

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Gabriella Peruci Gomes Torres da Silva**

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA VAGINAL NA PERSISTÊNCIA DO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO E NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE COLO  
UTERINO**

**SÃO PAULO**  
**2023**

**Gabriella Peruci Gomes Torres da Silva**

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA VAGINAL NA PERSISTÊNCIA DO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO E NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE COLO  
UTERINO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Andreia Neves Comodo Navarro, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**SÃO PAULO**

**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Silva, Gabriella Peruci Gomes Torres da

A influência da microbiota vaginal na persistência do Papilomavírus humano e no desenvolvimento de câncer de colo uterino / Gabriella Peruci Gomes Torres da Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

37 p.

Orientação de Andreia Neves Comodo Navarro.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Disbiose 2. Lactobacillus delbrueckii 3. Microbiota 4. Neoplasias do colo do útero 5. Papillomavirus humano 6. Vagina I. Navarro, Andreia Neves Comodo II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 576

**Gabriella Peruci Gomes Torres da Silva**

**A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA VAGINAL NA PERSISTÊNCIA DO  
PAPILOMAVÍRUS HUMANO E NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE COLO  
UTERINO**

**São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023.**

---

**Professora Orientadora (Profa. Dra. Andreia Neves Comodo Navarro)**

---

**Professora Examinadora (Profa. Dra. Dyana Alves Henriques)**

---

**Professora Examinadora (Profa. Dra. Fabiana Aparecida Vilaça)**

**São Paulo**

**2023**

## RESUMO

A infecção por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano é uma condição necessária para que se originem lesões de alto grau no colo uterino, entretanto, apenas a presença do vírus no ambiente vaginal não é o suficiente para induzir o câncer, indicando o envolvimento de outros fatores no processo da carcinogênese. Nesse contexto, a composição da microbiota vaginal aparenta ser um importante fator para elevar ou reduzir o risco de desenvolvimento de câncer cervical. A microbiota vaginal em condições saudáveis é caracterizada por uma grande presença de bactérias do gênero *Lactobacillus* spp., que desempenham um importante papel na manutenção da homeostase local, auxiliando na prevenção de infecções por microrganismos patogênicos. Entretanto, em situações de disbiose, em que ocorre uma redução ou até esgotamento de lactobacilos, observa-se uma proliferação de microrganismos patogênicos, que interfere na integridade física do epitélio e estabelece um quadro inflamatório, fatores que propiciam a infecção e persistência do HPV, favorecendo a oncogênese. Por meio da caracterização da microbiota com base em sequências de 16S rRNA, foi possível associar a presença de certos tipos de comunidades bacterianas à frequência do HPV e a processos neoplásicos em mulheres HPV positivo, reforçando o impacto das alterações na microbiota na progressão patológica da infecção pelo vírus.

**Palavras-chave:** Papilomavírus Humano; microbiota vaginal; disbiose; *Lactobacillus* spp.; câncer cervical.

## ABSTRACT

Human Papillomavirus oncogenic subtypes infection is a necessary condition for high-grade lesions to occur in the cervix, however, the presence of the virus in the vaginal environment alone is not enough to induce cancer, indicating the involvement of other factors in the carcinogenesis process. In this context, the composition of the vaginal microbiota seems to be an important factor in increasing or reducing the risk of developing cervical cancer. The vaginal microbiota in healthy conditions is characterized by a large presence of bacteria of the genus *Lactobacillus* spp., which play an important role in maintaining local homeostasis, helping to prevent infections by pathogenic microorganisms. However, in situations of dysbiosis, in which there is a reduction or even depletion of lactobacilli, a proliferation of pathogenic microorganisms is observed, which interferes in the physical integrity of the epithelium and establishes an inflammatory condition, factors that promote HPV infection and persistence, favoring oncogenesis. By characterizing the microbiota based on 16S rRNA sequences, it was possible to associate the presence of certain types of bacterial communities with the frequency of HPV and neoplastic processes in HPV-positive women, reinforcing the impact of changes in the microbiota on the pathological progression of the infection by the virus.

**Keywords:** *Human Papillomavirus; vaginal microbiota; dysbiosis; Lactobacillus* spp.; *cervical cancer.*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem do epitélio colunar do colo uterino.....	13
Figura 2 - Imagem do epitélio escamoso do colo uterino.....	13
Figura 3 - Imagem da junção escamocolunar (JEC).....	14
Figura 4 - Órgãos reprodutivos femininos mostrando zona de transformação e posição de células anormais no câncer cervical.....	15
Figura 5 - Capsídeo do Papilomavírus Humano.....	18
Figura 6 - Representação da organização do genoma do Papilomavírus Humano.....	20
Figura 7 - Imagem microscópica de citólise de células escamosas junto a um grande número de lactobacilos.....	22
Figura 8 - Imagem microscópica de células escamosas revestidas por cocobacilos ( <i>clue cells</i> ).....	24
Figura 9 - Comparação da distribuição de microrganismos do ambiente em estado saudável e inflamatório.....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CSTs	<i>Community state types</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
JEC	Junção escamocolunar
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
pH	Potencial hidrogeniônico
pRb	Proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
ZT	Zona de transformação



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>10</b>
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
<b>4. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Anatomia e Histologia do Trato Genital Feminino</b> .....	<b>12</b>
<b>4.2 O Câncer de Colo Uterino</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2.1 Papilomavírus Humano</b> .....	<b>18</b>
<b>4.3 A Microbiota Vaginal</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3.1 Lactobacilos: Função Protetora</b> .....	<b>21</b>
<b>4.3.2 Disbiose e Vaginose Bacteriana</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4 A Microbiota Vaginal e o Câncer Cervical</b> .....	<b>25</b>
<b>4.4.1 <i>Community State Types</i></b> .....	<b>28</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero, ou câncer cervical, é um tipo de câncer associado à infecção por subtipos oncogênicos do Papilomavírus Humano, este sendo responsável pela maior parte dos cânceres cervicais. Este tipo de câncer é um dos mais comuns em mulheres, contando com centenas de milhares de óbitos anuais decorrentes da doença (DI PAOLA *et al.*, 2017; LOPES; RIBEIRO, 2019).

O envolvimento do Papilomavírus Humano (HPV) com o câncer de colo de útero tem uma relação bem estabelecida. O HPV de alto risco oncogênico infecta células imaturas do epitélio escamoso, sendo necessárias lesões precursoras no epitélio para que o vírus possa alcançar a camada basal do epitélio, que contém células imaturas. O HPV também pode infectar células metaplásicas imaturas na junção escamocolunar (JEC), local de encontro entre o epitélio endocervical e o ectocervical. No colo do útero, pode-se encontrar uma vasta área em que há a prevalência de epitélio escamoso metaplásico imaturo, onde o vírus poderá infectar células e passar a se replicar, produzindo as proteínas virais E6 e E7, que interferem no ciclo celular dessas células, permitindo que se originem células neoplásicas. O colo do útero, portanto, é considerado um local vulnerável à infecção pelo HPV e ao desenvolvimento de tumores (BRANDÃO; OSTERNACK; MEHANNA, 2021).

Estima-se que o risco de uma mulher adquirir uma infecção por algum subtipo do HPV durante a vida seja de aproximadamente 80%. Entretanto, a ocorrência de lesões precursoras é relativamente baixa, com cerca de 0.6% de risco de desenvolvimento de câncer. Desse modo, nota-se que embora o HPV esteja associado a oncogênese, apenas a presença do vírus por si só não é o suficiente para induzir o desenvolvimento do câncer. Assim, vem sendo estudada a relação entre a infecção pelo vírus e cofatores influentes nesse processo (CASTANHEIRA *et al.*, 2020)

A microbiota vaginal, em um estado saudável, é predominantemente composta por espécies de lactobacilos que impactam positivamente nos mecanismos de defesa da mucosa cervicovaginal, como a produção de peptídeos antimicrobianos, peróxido de hidrogênio e a manutenção do pH vaginal ácido. Esses fatores contribuem para que lactobacilos sejam essenciais para a manter a eubiose no microambiente vaginal.

Entretanto, quando ocorre uma quebra dessa homeostase, seja por meio da redução da proporção ou até mesmo pelo esgotamento de lactobacilos, observam-se modificações físico-químicas que favorecem um crescimento atípico de bactérias patogênicas responsáveis por causar vaginose bacteriana, gerando instabilidade no microambiente (CASCARDI *et al.*, 2022).

Linhas de estudo recentes investigam a potencial relação entre a microbiota vaginal e o câncer cervical, em que a composição da microbiota em situação de disbiose seria capaz de provocar impactos no microambiente. Entre eles, o rompimento da barreira mucosa, além da liberação de citocinas inflamatórias e outros fatores que propiciam o estabelecimento da infecção pelo HPV, aumentando as chances de persistência do vírus no organismo humano e de progressão da carcinogênese (CASTANHEIRA *et al.*, 2020).

## **2 OBJETIVO**

Este estudo pretende relacionar as alterações na composição da microbiota à persistência da infecção pelo Papilomavírus Humano, que resulta em um maior risco de desenvolvimento de câncer de colo uterino.

### 3 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão bibliográfica narrativa, a busca por informações foi feita por meio de pesquisa a livros e e-books disponíveis na Biblioteca Central Padre Inocente Radrizzani, além de pesquisa a bases de dados periódicos, revistas e jornais eletrônicos e artigos científicos. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *PMC*, *LILACS*, e nas bibliotecas virtuais de saúde: *Scielo* e *BVS*.

Foram utilizados, para a busca de artigos, os seguintes descritores, em português e inglês: HPV, Disbiose, Infecção, Microbiota, Câncer cervical, Dysbiosis, Infection, Cervical Cancer. Também foram usados os seguintes conectores textuais: “e” e “and”.

Após a pesquisa utilizando os descritores mencionados anteriormente, os artigos obtidos tiveram seus títulos e resumos avaliados, para averiguar se seriam relevantes para o presente estudo; em seguida, foram avaliados de acordo com os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão definidos para a seleção de artigos foram: artigos publicados em português e em inglês em jornais, revistas, periódicos; e artigos científicos publicados nos bancos de dados da internet, do período de 2000 a 2023. Ao final deste processo, foram selecionados 65 artigos.

Posteriormente, foi realizada uma leitura exploratória dos artigos selecionados, a fim de verificar se o material consultado seria de interesse para o presente estudo. Também se realizou uma leitura seletiva, buscando selecionar partes dos textos que seriam de relevância para a pesquisa. Seguidamente, foram aplicados parâmetros de exclusão a fim de promover a retirada de alguns artigos. Dessa forma, foram excluídos: artigos que não abordavam a microbiota vaginal e o câncer cervical como assuntos principais; artigos que abordavam a microbiota intestinal; e artigos que abordavam a relação da microbiota vaginal com o câncer cervical apenas de maneira superficial. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram eliminados 33 artigos dos 65 anteriormente escolhidos, resultando em 32 artigos que foram utilizados como base para esta revisão bibliográfica.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 ANATOMIA E HISTOLOGIA DO TRATO GENITAL FEMININO

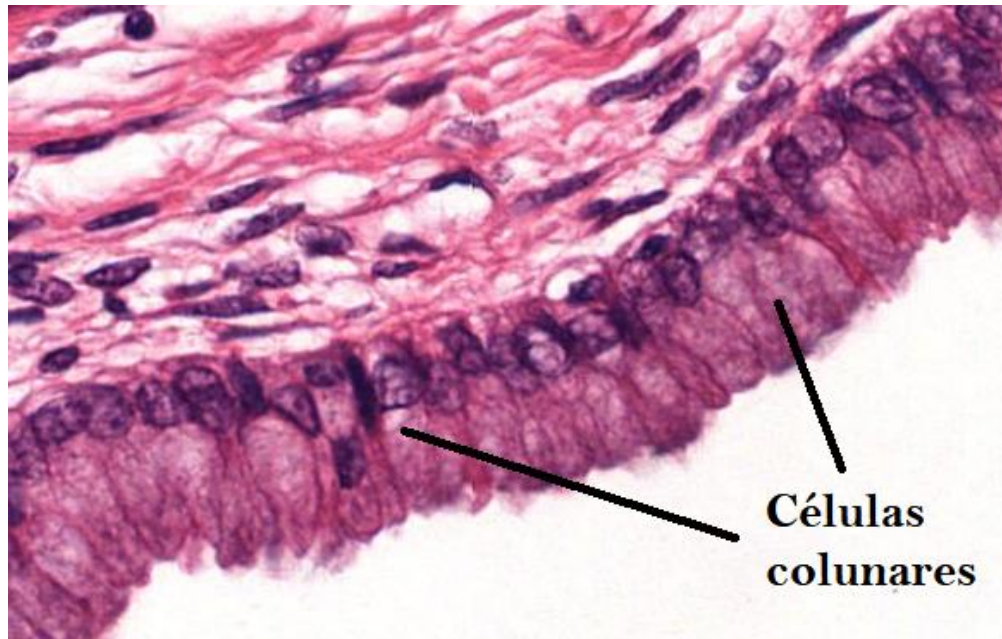
O trato genital feminino é formado pela vulva, duas tubas uterinas, dois ovários, a vagina e o útero (SILVA NETO, 2020).

A vagina é um espaço tubular fibromuscular e é delimitada pela cérvix e a abertura vaginal. A parede da vagina é composta pelas camadas adventícia, muscular e mucosa, não tendo participação de glândulas. A mucosa vaginal é composta por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, recoberta por muco e transudato (SILVA NETO, 2020; MONDAL; SHARMA; TRIVEDI, 2020).

O útero é um órgão que pode ser dividido em: corpo e colo uterino. O colo do útero apresenta aproximadamente 4 centímetros de diâmetro que une a vagina à cavidade do útero. A endocérvice, é composta por epitélio colunar ou glandular (Figura 1), apresentando apenas uma única camada de células localizadas próximas à membrana basal. A ectocérvice, por sua vez, é composta por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado (Figura 2), no qual podem ser encontradas células escamosas basais e parabasais, consideradas as mais imaturas do epitélio; células escamosas intermediárias, ricas em glicogênio; e as células escamosas superficiais, consideradas as mais maduras do epitélio e presentes na camada mais superficial do mesmo (SILVA NETO, 2020; PRENDIVILLE; SANKARANARAYANAN, 2017).

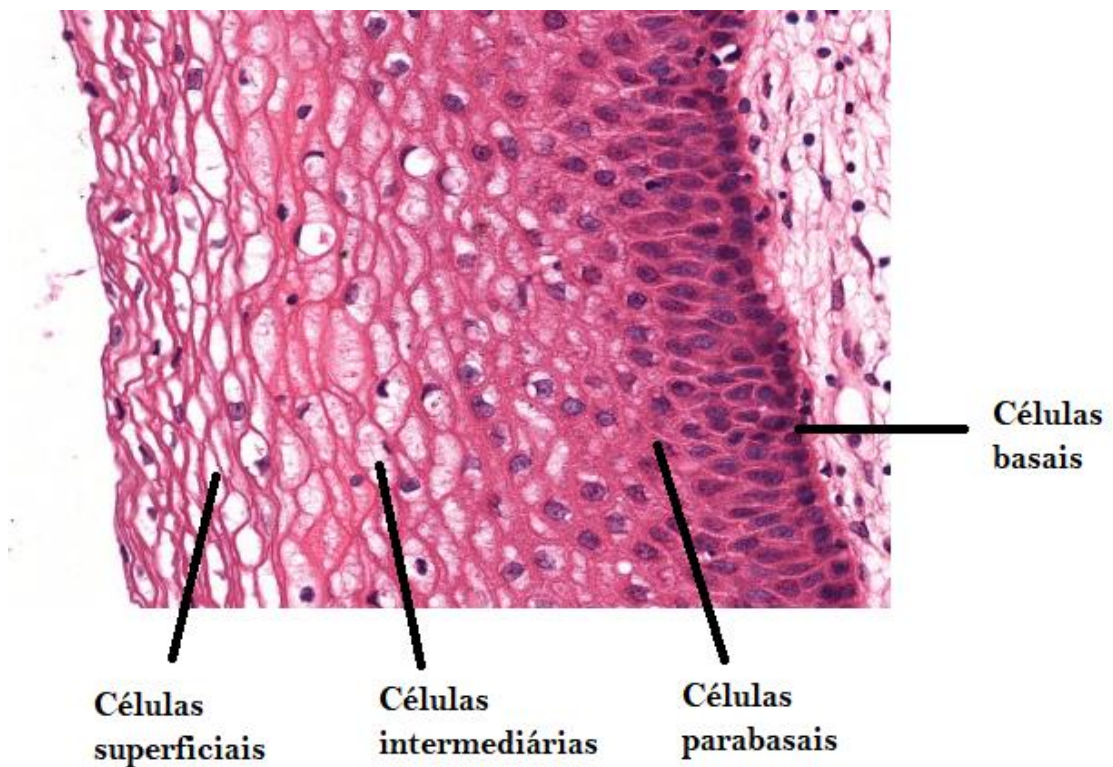
Durante o processo de maturação do epitélio escamoso do colo uterino, da camada mais basal para a camada mais superficial, as células passam por diferenciações marcadas por aumento de tamanho celular e redução do tamanho do núcleo. A maturação desse epitélio depende do estímulo do hormônio estrogênio. Sem esse estímulo, as células não têm a capacidade de amadurecer além da camada parabasal, caracterizando assim, um epitélio atrófico. Essa condição é comumente encontrada em mulheres que já passaram pela menopausa (PRENDIVILLE; SANKARANARAYANAN, 2017).

**Figura 1 – Imagem do epitélio colunar do colo uterino**



Fonte: Adaptado de (SORENSEN; BRELJE, 2008).

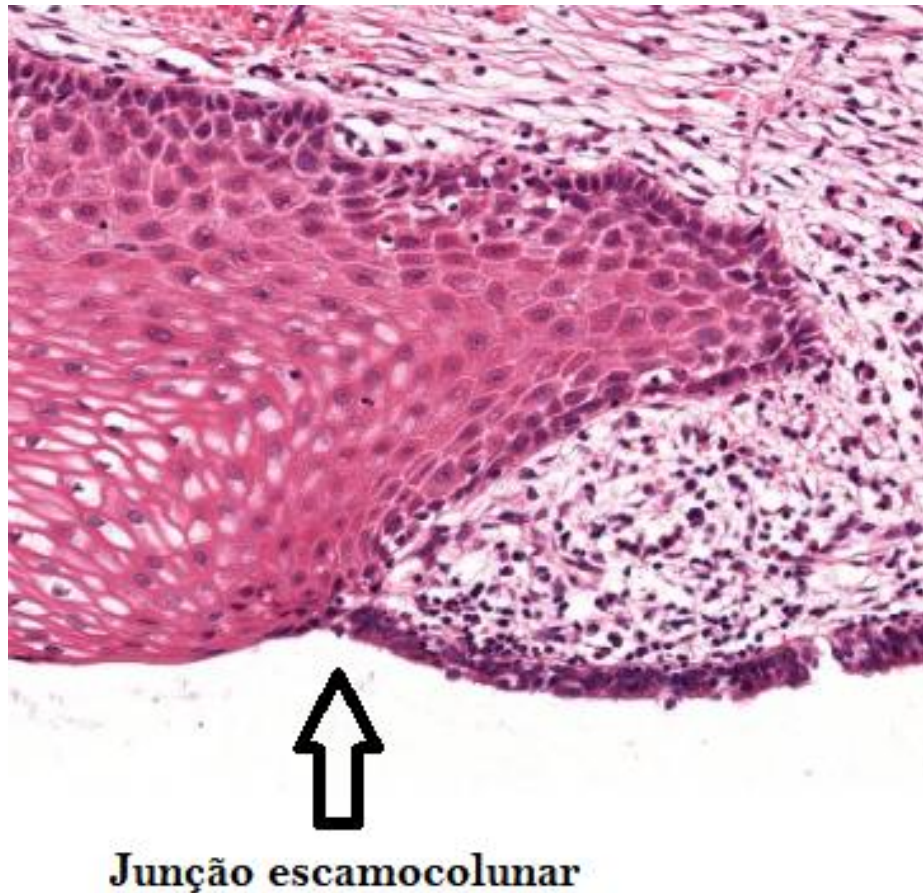
**Figura 2 – Imagem do epitélio escamoso do colo uterino**



Fonte: Adaptado de (SORENSEN; BRELJE, 2008).

O local onde ambos os epitélios, endocervical e ectocervical, se encontram é chamado de junção escamocolunar (JEC) (Figura 3). A posição da JEC pode variar ao longo da vida. A princípio, a JEC se origina na endocérvice, mas durante os anos de idade reprodutiva, ela passa a ser encontrada na ectocérvice. Mas a tendência é que, ao atingir a fase da menopausa, ela volte a se encontrar na endocérvice. O local compreendido entre a JEC original e a nova JEC é chamado de zona de transição (ZT). A ZT é a área onde a maior parte dos cânceres de células escamosas se desenvolve (Figura 4) (PRENDIVILLE; SANKARANARAYANAN, 2017).

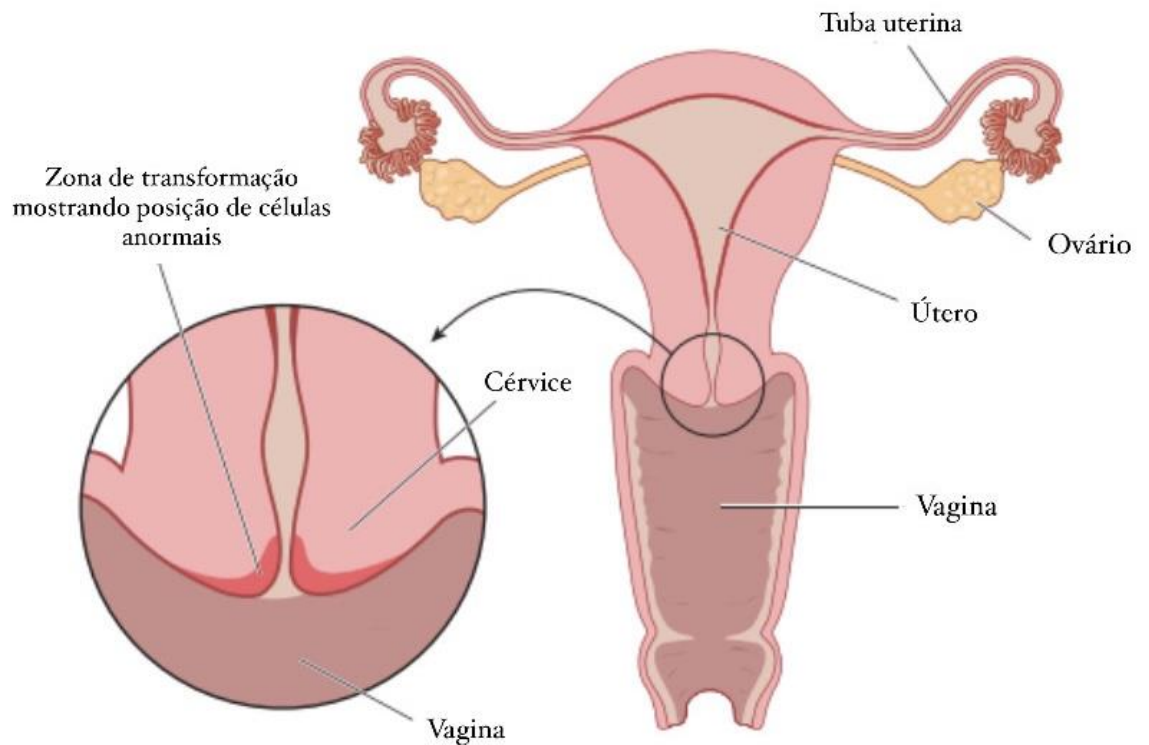
**Figura 3 - Imagem da junção escamocolunar (JEC)**



Fonte: Adaptado de (SORENSEN; BRELJE, 2008).



**Figura 4 - Órgãos reprodutivos femininos mostrando zona de transformação e posição de células anormais no câncer cervical**



Fonte: Adaptado de (BEDFORD, 2009).

Ainda, em muitos casos em que se desenvolvem lesões e processos inflamatórios no tecido, é possível encontrar células em metaplasia escamosa. A metaplasia escamosa é uma forma de resposta do organismo humano aos agentes que agredem o tecido. Essa forma de adaptação do epitélio confere uma maior resistência ao local, uma vez que o epitélio metaplásico se assemelha ao epitélio escamoso. O processo ocorre a partir de uma hiperplasia metaplásica, em que há um estímulo para que células da reserva, de caráter totipotente e responsáveis pela manutenção epitelial, originem células metaplásicas. Dessa forma, as células colunares da endocérvice expostas ao ambiente vaginal passam a ser substituídas pelas células metaplásicas. Uma vez maduro, o epitélio metaplásico é encontrado próximo à JEC original (SILVA NETO, 2020; PRENDIVILLE; SANKARANARAYANAN, 2017).

Entretanto, alguns subtipos do Papilomavírus Humano são capazes de infectar as células localizadas na camada mais basal do epitélio metaplásico. Quando ocorre uma proliferação anormal e descontrolada dessas células infectadas, o epitélio passa a ter um caráter displásico, podendo permanecer como displasia ou evoluir para uma neoplasia cervical (PRENDIVILLE; SANKARANARAYANAN, 2017).

## 4.2 O CÂNCER DE COLO UTERINO

Câncer é o nome dado a um grupo de doenças provenientes de um crescimento descontrolado de células que sofreram alterações, especialmente danos e mutações em seu DNA. O desenvolvimento de tumores, também chamados de neoplasias, se dá a partir da proliferação dessas células cancerosas, que invadem tecidos e órgãos, levando à perda de função dos mesmos (GOUVEIA; LIMA, 2017).

O câncer de colo uterino, ou câncer cervical, é um carcinoma que afeta células epiteliais escamosas (com exceção do adenocarcinoma, que se desenvolve a partir de células glandulares), e é capaz de afetar o colo do útero, o útero, a pelve e em alguns casos, até mesmo gânglios linfáticos (BEDFORD, 2009). Esse tipo de câncer apresenta altas taxas de incidência e mortalidade, com cerca de 500 a 600 mil casos e 257 mil óbitos novos a cada ano no mundo, além de atingir um grande número de mulheres jovens, sendo considerado o mais importante entre os tumores que afetam o sistema reprodutor feminino (JOHNSON, 2019; PESSINI *et al.*, 2023).

Em uma maioria dos casos, o câncer cervical está intimamente associado com a transmissão sexual e posterior infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), especialmente por subtipos oncogênicos do vírus (JOHNSON, 2019). A transmissão do HPV ocorre por meio do contato com epitélios da região genital infectados, podendo ser eles, da cérvix, vagina, vulva, pênis e/ou ânus (BEDFORD, 2009).

No ano de 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou o uso da vacina que previne infecções provocadas pelo HPV e posteriormente, no ano de 2014, ela foi incorporada no calendário nacional de imunização do Sistema Único de Saúde. Porém, a vacina é destinada somente à prevenção e demonstra ter um maior efeito em pessoas que nunca tiveram contato com o HPV. Ela não apresenta efeito

terapêutico em casos de infecções pré-existentes ou quando já se encontram lesões epiteliais causadas pelo vírus (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Obter o diagnóstico precoce é de extrema importância para que se tenha um plano de intervenção e de controle da doença. Para que seja possível detectar lesões pré-cancerosas antes de se tornarem invasivas, é necessário que se realize o exame citológico (Papanicolau), um método de prevenção secundária considerado o mais eficiente e efetivo para o rastreamento do câncer cervical na população (PINHO, FRANÇA-JUNIOR, 2003). A indicação é de que toda mulher que tenha vida sexual ativa, ou idade maior ou igual a 21 anos, faça o exame. A mulher deve realizar o exame uma primeira vez, caso o resultado seja negativo, no ano seguinte, deve repetir uma segunda vez a fim de confirmar o primeiro resultado. Caso ambos apresentem resultado negativo, deve-se repetir o Papanicolau a cada 3 anos (SILVA NETO, 2020).

Além de identificar, também é necessário estabelecer uma classificação das lesões precursoras em questão. Em 1966, com base nas características do tecido, Richart estabeleceu a classificação de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), contando com: NIC I, NIC II e NIC III, em que NIC II e NIC III são considerados níveis mais graves e têm grande chance de progressão para câncer cervical. Porém, em 1988, houve um encontro de especialistas do mundo inteiro no *National Institutes of Health*, o principal órgão do governo dos Estados Unidos da América (EUA) destinado à pesquisa biomédica. O encontro no NIH ocorreu em Bethesda, cidade localizada no estado de Maryland, nos EUA. E como resultado dessa reunião, foi fornecido um novo sistema de classificação nomeado de Sistema Bethesda (PANGARKAR, 2022).

Com o Sistema Bethesda, houve a substituição dos três níveis de NIC (NIC I, NIC II e NIC III) por: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), utilizados para descrever anormalidades em células escamosas; e adenocarcinoma *in situ*, caso a lesão precursora se desenvolva no epitélio colunar. No Brasil, atualmente, a classificação citopatológica segue o Sistema Bethesda (INCA, 2012; PANGARKAR, 2022).

#### 4.2.1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO

Por volta do início do século XX, passaram a surgir evidências de que alguns tipos de neoplasias poderiam se originar a partir de infecções virais. Estudos realizados em animais indicavam haver uma forte associação entre a transformação de células normais em células cancerosas após a exposição a determinados tipos de vírus. Atualmente, no século XIX, é comprovada a existência de cânceres de etiologia viral. Dessa forma, vírus oncogênicos são classificados como microrganismos que apresentam influência no desenvolvimento de câncer (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002).

Os Papilomavírus Humano são vírus oncogênicos, pertencentes à família *Papovaviridae* e de gênero *Papillomavirus*. São vírus de formato icosaédrico, compostos por DNA de fita dupla circular, apresentam um capsídeo formado por 72 capsômeros (Figura 5), sem estar envolvido por envelope lipídico (SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023). Estima-se que aproximadamente 50 a 80% das mulheres que mantêm uma vida sexual ativa terão contato com algum dos HPV's em algum momento ao longo da vida, sendo 20 a 25 anos a faixa etária mais afetada (SOHEILI *et al.*, 2021).

**Figura 5 – Capsídeo do Papilomavírus Humano**



Fonte: SILVA NETO (2020).

Além disso, são vírus epiteliotrópicos, ou seja, têm afinidade por pele e mucosas (SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023). E por possuírem essa característica, podem infectar células do epitélio escamoso queratinizado (como a pele) e não-queratinizado (como vagina e cérvix). Para que se estabeleça eficientemente uma infecção, os alvos dos vírus são células da camada mais basal do epitélio, já que as células ali presentes apresentam uma frequente divisão celular (SILVA NETO, 2020; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002).

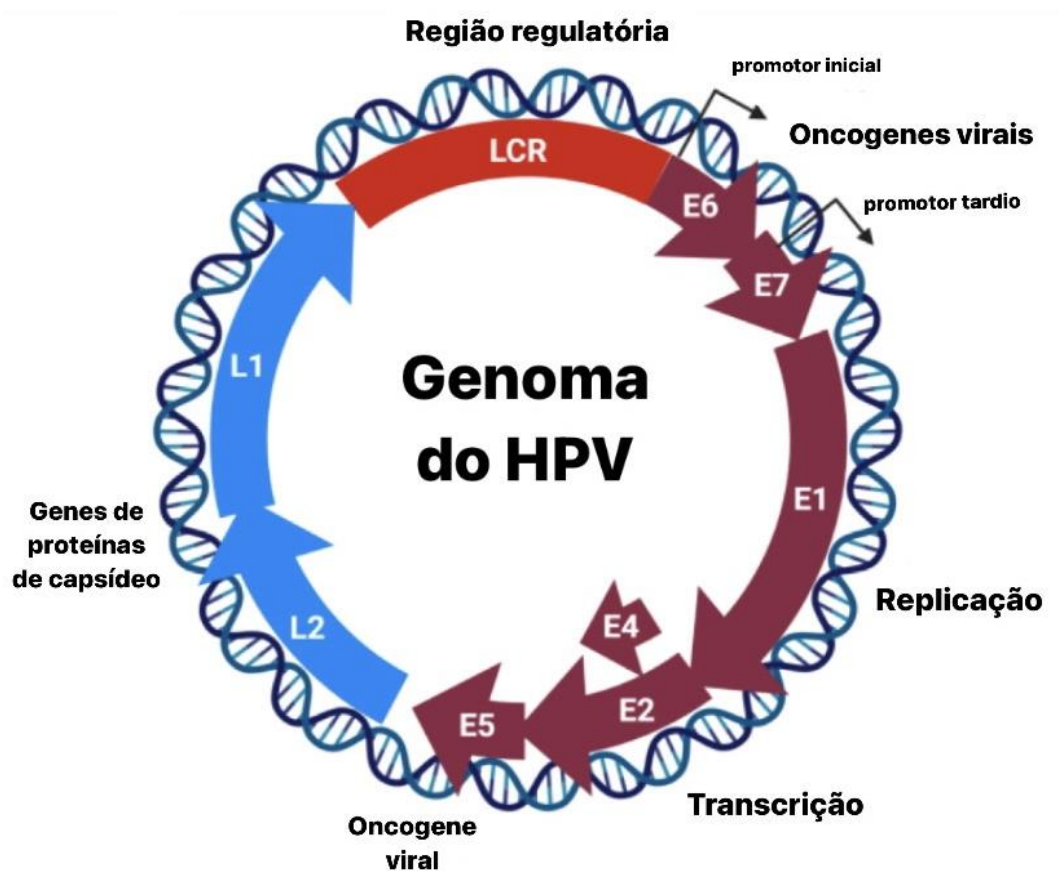
A mulher, uma vez infectada, passa por um período de incubação que varia de 6 semanas a 2 anos. O HPV pode permanecer em forma de epissoma na camada basal do epitélio cervical de forma latente, ou seja, sem que ocorram alterações patológicas. Entretanto, a pessoa infectada também pode passar a ter o DNA do vírus integrado ao seu genoma. Esse mecanismo de integração de DNA confere persistência do HPV no organismo do hospedeiro, além de ter um potencial carcinogênico (SILVA NETO, 2020; SOHEILI *et al.*, 2021).

O genoma do vírus (Figura 6) pode ser dividido em regiões: inicial (E- *early*), tardia (L- *late*) e regulatória (LCR- *long control region*). A região inicial, que representa quase 50% do genoma viral, é responsável por codificar proteínas necessárias para o processo de replicação viral (E1, E2, E4, E5, E6, E7 e E8). A região tardia tem por função por codificar proteínas do capsídeo (L1 e L2), que juntas, auxiliam o vírus a invadir células do organismo hospedeiro. Já a região regulatória é uma região não-codificante, que contém os elementos essenciais para a transcrição e replicação viral. As três regiões contribuem para que o HPV seja replicado no núcleo da célula infectada e assim, ocorra a posterior liberação de clones virais ao meio extracelular (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002).

Os HPVs de alto risco (HPV tipos 16, 18, 31, 35, 45, 51, 58, entre outros) têm a capacidade de induzir a expressão de proteínas oncogênicas, como E6 e E7. A proteína E6 interage com a proteína supressora de tumor p53, degradando-a e assim, a p53 acaba perdendo sua função de manter a estabilidade genética da célula, impedindo a morte celular por apoptose após o dano do DNA. O resultado da ligação entre E6 e a p53 é um aumento do número de mutações oncogênicas na célula. A proteína E7, por sua vez, se liga à proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma (pRb), que é responsável pela regulação do ciclo celular. A pRb, ao se ligar à proteína

oncogênica, libera o fator de transição E2F, o que dá início ao processo de transcrição dos genes para a progressão do ciclo celular, assim, interferindo no ponto de verificação G1/S e na regulação do ciclo. Desta maneira, por afetarem mecanismos celulares de supressão tumoral, ambas as proteínas (E6 e E7) estão altamente envolvidas com a oncogenicidade (KORSMAN *et al.*, 2014; SILVA NETO, 2020; SOHEILI *et al.*, 2021).

**Figura 6 - Representação da organização do genoma do Papilomavírus Humano**



Fonte: Adaptado de (BLANCO *et. al*, 2021)

Alguns fatores comportamentais podem contribuir para que se contraia o HPV, como a idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais e uso de preservativos. Estima-se que uma grande parte das pessoas será infectada por pelo menos algum dos subtipos do HPV ao longo de seu período de vida, mas conseguirá eliminar a infecção, sem que ocorram maiores consequências. Isso demonstra que a presença do HPV é apenas uma etapa da carcinogênese e não é suficiente para

desencadear uma neoplasia cervical. E para que lesões de alto grau sejam formadas, é necessário que haja a persistência do HPV. Nesse contexto, cofatores importantes, como a microbiota vaginal tem sido motivo de investigação a fim de que se compreenda seu possível papel na progressão da infecção pelo HPV ao câncer cervical (JOHNSON, 2019; SILVA NETO, 2020; PRENDIVILLE; SANKARANARAYANAN, 2017; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

### **4.3 A MICROBIOTA VAGINAL**

Em torno do início do século XX, observou-se que uma grande quantidade de microrganismos coexiste em diversos sítios do corpo humano, como intestino e pele. Esse conjunto de microrganismos comensais presentes em um determinado ambiente, mantendo uma relação mutuamente benéfica com seu hospedeiro é o que se pode chamar de microbiota (HOU *et al.*, 2022; JULIANA *et al.*, 2020).

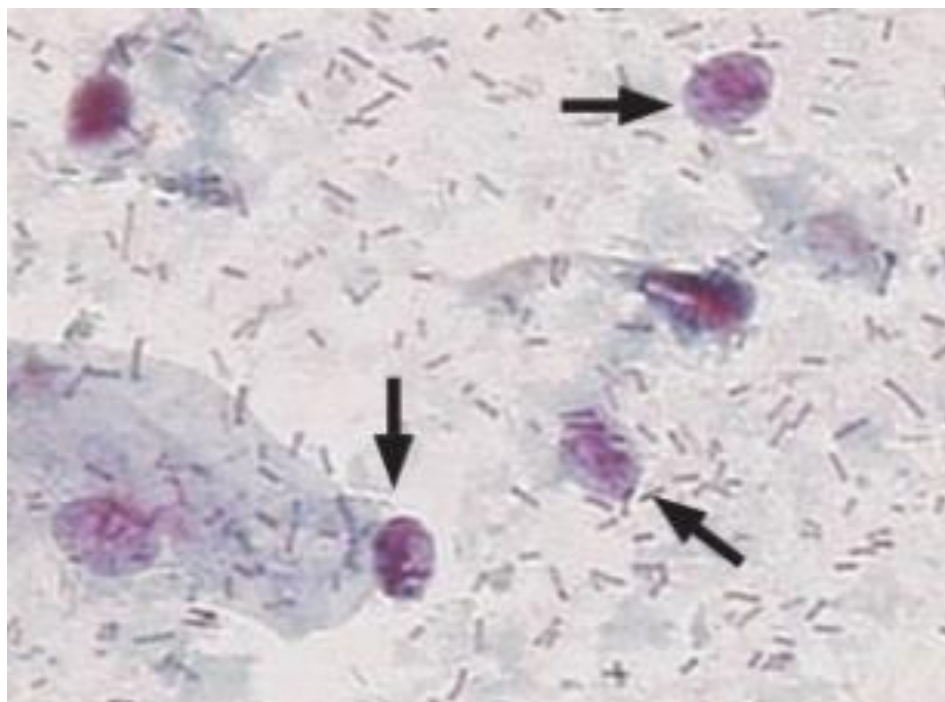
A composição da microbiota pode variar de um local do corpo humano para outro, mas ao contrário de outros sítios em que se prevalecem comunidades microbianas com uma alta diversidade de microrganismos (como a microbiota intestinal), a microbiota vaginal em seu estado saudável apresenta uma baixa diversidade, contando com uma prevalência de algumas espécies de *Lactobacillus* spp., como *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii* e *Lactobacillus vaginalis* (HOU *et al.*, 2022; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

#### **4.3.1 LACTOBACILOS: FUNÇÃO PROTETORA**

Os lactobacilos (bacilos de Döderlein), descritos pela primeira vez em 1894, são bactérias gram-positivas, em forma de bastonetes, comensais aerotolerantes que provocam citólise (Figura 7) e consomem o glicogênio proveniente de células escamosas intermediárias. Após se alimentarem do glicogênio disponível no ambiente e por meio da fermentação do carboidrato, os lactobacilos são os responsáveis pela produção de ácido lático, o que causa uma leve acidificação no ambiente vaginal (SILVA NETO, 2020; ONDERDONK; DELANEY; FICHOROVA, 2016).

Os lactobacilos também podem produzir peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e bacteriocinas, que têm efeito antimicrobiano. Além disso, este tipo de bactéria, por competir com patógenos pela adesão ao epitélio vaginal, promove uma barreira de proteção contra estes microrganismos nocivos à saúde humana, fazendo com que a presença dos lactobacilos seja benéfica para a saúde de seu hospedeiro (HAN; LIU; CHEN, 2021; JULIANA *et al.*, 2020; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

**Figura 7 - Imagem microscópica de citólise de células escamosas junto a um grande número de lactobacilos**



Fonte: SILVA NETO (2020).

Diversos fatores, como alterações hormonais, atividade sexual, fatores imunológicos e metabólicos, hábitos de higiene e até mesmo etnia podem influenciar na diversidade e composição da microbiota vaginal. Em alguns estudos, foi demonstrado que espécies de lactobacilos são encontrados com maior frequência em populações asiáticas e caucasianas, quando comparadas à hispânicas e africanas. Na África Subsaariana, quadros de infecções por bactérias patogênicas (vaginose bacteriana) chegam a afetar mais de 50% das mulheres em idade reprodutiva. Dados como este implicam que fatores genéticos interferem na constituição da microbiota e na incidência da vaginose bacteriana, justificando indivíduos serem menos ou mais



propensos à doença (CASCARDI *et al.*, 2022; CASTANHEIRA *et al.*, 2020; RAVEL *et al.*, 2010).

#### 4.3.2 DISBIOSE E VAGINOSE BACTERIANA

A disbiose é definida como um desequilíbrio das comunidades bacterianas comensais (JULIANA *et al.*, 2020). A interrupção na homeostase da microbiota está associada a fatores que incluem idade, higiene, estilo de vida e até mesmo o uso de antibióticos. Este quadro pode promover processos patológicos, como modificações na barreira epitelial, instabilidade genômica, inflamação crônica e desregulação metabólica. Desse modo, a disbiose eleva a suscetibilidade do indivíduo a infecções, afetando seu estado de saúde (CASTANHEIRA *et al.*, 2020; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

A vaginose bacteriana, que ocorre a partir de um desequilíbrio na microbiota, é uma condição caracterizada por uma proliferação de bactérias anaeróbicas estritas e facultativas, sem que simultaneamente, haja produção de ácidos, como o ácido láctico. Conseqüentemente, em casos de vaginose bacteriana, ocorre um aumento do pH vaginal. Em mulheres saudáveis, o pH pode variar de 3,8 a 4,5. Porém, em mulheres afetadas pela doença, o nível de pH pode atingir 6,0. Essa redução da acidez local promove o crescimento de bactérias prejudiciais à mucosa local (AMARAL; GIRALDO; GONÇALVEZ, 2020).

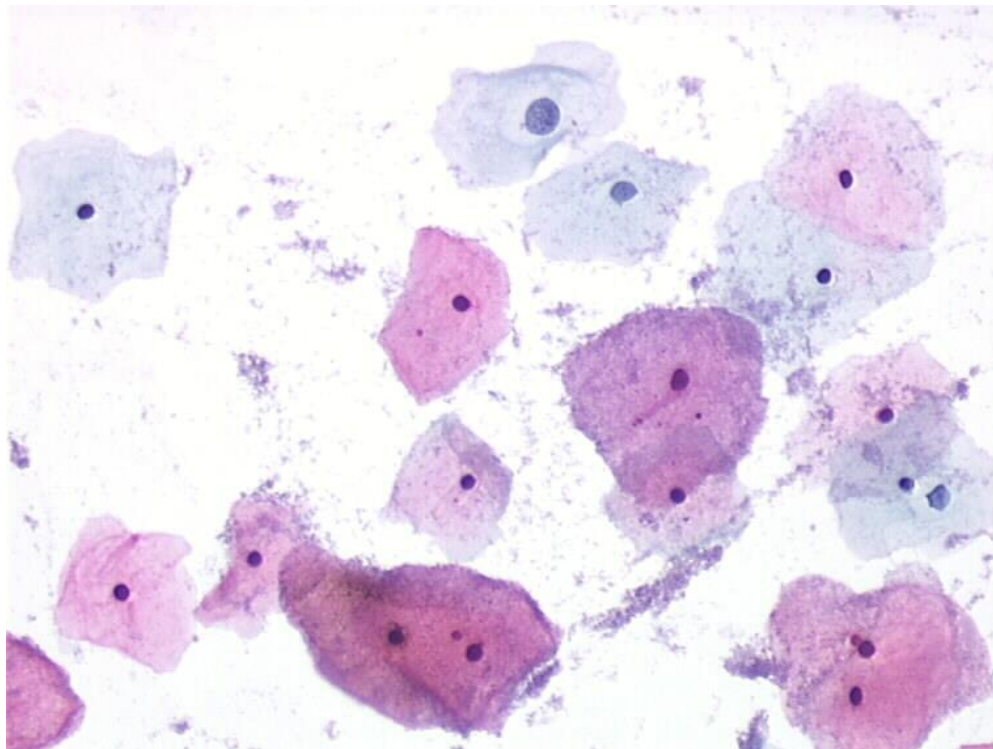
As manifestações clínicas provocadas pela infecção estão entre as queixas mais frequentes e comuns entre mulheres em idade reprodutiva. Por conta do processo inflamatório ocasionado pela infecção, são observados sintomas como dor, coceira, desconforto e sensação de queimação na região vaginal, além de um corrimento vaginal característico com odor desagradável (ONDERDONK; DELANEY; FICHOROVA, 2016).

A vaginose bacteriana pode estar associada a uma variedade de patógenos, de forma isolada ou combinada. O principal microrganismo associado à causa da doença é a *Gardnerella vaginalis*, uma bactéria cocobacilar, gram-variável e anaeróbica, descrita pela primeira vez em 1955 por Gardner e Dukes. Ela tem capacidade de aderência e por essa razão, é possível encontrar este tipo celular na superfície de células escamosas. Mas além da *G. vaginalis*, microrganismos de outros

gêneros também podem estar envolvidos na etiologia da vaginose, como *Atopobium vaginae*, *Prevotella* sp., *Bacteroides* sp., *Mobiluncus* spp., *Sneathia* spp., *Leptotrichia* sp. e *Mycoplasma hominis* (SILVA NETO, 2020; ONDERDONK; DELANEY; FICHOROVA, 2016)

A doença pode ser diagnosticada a partir da identificação de pelo três dos seguintes critérios: pH vaginal acima de 4,5; secreção vaginal de coloração branca ou acinzentada; teste das aminas positivo, em que se avalia o odor semelhante à peixe após a adição de hidróxido de potássio à secreção vaginal; presença de células-alvo (ou *clue cells*) no exame microscópico da secreção. As *clue cells* são células epiteliais escamosas com cocobacilos aderidos em suas superfícies, formando uma granulação cianófila (Figura 8) (CAMPOS *et al.*, 2012; SILVA NETO, 2020).

**Figura 8 - Imagem microscópica de células escamosas revestidas por cocobacilos (*clue cells*)**



Fonte: FRAPPART *et al.* (2003)

#### 4.4 A MICROBIOTA VAGINAL E O CÂNCER CERVICAL

Por diversas vezes, a composição da microbiota já foi descrita como um dos fatores que influenciam no desenvolvimento do câncer cervical. Acredita-se que alterações na microbiota cervicovaginal provocam a modificação do pH vaginal e da liberação de bacteriocinas. Esses fatores originam um microambiente pouco equilibrado e disbiótico, capaz de favorecer o crescimento de microrganismos patogênicos, acarretar uma ruptura da camada formada pelo tecido epitelial e propiciar um quadro inflamatório (Figura 9), dessa forma, criando condições ideais para a infecção pelo HPV, e influenciando na persistência do vírus e na promoção da carcinogênese cervical (FRĄSZCZAK; BARCZYŃSKI; KONDRACKA, 2022; MORENO; RON; SERRANO-VILLAR, 2023; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023; ZHOU *et al.*, 2021).

O muco cervical é um importante protetor do epitélio, uma vez que dificulta a adesão de patógenos ao tecido. Todavia, a *Gardnerella vaginalis* é produtora da enzima sialidase e de uma citolisina denominada vaginolisina. A sialidase hidrolisa resíduos terminais de ácido siálico dos sialoglicanos presentes no muco e assim, degrada-o. A vaginolisina, por sua vez, possui caráter tóxico e formador de poros, facilitando a lise de células-alvo, como as células epiteliais (CHEN *et al.*, 2021; GOVIDEN, 2018). O aumento da diversidade microbiana e a presença de *G. vaginalis*, portanto, pode danificar células epiteliais e romper a barreira mucosa, tornando o epitélio cervical mais suscetível a infecções (SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023; ZHOU *et al.*, 2021).

Os lactobacilos, como mencionado anteriormente, formam uma barreira protetora, também impedindo que muitas bactérias patogênicas invadam o epitélio. Quando ocorre uma depleção ou até mesmo um esgotamento de lactobacilos, os patógenos ali presentes conseguem penetrar o tecido epitelial com uma maior facilidade e assim, eleva-se a chance de adquirir infecções (MORENO; RON; SERRANO-VILLAR, 2023; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023). Mas ainda além de proteção ao epitélio, alguns estudos experimentais demonstraram que os lactobacilos e seus metabólitos conseguem inibir a proliferação de células cancerosas no colo uterino por meio da regulação dos oncogenes do HPV. Os lactobacilos promovendo a inibição da expressão dos oncogenes E6 e E7, seriam assim, capazes

de suprimir o crescimento descontrolado e afetar a viabilidade das células afetadas pelo vírus, interferindo na progressão do câncer do colo do útero (LIU *et al.*, 2022; MOTEVASELI *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2017; YANG *et al.*, 2018).

Quando ocorre a diminuição ou esgotamento de lactobacilos, um consequente quadro de vaginose pode causar danos ao citoesqueleto celular, ampliar a morte celular, afetar a liberação de ácido láctico, bacteriocinas e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, favorecer produção de aminas biogênicas, além de estabelecer de um ambiente pró-inflamatório (MORENO; RON; SERRANO-VILLAR, 2023; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

A inflamação é um mecanismo de defesa do organismo humano frente a diversos tipos de estímulos. Danos teciduais provocados por agentes agressores estão entre os fatores capazes de dar início a um processo inflamatório, com a migração de células imunológicas para o local em que se encontra a lesão. A microbiota desempenha um papel importante na regulação das respostas imunológicas locais. O ácido láctico produzido pelos lactobacilos é capaz de reduzir a citotoxicidade das células natural killer, além de induzir secreção da interleucina-10 (IL-10), uma importante citocina anti-inflamatória e imunossupressora. A ação do ácido láctico também pode ser observada na redução da citocina pró-inflamatória interleucina-12 (IL-12) nas células dendríticas (ZHOU *et al.*, 2021). A disbiose marcada pela diminuição de lactobacilos e o aumento da diversidade microbiana fazem com que uma série de respostas imunes sejam desencadeadas, levando ao aumento da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, que elevam o número de células imunológicas recrutadas e amplificam a resposta inflamatória (TORCIA, 2019; ZHOU *et al.*, 2021).

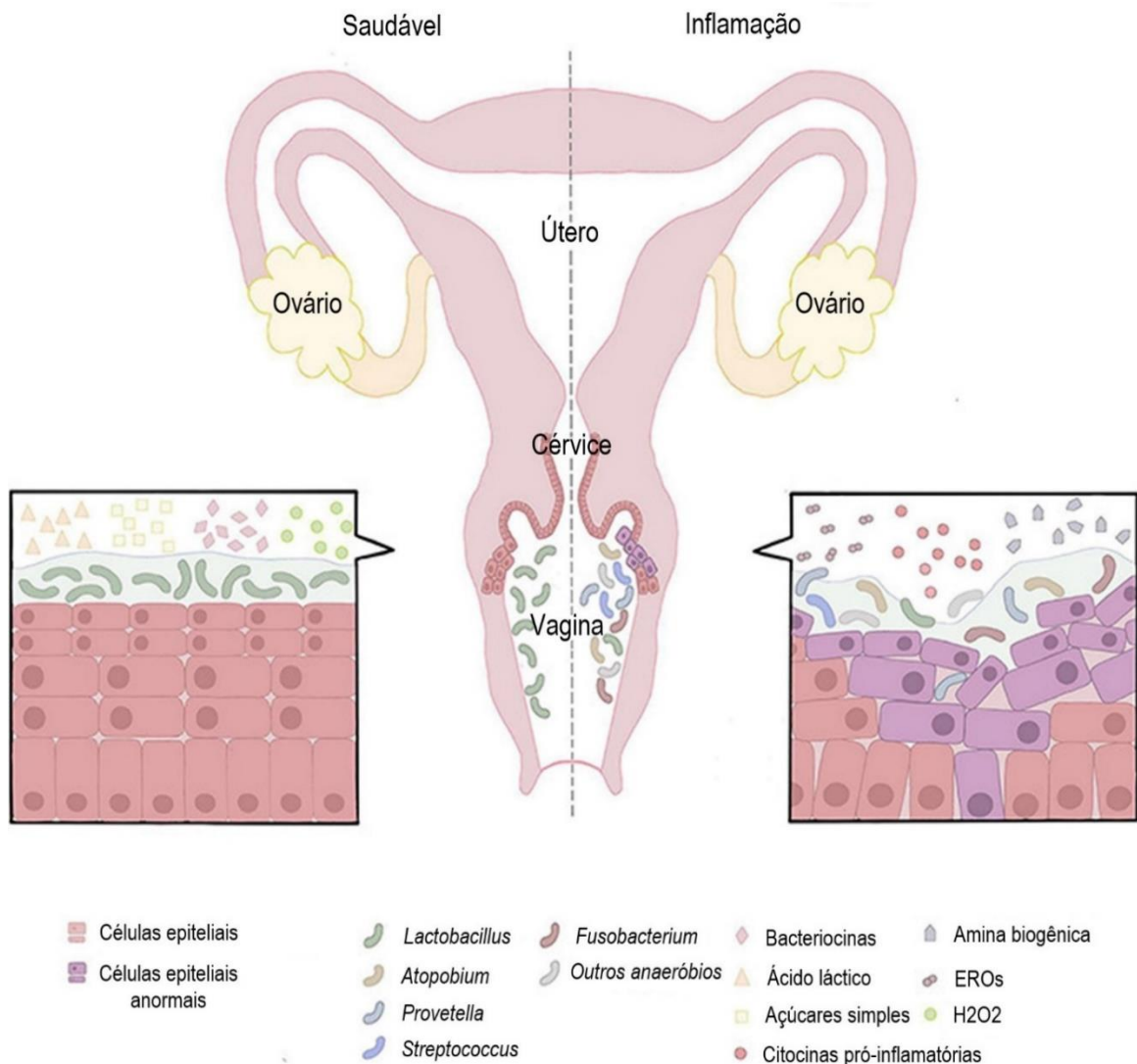
A persistência da inflamação aguda contribui para a cronicidade. Pacientes em disbiose podem desenvolver inflamação crônica no tecido cervical, um fator importante para o desenvolvimento de câncer, uma vez que a cronicidade pode causar efeitos citotóxicos nas células normais e danificar o DNA celular (CASCARDI *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2021). No sistema imunológico inato, os *Toll-Like Receptors* (TLRs) são proteínas transmembranas que desempenham um importante papel na detecção e reconhecimento de microrganismos patogênicos, gerando sinais que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias ativadoras da resposta imune (FERRAZ *et al.*,

2011). Porém, os TLRs também podem levar a uma inflamação crônica de tecidos não saudáveis, podendo favorecer a formação de tumores (JOUHI *et al.*, 2014).

Para NELSON *et al.* (2015) e KIPANYULA *et al.* (2013), o estresse oxidativo e nitrificante são importantes fatores na indução de tumores desencadeados por inflamação provocada por microrganismos. O estresse nitrificante é associado a uma elevação da produção de aminas biogênicas e nitrosaminas, além de uma maior resistência dos microrganismos patogênicos à resposta imune do hospedeiro. Ademais, as aminas biogênicas produzidas pelas bactérias patogênicas podem colaborar com a formação de biofilmes. Os biofilmes produzidos por essas bactérias são mecanismos muito eficientes contra respostas imunes do hospedeiro e a antimicrobianos, favorecendo a permanência dessas bactérias no microambiente (CHEN *et al.*, 2020; KYRGIUO; MITRA; MOSCICKI, 2017).

O processo inflamatório desencadeado devido ao aumento da diversidade microbiana pode estar associado a um quadro de estresse oxidativo, caracterizado pelo excesso da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). EROs são moléculas altamente reativas que podem danificar diversas moléculas, afetando estruturas celulares como o DNA. Assim, por conta destes efeitos citotóxicos, pode haver quebras de DNA no genoma do hospedeiro e no epissoma do vírus, levando a uma maior facilidade para a integração do genoma viral. Após a integração do genoma, ocorre a perda da expressão do gene viral E2, responsável por inibir a expressão de E6 e E7, fazendo com que os oncogenes E6 e E7 do HPV sejam expressos de forma descontrolada, interferindo diretamente em mecanismos de divisão celular e apoptose, permitindo uma hiperplasia atípica dessas células epiteliais que são fundamentais para a progressão da carcinogênese cervical (CASCARDI *et al.*, 2022; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

**Figura 9 - Comparação da distribuição de microrganismos do ambiente em estado saudável e inflamatório**



Fonte: Adaptado de (ZHOU *et al.*, 2021).

#### 4.4.1 COMMUNITY STATE TYPES

Estudos que buscam analisar e caracterizar a microbiota vaginal vêm sendo cruciais para reforçar hipóteses sobre sua influência no desenvolvimento de câncer cervical. Por meio do sequenciamento a partir de sequências de 16S rRNA, realizado pioneiramente por Ravel *et al.*, a microbiota vaginal pôde ser classificada com base em *community state types* (CSTs). Ao todo, foram identificadas 5 CSTs: CST I, com predominância de *Lactobacillus crispatus*; CST II, de *Lactobacillus gasseri*; CST III, de

*Lactobacillus iners*; CST V, de *Lactobacillus jensenii*. Já a CST IV apresenta um grupo heterogêneo, que se divide em CST IV-A, com uma população moderada de *Lactobacillus* spp. e baixa quantidade de bactérias anaeróbicas patogênicas; e CST IV-B, que não apresenta *Lactobacillus* spp., entretanto, demonstra uma grande quantidade de bactérias anaeróbicas patogênicas, como *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus* spp., *Sneathia* spp. (MORENO; RON; SERRANO-VILLAR, 2023; RAVEL *et al.*, 2010; SHARIFIAN; SHOJA; JALILVAND, 2023).

As CSTs I e II, dominadas por *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus gasseri*, respectivamente, demonstram ser as condições mais saudáveis e estáveis da microbiota, raramente associadas a infecções (ZHOU *et al.*, 2021). Em um estudo, a CST II, inclusive, aparentou ter influência em uma rápida taxa de eliminação do HPV detectável (BROTMAN *et al.*, 2014).

A CST IV, por sua vez, é frequentemente associada à vaginose bacteriana (BROTMAN *et al.*, 2014). No estudo de Di Paola e colaboradores, foram analisadas amostras cervicovaginais de mulheres, com idade entre 26 e 64 anos, colhidas com o intervalo de um ano entre o rastreamento primário e a segunda coleta. Esse intervalo permitiu diferenciar amostras de mulheres as quais tiveram a eliminação da infecção pelo HPV, daquelas que tiveram uma persistência na infecção. Com base na diferenciação de amostras, foi possível avaliar os perfis microbianos como fatores de risco para a persistência do HPV. Após análise, foi observado um aumento na frequência de CST IV-B (42,9%) em relação ao grupo clearance (7,4%) e ao grupo controle (11,7%). Uma outra análise considerando apenas mulheres em idade reprodutiva foi realizada para evitar que os dados fossem afetados pela alta frequência de CST-IV em mulheres pós-menopausa, e pelos resultados foi possível confirmar a persistência viral no grupo de mulheres que apresentam CST IV-B (DI PAOLA *et al.*, 2017).

Em um estudo de Brotman e colaboradores, quando comparadas pacientes com NIC II e NIC III, a CST IV se mostrou mais comum em pacientes no estágio mais grave (NIC III), demonstrando a correlação da CST IV com a gravidade do câncer cervical (BROTMAN *et al.*, 2018). A mesma correlação também foi constatada do estudo de Mitra, que ao analisar a microbiota de 169 mulheres, foi observado que a proporção da CST IV dobrou em mulheres com LSIL, triplicou em HSIL e quadruplicou em pacientes com câncer invasivo (MITRA *et al.*, 2015). Resultados semelhantes também foram apresentados nos estudos de Audirac-Chalifour e colaboradores, e OH

e colaboradores, em que se afirma que mulheres com NIC apresentam uma maior diversidade de microrganismos em relação a mulheres saudáveis (AUDIRAC-CHALIFOUR *et al.*, 2016; OH *et al.*, 2015).

Em outro estudo, Brotman e colaboradores realizaram um estudo em que amostras de 39 mulheres em idade reprodutiva eram auto-coletadas duas vezes por semana, ao longo de 16 semanas. Nos resultados de pesquisa, verificou-se que as CSTs que apresentavam uma maior positividade para o HPV foram as comunidades caracterizadas pela baixa proporção de lactobacilos (CST IV). Interessantemente, a comunidade dominada por *L. iners* (CST III) também demonstrou alta prevalência em amostras positivas para HPV, sugerindo que estes dois grupos podem retratar um ambiente com um risco mais elevado para a aquisição e/ou persistência do HPV (BROTMAN *et al.*, 2014).

No ambiente vaginal, a transição mais comum observada entre as CSTs é de CST III para CST IV, o que indica que os *Lactobacillus iners* não desempenham o mesmo papel que outras espécies de lactobacilos em relação à inibição da colonização dos microrganismos anaeróbios patogênicos (MITRA *et al.*, 2016). Os *L. iners*, diferentemente das outras espécies de lactobacilos, são incapazes de produzir ácido D-láctico e altas quantidades de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Em contrapartida, produzem ácido L-láctico e inerolisina. A inerolisina é uma citotoxina formadora de poros e de forma semelhante à vaginolisina (secretada pela *Gardnerella vaginalis*) prejudica a integridade epitelial, propiciando a aquisição de infecções patogênicas. A CST III, dominada por *L. iners*, aparenta, portanto, favorecer a disbiose. Estudos transversais revelam que *L. iners* está relacionada a uma maior frequência de HPV, além de serem frequentemente detectados em pacientes diagnosticadas com NIC (CASCARDI *et al.*, 2022; NEVES *et al.*, 2019).

Os resultados obtidos por estes estudos apoiam a hipótese de que a composição da microbiota desempenha uma influência na infecção pelo HPV e no processo de carcinogênese. Por meio desses dados, é possível notar que determinados tipos de CSTs, mais especificamente CST III e CST IV estão associadas à persistente infecção pelo HPV e ao processo neoplásico em mulheres HPV positivo (MITRA *et al.*, 2016).



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados observados no presente estudo demonstram que a microbiota vaginal desempenha um importante papel na homeostase do microambiente local. A presença de espécies de *Lactobacillus* spp. é essencial para que se mantenha a eubiose. No entanto, alterações na composição da microbiota, caracterizadas pela diminuição ou esgotamento de lactobacilos, propiciam o crescimento de patógenos anaeróbios nocivos à saúde humana.

Conseqüentemente, o aumento desta diversidade microbiana no ambiente vaginal pode causar danos na barreira mucosa e no epitélio, elevando a suscetibilidade do tecido a infecções. Além de promover um quadro inflamatório que pode evoluir para a cronicidade. Esses fatores, por criarem condições ideais para a evolução da infecção pelo HPV, aparentam repercutir na persistência do vírus no organismo, influenciando na formação de lesões pré-cancerosas e no desenvolvimento de câncer do colo uterino.

Nesse contexto, certas comunidades microbianas, como a CSTs I e II, com predominância de *Lactobacillus crispatus* e de *Lactobacillus gasseri*, demonstram estar associadas a condições saudáveis e até a uma rápida taxa de eliminação do HPV, como no caso da CST II. A CST III, com domínio de *Lactobacillus iners*, no entanto, não aparenta ter a mesma capacidade das outras espécies de *Lactobacillus* spp. em inibir o crescimento de patógenos, podendo favorecer quadros de disbiose. A CST IV, por sua vez, tem ligação com a vaginose bacteriana e está relacionada a uma maior frequência do HPV e à persistência do vírus, além de estar associada à gravidade das lesões e do câncer cervical, sendo encontrada uma maior proporção de CST-IV em pessoas com estágios avançados de neoplasias, com em NIC III e HSIL.

Assim, os dados observados auxiliaram a atingir o objetivo do estudo, reforçando a existência de uma relação entre a infecção viral e a presença ou ausência de lactobacilos, e que algumas comunidades bacterianas características de microambientes em disbiose desencadeiam desregulações que podem favorecer a promoção de neoplasias e desempenhar um importante papel na progressão do câncer de colo uterino.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUDIRAC-CHALIFOUR, A. et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153274, 26 abr. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846060/>. Acesso em 13 ago. 2023.

BEDFORD, S. Cervical cancer: physiology, risk factors, vaccination and treatment. **British Journal of Nursing**, v. 18, n. 2, p. 80–84, 22 jan. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19270604/>. Acesso em 20 jun. 2023.

BLANCO, R. et al. Human Papillomavirus in Breast Carcinogenesis: A Passenger, a Cofactor, or a Causal Agent? **Biology**, v. 10, n. 8, p. 804, 20 ago. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/8/804>. Acesso em 11 ago. 2023.

BRANDÃO, M. F.; OSTERNACK, L. D.; MEHANNA, S. H. Histopatologia das neoplasias intraepiteliais cervicais associadas ao papilomavírus humano. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 4, p. 15–15, dez. 2021. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/s/article/view/2723>. Acesso em: 05 jun. 2023.

BROTMAN, R. M. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 25, n. 11, p. 1321–1330, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358729/>. Acesso em 11 ago. 2023.

BROTMAN, R. M. et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. **Journal of Infectious Diseases**, v. 210, n. 11, p. 1723–1733, 18 jun. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943724/>. Acesso em 13 jul. 2023.

CAMPOS, A. A. S. et al. Estudo comparativo entre o teste do pH e do KOH versus escore de Nugent para diagnóstico da vaginose bacteriana em gestantes. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 5, p. 209–214, maio 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/7JCbKGLZZM7zSMBXVLwmThH/>. Acesso em 10 jul. 2023.

CASCARDI et al. Association between Cervical Microbiota and HPV: Could This Be the Key to Complete Cervical Cancer Eradication? **Biology**, v. 11, n. 8, p. 1114–1114, 26 jul. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9351688/>. Acesso em 17 jun. 2023.

CASTANHEIRA, C. et al. Microbiome and Cervical Cancer. **Pathobiology**, v. 88, n. 2, p. 187–197, 23 nov. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227782/>. Acesso em 28 jul. 2023.

CHEN, X. et al. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 7 abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8058480/>. Acesso em 13 jul. 2023.

DA, S.; GOUVEIA, S.; LIMA, A. Relação entre espécies reativas de oxigênio e a promoção carcinogênica. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR**, v. 20, n. 3, p. 2317–4404, 2017. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20171001\\_161829.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20171001_161829.pdf). Acesso em 15 ago. 2023.

DI PAOLA, M. et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 31 ago. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579045/>. Acesso em 17 jul. 2023.

FAN, Q. et al. Lactobacillus spp. create a protective micro-ecological environment through regulating the core fucosylation of vaginal epithelial cells against cervical cancer. **Cell Death & Disease**, v. 12, n. 12, p. 1–13, 20 nov. 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41419-021-04388-y>. Acesso em 22 jul. 2023.

FERRAZ, E. G. et al. Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. **RGO, Revista Gaúcha de Odontologia (Online)**, v. 59, n. 3, p. 483–490, 1 set. 2011. Disponível em: [http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1981-86372011000400019#:~:text=Os%20receptores%20Toll%2DLike%20\(TLR,e%20citocinas%20proinflam%C3%B3rias1%2D3](http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372011000400019#:~:text=Os%20receptores%20Toll%2DLike%20(TLR,e%20citocinas%20proinflam%C3%B3rias1%2D3). Acesso em 15 ago. 2023.

FRAPPART, L. et al. **Histopathology and Cytopathology of the Uterine Cervix, Digital Atlas**. International Agency for Research on Cancer, 2004. E-book. ISBN 9789283224242. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/atlashisto.php>. Acesso em 10 ago. 2023.

FRĄSZCZAK, K.; BARCZYŃSKI, B.; KONDRACKA, A. Does Lactobacillus Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? **Cancers**, v. 14, n. 19, p. 4909, 7 out. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9564280/>. Acesso em 26 jul. 2023.

GIRALDO, P. C.; AMARAL, R. L. DO; GONÇALVES, A. K. S. The influence of genitalis odors to women's life. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, p. 1–4, 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1145759>. Acesso em 10 jun. 2023.

GOVINDEN, G. et al. Inhibition of sialidase activity and cellular invasion by the bacterial vaginosis pathogen Gardnerella vaginalis. **Archives of Microbiology**, v. 200, n. 7, p. 1129–1133, 18 maio. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777255/>. Acesso em 03 ago. 2023.

HAN, Y.; LIU, Z.; CHEN, T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 18 jun. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8249587/>. Acesso em 18 jun. 2023.

HOU, K. et al. Microbiota in health and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, 23 abr. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00974-4>. Acesso em 20 jul. 2023.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)/ Ministério da Saúde. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, 2012. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais>. Acesso em 10 jul. 2023.

JOHNSON, C. A. et al. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 35, n. 2, p. 166–174, abr. 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749208119300142?via%3Dihub>. Acesso em 13 jun. 2023.

JOUHI, L. et al. Different Toll-Like Receptor Expression Patterns in Progression toward Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 5, 15 dez. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266018/>. Acesso em 14 ago. 2023.

JULIANA, N. C. A. et al. The Association Between Vaginal Microbiota Dysbiosis, Bacterial Vaginosis, and Aerobic Vaginitis, and Adverse Pregnancy Outcomes of Women Living in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. **Frontiers in Public Health**, v. 8, 10 dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758254/>. Acesso em 10 jun. 2023.

KIPANYULA, M. J. et al. Signaling pathways bridging microbial-triggered inflammation and cancer. **Cellular Signalling**, v. 25, n. 2, p. 403–416, fev. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23123499/>. Acesso em 26 jul. 2023.

KORSMAN, Stephen N. et al. **Virologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

KYRGIU, M.; MITRA, A.; MOSCICKI, A.-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? **Translational Research**, v. 179, p. 168–182, jan. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5164950/>. Acesso em 17 jun. 2023.

LIU, H. et al. Association of Cervical Dysbacteriosis, HPV Oncogene Expression, and Cervical Lesion Progression. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 5, 26 out. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9602310/#:~:text=The%20expression%20of%20the%20human,HPV%20to%20induce%20cervical%20cancer>. Acesso em 17 jun. 2023.

LOPES, V. A. S.; RIBEIRO, J. M. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 3431–3442, 5 set. 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/wKH88LkHg3qq87tCLQtqvTp/>. Acesso em: 08 jun. 2023.

MITRA, A. et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, 17 nov. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648063/>. Acesso em 02 ago. 2023.

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, 1 nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088670/>. Acesso em: 14 jul. 2023.

MONDAL, A. S.; SHARMA, R.; TRIVEDI, N. Bacterial vaginosis: A state of microbial dysbiosis. **Medicine in Microecology**, v. 16, p. 100082, 1 jun. 2023. Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590097823000071#:~:text=Bacterial%20vaginosis%20\(BV\)%20is%20a,of%20anaerobic%20pathogenic%20bacteria%20colonization](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590097823000071#:~:text=Bacterial%20vaginosis%20(BV)%20is%20a,of%20anaerobic%20pathogenic%20bacteria%20colonization). Acesso em 10 jun. 2023.

MORENO, E.; RON, R.; SERRANO-VILLAR, S. The microbiota as a modulator of mucosal inflammation and HIV/HPV pathogenesis: From association to causation. **Frontiers in Immunology**, v. 14, 23 jan. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9900135/>. Acesso em 21 jul. 2023.

MOTEVASELI, E. et al. The Effect of Lactobacillus crispatus and Lactobacillus rhamnosus Culture Supernatants on Expression of Autophagy Genes and HPV E6 and E7 Oncogenes in The HeLa Cell Line. **Cell Journal**, v. 17, n. 4, p. 601–607, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862519/>. Acesso em 19 jun. 2023.

MUÑOZ, N. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective. **International Journal of Cancer**, v. 111, n. 2, p. 278–285, 12 abr. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197783/>. Acesso em 20 jun. 2023.

NELSON, T. M. et al. Vaginal biogenic amines: biomarkers of bacterial vaginosis or precursors to vaginal dysbiosis? **Frontiers in Physiology**, v. 6, 29 set. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26483694/>. Acesso em 26 jul. 2023.

NEVES, J. J. et al. Alterações celulares reativas frente ao morfotipo de lactobacilos vaginais. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 3, 2019. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/alteracoes-celulares-reativas-frente-ao-morfotipo-de-lactobacilos-vaginais/>. Acesso em 05 ago. 2023.

OH, H. Y. et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 7, p. 674.e1–674.e9, jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752224/>. Acesso em 11 ago. 2023.

ONDERDONK, A. B.; DELANEY, M. L.; FICHOROVA, R. N. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 2, p. 223–238, 10 fev. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786887/>. Acesso em 21 jun. 2023.

PANGARKAR, M. A. The Bethesda System for reporting cervical cytology. **Cytojournal**, v. 19, p. 28, 30 abr. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9168399/>. Acesso em 10 jul. 2023.

PESSINI, S. A. et al. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer ginecológico. **Femina**, p. 154–160, 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/en/biblio-1428722>. Acesso em 10 jun. 2023.

PINHO, A. DE A.; FRANÇA-JUNIOR, I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 3, p. 95–112, 1 mar. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/VMFjmZPDpvVxgDV7TTCzfpC/?lang=pt>. Acesso em 20 jun. 2023.

PRENDIVILLE, W.; SANKARANARAYANAN, R. Anatomy of the uterine cervix and the transformation zone. **International Agency for Research on Cancer**, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568392/>. Acesso em 12 ago. 2023.

RAVEL, J. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. Supplement\_1, p. 4680–4687, 3 jun. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20534435/>. Acesso em 25 jul. 2023.

SANTOS, Norma O. S.; ROMANOS, Maria T. V.; WIGG, Márcia D. **Introdução à Virologia Humana**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SANTOS, Norma O. S.; ROMANOS, Maria T. V.; WIGG, Márcia D. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SHARIFIAN, K.; SHOJA, Z.; JALILVAND, S. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. **Virology Journal**, v. 20, n. 1, p. 73, 19 abr. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37076931/>. Acesso em 11 jun. 2023.

SILVA NETO, Jacinto da Costa. **Citologia Clínica do Trato Genital Feminino**. 2. ed. Rio de Janeiro: Thieme Brazil, 2020. E-book. ISBN 9788554652548. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554652548/>. Acesso em: 10 ago. 2023.

SOHEILI, M. et al. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. **Medical Journal of The Islamic Republic of Iran**, 30 abr. 2021. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8278030/>. Acesso em 08 jun. 2023.

SORENSEN, R. L.; BRELJE, T. C. **Atlas of Human Histology**. 2008. Disponível em: <https://www.histologyguide.com/about-us/sorenson-atlas-of-human-histology-chapters-1-and-14.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2023.

TORCIA, M. Interplay among Vaginal Microbiome, Immune Response and Sexually Transmitted Viral Infections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 2, p. 266, 11 jan. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359169/>. Acesso em 15 jul. 2023.

WANG, K.-D. et al. Inhibitory Effect of Vaginal Lactobacillus Supernatants on Cervical Cancer Cells. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 10, n. 2, p. 236–242, 25 out. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29071554/>. Acesso em 12 ago. 2023.

YANG, X. et al. Role of Lactobacillus in cervical cancer. **Cancer Management and Research**, v. Volume 10, p. 1219–1229, maio 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5962305/>. Acesso em 17 jun. 2023.

ZHOU, Z.-W. et al. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 15 nov. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8634716/>. Acesso em 10 jun. 2023.