disso, o presente trabalho propõe analisar a presença de *Prevotella* no CC e no CCP e investigar, por meio de análises *in silico*, sua abundância e possíveis interações moleculares com genes relacionados à carcinogênese.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Analisar a presença de *Prevotella* no CC e CCP, através de uma revisão sistemática da literatura e análise *in silico*.

2.2. Objetivos Específicos

- Analisar, através da literatura, a relação entre a presença de *Prevotella* e o desenvolvimento ou progressão do CC e CCP.
- Investigar as alterações gênicas associadas à presença de *Prevotella* em CC e CCP, através de uma análise *in silico*.
- Identificar a abundância de *Prevotella* e sua relação com a progressão tumoral.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Epidemiologia e histologia do CC

O CC é uma neoplasia maligna que configura um grave problema para a saúde pública global, sobretudo em países de média e baixa renda. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2020), essa neoplasia ocupa a quarta colocação dentre os cânceres que mais acometem as mulheres no mundo. No Brasil, o CC constitui a terceira neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres, excluindo os cânceres de pele não melanoma. Segundo o INCA (2023), foi estimado cerca de 17.000 mil novos casos para cada ano do triênio de 2023-2025, configurando assim, uma incidência bruta de 15,38 casos por cada 100 mil mulheres.

Embora a distribuição regional seja heterogênea, observa-se que nas regiões Norte e Nordeste, há uma maior incidência de casos e óbitos, evidenciando desse modo, as disparidades relacionadas a fatores socioeconômicos, assim como a falta de acesso ao sistema de cobertura vacinal contra o HPV (Von Glehn *et al.*, 2023). A alta letalidade associada ao CC é, na maioria dos pacientes, decorrentes principalmente do diagnóstico tardio e da limitação, em regiões vulneráveis, aos programas de rastreamento e vacinação (Bray *et al.*, 2021).

O desenvolvimento do CC é precedido por Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NICs). As NICs dividem-se em três estágios (I, II e III), as quais podem ser confirmadas através de biópsias (Pardini *et al.*, 2018). Histologicamente as NIC diferenciam-se de acordo com a atipia celular, sendo elas NIC I- alteração média, NIC II- alteração moderada e NIC III - alteração severa (Shen *et al.*, 2020). Essas lesões, em especial NIC II e III, quando não tratadas, podem evoluir para o câncer invasivo (Tainio *et al.*, 2018).

A infecção pelos tipos de HPV considerados oncogênicos, é o principal fator etiológico do CC, sendo detectado em até 99,7% dos casos. Os HPVs 16 e 18, especialmente, são os mais associados às formas invasivas da doença, encontrando-se em quase 70% dos casos globais do CC (WHO, 2015). Alguns fatores de risco além da infecção pelo HPV, como tabagismo, imunossupressão, idade precoce da primeira relação sexual e múltiplos parceiros sexuais, podem contribuir para o desenvolvimento da neoplasia (Huang *et al.*, 2022).

Histopatologicamente, o CC origina-se predominantemente na junção escamocolunar do colo uterino, local de intensa atividade metaplásica e, portanto, mais suscetível à ação oncogênica do HPV. O tipo histológico mais frequente é o carcinoma de células escamosas (CESC), responsável por 70% a 80% dos casos. Este subtipo está fortemente associado ao HPV-16 e tende a ser diagnosticado em estágios mais avançados (Silva *et al.*, 2023). O segundo tipo mais comum é o adenocarcinoma, que representa 15% a 25% dos casos e está

relacionado ao HPV 18. Estudos indicam que o adenocarcinoma apresenta comportamento clínico distinto, com uma maior incidência em mulheres jovens (Silva *et al.*, 2023; Gonçalves *et al.*, 2025).

Esses aspectos evidenciam a interdependência entre os fatores epidemiológicos e histopatológicos do CC, reforçando seu caráter multifatorial e sua associação direta com a infecção persistente por HPV, especialmente os tipos oncogênicos 16 e 18. Assim, a compreensão integrada desses elementos é indispensável para a formulação de políticas públicas eficazes e baseadas em evidências no enfrentamento desta neoplasia (Serrano *et al.*, 2022).

3.2 Epidemiologia e histologia do CCP

O CCP compreende um grupo de neoplasias malignas que afetam diferentes regiões anatômicas, a saber: cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, fossas nasais e seios paranasais. Embora essas neoplasias tenham origem em regiões distintas, compartilham fatores de riscos comuns, como o tabagismo, excesso de álcool e a infecção pelo HPV (Sung *et al.*, 2021).

A nível global, o CCP ocupa a sexta posição entre os cânceres mais incidentes, com aproximadamente 930 mil casos e 467 mil mortes estimadas em 2020 (Ferlay *et al.*, 2020). Observa-se que há uma maior incidência em países de baixa e média renda, onde o acesso ao diagnóstico precoce assim como o tratamento é limitado (Maatouk e Lucero, 2025). No que concerne ao Brasil, segundo o INCA (2023), para cada ano do triênio de 2023-2025 é estimado cerca de 11.000 mil casos de câncer de laringe e 15.000 casos de câncer oral.

Observa-se, especialmente em países desenvolvidos, que o perfil epidemiológico do CCP tem sofrido alterações, uma vez que antes eram diagnosticados uma predominância de casos em homens que possuíam um prolongado consumo de tabaco e álcool (Tumban, 2019). Segundo Chow (2020), houve um aumento na incidência de cânceres orofaríngeos relacionados principalmente a infecção pelo tipo HPV-16, acometendo pacientes mais jovens, não tabagistas e apresentando melhor prognóstico.

Em relação à histologia, mais de 90% dos casos de CCP são classificados como carcinoma espinocelular, que se originam do epitélio escamoso, o qual é o responsável por fazer o revestimento das vias aerodigestivas superiores (Johnson *et al.*, 2020). O carcinoma espinocelular pode apresentar variações em suas diferenciações, invasividade e comportamento biológico, sendo que neoplasias associadas ao HPV, geralmente o câncer

orofaríngeo, possuem um papel molecular próprio e resposta terapêutica diferenciada (Ang *et al.*, 2010). Além desse subtipo, há subtipos histológicos considerados menos frequentes, como os adenocarcinomas que ocorrem principalmente nas glândulas salivares, carcinomas adenocísticos, linfomas e melanomas mucosos, em que as abordagens terapêuticas e diagnósticas variam conforme a localização e o grau de agressividade (Filippini *et al.*, 2025).

Assim, observa-se que a diversidade clínica e histológica do CCP impõem inúmeros desafios ao rastreamento e padronização dos protocolos de tratamento, principalmente em regiões em que há carência de recursos para diagnóstico avançado. Nesse cenário, estratégias de prevenção, como as campanhas de vacinação contra o HPV, e campanhas alertando sobre as problemáticas associadas ao consumo do tabaco e do álcool, estão sendo utilizadas como auxílio para uma possível diminuição dos casos de CCP, principalmente em regiões mais vulneráveis (INCA, 2018).

3.3 Papel do HPV e do microbioma na carcinogênese

A infecção persistente por HPV, especialmente os tipos de alto risco como HPV-16 e HPV-18, é um fator importante no desenvolvimento de alguns tipos de câncer (Carvalho *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2023). As proteínas virais E6 e E7 desempenham papéis fundamentais nesse processo, conseguindo inativar proteínas supressoras de tumor, como p53 e Rb, essenciais para a regulação do ciclo celular e a apoptose, contribuindo para a transformação maligna (Lima *et al.*, 2013).

Além disso, a carga viral da infecção por HPV são fatores críticos que influenciam a carcinogênese. A identificação de múltiplos tipos de HPV pode aumentar a complexidade da infecção e a probabilidade de desenvolvimento de câncer, uma vez que diferentes tipos de HPV podem ter efeitos sinérgicos na transformação celular (Carvalho *et al.*, 2020). A resposta imune do hospedeiro também desempenha um papel importante na progressão da infecção por HPV para a carcinogênese. Indivíduos com imunidade celular comprometida, como aqueles infectados pelo HIV, têm maior risco de desenvolver lesões pré-cancerosas associadas ao HPV (Abreu *et al.*, 2021).

Destaca-se que o HPV pode estar associado a microrganismos que contribuem para sua persistência e, consequentemente, para a progressão tumoral. Estudos sugerem que o microbioma possui um papel notável no desenvolvimento da carcinogênese, evidenciando que microrganismos residentes em diferentes nichos do corpo humano têm a capacidade de influenciar diretamente no início, promoção e progressão de diversos tipos de câncer

(Leon-Gomez e Romero, 2024). Nesse contexto com Hanahan (2022) enfatiza que o processo de carcinogênese deve ser compreendida não apenas como um processo celular autônomo, mas como algo resultante de uma complexa interação com o microambiente, no qual o microbioma exerce um considerável papel modulador.

O microbioma humano é composto de inúmeros microrganismos como, vírus, bactérias e fungos. Tais microrganismos desempenham um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico, prevenção de patógenos, sinalização endócrina e produção de vitaminas (Gómez-López, 2019). Contudo, desequilíbrios qualitativo ou quantitativo na microbiota, conhecidos como disbiose, é associada à inflamação crônica e ao comprometimento de barreiras epiteliais, criando um ambiente propício para ocorrer a instabilidade genômica, evasão imunológica e proliferação celular descontrolada, fatores que estão associados ao desenvolvimento tumoral (Gopalakrishnan *et al.*, 2018).

Nesse contexto, a microbiota vaginal tem sido amplamente estudada, tendo em vista que a redução de *Lactobacillus* e a proliferação de bactérias anaeróbias favorecem um estado de disbiose, que está relacionado ao aumento do risco de lesões intraepiteliais de alto grau (NIC III) (Santos *et al.*, 2023). Além disso, coinfeções entre HPV e *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*, podem estar associadas à produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que promovem alterações no microambiente epitelial facilitando a transformação maligna (Leon - Gomez *et al.*, 2024; Hedayat *et al.*, 2021).

A influência do microbioma na carcinogênese não se limita à microbiota vaginal. Estudos demonstram que pacientes com CCP apresentam redução de bactérias comensais, como *Streptococcus spp.*, e aumento de espécies potencialmente patogênicas, como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* (Schmidt *et al.*, 2014). *P. gingivalis*, em especial, tem sido implicada na promoção de um microambiente tumoral inflamatório por meio da ativação de vias de sinalização pró-oncogênicas, como NF- κ B e PI3K/Akt (Gallimidi *et al.*, 2015). Além disso, essa bactéria pode contribuir para a inibição da apoptose e promover a angiogênese, contribuindo para o crescimento tumoral e a metástase (Jiang *et al.*, 2022).

A influência do microbioma na resposta imune antitumoral também é um campo em expansão. Gopalakrishnan *et al.* (2018) demonstraram, em estudo com pacientes com melanoma, que a composição da microbiota intestinal afeta significativamente a eficácia da imunoterapia com inibidores de checkpoint. Esses achados reforçam a ideia de que a modulação do microbioma, por meio de estratégias como probióticos, prebióticos ou transplante fecal, pode representar uma abordagem complementar no tratamento oncológico, inclusive para tumores associados ao HPV.

3.4 *Prevotella* no processo de carcinogênese

Evidências científicas indicam que bactérias do gênero *Prevotella*, comumente encontradas em microbiotas orais, intestinais e vaginais, podem desempenhar um papel essencial na modulação do ambiente tumoral, promovendo a carcinogênese em diferentes sítios anatômicos. Embora tradicionalmente classificadas como comensais, algumas espécies de *Prevotella* têm sido associadas a inflamação crônica, desequilíbrio imunológico e alterações moleculares que favorecem a transformação maligna (Zhou *et al.*, 2022).

Na microbiota oral, espécies como *Prevotella intermedia* e *Prevotella melaninogenica* foram identificadas em maior abundância em pacientes com CCP, especialmente em tumores oral e orofaríngeos. Tais bactérias podem participar da carcinogênese por meio da indução de respostas inflamatórias crônicas, ativação de vias pró-oncogênicas (como NF-κB) e promoção de um ambiente imunossupressor (Schmidt *et al.*, 2014; Jiang *et al.*, 2022).

No contexto ginecológico, o aumento da abundância de *Prevotella* na microbiota vaginal tem sido amplamente identificada em mulheres com disbiose associada à infecção persistente pelo HPV. Estudos sugerem que bactérias desse gênero contribuem para a degradação da barreira epitelial e para a produção de metabólitos inflamatórios, capazes de estimular vias inflamatórias e favorecer a transformação celular (Santos *et al.*, 2023; Hedayat *et al.*, 2021). A associação entre *Prevotella* e a progressão de lesões cervicais de alto grau foi observada em diversos estudos clínicos, indicando seu possível papel como biomarcador de risco para câncer cervical (Leon - Gomez *et al.*, 2024).

Portanto, compreender as contribuições específicas do gênero *Prevotella* para a carcinogênese é importante para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas. Intervenções que modulam o microbioma vaginal, como o uso de probióticos, podem reduzir os efeitos deletérios da disbiose e melhorar os desfechos clínicos. A triagem regular e a educação sobre saúde vaginal também são estratégias cruciais para prevenir complicações associadas à disbiose microbiana (Mei e Li, 2018).

4 METODOLOGIA

4.1 Busca Literária e Caracterização do Estudo

Esta revisão sistemática foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o registro CRD420250651123. A pergunta norteadora

do estudo foi: A presença de *Prevotella* está associada aos cânceres cervical e de cabeça e pescoço? Para responder essa pergunta utilizou-se o anagrama PICOS (METHLEY *et al.*, 2014): onde P (População) representa os pacientes diagnosticados com câncer cervical ou câncer de cabeça e pescoço, com a identificação de *Prevotella*; I (Intervenção) presença ou abundância de *Prevotella* associada ao desenvolvimento desses cânceres; C (Comparação) que visa comparar a presença de *Prevotella* no CC e CCP; O (Desfecho) que busca analisar a presença da *Prevotella* em CC ou CCP, identificando a associação do gênero na progressão tumoral; e S (Tipo de estudo) que compreendem estudos observacionais. As revisões foram baseadas de acordo com o protocolo PRIMA-scR.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos apenas: (1) artigos em inglês, (2) publicados entre os anos de 2000 a 2025 e com (3) dados de pacientes com CC e CCP que abordem a relação entre a bactéria *Prevotella* com essas neoplasias malignas. Os critérios de não inclusão consistiu nos seguintes: (1) resumos, relatórios, revisões, capítulos de livros, monografia, dissertações; (2) estudos “*in silico*” e (3) estudos que não abordavam os cânceres analisados, *Prevotella* ou a associação entre ambos.

4.3 Fontes de Dados e Estratégias

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de eletrônicas: U. S. National Library of Medicine (PubMed), ScienceDirect e Lilacs de Outubro de 2024 a Abril de 2025, utilizando os seguintes descritores que encontram-se no MESH e no DECs: “*Prevotella and Uterine Cervical Neoplasms*”, “*Prevotella and cancer oropharyngeal*”, “*Microbiome and cervical cancer and Prevotella*”, “*Microbiome and cancer oropharyngeal and Prevotella*”, “*Prevotella and mouth neoplasms*”, “*Prevotella and head and neck neoplasms*”.

4.4 Seleção de Estudos e Estratégias

Para a seleção de dados foram removidos as duplicatas e estudos que não atendiam aos critérios de inclusão. As informações de cada artigo foram colocadas em uma tabela *Microsoft Excel* 2019. De cada estudo, registraram-se as seguintes informações: a) Tipo de Câncer; b) Amostras analisadas; c) Número amostral; d) Tipo específico das bactérias estudadas;

e) Técnica utilizada para analisar as bactérias; f) Associação da bactéria com câncer; g) Tipo de estudo; h) Idade; i) Fonte.

4.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, foram avaliadas pelos pesquisadores de forma independente, utilizando para isso, Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI). Cada critério de avaliação foi classificado nas categorias: “sim”, “não”, “pouco claro” e “não aplicável”. Cada estudo foi classificado quanto ao risco de viés como baixo (≥ 7), moderado (5–6) ou alto (≤ 4) (Munn *et al.*, 2023).

4.6. Identificação dos genes alterados associados à presença da bactéria *Prevotella* em CC e CCP

A identificação dos genes alterados associados à presença da bactéria *Prevotella* em CC e CCP foi realizada por meio da plataforma Bacteria in Cancer (BIC). Os dados obtidos permitiram a comparação entre os grupos, identificando assim, os genes exclusivos e os compartilhados, por meio de um diagrama de Venn elaborado na ferramenta digital *Venny 2.1* (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>). Após essa etapa, realizou-se uma busca na literatura visando verificar a existência de estudos que relacionassem os genes identificados à presença de *Prevotella* nos cânceres analisados.

4.7 Avaliação da abundância de *Prevotella* (Análise *in silico*)

Dados de microbioma provenientes de amostras tumorais foram obtidos do *The Cancer Microbiome Atlas* (TCMA), acessado em abril de 2025. Utilizou-se a matriz de abundância bacteriana previamente descontaminada e normalizada em "reads per million" (RPM), disponibilizada no nível taxonômico de espécie.

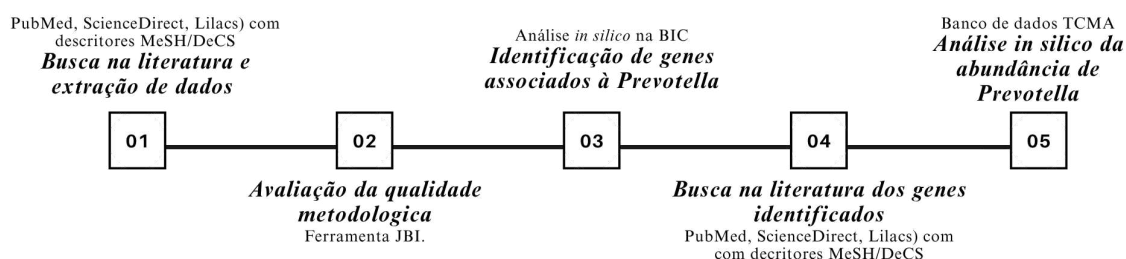
A identificação das espécies pertencentes ao gênero *Prevotella* foi realizada por meio do cruzamento dos identificadores taxonômicos (taxIDs) presentes na matriz com o dicionário de taxonomia fornecido pelo TCMA. A abundância total de *Prevotella* em cada amostra foi calculada pela soma dos valores de RPM de todas as espécies classificadas neste gênero.

Para fins de análise comparativa, as amostras foram agrupadas de acordo com o tipo de tecido, sendo o grupo tumoral composto por amostras coletadas diretamente da região neoplásica, e o grupo adjacente formado por tecidos anatomicamente próximos ao tumor,

porém não tumorais. Essa abordagem permitiu avaliar a diferença na abundância relativa de *Prevotella* entre os microambientes tumorais e não tumorais. Todos os procedimentos estatísticos e gráficos foram realizados na linguagem R, utilizando os pacotes ggplot2, ggpubr, survival, survminer e TCGAbiolinks.

Para melhor visualização da metodologia, foi elaborado um fluxograma (Figura 01) demonstrando de forma concisa, cada etapa.

Figura 01. Processo metodológico.



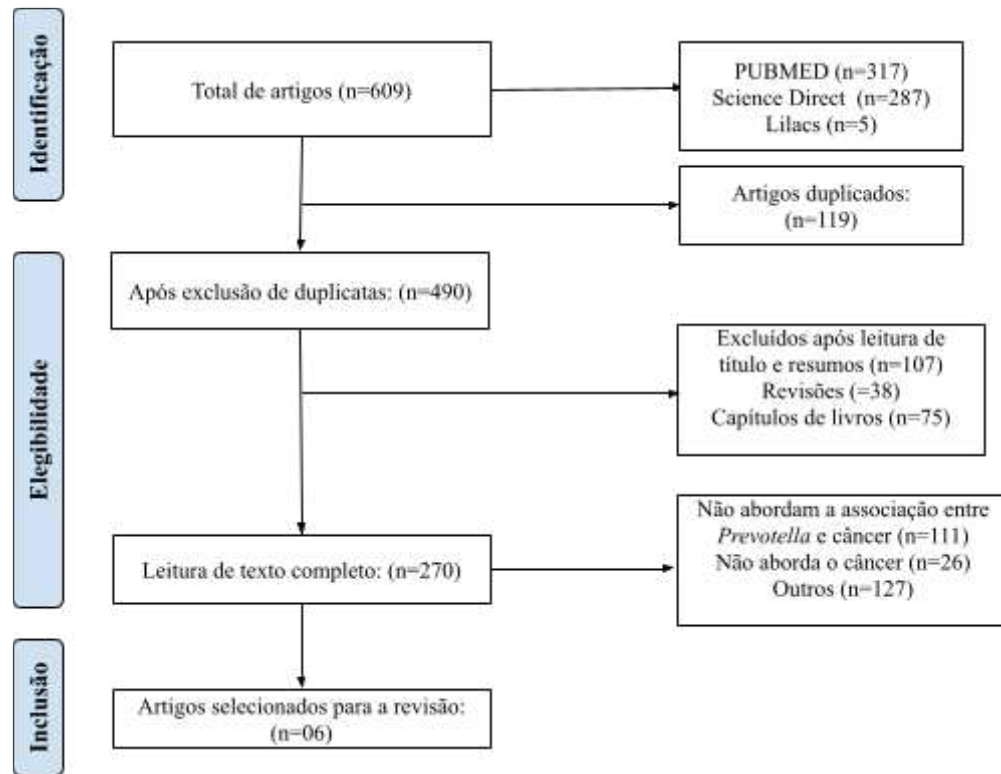
Fonte: Elaborado por autor, 2025.

5 RESULTADOS

5.1 Busca literária

De acordo com a busca realizada nas bases de dados elencadas, um total de 609 artigos foram identificados, conforme demonstrado na imagem abaixo (Figura 02). Após a exclusão de duplicatas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, assim como a leitura dos títulos, resumos e o texto na íntegra, foi selecionado um total de 6 artigos para compor a presente pesquisa.

Figura 02. Fluxograma de estudos selecionados.



Fonte - Elaborado por autora (2025).

Na tabela 1, observa-se a extração dos dados dos seis estudos selecionados. Os estudos de Zhai et al. (2021), Chen et al. (2020) e Wu et al. (2021), abordaram associação de *Prevotella* com o CC, enquanto os estudos Gong et al.(2014), Gong et al. (2017) e Castañeda-Corzo et al. (2023) com o CCP. Nota-se que os estudos utilizaram diversos tipos de amostras, como secreções cervicais, swabs cervicais e da garganta, tecidos tumorais e adjacentes e células epiteliais oriundas de biópsias tumorais.

Os tamanhos amostrais também variaram consideravelmente entre os estudos: Zhai et al. (2021) incluíram 168 participantes; Chen et al. (2020), 229; Wu et al. (2021), n=94; Gong et al. (2014), n=55; Gong et al. (2017), n= 87; e Castañeda-Corzo et al. (2023), n=48 indivíduos. Evidencia-se ainda que apenas dois artigos utilizaram a nomenclatura ao nível do epíteto específico, para se referir às bactérias, sendo elas *Prevotella intermedia*, *Prevotella oris* e *Prevotella nigrescens*.

Tabela 01 - Informações dos estudos sobre *Prevotella* quanto ao tipo de câncer, amostras analisadas, número amostral, espécies e associação.

Câncer	Amostras analisadas	Número Amostral	Espécies	Associação da bactéria com o câncer	Fonte
Carcinoma Espinocelular de Laringe (LSCC)	Swab da garganta e tecido tumoral e adjacente.	55 indivíduos (27 LSCC, 28 controles)	<i>P. intermedia</i> , <i>P. oris</i> e <i>P. nigrescens</i>	Associação direta com câncer de laringe (LSCC), com aumento significativo da abundância da bactéria no grupo câncer em comparação aos controles ($p = 0,024$).	Gong et al. (2014)
Câncer cervical	Secreções cervicais	168 (29 controle, 29 HPV+, 32 LSIL, 40 HSIL, 38 CC)	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Prevotella</i> está relacionada ao agravamento das lesões e à transição para câncer cervical, com um valor de LDA de 4,8, indicando sua importância na diferenciação entre HSIL e câncer cervical.	Zhai et al. (2021)
Câncer cervical e lesões	Tecido tumoral e adjacentes	229 (9 câncer, 23 HSIL, 51 LSIL, 78 HPV+, 68 controles)	<i>Prevotella spp.</i>	O aumento da abundância de <i>Prevotella</i> , está associado ao desenvolvimento de lesões precoces e câncer cervical. A infecção por HPV eleva a abundância de <i>Prevotella</i> (7,18% no grupo HPV vs. 5,91% no grupo Normal, $p < 0,05$).	Chen et al. (2020)
Carcinoma Espinocelular de Laringe (LSCC)	Tecido tumoral, adjacentes (NAT) e controle	87 (31 tumores, 24 NATs, 32 controles)	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Prevotella</i> associada ao câncer; sendo um dos gêneros mais abundantes no grupo tumoral, apresentando o p -valor de 0,042.	Gong et al., (2017)
Câncer cervical	Swab cervical	94 (CC, 31 HSIL, 10 LSIL, 12 HPV+, 28 controles)	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Prevotella</i> foi um dos marcadores do grupo com câncer ($LDA > 2$).	Wu et al. (2021)
Câncer orofaríngeo	Biópsias tumorais e células epiteliais	48 (24 câncer, 24 controles)	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella intermedia</i> foi mais prevalente em pacientes com câncer orofaríngeo (83,3%) em comparação com os controles (25%), com $p = 0,000$ e $OR = 15$, indicando sua forte associação com a patogênese do câncer.	Castañeda-Corzo et al. (2023)

Legenda:CC: câncer cervical; LSCC: carcinoma espinocelular de laringe; HSIL: neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL: neoplasia intraepitelial escamosa de baixo grau; HPV: papilomavírus humano;

NAT: tecido adjacente não tumoral; LDA: Linear Discriminant Analysis (análise discriminante linear); OR: razão de chances (odds ratio); *p*: valor de significância estatística.

Fonte: Elaborado por autora (2025).

Na tabela abaixo (Tabela 2), nota-se que a maioria dos estudos incluídos adotaram o sequenciamento do gene 16S rRNA com variações nas regiões analisadas e nas abordagens estatísticas utilizadas e seguiram um delineamento transversal. Em contraste, o estudo de Castañeda-Corzo et al. (2023) foi o único a utilizar a técnica de qPCR e um desenho caso-controle. As faixas etárias dos participantes variam amplamente, de 18 a 75 anos.

Tabela 02 - Informações dos estudos sobre *Prevotella* quanto ao tipo de estudo, idade e técnica de análise.

Técnica de Análise	Tipo de estudo	Idade	Fonte
Sequenciamento do gene 16S rRNA (V1-V2)	Estudo transversal	35-72 anos	Gong et al. (2014)
Sequenciamento do gene 16S rRNA (regiões V3-V4).	Estudo transversal	30-50 anos	Zhai et al. (2021)
Sequenciamento do gene 16S rRNA	Estudo transversal	25-69 anos	Chen et al. (2020)
Sequenciamento do gene 16S rRNA (região V3)	Estudo transversal	35-75 anos	Gong et al. (2017)
Sequenciamento do gene 16S rRNA	Estudo transversal	18-52 anos	Wu et al. (2021)
qPCR	Estudo caso-controle	≥18 anos	Castañeda-Corzo et al. (2023)

Legenda: qPCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; 16S rRNA: RNA ribossômico 16S; V1-V2, V3, V3-V4: regiões do gene 16S analisadas na identificação bacteriana; média ± DP: média e desvio padrão.

Fonte: Elaborado por autora (2025).

A avaliação metodológica dos cinco estudos transversais incluídos (Tabela 3), realizada com base nos critérios da ferramenta Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI), indicou que três apresentaram risco moderado de viés, enquanto dois foram classificados com baixo risco.

Tabela 03 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, conforme o checklist para estudos transversais da ferramenta Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI).

Referência	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Total (Sim)	Nível de Tendência
Chen et al. (2020)	Sim	Sim	Sim	Sim	U*	Não	Sim	Sim	6	Moderado
Gong et al. (2014)	Sim	Sim	Sim	Sim	*U	Não	Sim	Sim	6	Moderado
Wu et al. (2021)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Baixo
Zhai et al. (2021)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	8	Baixo
Gong et al. (2017)	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	6	Moderado

*U = Não claro
Q= Critério metodológico (Question)
Fonte: Elaborado por autora (2025).

A análise de viés metodológico do estudo de Castañeda-Corzo et al. (2023) foi realizada utilizando o checklist para estudos de caso-controle da ferramenta JBI. O estudo atendeu a quase todos os critérios avaliados, apresentando apenas uma questão pouco clara relacionada ao tempo de exposição. Dessa forma, foi classificado com baixo risco de viés, indicando uma boa qualidade metodológica.

Tabela 04 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, conforme o checklist para estudos de caso-controle da ferramenta Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools (JBI).

Referência	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Total (Sim)	Nível de Tendência
Castañeda-Corzo et al. (2023)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	U*	Sim	9	Baixo

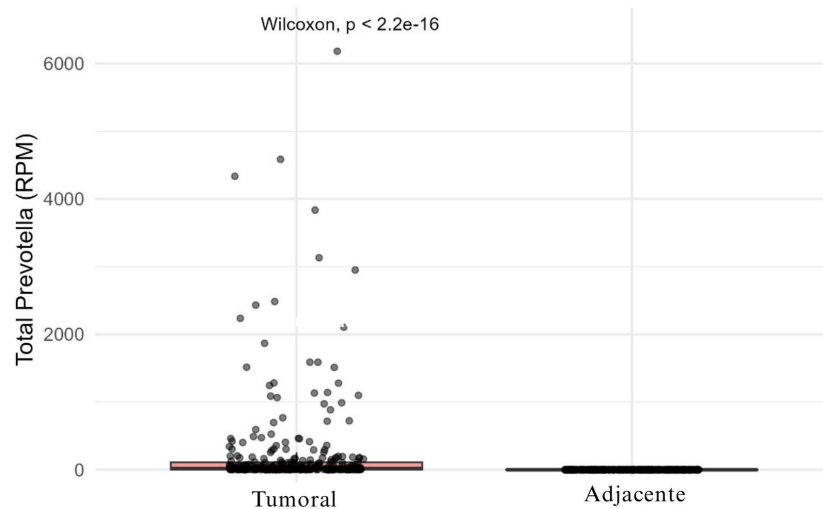
*U = Não claro
Q= Critério metodológico (Question)
Fonte: Elaborado por autora (2025).

5.2 Análise *in silico*

A partir dos dados obtidos no TCMA, foi possível comparar a abundância do gênero *Prevotella* entre amostras tumorais e adjacentes de pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP). Observou-se que as amostras tumorais apresentaram uma abundância

significativamente maior de *Prevotella* em relação ao grupo adjacente ($p < 2,2e-16$) (Figura 03).

Figura 03. Abundância de *Prevotella* nos grupos (TCMA-CCP).

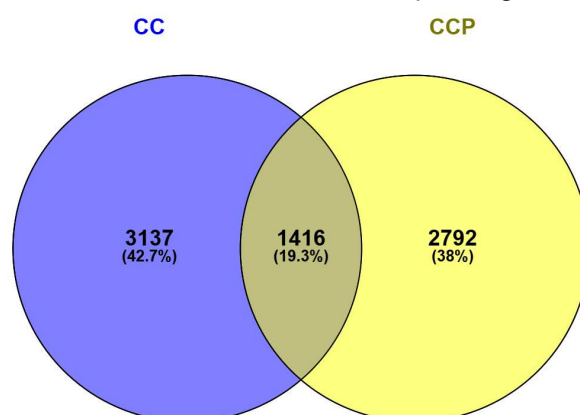


Fonte: Elaborado por autora (2025).

Através da ferramenta BIC, foram identificados genes alterados que estão correlacionados com a presença da bactéria *Prevotella* no CC e no CCP. O diagrama de Venn abaixo (Figura 04) ilustra esses genes, evidenciando aqueles exclusivos e compartilhados entre os dois tipos tumorais.

Observa-se que o CC apresentou 3137 genes de forma exclusiva (42,7%), enquanto o CCP apresentou 2792 (38%). Além disso, 1416 genes (19,3%) foram identificados como comuns a ambos os cânceres, evidenciando desse modo, que um conjunto relevante de genes se encontram alterados em ambos ambientes tumorais.

Figura 04. Diagrama de Venn demonstrando a identificação dos genes.



Fonte : Elaborado por autor, 2025.

Dentre os 1.416 genes compartilhados entre o CC e o CCP, foi possível encontrar relatos na literatura dos genes IL6, *ISG15* e *LAMP3*, os quais podem estar alterados devido a à presença de bactérias do gênero *Prevotella*, especialmente *Prevotella bivia* e *Prevotella intermedia* (Tabela 05).

Tabela 05 - Genes que podem sofrer possíveis alterações devido à presença da *Prevotella*.

Gene	Tipo de Alteração	Tipo de Câncer	Fonte
LAMP3	Superexpressão induzida por <i>Prevotella bivia</i>	Câncer cervical	Lam et al. (2018).
ISG15	Superexpressão induzida por <i>Prevotella intermedia</i>	Carcinoma espinocelular oral	Qin et al. (2023).
IL6	Aumento da expressão associado à presença de <i>Prevotella intermedia</i>	Câncer orofaríngeo	Zhou et al. (2024).

Fonte : Elaborado por autor, 2025.

6 DISCUSSÃO

6.1 Associação da *Prevotella* com o CC.

Os resultados desta revisão sistemática elencam sobre a potencial participação de bactérias do gênero *Prevotella* na progressão tumoral tanto no CC quanto no CCP. No que se refere ao CC, observa-se na Tabela 1, que os estudos de Wu et al. (2021), Zhai et al. (2021) e Chen et al. (2020) indicaram a associação da *Prevotella* a essa neoplasia. Essa relação é reforçada no estudo de Mitra et al. (2020) , que sugere que a disbiose da microbiota vaginal, marcada pela substituição de *Lactobacillus* por bactérias anaeróbias, como *Prevotella*, o que pode favorecer a persistência do HPV e contribuir para a progressão das lesões pré-cancerosas, podendo culminar no desenvolvimento do CC.

É importante ressaltar que a *Prevotella* tem a capacidade de formar biofilmes, especialmente quando em associação com outras espécies de bactérias como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*. Esses biofilmes conferem resistência à ação do sistema imune e dificultam a penetração de agentes antimicrobianos, permitindo a permanência de um nicho inflamatório crônico (Borges et al., 2014).

Ademais, os estudos de Ma et al. (2020) e Wu et al. (2021), destacam que alguns mecanismos moleculares podem corroborar para a associação entre *Prevotella* e a progressão tumoral no CC, como os componentes da parede celular, dentre os quais destaca-se os lipopolissacarídeos (LPS), que são capazes de ativar os receptores do tipo Toll (TLR2 e TLR4), desencadeando a via de sinalização do fator de transcrição NF-κB. Essa ativação leva à produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1β e TNF-α, o que sustenta um ambiente de inflamação crônica na microbiota tumoral vaginal (Lukic *et al.*, 2021). Essa inflamação crônica, por sua vez, favorece a proliferação celular descontrolada, o bloqueio da apoptose e o desenvolvimento de instabilidade genômica (Curty *et al.*, 2020).

Além da ativação de vias inflamatórias, os metabólitos bacterianos de *Prevotella* também desempenham uma função relevante na modulação da resposta imune local, por meio da secreção de ácidos graxos de cadeia curta, como o ácido propiônico. Esses compostos modulam a atividade de células, como linfócitos T reguladores e células dendríticas, promovendo a imunossupressão local (Shen *et al.*, 2024). Estudos como o de Westrich et al. (2017) demonstram que essa imunossupressão facilita a persistência da infecção pelo HPV e pode contribuir para a evasão imunológica de células transformadas.

6.2 Associação da *Prevotella* com o CCP

Em relação à associação da *Prevotella* ao CCP, especialmente no carcinoma espinocelular de laringe e câncer orofaríngeo, observa-se na Tabela 1 que os estudos de Gong et al. (2014), Gong et al. (2017) e Castañeda-Corzo et al. (2023), fornecem informações relevantes. O estudo de Gong et al. (2014) identificou que o gênero *Prevotella*, mais especificamente as espécies *P. intermedia*, *P. oris* e *P. nigrescens*, detinham uma abundância significativamente maior em amostras tumorais de laringe, do que em tecidos saudáveis, sugerindo um potencial papel na modulação do ambiente tumoral local. De igual modo, Gong et al. (2017) demonstraram que *Prevotella* se encontrava significativamente enriquecida em biópsias tumorais da orofaringe, quando comparadas a tecidos adjacentes não tumorais.

Em um estudo mais recente, Zhou et al. (2024) reforçaram essa associação ao investigar o perfil imunogenético de pacientes com CCP, observando que aqueles com uma maior carga bacteriana de *Prevotella* detinham padrões diferenciados de expressão gênica relacionados à inflamação, resposta imune e remodelamento tecidual. Neste mesmo trabalho, os autores sugerem que a superabundância desse gênero pode influenciar diretamente o

comportamento biológico tumoral, afetando vias como *IL-17*, resposta ao interferon-gama e quimiocinas *CCL20/CXCL8*, que são fundamentais na dinâmica do microambiente tumoral.

A influência da superabundância de *Prevotella* na expressão gênica de CCP, pode estar diretamente relacionada às características anatômicas do epitélio da cavidade oral, orofaringe e laringe, que favorecem estados de disbiose em determinadas condições clínicas e ambientais, tendo em vista que essas regiões estão em constante contato com o ar atmosférico e agentes químicos inaláveis (Wang *et al.*, 2024). Tais fatores contribuem para que o gênero, considerado parte da microbiota comensal em condições saudáveis (Ding e Schloss, 2021), esteja associado a estados de inflamação crônica, uma vez que essa bactéria tem capacidade de se adaptar a ambientes inflamatórios e de baixa oxigenação, como os encontrados no interior de tumores sólidos (Könönen *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2024).

6.3 Aspectos metodológicos dos estudos incluídos

Em relação aos aspectos metodológicos dos estudos selecionados, evidencia-se que as pesquisas incluídas utilizaram uma diversidade de amostras, incluindo secreções cervicais, swabs cervicais e da garganta, tecidos tumorais e adjacentes e células epiteliais oriundas de biópsias tumorais. Segundo Zhao *et al.* (2017), amostras como secreções e swabs oferecem uma maior facilidade por serem métodos menos invasivos, permitindo o mapeamento da microbiota da mucosa superficial, que geralmente está associada ao estágio inicial da colonização microbiana. Em contrapartida, tecidos tumorais e biópsias possibilitam uma análise mais precisa do microambiente tumoral, favorecendo uma melhor identificação das interações entre os microrganismos e o ambiente tumoral (Nejman *et al.*, 2020).

Do mesmo modo, houve uma ampla diversidade no número amostral. Isso pode refletir o que é abordado no estudo de Dai *et al.* (2018) que sugere que pesquisas com amostras maiores tendem a ter maior poder estatístico e maior capacidade de detectar associações significativas entre o microbioma e as condições patológicas.

No que se refere às metodologias adotadas pelos estudos incluídos, houve uma predominância em cinco estudos, do sequenciamento do gene 16S rRNA, técnica amplamente utilizada para a análise do microbioma. Essa abordagem é considerada um método robusto para a caracterização da diversidade bacteriana em diversas condições patológicas, incluindo o CC e o CCP (Jovel *et al.*, 2016). Destaca-se que embora eficaz para identificar a composição bacteriana, pode apresentar desafios quanto à resolução taxonômica, particularmente em níveis mais profundos de identificação, o que pode explicar a escolha de

diferentes regiões alvo nos diferentes estudos, pois como mencionado por Yang et al. (2016), a escolha das regiões do gene 16S pode influenciar significativamente a obtenção de resultados distintos, dependendo da especificidade da região amplificada e da estratégia de análise utilizada.

Além disso, a maioria dos estudos seguiu um desenho transversal, o que é comum devido à sua capacidade de proporcionar uma visão instantânea da composição bacteriana associada a uma condição clínica específica, como o CC e o CCP. Embora os estudos transversais sejam utilizados para a identificação de associações, eles podem apresentar limitações quanto à causalidade, uma vez que não permitem estabelecer a direção da relação entre as variáveis (Setia, 2023).

Em contraste, o estudo de Castañeda-Corzo et al. (2023) se destaca por ser o único a utilizar a técnica de qPCR e adotar um desenho caso-controle. O qPCR é uma abordagem altamente sensível e específica para quantificar a abundância de espécies bacterianas, permitindo uma avaliação mais precisa da carga bacteriana associada a diferentes condições clínicas, o que pode ser uma vantagem em relação ao sequenciamento do 16S rRNA (Smith e Osborn, 2009). O desenho caso-controle, por sua vez, é adequado para investigar associações entre uma condição clínica e fatores de risco, ao permitir comparar grupos com e sem a condição de interesse, controlando variáveis de confusão (Setia, 2016).

Já em relação ao risco de viés, os estudos de Gong et al. (2014), Chen et al. (2020) e Gong et al. (2017), classificados como risco moderado de viés, não esclareceram se realizaram controle multivariado. Já Wu et al. (2021) e Zhai et al. (2021), classificados como baixo risco, atenderam a todos os critérios metodológicos, fortalecendo seus achados. O estudo de Castañeda-Corzo et al. (2023), do tipo caso-controle, também foi avaliado como de baixo risco de viés, apresentando limitação somente em uma questão pouco clara sobre o tempo de exposição. Dessa forma, embora algumas limitações metodológicas tenham sido identificadas, a presença de estudos classificados como de baixo risco de viés, confere maior robustez e confiabilidade aos resultados apresentados (Higgins, *et al.*, 2022).

6.4 Características da população

Quanto à faixa etária dos participantes, observa-se uma ampla variação, de 18 a 75 anos. Essa variação etária é relevante, por refletir diferentes padrões de microbioma associados à idade e, possivelmente, a uma maior ou menor predisposição ao desenvolvimento dos cânceres (Yatsunenکو *et al.*, 2012).

Ademais, estudos evidenciam que o microbioma pode variar com a idade, possivelmente devido a alterações no sistema imunológico, fatores hormonais e estilo de vida, que podem impactar a composição bacteriana, inclusive a presença de *Prevotella* (Sepp *et al.*, 2022). Em idosos, por exemplo, a imunossenescência e o processo conhecido como *inflammaging*, que consiste em uma inflamação crônica de baixo risco, típica do envelhecimento, podem favorecer a proliferação da *Prevotella*, que se beneficiam de ambientes inflamatórios (Sepp *et al.*, 2022; Franceschi *et al.*, 2017).

6.5 Análises *in silico*

Complementando os achados da literatura, as análises *in silico* forneceram informações relevantes para o estudo. A análise da abundância revelou níveis mais elevados e maior variabilidade no grupo tumoral, corroborando assim, com os achados de Castañeda-Corzo *et al.* (2023), que também observaram uma heterogeneidade acentuada na microbiota tumoral em pacientes com CCP. A observação dessa abundância tão discrepante entre os grupos reforça a hipótese de que esse gênero está intimamente relacionado ao tecido neoplásico e não ao microambiente ao seu redor, evidenciando assim, o seu papel na progressão tumoral (Yuan *et al.*, 2025).

Em relação aos genes que possivelmente estão associados à presença de *Prevotella*, encontra-se o *LAMP3*, que segundo o estudo de Lam *et al.* (2018), foi observado altamente expresso no CC e essa superexpressão estaria associada à presença da espécie *Prevotella bivia* (Lam *et al.*, 2018). *LAMP3* é responsável por codificar uma proteína de membrana lisossomal envolvida em hipóxia tumoral, evasão imune e metástase, e sua ativação está relacionada com pior prognóstico em diversos cânceres (Nagelkerke *et al.*, 2014). A indução de *LAMP3* por *Prevotella* pode sugerir que a bactéria favorece não apenas a inflamação local, mas também alterações fenotípicas mais agressivas em células tumorais (Wang *et al.*, 2021).

Outro gene de destaque é o *ISG15* (*Interferon-Stimulated Gene 15*), em que a superexpressão foi identificada em resposta à presença de *P. intermedia* em células de carcinoma espinocelular oral (Qin *et al.*, 2023). *ISG15* está envolvido na modulação da resposta ao interferon tipo I e exercendo diferentes funções no câncer, como: papel antitumoral ou, paradoxalmente, pró-tumoral ao facilitar a evasão imune (Mao *et al.*, 2016).

Além disso, de acordo com Zhou *et al.* (2024), o gene *IL6* está associado à inflamação crônica e à progressão tumoral. Os autores demonstraram ainda, que *P. intermedia* pode induzir a expressão desses genes em células epiteliais da orofaringe, promovendo um

microambiente rico em citocinas e quimiocinas pró-tumorais. Essa indução pode ocorrer através da ativação da via *TLR2/NF-κB*, com liberação de mediadores inflamatórios que favorecem a carcinogênese, a invasão tumoral e a imunossupressão local (Krieg *et al.*, 2023). *IL6*, em particular, está entre os biomarcadores mais associados à resistência terapêutica em CCP e à ativação de vias de proliferação como *JAK/STAT3* e *MAPK* (Spanko *et al.*, 2021).

Portanto, a modulação de genes como *LAMP3*, *ISG15* e *IL6* por *Prevotella* sugere que a bactéria pode influenciar diretamente vias envolvidas em imunidade, hipóxia, proliferação e invasão, representando, assim, um potencial biomarcador ou alvo terapêutico (Krieg *et al.*, 2023; Spanko *et al.*, 2021).

Desse modo, os resultados obtidos no presente estudo sugerem uma associação consistente entre a presença de *Prevotella* e a progressão dos cânceres CC e CCP, reforçando o papel da microbiota como potencial moduladora do microambiente tumoral. Diante disso, os resultados aqui apresentados podem oferecer subsídios importantes que ampliem perspectivas para pesquisas futuras e desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas baseadas na modulação do microbioma.

6.6 Limitações do estudo

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos dados. Primeiramente, apesar da busca abrangente e criteriosa por estudos em diferentes bancos de dados, apenas seis pesquisas foram selecionadas para compor o estudo.

Outro ponto relevante é a análise *in silico*, mais especificamente a disponibilidade de dados apenas do CCP no TCMA, impedindo assim a comparação direta entre os dois tipos tumorais em relação à abundância da *Prevotella*. Além disso, a análise de viés constatou que metade dos estudos são de risco moderado, o que pode reduzir a qualidade das evidências.

7 CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a presença de *Prevotella* está associada à progressão tumoral, tanto no CC quanto CCP, demonstrando assim sua participação na modulação do microambiente tumoral, como na indução da inflamação crônica alteração da resposta imune local e ativação de genes relacionados ao câncer. A análise *in silico* complementa esses resultados ao indicar a existência de alterações genéticas compartilhadas em ambos os cânceres, sugerindo que *Prevotella* exerce múltiplas funções patobiológicas em ambientes tumorais.

Apesar das limitações metodológicas, o presente trabalho contribui para evidenciar a importância da *Prevotella* associada ao desenvolvimento do câncer. Desse modo, os resultados aqui elencados podem servir como base no desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas. Sugere-se a realização de estudos mais aprofundados, com amostragens maiores, abordagens longitudinais e integração de dados moleculares e clínicos, a fim de elucidar com maior precisão os mecanismos pelos quais *Prevotella* influencia o desenvolvimento e a progressão dessas neoplasias.

REFERÊNCIAS

- ABREU, L. et al. Conhecimento de mulheres da zona rural sobre o papilomavírus humano. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 10, n. 1, p. 43–50, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.17267/2317-3378rec.v10i1.3243>.
- ANG, K. K. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 1, p. 24–35, jul. 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa0912217.
- BERNABE-DONES, R. et al. High prevalence of human papillomavirus in colorectal cancer in Hispanics: a case-control study. **Gastroenterology Research and Practice**, 2016, p. 1–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/7896716>.
- BORBA, L.; PEREZ, P.; PASCOAL, A. O cenário atual do HPV, câncer e vacinação: uma revisão narrativa da literatura. **Concilium**, v. 22, n. 7, p. 96–118, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.53660/clm-658-719>.
- BORGES, S.; SILVA, J.; TEIXEIRA, P. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 289, n. 3, p. 479–489, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3064-9>.
- BRAY, F. et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020. **The Lancet Global Health**, 2021.
- CALUMBY, R. et al. Papiloma vírus humano (HPV) e neoplasia cervical: importância da vacinação. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 1610–1628, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-023>.
- CÂNDIDO, S. et al. Infecção por papilomavírus humano de alto risco oncogênico em mulheres atendidas no programa de saúde da família da cidade de Serra Talhada, Pernambuco. **Medicina Veterinária (UFRPE)**, v. 11, n. 4, p. 270, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.26605/medvet-n4-1956>.
- CARVALHO, A. et al. Papilomavírus humano enquanto fator etiológico do carcinoma epidermoide bucal. **Cadernos Unifoa**, v. 15, n. 43, 2020. DOI: <https://doi.org/10.47385/cadunifoa.v15.n43.3368>.
- CASTAÑEDA-CORZO, G. J. et al. Association of Prevotella intermedia with oropharyngeal cancer: A patient-control study. **Heliyon**, v. 9, n. 3, p. e14293, 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e14293.
- CHAO, X. et al. Research of the potential biomarkers in vaginal microbiome for persistent high-risk human papillomavirus infection. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 4, p. 100–100, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.115>.
- CHEN, H. et al. Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemiological studies. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 1, p. 12–24, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29180>.

CHEN, Y. et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 629, 2020. DOI: 10.1186/s12879-020-05324-9.

CHOW, L. Q. M. Head and neck cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 1, p. 60–72, jan. 2020. DOI: 10.1056/NEJMra1715715.

CHUNG, C. H.; GILLISON, M. L. Human papillomavirus in head and neck cancer: Its role in pathogenesis and clinical implications. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 22, p. 6758–6762, 2009. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0784.

CURTY, G.; DE CARVALHO, P. S.; SOARES, M. A. The role of the cervicovaginal microbiome in the genesis and as a biomarker of pre-malignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 1, p. 222, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>.

DAI, Z. et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 70, 2018. DOI: 10.1186/s40168-018-0451-2.

DING, T.; SCHLOSS, P. D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. **Nature**, v. 509, n. 7500, p. 357–360, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature13178>.

DONG, B. et al. Prevotella as the hub of the cervicovaginal microbiota affects the occurrence of persistent human papillomavirus infection and cervical lesions in women of reproductive age via host NF- κ B/C-myc. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 11, p. 5519–5534, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.28001>.

FERLAY, J. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

FILIPPINI, D. M. et al. Rare Head and Neck Cancers and Pathological Diagnosis Challenges: A Comprehensive Literature Review. **Diagnostics**, v. 14, n. 21, p. 2365, 2024. DOI: 10.3390/diagnostics14212365.

FRANÇA, M.; MORAES, S. Conhecimento de mulheres acerca do papilomavírus humano e sua relação com o câncer de colo uterino. **Cogitare Enfermagem**, v. 18, n. 3, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5380/ce.v18i3.33564>.

FRANCESCHI, C. et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 10, p. 576–590, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>.

GÓMEZ-LÓPEZ, A. The human microbiome: An emerging paradigm in health and disease. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1529, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01529.

GONÇALVES, A.; SOARES, S.; LIMA, C. Emprego de métodos quantitativos em pesquisas sobre gestão de riscos de acidentes de trabalho. **Sistemas & Gestão**, v. 18, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.20985/1980-5160.2023.v18n1.1660>.

GONÇALVES, M. C. G. et al. Interação entre HPV, vacinação e flora vaginal: implicações no desenvolvimento do câncer de colo de útero. **Revista Delos**, v. 18, n. 63, p. e3882, 2025. DOI: <https://doi.org/10.55905/rdelosv18.n63-217>.

GONG, H. et al. Characterization of the laryngeal microbiome in laryngeal carcinoma using 16S rRNA gene sequencing. **Medical Science Monitor**, v. 20, p. 1783–1791, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/MSM.891233>.

GONG, H. et al. Microbiota in the Throat and Risk Factors for Laryngeal Carcinoma. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 80, 2014. DOI: 10.1128/AEM.02329-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AEM.02329-14>.

GONG, H. et al. The composition and function of microbiota in oropharyngeal carcinoma. **Oncotarget**, v. 8, n. 58, p. 97937–97947, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18261>.

GOPALAKRISHNAN, V. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. **Science**, v. 359, n. 6371, p. 97–103, 2018. DOI: 10.1126/science.aan4236.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204.

HEDAYAT, P.; DERAKHSHAN, M.; BAZZAL, R. A study on the relationship of cervical cancer with vaginal microbiota and trichomoniasis infection; a single center study. **Journal of Preventive Epidemiology**, v. 6, n. 2, e22-e22, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34172/jpe.2021.22>.

HIGASHIYAMA, F.; MARCHIORI, P. Comportamento de citações em um periódico científico-acadêmico interdisciplinar: motivações dos autores. **Revista Brasileira de Pesquisa em Comunicação**, v. 8, p. 1-16, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18225/sispubispub>.

HUANG, S. H. et al. Unfinished Business in Classifying HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: Identifying the Bad Apples in a Good Staging Barrel. **Oncologist**, 2022 Feb 3;27(1):4-6. PMID: 35305091.

IARC – International Agency for Research on Cancer; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon: IARC/OMS, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho: câncer de cabeça e pescoço. Rio de Janeiro: INCA; 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes-cancer-cabeca-e-pescoco-2018.pdf>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022. 160 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 01 jan 2025.

JEMAL, A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 3, p. 175-201, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djs491>.

JIANG, W. et al. The oral microbiome and cancer. **Cancer Letters**, 2022. Disponível em: [doi:10.1016/j.canlet.2022.05.003](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.05.003).

JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1–22, 2020. DOI: 10.1038/s41572-020-0162-1.

JOVEL, J. et al. Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 459, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00459>.

JUNIOR, J.; PESSI, A.; ANDRADE, A. Relacionamento entre burocracia e pós-burocracia em um contexto de dominação, controle e poder: um ensaio teórico. **Revista Gestão Em Análise**, v. 9, n. 2, p. 176, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12662/2359-618xregea.v9i2.p176-185.2020>.

KÖNÖNEN, E. et al. Prevotella species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. **Journal of Oral Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 2079814, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20002297.2022.2079814>.

KRIEG, C.; CORLISS, B. C. Toll Like Receptors as Sensors of the Tumor Microbial Dysbiosis. **Frontiers in Oncology** (Review), 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8485072/>.

LAM, K. et al. Transkingdom network reveals bacterial players associated with cervical cancer gene expression program. **PeerJ**, v. 6, p. e5590, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7717/peerj.5590>.

LEON-GOMEZ, P.; ROMERO, V. I. Human papillomavirus, vaginal microbiota and metagenomics: the interplay between development and progression of cervical cancer. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, art. 1515258, 2024. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1515258. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2024.1515258/full>. Acesso em: 01 jun. 2025.

LI, X. et al. Imbalance of vaginal microbiota and immunity: two main accomplices of cervical cancer in Chinese women. **International Journal of Women's Health**, v. 15, p. 987-1002, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/ijwh.s406596>.

LIMA, M.; SILVA, C.; RABENHORST, S. Papel das proteínas precoces do papilomavírus humano na carcinogênese. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 4, p. 565-573, 2013. DOI: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2013v59n4.983>.

LIMA, M.; TRAJANO, S.; FERNANDES, P. A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e o câncer masculino. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, p. 138-155, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/cancer-masculino>.

- LIN, D. et al. Microbiome factors in HPV-driven carcinogenesis and cancers. **PLOS Pathogens**, v. 16, n. 6, p. e1008524, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008524>. Acesso em: 14 jan. 2025.
- LOPES, R.; SIMÃO, R.; TURKIEWICZ, M.; PLEWKA, J. Análise da vacinação contra o HPV no Brasil frente às metas implementadas até 2030 pela Organização Mundial da Saúde. **Research Society and Development**, v. 12, n. 4, p. e20212440845, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i4.40845>.
- MA, B.; FORNEY, L. J.; RAVEL, J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. **Annual Review of Microbiology**, v. 66, p. 371–389, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-092611-150157>.
- MAATOUK, C.; LUCERO-PRISNO III, D. E. Barriers to Skin Cancer Diagnosis and Treatment in Low- and Middle-Income Countries and Solutions: A Literature Review. **Public Health Challenges**, v. 4, n. 1, mar. 2025. DOI: 10.1002/puh2.70042. Licença: CC BY 4.0.
- MACHADO, G. et al. Disbiose da microbiota cervicovaginal no desenvolvimento do câncer de colo de útero: uma revisão narrativa. **Bioscience**, v. 80, n. 2, p. 29, 2022. DOI: <https://doi.org/10.55684/80.2.29>.
- MAO, H. et al. Interferon-stimulated gene 15 induces cancer cell death by suppressing the NF-κB signaling pathway. **Oncotarget**, v. 7, p. 70143–70151, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.12160.
- MARTEL, C. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 4, p. 664-670, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.30716>.
- MEI, Z.; LI, D. The role of probiotics in vaginal health. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 963868, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.963868.
- MITRA, A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 16865, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep16865>.
- MITRA, A. et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? **Microbiome**, v. 4, n. 1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>.
- MORTAKI, D. et al. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. **Journal of the Turkish-German Gynecological Association**, v. 21, n. 3, p. 193-200, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2019.0051>.
- MUNN, Z. et al. Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. **JBI Evidence Synthesis**, v. 21, n. 3, p. 467–471, mar. 2023. DOI: 10.11124/JBIES-22-00224. PMID: 36476419.
- NAGELKERKE, A. et al. Hypoxic regulation and prognostic value of LAMP3 expression in breast cancer. **Cancer**, v. 119, n. 15, p. 3401–3412, 2013. DOI: 10.1002/cncr.25938.

NEJMAN, D. et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. **Science**, v. 368, n. 6494, p. 973–980, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>.

PARDINI, B. et al. MicroRNAs como marcadores de progressão no câncer cervical: uma revisão sistemática. **Câncer BMC**, v. 18, n. 1, p. 1-17, 2018.

PEDREIRA, V. A relação entre o câncer de colo de útero e o HPV: uma análise bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 20898-20911, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-120>.

PENG, Y.; TANG, Q.; WU, S.; ZHAO, C. Associations of Atopobium, Garderella, Megaspheera, Prevotella, Sneathia, and Streptococcus with human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, art. 708, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10851-4>. Acesso em: 01 jun. 2025.

PINTO, D. et al. Reconhecimento do outro para o trabalho efetivo do enfermeiro de reabilitação: referencial de Axel Honneth. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, v. 3, n. 2, p. 20-26, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33194/rper.2020.v3.n2.3.5774>.

QIN, Y. et al. Prevotella intermedia boosts OSCC progression through ISG15 upregulation: a new target for intervention. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 150, n. 1, p. 206, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05730-5>.

SANTOS, M. de O. et al. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 69, n. 1, p. e-213700, 2023. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>.

SANTOS, R. S. Avaliação da qualidade do controle do câncer de colo uterino na Atenção Primária à Saúde em municípios baianos. 2023. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) — Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/40070/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o-REBECA%20SANTOS-2023.pdf>. Acesso em: 04 jun. 2025.

SCHMIDT, B. L. et al. Changes in abundance of oral microbiota associated with oral cancer. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98741, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0098741.

SEPP, E. et al. Análise comparativa da microbiota intestinal em centenários e jovens: impacto dos hábitos alimentares e do ambiente de vida na infância. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 851404, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.851404>.

SERRANO, B.; BROTONS, M.; BOSCH, F. X.; BRUNI, L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 47, p. 14–26, fev. 2018. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006. Epub 2017 Sep 2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037457/>.

SETIA, M. S. Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies. **Indian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 3, p. 261–264, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.182410>.

SETIA, M. S. Methodology Series Module 5: Case-control Studies. **Indian Journal of Dermatology**, v. 61, n. 5, p. 411–415, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190120>.

SHEN, J. et al. Cervicovaginal microbiota: uma direção promissora para prevenção e tratamento no câncer cervical. **Infectious Agents and Cancer**, v. 19, n. 1, p. 13, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13027-024-00573-8>.

SHEN, S. et al. Papel potencial dos microRNAs no tratamento e diagnóstico do câncer cervical. **Genética do câncer**, v. 248, p. 25-30, 2020.

SILVA, G. et al. Vírus papiloma humano e câncer cervical: uma análise epidemiológica. **Revista de Ciências da Saúde**, v. 1, p. 68-73, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21215/rcs.v1i2.3034>.

SMITH, C. J.; OSBORN, A. M. Advantages and limitations of quantitative PCR (qPCR)-based approaches in microbial ecology. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 67, n. 1, p. 6–20, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00629.x>.

ŠPANKO, M. et al. IL-6 in the Ecosystem of Head and Neck Cancer: Possible Therapeutic Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 20, p. 11027, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222011027>.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TAINIO, K. et al. Evolução clínica da neoplasia intraepitelial cervical grau 2 não tratada sob vigilância ativa: revisão sistemática e meta-análise. **BMJ**, v. 360, 2018.

TUMBAN, E. Epidemiology of head and neck cancer: update on risk factors, trends and prevention. **Head & Neck Oncology**, 2019. DOI: 10.1186/s41199-019-0044-4.

VON GLEHN, M. P. et al. Cobertura vacinal contra o papilomavírus humano no Nordeste do Brasil, 2013-2021: um estudo descritivo. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 32, n. 2, p. e2022790, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200012>. Acesso em: 01 jun. 2025.

WANG, S. et al. Transkingdom network reveals bacterial players associated with cervical cancer gene expression program. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-22130-w.

WANG, X. et al. Oral microbiota: the overlooked catalyst in cancer initiation and progression. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 12, p. 1479720, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1479720>.

WANG, Y. et al. Prognostic and immunological role of LAMP3 in pan-cancer analysis. **Frontiers in Genetics**, v. 12, p. 645045, 2021.

WANG, Z. et al. Molecular and functional characteristics of human papillomavirus-related cancer development. **Oncology Letters**, v. 7, n. 1, p. 3-12, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8489>.

WESTRICH, J. A.; WARREN, C. J.; PYEON, D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. **Virus Research**, v. 231, p. 21–33, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.11.023>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).

WU, S. et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. **Gynecologic Oncology**, v. 163, n. 2, p. 348-357, 2021. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.08.016.

WU, X. et al. Microbiome and its role in cervical cancer: Implications for prevention. **Annals of Cancer Research & Therapy**, v. 8, n. 5, p. 341-347, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/act.1234>.

YAN, W.; WISTUBA, I. I.; EMMERT-BUCK, M. R.; ERICKSON, H. S. Squamous cell carcinoma – similarities and differences among anatomical sites. **American Journal of Cancer Research**, v. 1, n. 3, p. 275–300, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175764/>. Acesso em: 01 mai 2025.

YANG, B.; WANG, Y.; QIAN, P.-Y. Sensibilidade e correlação das regiões hipervariáveis nos genes 16S rRNA na análise filogenética. **BMC Bioinformatics**, v. 17, p. 135, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12859-016-0992-y>.

YANG, Q. et al. The link between human papillomavirus infection and colorectal cancer: A review of epidemiological studies. **Clinical Cancer Research**, v. 14, n. 5, p. 212-223, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-0805>.

YATSUNENKO, T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 222-227, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11053>.

YUAN, X. et al. Tumour microbiota structure predicts hypopharyngeal carcinoma recurrence and metastasis. **Journal of Oral Microbiology**, v. 15, n. 1, p. 2146378, 14 nov. 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20002297.2022.2146378>. Acesso em: 15 mai. 2025.

ZHAI, Q. et al. Characteristics of the cervicovaginal microenvironment in childbearing-age women with different degrees of cervical lesions and HR-HPV positivity. **Polish Journal of Microbiology**, v. 70, n. 4, p. 489-500, dez. 2021. DOI: 10.33073/pjm-2021-046. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702608/>.

ZHANG, P. et al. The effect of vaginal microbiota on the clearance of high-risk human papillomavirus: A longitudinal study. **Human Reproduction**, v. 36, n. 2, p. 469-478, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa348>.

ZHANG, T. et al. NF- κ B signaling in inflammation and cancer. **MedComm (2020)**, 2021 Dec 16; 2(4):618–653. DOI: 10.1002/mco2.104. PMID: 34977871; PMCID: PMC8706767.

ZHAO, H. et al. Variations in oral microbiota associated with oral cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 11773, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-11779-9.

ZHOU, Y. et al. Heat-killed *Prevotella intermedia* promotes the progression of oral squamous cell carcinoma by inhibiting the expression of tumor suppressors and affecting the tumor microenvironment. **Experimental Hematology & Oncology**, v. 13, art. 33, 2024. Disponível em: <https://ehoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-024-00500-y>.