

CRISTIANNE FERNANDES VILAR

**FATORES COMPORTAMENTAIS DE RISCO PARA NEOPLASIA
MALIGNA DE COLO UTERINO HPV ASSOCIADAS:
uma revisão da literatura**

JOÃO PESSOA

2023

CRISTIANNE FERNANDES VILAR

**FATORES COMPORTAMENTAIS DE RISCO PARA NEOPLASIA
MALIGNA DE COLO UTERINO HPV ASSOCIADAS:
uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Residência Médica da Faculdade
de Medicina Nova Esperança -
FAMENE como requisito parcial
para a Residência de Ginecologia
e Obstetrícia.

JOÃO PESSOA

2023

CRISTIANNE FERNANDES VILAR

**FATORES COMPORTAMENTAIS DE RISCO PARA NEOPLASIA
MALIGNA DE COLO UTERINO HPV ASSOCIADAS:
uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE como requisito parcial para a Residência de Ginecologia e Obstetrícia.

BANCA EXAMINADORA

Wanuzia Keyla Miranda

Orientadora

Francisco Marcelo Braga

Examinador 01

Laura Ceragioli Maia

Examinador 02

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, irmã, professores e amigos por sempre estarem ao meu lado e me apoiando nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus; agradeço aos meus queridos pais, a quem devo tudo o que sou e o que tenho. Se eu os agradecesse a cada segundo da minha vida por tudo ainda seria pouco. Obrigada por cada palavra de força, cada carinho, cada noite, e mais ainda, pela confiança depositada e pela criação que me foi dada.

A todos os meus professores e preceptores, Dra Wanuzia, Dr Marcelo Braga, Dra Laura, Dr Renato, Dr Laudevan e tantos outros e não menos importantes os quais eu tenho como exemplos a serem seguidos por mim na minha vida profissional; com ética e amor por esse ofício.

A todas as minhas amigas e amigos, por sempre ser minha fonte diária de diversão e companheirismo. Quero vocês sempre perto de mim.

RESUMO

A persistência da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é um dos fatores de risco mais associados ao surgimento da lesão intraepitelial de alto grau e o câncer de colo uterino. No entanto, essa persistência mostra-se como uma consequência de fatores que modulam negativamente a resposta imune do hospedeiro à presença do vírus ou, ainda, favorecem a maior exposição a agentes carcinogênicos além dos próprios vírus de tipos oncogênicos. Assim, esse fato pode justificar as variações na evolução das lesões HPV induzidas entre portadores quanto à progressão ao carcinoma de colo uterino. Diante disso, este estudo objetiva identificar, através de uma revisão sistemática da literatura, os fatores de risco comportamentais que estão relacionados à intervenção sobre as lesões intraepiteliais de alto grau e sua evolução até a neoplasia maligna de colo uterino. Para tanto, foram utilizadas estratégias de busca com os seguintes descritores: “infecções por papilomavírus”, “fatores de risco” e “neoplasia intraepitelial cervical de alto grau” e “Neoplasias Malignas do Colo do Útero” nas bases de dados: Lilacs, MEDLINE via Pubmed e Scielo além de estudos selecionados na forma de busca livre. Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2022, do tipo transversal, coorte e caso-controle que objetivassem identificar fatores comportamentais de risco associados a maior vulnerabilidade do portador da infecção pelo HPV ao desenvolvimento da neoplasia maligna em colo uterino, sendo excluídos os estudos que não tinham a proposição necessária à pesquisa. Foram encontradas 32 publicações e selecionados 25 estudos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão do estudo. Assim, ao analisar cada estudo, conclui-se que a infecção por HPV de alto risco aliada à existência de fatores comportamentais como: sexarca precoce, número de parceiros sexuais, número de gestações, a disbiose vaginal e status de imunossupressão estão associados a progressão das lesões ao câncer HPV associado em colo uterino.

Palavras-chave: Infecções por papilomavírus. Fatores de risco. Neoplasia intraepitelial cervical. Neoplasia maligna do colo do útero.

ABSTRACT

The persistence of human papillomavirus (HPV) infection is one of the risk factors most associated with the emergence of high-grade intraepithelial lesions and cervical cancer. However, this persistence is shown to be a consequence of factors that negatively modulate the host's immune response to the presence of the virus or, even, favor greater exposure to carcinogenic agents in addition to the oncogenic viruses themselves. Thus, this fact may explain the variations in the evolution of induced HPV lesions between carriers in terms of progression to cervical cancer. Therefore, this study aims to identify, through a systematic review of the literature, the behavioral risk factors that are related to the intervention on high-grade intraepithelial lesions and their evolution to malignant neoplasia of the uterine cervix. For this purpose, search strategies were used with the following descriptors: "infections by papillomavirus", "risk factors" and "high-grade cervical intraepithelial neoplasia" and "Malignant Neoplasms of the Uterus Cervix" in the databases: Lilacs, MEDLINE via Pubmed and Scielo in addition to selected studies in the form of free search. Cross-sectional, cohort and case-control studies published between 2015 and 2022 that aimed to identify behavioral risk factors associated with greater vulnerability of the carrier of HPV infection to the development of malignant neoplasm in the uterine cervix were included, excluding studies that did not had the proposition necessary for the research. We found 32 publications and selected 25 studies that met the inclusion and exclusion criteria of the study. Thus, when analyzing each study, it is concluded that high-risk HPV infection combined with the existence of behavioral factors such as: early sexarch, number of sexual partners, number of pregnancies, vaginal dysbiosis and immunosuppression status are associated with the progression of lesions to HPV-associated cancer in the uterine cervix.

Keywords: Papillomavirus Infections. Risk Factors. Cervical Intraepithelial Neoplasia.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Extração de dados dos estudos coletados nas bases de dados por seus respectivos mecanismos de buscas após os critérios de inclusão e exclusão.	20
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Bases dados utilizadas no estudo.....	13
Tabela 2. Descritores utilizados no estudo.....	14
Tabela 3. Estratégias de busca utilizadas.	15

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	11
3	METODOLOGIA	12
4	ASPECTOS ÉTICOS	18
5	RESULTADOS	19
6	DISCUSSÃO	28
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
	REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a estimativa mais recente, registrou o número de 16.590 novos casos de câncer de colo do útero, por ano, no triênio 2020-2022, com incidência aproximada de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

Aproximadamente 40 tipos de vírus do papiloma humano (HPV) infectam a região anogenital, dos quais os denominados de alto risco oncogênico estão epidemiologicamente associados ao desenvolvimento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras (LORENZI et al., 2019).

A Infecção pelo HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum entre heterossexuais e homossexuais e costuma ser transitória, sendo eliminada espontaneamente. A infecção persistente por HPV de alto risco caracteriza uma maior propensão para o câncer do colo do útero (ACS, 2020). Contudo, a regressão das lesões HPV induzidas costuma ocorrer entre 6 a 12 meses, apresentando variações em sua evolução relacionadas à fatores do hospedeiro (imunogenéticos e comportamentais) os quais mostram-se capazes de intervir sobre uma maior ou menor propensão à progressão das lesões intraepiteliais precursoras (BRUNI et al., 2019).

Fatores comportamentais, tais como: sexarca precoce, número de parceiros sexuais, número de gestações, a disbiose vaginal e status de imunossupressão, incluindo os que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), estão relacionados com a progressão das lesões intraepiteliais aos cânceres HPV associados em colo uterino (IARC, 2020), através da intervenção direta ou indireta desses fatores sobre a resposta imune inata e adquirida, bem como sobre uma maior frequência de exposição aos agentes carcinogênicos (ROA et al., 2021).

Diante da complexidade dos fatores associados à progressão da carcinogênese cervical HPV associada, os comportamentais mostram-se evitáveis através de iniciativas que envolvam educação sexual, planejamento familiar e mudanças em hábitos de vida. Esta revisão sistemática teve como

objetivo elencar os fatores comportamentais mais relacionados ao desenvolvimento do câncer de colo de útero HPV associados entre mulheres.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Por meio de uma revisão da literatura, elencar os fatores comportamentais de risco mais associados à evolução das lesões intraepiteliais ao câncer de colo uterino HPV induzidos.

2.2 Objetivos Específicos

- Elencar fatores comportamentais associados a inibição da resposta imune do hospedeiro e consequente progressão ao câncer de colo uterino
- Elencar fatores comportamentais associados a maior exposição aos agentes carcinogênicos e consequente progressão ao câncer de colo uterino
- Identificar grupos associados a maior comportamento de risco para progressão de lesões HPV associadas em colo uterino.
- Avaliar a possibilidade de intervir sobre os hábitos comportamentais de risco, ampliando a prevenção contra o câncer de colo uterino

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Este estudo realiza uma análise do estado da arte, ou seja, por meio de um levantamento em produções bibliográficas já publicadas, demonstra-se o que já é de conhecimento das comunidades científicas sobre determinado assunto proposto.

Sendo assim, este estado da arte teve direcionamento ao que se conhece sobre os fatores comportamentais de risco para lesões intraepiteliais de alto grau e câncer de colo uterino HPV associado.

3.2 Processo da aquisição da literatura

3.2.1 Período que compreende o estudo

Para o levantamento da literatura neste estudo, procurou-se utilizar de publicações compreendidas entre os anos 2015 até 2022.

3.2.2 Fontes de informação

Estudos coletados pelas bases de dados Lilacs, MEDLINE via Pubmed e Scielo.

Estudos coletados em busca livre, obedecendo os critérios de elegibilidade.

Tabela 1 – Bases dados utilizadas no estudo.

Base De Dados	Disponível Em
Lilacs	https://lilacs.bvsalud.org/
Medline via Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
Scielo	https://scielo.org/

3.2.3 Critério de inclusão dos estudos

Foram incluídos estudos transversais, de coorte e caso-controle que tivessem como objetivo identificar os fatores comportamentais de risco para o

desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau e cancer de colo uterino em mulheres infectadas pelo HPV.

Para tanto, foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): “Infecções por Papillomavirus”, “Fatores de Risco”, “Neoplasia Intraepitelial Cervical” e “Câncer do colo do útero” bem como os seus respectivos sinônimos e descritores em inglês.

Tabela 2 – Descritores utilizados no estudo.

Descritor em Português	Descritos em Inglês	Definição no Decs
Infecções por Papillomavirus	Papillomavirus Infections	Neoplasias da pele e mucosas causadas por papilomavírus. Geralmente são benignos, mas alguns possuem alto risco para progressão de malignidade.
Fatores de Risco	Risk Factors	Aspecto do comportamento individual ou do estilo de vida, exposição ambiental ou características hereditárias ou congênitas que, segundo evidência epidemiológica, está sabidamente associado a uma condição de saúde considerada importante de se prevenir
Neoplasia Intraepitelial Cervical	Cervical Intraepithelial Neoplasia	Neoplasia originado no epitélio cervical uterino e confinado a ele, representando um contínuo de mudanças histológicas que vão desde lesões de baixo grau, bem diferenciada (originariamente, displasia leve, NIC I) a lesão intraepitelial de alto grau (originalmente NIC II, NIC III/ carcinoma in situ),

		apresentando uma tendência variável de desenvolver carcinoma epidermoide invasivo, tendência esta que é potencializada pela infecção concomitante do papilomavírus humano.
Neoplasias do Colo do Útero	Uterine Cervical Neoplasms	Tumores ou câncer do colo do útero.

Logo após a análise dos descritores existentes e os seus sinônimos, esses foram aplicados em cada base de dados escolhida para o estudo e associados por meio dos indexadores booleanos (AND, OR e NOT). Na utilização de cada descritor foi utilizado o “OR” para a inclusão dos seus sinônimos e para a associação entre os descritores escolhidos utilizou-se “AND”, como descrito na tabela 3.

Tabela 3 – Estratégias de busca utilizadas.

Base De Dados	Disponível Em
Lilacs	(HPV) AND (Fatores De Risco) AND (Neoplasias do Colo do Útero)
Medline via Pubmed	(((((Cervical Intraepithelial Neoplasia[Title]) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III[Title]) OR (Cervical Intraepithelial Neoplasms[Title]) OR (Intraepithelial Neoplasia, Cervical[Title]) OR (Neoplasia, Cervical Intraepithelial[Title]) OR (Uterine Cervical Neoplasms[Title]) OR (Cervical Neoplasm, Uterine[Title]) OR (Cervical Neoplasms, Uterine[Title]) OR (Neoplasm, Uterine Cervical[Title]) OR (Neoplasms, Uterine Cervical[Title]) OR

	(Uterine Cervical Neoplasm[Title]) OR (Neoplasms, Cervical[Title]) OR (Cervical Neoplasms[Title]) OR (Cervical Neoplasm[Title]) OR (Neoplasm, Cervical[Title]) OR (Neoplasms, Cervix[Title]) OR (Cervix Neoplasms[Title]) OR (Cervix Neoplasm[Title]) OR (Neoplasm, Cervix[Title]) OR (Cancer of the Uterine Cervix[Title]) OR (Cancer of the Cervix[Title]) OR (Cervical Cancer[Title]) OR (Uterine Cervical Cancer[Title]) OR (Cancer, Uterine Cervical[Title]) OR (Cancers, Uterine Cervical[Title]) OR (Cervical Cancer, Uterine[Title]) OR (Cervical Cancers, Uterine[Title]) OR (Uterine Cervical Cancers[Title]) OR (Cancer of Cervix[Title]) OR (Cervix Cancer[Title]) OR (Cancer, Cervix[Title]) OR (Cancers, Cervix[Title]) AND (fha[Filter]) AND (((Risk Factors[Title]) OR (Population at Risk[Title]) OR (Populations at Risk[Title]) AND (fha[Filter]))) AND (((((((Papillomavirus Infections[Title]) OR (HPV Infection[Title]) OR (Human Papillomavirus Infection[Title]) OR (Papillomaviridae[Title]) OR (HPV, Human Papillomavirus Viruses[Title]) OR (Human Papilloma Virus[Title]) OR (Human Papillomavirus Viruses[Title]) AND (fha[Filter]))
Scielo	(fatores de risco) AND (Neoplasia do Colo do Útero) AND (HPV)

Para tanto, foram refinados e selecionados estudos que estivessem na língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Foram excluídas teses de doutorado, dissertações de mestrado, monografias, revisões de literatura, revisões sistemáticas e estudos que tratassem lesões HPV induzidas que não fossem, localizadas nas regiões do colo de útero, lesões residuais pós tratamento, aspectos que abrangem questões sociais e econômicas como justificativa para a ocorrência do câncer de colo uterino.

3.3 Critérios de elegibilidade dos trabalhos incluído

Após critérios de elegibilidade já citados, segue abaixo fluxograma detalhando a busca e eleição dos artigos ofertados:

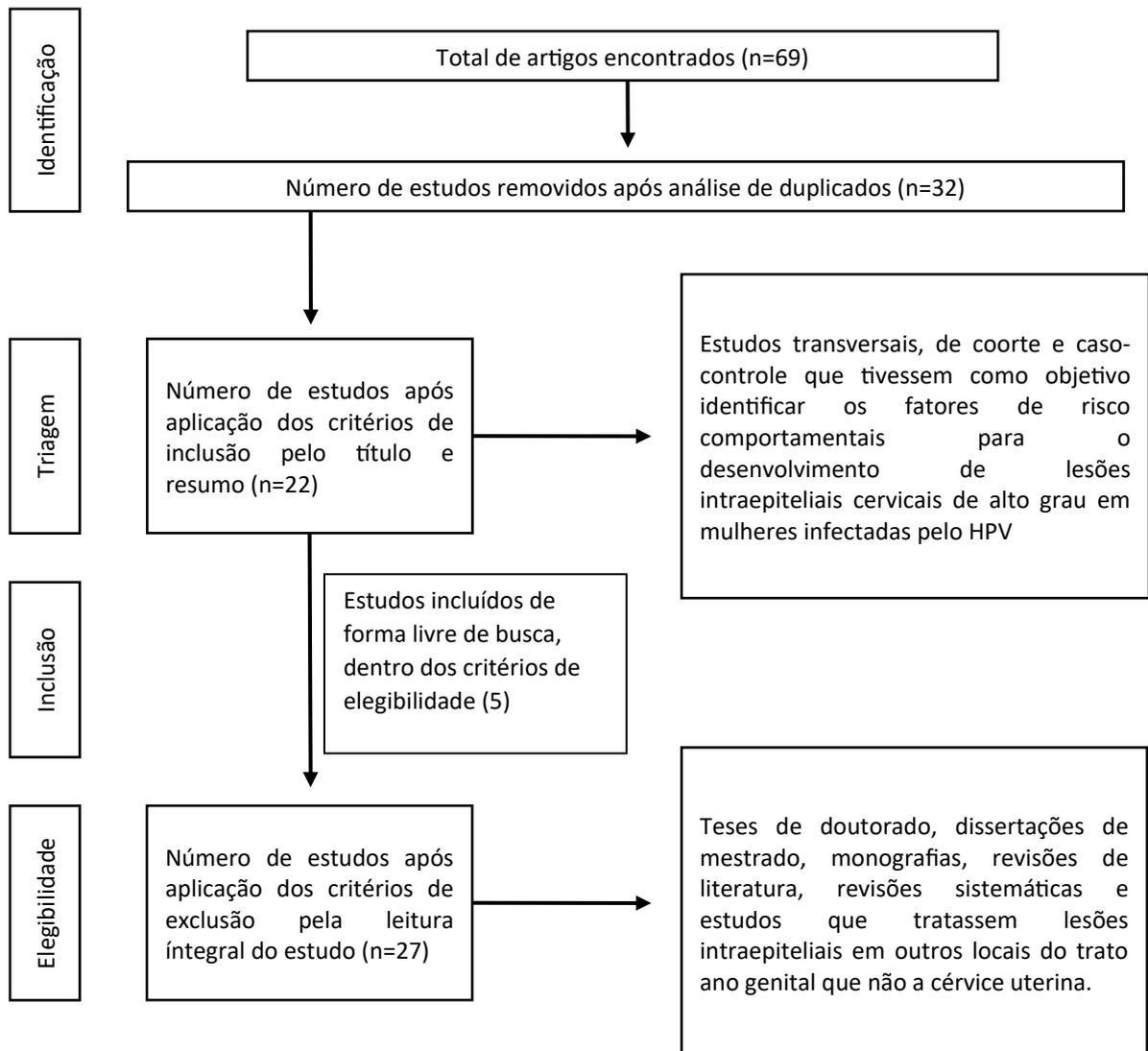


Figura 3. Fluxograma modelo PRISMA para coleta dos dados

Para os 27 estudos selecionados após a aplicabilidade dos critérios, foram extraídos os dados de acordo com o demonstrado no Quadro 1, o qual exhibe título, autor, ano, desenho do estudo, resultados e conclusão. Ainda, de forma em busca livre, foram encontrados mais três estudos dentro dos critérios estabelecidos nesse estudo.

4 ASPECTOS ÉTICOS

Os estudos analisados estavam de acordo com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. Quanto aos estudos internacionais foram apenas incluídos os que respeitaram as normas de ética em pesquisa com os seres humanos da localidade. Dessa forma, os estudos aqui coletados foram oriundos de bases de dados de grande domínio e publicados em revistas científicas da área da saúde.

5 RESULTADOS

Quadro 1 – Extração de dados dos estudos coletados nas bases de dados por seus respectivos mecanismos de buscas após os critérios de inclusão e exclusão nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS.

Patogênese	Fator De Risco	Título/Autor (Ano)	Amostra	Conclusão
Maior Exposição Ao HPV De Alto Risco	Início Da Atividade Sexual E Múltiplos Parceiros	Risk Factors For Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among 3.416 Tanzanian Women Mchome et al. (2021)	3.416 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> Mulheres que iniciaram sua vida sexual mais tardiamente tinha chances diminuídas de ter HPV de alto risco; Mulheres que possuíam mais de um parceiro sexual há menos de um ano tinham maiores chances de ter HPV de alto risco e lesões associadas quando comparadas ao grupo que tinham o mesmo parceiro sexual há 20 anos ou mais
		Risk Factors For HPV Infection And High-Grade Cervical Disease In Sexually Active Japanese Women Yamaguchi et al. (2021)	3.231 lheres	<ul style="list-style-type: none"> Correlação significativa entre a precocidade da primeira relação sexual e quantidade de parceiros sexuais ao longo da vida
		Association of human papillomavirus	784 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> Associação entre início da atividade sexual antes dos 16 anos

	<p>infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix</p> <p>Paunovic, Konevic, Paunovic (2016)</p>		<p>e número de parceiros sexuais (dois a cinco parceiros)</p>
	<p>Risk Factors For HPV Infection And High-Grade Cervical Disease In Sexually Active Japanese Women</p> <p>Yamaguchi et al. (2021)</p>	<p>3.968 mulheres com idade entre 20 e 41 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou que número de parceiros foi um fator de risco significativo para infecção por HPV
	<p>The Risk Of Cervical Atypia Is Associated With The Interval Between Menarche And The Onset Of Sexual Activity? One Population-Based Cohort Study</p>	<p>913 mulheres</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou que intervalo curto entre menarca e primeira relação sexual não aumenta risco de atipia cervical associada ao HPV

		Adhikari et al. (2019)		
		Sociodemographic, Individual And Programming Characteristics Of Women With Cervical Cancer Conde, Lemos e Ferreira (2017)	99 mulheres com diagnóstico confirmado de câncer de colo do útero	<ul style="list-style-type: none"> Evidenciou que maioria iniciou atividade sexual entre 15 e 18 anos, teve cinco parceiros sexuais e nunca usou preservativo
		Fatores Associados Ao Papilomavírus Humano Entre Mulheres Com Câncer De Colo Uterino Guedes et al. (2020)	75 pacientes com câncer de colo do útero	<ul style="list-style-type: none"> Apresentou que múltiplos parceiros sexuais foram relacionados ao câncer de colo de útero associado ao HPV
Supressão Da Resposta Imune Do Hospedeiro	HIV Positivas	Hybrid Capture As A Tool For Cervical Lesions Screening In HIV-Infected Women: Insights From A Brazilian Cohort Jalil et al. (2018)	723 mulheres com HIV	<ul style="list-style-type: none"> A incidência de lesão intraepitelial de alto grau diminuiu conforme a contagem de células cd4+ aumentou

		High-Risk Human Papillomavirus And Cervical Lesions Among Women Living With HIV/Aids In Brazilian Amazon, Brazil Silva et al. (2015)	310 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou associação de lesão intraepitelial de alto grau com contagem de células cd4 <200 em pacientes HIV positivas
		Precursor Lesions Of Cervical Cancer In HIV-Positive Women And Their Relationship With Cd4+ And Viral Load Gaffrée And Guinle University Hospital – Unirio Maia et al. (2017)	115 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrou maior frequência de alterações citológicas e HSIL em mulheres com menor contagem de cd4+ ou sem adesão ao tratamento
		Prevalence Of Human Papillomavirus In HIV Positive Patients And Associated Factors Bringel e Azevedo (2019)	824 mulheres HIV positivas	<ul style="list-style-type: none"> • Observou-se associação positiva entre carga viral detectável e a infecção por HPV
		Prevalence Of	202 mulheres HIV	<ul style="list-style-type: none"> • A prevalência de HSIL e infecção

		<p>Cervical Infection By Human Papillomavirus And Cervical Intraepithelial Neoplasia In HIV-Positive And Negative Women</p> <p>Junior et al. (2015)</p>	<p>positivas e 171 mulheres HIV negativas</p>	<p>cervical pelo HPV foi maior nas mulheres positivas para o HIV, que também apresentaram mais infecções por HPV de alto risco e múltiplos tipos</p>
	Tabagismo	<p>Epidemiological Investigation And Risk Factors For Cervical Lesions: Cervical Cancer Screening Among Women In Rural Areas Of Henan Province China</p> <p>Zhang et al. (2016)</p>	<p>1.315 mulheres</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Esse estudo identificou que infecção por HPV e tabagismo exibiram um alto risco no desenvolvimento de neoplasias cervicais.
		<p>Role Of Active And Passive Smoking In High-Risk Human Papillomavirus Infection And Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 Or Worse</p>	<p>16.422 mulheres; 2.392 mulheres positivas para HPV alto risco e 381 casos de hsil</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descobriu que o tabagismo ativo pode aumentar o risco de infecção por HPV; tabagismo passivo aumentou levemente o risco.

		<p>Feng et al. (2017) Risk Factors For Cervical Cancer And Papanicolaou Test In Marginalized Adolescents In Bogotá, Colombia</p> <p>Medina et al. (2019)</p>	886 adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou associação como fator de risco: tabagismo, não usar preservativo, início da relação sexual com menos de 14 anos
		<p>Evidence Of Passive Smoking As A Risk Factor For High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Case-Control Study</p> <p>Du et al. (2020)</p>	182 mulheres com HSIL e 263 mulheres como controle	<ul style="list-style-type: none"> • Apoiou que o tabagismo passivo foi um fator de risco independente e significativo na ocorrência de HSIL
		<p>Association Of Combined Tobacco Smoking And Oral Contraceptive Use With Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 Or 3 In Korean Women</p> <p>Oh et al. (2016)</p>	678 mulheres (411 controles, 133 LSIL, 134 HSIL).	<ul style="list-style-type: none"> • Concluiu que o tabagismo associado com anticoncepcional hormonal agiu sinergicamente para aumentar o risco de HSIL

	Multiparidade	Prevalence, Genotypic Distribution, And Risk Factors Of Cervical HPV Infection In Yangqu, China: A Population-Based Survey Of 10,086 Women Yang et al. (2020)	10.086 mulheres com menos de 65 anos	<ul style="list-style-type: none"> Fatores de risco encontrados incluíram: idade da primeira relação sexual <23 anos, multiparidade (> 3 filhos), tabagismo, baixa renda
		Perfil do câncer do colo uterino e lesões precursoras em um ambulatório de especialidades médicas Silva et al. (2020)	52 pacientes	<ul style="list-style-type: none"> As características mais associadas foram a multiparidade, idade perimenopausa, baixa escolaridade, sexarca precoce e uso infrequente do preservativo
		The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort Roura et al. (2016)	308.036 mulheres no Estudo Europeu de investigação Prospectiva sobre câncer e nutrição (EPIC)	<ul style="list-style-type: none"> A alta paridade e o uso prolongado de contraceptivos orais foram importantes fatores de risco, mas não agiram de forma independente, foram cofatores aliados ao HPV para desencadear a carcinogênese
	Microbioma Vaginal	Chlamydia Trachomatis And	150 amostras	<ul style="list-style-type: none"> Concluiu que a infecção por c. Trachomatis não foi

		<p>High-Risk Human Papillomavirus Infection In Cervical Cytology Sample</p> <p>Sangpichai et al. (2019)</p>		<p>significativamente associada a HPV de alto risco e citologia anormal</p>
		<p>The Characteristics And Risk Factors Of Human Papillomavirus Infection: An Outpatient Population-Based Study In Changsha, Hunan</p> <p>Gao et a. (2021)</p>	12.628 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> • Sugere a candida vaginal como fator protetor contra a infecção pelo HPV
		<p>Trichomonas Vaginalis As A Risk Factor For Human Papillomavirus: A Study With Women Undergoing Cervical Cancer Screening In A Northeast Region Of Brazil</p> <p>Belfort et al. (2021)</p>	562 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou que a infecção por trichomonas vaginalis está associada à infecção do colo uterino por HPV, assim como a anormalidades em citologia cervical

	Anticoncepcionais Hormonais	<p>Contraceptivos Orais E Hábito Tabagista São Fatores De Risco Para Lesões Precursoras Do Câncer Do Colo Uterino</p> <p>Silva et a. (2015)</p>	<p>153 mulheres (107 usuárias de anticoncepcional hormonal e 22 tabagistas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sugere que anticoncepcional por mais de 3 meses possa representar fator de risco para lesões precursoras do câncer de colo uterino
		<p>Prevalence Of Cytopathological Changes In Cervix Of Women From A Municipality Of The Southwest Of Paraná State And Its Potential Risk Factors</p> <p>Carlotto e Treco (2019)</p>	<p>350 mulheres</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Indicou como potenciais fatores de risco o uso de anticoncepcionais, história prévia de IST e consumo de tabaco
		<p>Contraceptivos Orais E Hábito Tabagista São Fatores De Risco Para Lesões Precursoras Do Câncer Do Colo Uterino?</p>	<p>153 mulheres entre 25 e 45 anos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dados sugerem que o uso de anticoncepcional por mais de 3 meses pode representar fator de risco para câncer de colo do útero

		Silva et al. (2015)		
		<p>Prevalence Of High-Risk HPV Infection And Associated Cofactors: A Baseline Study</p> <p>Population In Women Beneficiaries Of The Issste Who Participated In The Screening Program HPV And Early Detection Of Cervical Cancer</p> <p>Torres-Poveda et al. (2019)</p>	115.651 amostra cervicais do programa de triagem de HPV	<ul style="list-style-type: none"> • Mostrou associação estatisticamente significativa para uso de contraceptivos hormonais, número de parceiros e tabagismo

6 DISCUSSÃO

Os artigos coletados na presente revisão comprovam que o câncer de colo uterino está relacionado a vários outros fatores que associados à infecção pelo papiloma vírus humano de alto risco oncogênico, favorecem a persistência e progressão das lesões intraepiteliais para neoplasia invasiva em colo uterino.

O modelo mais aceito para a progressão e desenvolvimento de carcinoma de colo uterino está associado com a exposição à fatores que causam mutações ao DNA e modulam negativamente a resposta imune do hospedeiro. A maioria das mulheres elimina a infecção viral. No entanto, em 20% das mulheres a infecção se mostra persistente e 10% dessas evoluem para carcinoma *in situ* e invasivo (WOHLMEISTER et al., 2016). Esta evidência mostra a existência de variáveis que interferem sobre a infecção viral e o hospedeiro, conduzindo para a persistência e/ou progressão das lesões HPV induzidas a estágios mais avançados.

A literatura relata que alterações na expressão de genes supressores tumorais e protooncogenes podem ocorrer como consequência a fatores epigenéticos, ou seja, fatores externos que ativam ou desativam a expressão de alguns genes do hospedeiro sem que promovam modificações na sequência da fita de DNA, mas modificando a estrutura física dessa, colaborando com o desenvolvimento da carcinogênese. Além disso, alterações epigenéticas podem ser revertidas através de outras moléculas, como novas drogas ou mudanças dietéticas e comportamentais por exemplo.

As neoplasias de colo uterino estão predominantemente associadas e induzidas por HPVs considerados de alto risco e, deste grupo, os tipos 16 e 18 são os mais comuns, sendo o 16 o mais persistente e predominante (KENNEDY, IKECHUKWU E GODDY, 2016; PAUNOVIC, KONEVIC E PAUNOVIC, 2016 E CHEN ET AL. 2018).

O modo como procedem alguns estímulos externos sobre a infecção pelo HPV associa-se a uma maior vulnerabilidade do hospedeiro para lesões intraepiteliais de alto grau e progressão ao câncer de colo uterino. Dentre os estímulos externos, os fatores comportamentais, alguns ressaltados pela literatura científica, estão implicados em falhas da resposta imune inata e

adaptativa do hospedeiro frente a infecção pelo HPV, além de maior exposição do hospedeiro a tipos oncogênicos virais.

Nas publicações de Paunovic, Konevic e Paunovic (2016), Guedes et al. (2020) e Yamaguchi et al. (2021) temos a correlação do início da atividade sexual precoce (sexarca em menos de 16 anos) com a maior exposição à infecção pelo HPV e lesões por ele induzidas, visto que o constante processo de diferenciação das células que compõem o epitélio da zona de transformação do colo uterino da mulher jovem, conseqüente essencialmente a ação dos hormônios ovarianos sobre o epitélio cérvico-vaginal, torna o colo mais suscetível à persistência viral e lesões intraepiteliais de alto grau, pois trata-se de células em processo de diferenciação escamosa e que apresentam maior índice mitótico.

Mchome et al. (2021), em seu estudo, corroboram com os resultados demonstrados, quando comprovaram que as mulheres que iniciam a vida sexual mais tardiamente apresentavam menor chance de desenvolver HSIL. A sexarca precoce geralmente se associa a um aumento do número de parceiros sexuais, simultâneos ou não.

Yamaguchi et al. (2021) relataram que a maior incidência por HPV ocorreu em mulheres com início das atividades sexuais aos 14 anos e que tiveram mais de 10 parceiros ao longo da vida, consolidando que o início precoce da atividade sexual expõe a um maior número de parceiros ao longo da vida e conseqüentemente a uma maior exposição a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs).

A associação direta do comportamento sexual ao câncer de colo uterino permite a reflexão sobre a importância da abordagem dessas pacientes quanto à educação sexual com incentivo ao uso de preservativos e ações de promoção da saúde da mulher por meio da realização de exames periódicos e incentivo à adesão ao rastreamento adequado para o câncer de colo uterino.

A multiplicidade de parceiros, de acordo com Guedes et al. (2020), Mchome et al. (2021) e Yamaguchi et al. (2021), também se mostra como um fator comportamental de risco importante para aquisição da infecção por HPV. Múltiplos parceiros sexuais se apresentam como prática comum nos

relacionamentos atuais, não apenas como peculiar ao gênero masculino, mas também ao feminino cujos múltiplos parceiros se mostram em maior número que entre os homens. Esta prática entre mulheres incide não apenas em jovens, mas entre a quarta e quinta décadas de vida, corroborando para os dois maiores picos de incidência relatados na literatura para o surgimento de lesões HPV induzidas.

O status de imunossupressão das portadoras do vírus da imunodeficiência humana - HIV associa-se a maior persistência e progressão das lesões HPV induzidas. Os vírus do HIV infectam os linfócitos T os quais são as células designadas para participar da resposta imune celular especificamente atuante contra patógenos celulares obrigatórios como são os vírus.

Mochone et al. (2021) e Jalil et al. (2018) mostram uma melhora do perfil imune e resposta à presença do HPV quando há aumento de linfócitos TCD4. Este dado é inversamente proporcional ao risco de desenvolver HSIL. Estudo comparativo realizado por Benitto et al. (2015) mostrou a prevalência de HSIL e infecção por HPV em pacientes HIV positivos em relação a pacientes HIV negativos, além da observação de que pacientes com HIV possuem mais coinfeção por múltiplos subtipos virais.

Apontado como mutagênico e imunossupressor, o tabagismo mostra ação que interfere na evolução das lesões HPV induzidas (GUEDES et al. 2020 E ZHANG et al. 2016). A nicotina e a cotinina, componentes do cigarro, estão relacionadas a danos ao DNA das células que constituem o epitélio de revestimento da cérvix uterina e vagina. Dados exibem que a cessação do tabagismo está relacionada com a regressão de lesões intraepiteliais cervicais.

A literatura mostra o hábito de fumar como um modo de suprimir a eficiência da resposta imune adaptativa e associa isso a uma maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau e câncer de colo uterino. Mulheres fumantes ativas apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de lesões em colo uterino e trato ano genital ao serem comparadas às não fumantes. Isso se deve aos componentes do tabaco apresentarem ação carcinogênica suprimindo mecanismos de defesa locais,

favorecendo uma sequência de danos ao genoma do hospedeiro até completa transformação maligna celular.

A cotinina degrada o DNA ativando nitrosaminas, suprimindo a resposta imunológica local e infiltrando-se nas células epiteliais cervicais, desempenhando um papel sinérgico na patogênese da infecção pelo HPV (DU et al., 2020). O estudo desenvolvido por Namujju e colaboradores, em 2014, demonstrou, ainda, que a cotinina atua também de modo a prejudicar a ação da imunoglobulina G, um anticorpo resultante da incitação da resposta imune humoral contra o HPV, observada tanto na infecção natural (níveis menores) como após a vacinação (níveis maiores) em impedir que o vírus adentre em novas células, o que reduz o clearance do HPV, inclusive em mulheres vacinadas.

O tabagismo está associado com diminuição do número de células de *Langerhans* e linfócitos T na zona de transformação escamosa do colo de útero. As células de Langerhans são apresentadoras de antígenos e ativadoras da resposta imune mediada por células CD4 (UCHIMURA et al., 2004).

A interferência do tabaco sobre as células de *Langerhans* e sobre os linfócitos T modula negativamente a eficiência da resposta imune do hospedeiro ao reduzir células responsáveis por iniciar a cascata da resposta imune adaptativa, com redução da apresentação dos antígenos virais aos linfócitos T responsáveis pela deleção do reservatório viral (OH et al., 2016).

Estudos experimentais, nos quais solução de tabaco foi aplicada em pele de camundongos, evidenciaram modificações da morfologia das células de *Langerhans*, as quais mostraram-se arredondadas e com poucos dendritos, características morfológicas correspondentes a células imaturas e incapazes de efetuar a apresentação antigênica aos linfócitos T. A retirada do tabaco gerou células de *Langerhans* alongadas e com muitos dendritos (UCHIMURA et al., 2004).

Um estudo caso-controle, envolvendo mulheres chinesas entre 21-65 anos, pesquisou a relação do tabagismo passivo com o surgimento de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL). As evidências mostraram que o tabagismo passivo apresenta efeito dose-dependente, no qual adolescentes

expostos por mais de 20 anos apresentam cinco vezes mais risco para HSIL do que os não expostos ao tabaco. A infecção por HPV de alto risco associado com o tabagismo passivo levou a um risco ainda maior da doença (DU et al., 2020). Ainda, uma pesquisa realizada na China (JIANG et al., 2015) relatou que a carcinogênese e o risco de morte aumentavam de acordo com o tempo de exposição aos agentes do tabaco.

Corroborando com os achados, uma análise de 12 estudos transversais realizada por Feng et al. (2017), foi demonstrado que o tabagismo ativo pode aumentar o risco de infecção pelo HPV e de lesões de alto grau. Torres-Poveda et al. (2019), em um estudo transversal, reafirma que os fatores carcinogênicos do tabaco podem ter um efeito de transformação direto nos tecidos do colo do útero. Nesse sentido, com relação ao tabagismo, por ser um fator de risco comportamental modificável, o desenvolvimento de ações de saúde pública pode ser estabelecido para a prevenção e controle desse fator, através de campanhas e leis antitabagistas.

O uso de anticoncepcionais hormonais associado ao tabagismo potencializa a relação com a presença de lesões intraepiteliais de alto grau e carcinoma in situ (SILVA et al., 2015; OH et al. 2016). A literatura contém estudos que apontam os hormônios esteroides como potencializadores da ação do oncogene E6 na degradação do produto do gene p53, induzindo um efeito carcinogênico (OH et al., 2016), associando o uso de anticoncepcionais ao aumento em até quatro vezes do risco de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas e de adenocarcinoma de colo uterino HPV associados, principalmente os compostos basicamente por progestágeno.

Os progestágenos reduzem o turnover celular, favorecendo a persistência do HPV, de modo que o uso deste fármaco acima de 10 anos está relacionado ao maior risco para desenvolvimento de carcinomas de colo uterino. Sindiani, Alshdaifat e Alkhatib (2020), em um estudo no México, investigando fatores de risco associados ao câncer de colo, também observaram que o uso de anticoncepcionais hormonais por mais de 4 anos foi considerado um fator de risco para câncer de colo uterino.

Há, contudo, alguns vieses nesses estudos que precisam ser considerados, quando associam o uso de contraceptivos a agentes mutagênicos como o tabaco. Também se faz necessário considerar a possibilidade desse aumento do risco para lesões HPV induzidas e progressão das mesmas estar relacionado não à ação hormonal, mas a mudanças comportamentais como intensificação da atividade sexual, maior exposição a parceiros múltiplos, uma vez que os riscos de uma gravidez indesejada se encontram minimizados pelo uso do contraceptivo.

A multiparidade se mostra na literatura como um outro fator de risco relacionado à progressão de lesões intraepiteliais ao câncer de colo uterino. Isso reflete a exposição da mulher à maior frequência de longos períodos de supressão da imunidade celular especificamente, o que a torna vulnerável à infecção pelo HPV, sendo a progesterona o hormônio predominante durante todo o período gestacional, a mulher tem, adicionalmente, redução fisiológica do turnover celular o que colabora para a persistência da infecção pelo HPV. Estes fatores, relacionados a falhas na resposta imune, mostram-se como um fator de risco para instalação e progressão de lesões intraepiteliais ao câncer de colo uterino.

O microbioma vaginal passou a ter relevância em vários trabalhos relacionados a carcinogênese cervical. A disbiose, caracterizada pela redução da população de lactobacilos e da ação defensiva destes microorganismos, torna o epitélio cérvico-vaginal vulnerável a agentes infecciosos como o HPV e lesões intraepiteliais associadas (KERO et al., 2017).

Os lactobacilos constituem os principais agentes em uma microbiota vaginal saudável. Sua presença unida a produção de ácido láctico, mantém o pH vaginal baixo, aumentando a atividade protetora de H₂O₂ e bacteriocinas secretadas no local, inibindo infecções como *G. vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *herpes simplex virus* e HPV (AMABEBE e ANUMBA, 2018).

A disbiose vaginal está relacionada ao *status* hormonal, mostrando-se frequente na população pós-menopausada, cujo pH vaginal torna-se mais

elevado devido à diminuição do estrogênio, com consequente baixos níveis de glicogênio e de redução de Lactobacilos (GAO et al., 2021).

O trabalho de Zhang et al. (2016), relata que as consequências da disbiose vaginal favorecem a ocorrência de cervicites crônicas associadas com a diminuição da imunidade celular, estabelecendo-a como mais um fator que favorece o surgimento de HSIL e câncer de colo. Além do HPV, outras ISTs se instalam e colaboram conjuntamente para a fragilidade das barreiras epiteliais, tornando o epitélio cervical mais susceptível a infecções e à ação carcinogênica de alguns agentes.

Esse relato encontra respaldo no trabalho de Gravitt e Winer (2017), constatando que a inflamação crônica causada pela IST, aliada à infecção pelo HPV, são catalizadores da carcinogênese viral. Os resultados obtidos por Ifort et al. (2021), em estudo no Nordeste do Brasil, para avaliar o *Trichomonas vaginalis* e sua associação com o HPV, também demonstraram uma correlação entre os dois microrganismos e alterações no microambiente celular.

Após análise dos artigos selecionados, observamos o importante papel dos fatores comportamentais sobre o desenvolvimento de lesões de alto grau e progressão ao câncer de colo uterino HPV associado. Dentre os mais mencionados e embasados cientificamente estão: a sexarca precoce, múltiplos parceiros, disbiose vaginal, tabagismo e pessoas que vivem com HIV com baixa contagem de CD4.

Esses fatores mostram-se capazes de atuar como catalizadores da integração do vírus HPV com o DNA da célula bem como moduladores negativos da resposta imune hospedeira. Ambas, constituem vias que colaboram para progressão das lesões HPV induzidas ao câncer de colo uterino.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns hábitos comportamentais do hospedeiro intervêm sobre a infecção por HPVs de alto risco oncogênico, favorecendo a progressão à carcinogênese. Estes hábitos comportamentais de risco parecem seguir duas vias de promoção da carcinogênese: induzindo falhas sobre a resposta imune local e sistêmica e favorecendo uma maior exposição a agentes mutagênicos e carcinogênicos. Estes fatores comportamentais incidem mais em dois picos etários, entre mulheres adolescentes e adultas jovens e em mulheres de meia idade.

Ações preventivas em saúde pública e educação continuada, com profissionais atuantes em saúde da mulher, devem ser incentivadas e promovidas para conscientização da população feminina quanto a hábitos que aumentam o risco ao desenvolvimento do câncer de colo uterino HPV associado, motivo provável pelo qual, embora evitável, ainda se mostra tão frequente entre mulheres.

REFERÊNCIAS

1. ALBUQUERQUE, Anna Júlia Rodrigues et al. Câncer de colo de útero: atenção enquanto jovem para prevenção na terceira idade. **Brazilian Journal of Development**, v.8, n.6, p. 42765-42774, 2022.
2. AMABEBE, E.; ANUMBA, DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. **Front Med (Lausanne)**. v. 13, n. 5, p. 181, 2018.
3. American Cancer Society - ACS. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures Tables and figures. 2020.
4. BELFORT, Ilka Kassandra Pereira et al. Trichomonas vaginalis as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil. **BMC women's health**, v. 21, n. 1, p. 1-8, 2021.
5. BRINGEL, Karina Maria Azevedo et al. Prevalência do papilomavírus humano em pacientes HIV positivo e fatores associados. 2019.
6. BRUNI, L. B. R. L. et al. Human papillomavirus and related diseases in the world. **Summary report**, v. 17, 2019.
7. CECCATO JUNIOR, Benito Pio Vitorio et al. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 37, p. 178-185, 2015.
8. CHEN, Jun-yu et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. **Medicine**, v. 97, n. 41, 2018.
9. COSER, Janaina et al. Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, p. 61-68, 2016.
10. COSTA, Telma Maria Lubambo et al. Human papillomavirus and risk factors for cervical adenocarcinoma in the state of Pernambuco, Brazil. **Revista brasileira de saúde materno infantil**, v. 19, p. 641-649, 2019.
11. DA CUNHA, Ítalo Íris Boiba Rodrigues et al. Câncer de colo uterino: fisiopatologia, manifestações clínicas e principais fatores de risco associados à

- patogênese. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e491111133992-e491111133992, 2022.
12. DA SILVA MAIA, Maria Conceição et al. Lesões precursoras do câncer uterino em mulheres HIV-positivo e sua relação com linfócitos CD4+ e carga viral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle–UNIRIO. **RBAC**, v. 49, n. 1, p. 65-9, 2017.
13. DE CARVALHO, Karine Faria; COSTA, Liliane Marinho Ottoni; FRANÇA, Rafaela Ferreira. A relação entre HPV e Câncer de Colo de Útero: um panorama a partir da produção bibliográfica da área. **Revista Saúde em Foco**, v.11, n.5, p. 1-15, 2019.
14. DU, Xinxin et al. Evidence of passive smoking as a risk factor of high-grade squamous intraepithelial lesion: a case-control study. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 7, p. 1061-1066, 2020.
15. FENG, Rui-Mei et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. **Journal of gynecologic oncology**, v. 28, n. 5, 2017.
16. FERES, T. M. et al. Prevalência de câncer no colo uterino: um estudo descritivo. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, v. 22, n. 2, p. 54-58, 2018.
17. FERREIRA, Ana Rita et al. The interplay between antiviral signalling and carcinogenesis in human papillomavirus infections. **Cancers**, v. 12, n. 3, p. 646, 2020.
18. GAO, Bingsi et al. The characteristics and risk factors of human papillomavirus infection: an outpatient population-based study in Changsha, Hunan. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 15128, 2021.
19. GRAVITT, Patti E.; WINER, Rachel L. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. **Viruses**, v. 9, n. 10, p. 267, 2017.
20. GUEDES, Daiany Helena Stein et al. Fatores associados ao papilomavírus humano entre mulheres com câncer de colo uterino. **Rev Rene**, v. 21, p. 32, 2020.
21. IARC – INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Global Câncer Observatory**. 2020. disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home> 2018. Acesso em: 20 out 2022

22. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
23. JALIL, Emilia Moreira et al. Hybrid capture as a tool for cervical lesions screening in HIV-infected women: insights from a Brazilian cohort. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22, p. 16-23, 2018.
24. JIANG, Jingmei et al. Effects of active, passive, and combined smoking on cervical cancer mortality: a nationwide proportional mortality study in Chinese urban women. **Cancer Causes & Control**, v. 26, p. 983-991, 2015.
25. KENNEDY, Nyengidiki Tamunomie; IKECHUKWU, Durugbo; GODDY, Bassey. Risk factors and distribution of oncogenic strains of human papilloma virus in women presenting for cervical cancer screening in Port Harcourt, Nigeria. **Pan African Medical Journal**, v. 23, n. 1, 2016.
26. KERO, K. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, p. 2215-2219, 2017.
27. LORENZI et al. Diversity of human papillomavirus typing among women population living in rural and remote areas of Brazilian territory. **Papillomavirus Research**, v. 08, 2019.
28. MCHOME, Bariki Lawrence et al. HPV types, cervical high-grade lesions and risk factors for oncogenic human papillomavirus infection among 3416 Tanzanian women. **Sexually Transmitted Infections**, v. 97, n. 1, p. 56-62, 2021.
29. NAMUJJU, Proscovia B. et al. Impact of smoking on the quantity and quality of antibodies induced by human papillomavirus type 16 and 18 AS04-adjuvanted virus-like-particle vaccine—a pilot study. **BMC research notes**, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2014.
30. OH, Hea Young et al. Association of combined tobacco smoking and oral contraceptive use with cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in Korean women. **Journal of epidemiology**, v. 26, n. 1, p. 22-29, 2016.
31. PAUNOVIC, Vesna; KONEVIC, Slavica; PAUNOVIC, Tomislav. Association of human papillomavirus infection with cytology, colposcopy, histopathology, and risk factors in the development of low and high-grade lesions of the cervix. **J BUON**, v. 21, n. 3, p. 659-665, 2016.

32. PEIXOTO, Larissa Rodrigues. Minichromosome maintenance protein (MCM)-7 e a sua correlação com o papilomavírus humano na patogênese do câncer do colo do útero. **Dissertação [Mestrado]**. Universidade Federal de Minas Gerais, 2021.
33. RODEN, Richard; STERN, Peter L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 18, n. 4, p. 240-254, 2018.
34. ROURA, Esther et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0147029, 2016.
35. SANTOS FILHO, M. V. et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV), distribution of HPV types, and risk factors for infection in HPV-positive women. **Genetics and Molecular Research: GMR**, v. 15, n. 2, 2016.
36. SARMIENTO MEDINA, María Inés; PUERTO DE AMAYA, Miryam. Fatores de risco para câncer de colo uterino e prova de Papanicolau em adolescentes marginadas. Bogotá, Colômbia. **Revista Ciencias de la Salud**, v. 18, n. 1, p. 37-51, 2020.
37. SELVA, Ana Carolina Vieira et al. Estudo de coorte prospectiva de pacientes com câncer de colo de útero: a idade é um fator determinante?. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 8679-8695, 2020.
38. SILVA, Leila da et al. High-risk human papillomavirus and cervical lesions among women living with HIV/AIDS in Brazilian Amazon, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, p. 557-562, 2015.
39. SILVA, R. et al. Contraceptivos orais e hábito tabagista são fatores risco para lesões precursoras do cancer do colo uterino. In: **Congresso de Pesquisa e Extensão da Faculdade da Serra Gaúcha, Caxias do Sul (RS)**. 2015. p. 1274-1288.
40. SILVA, Ruan Carlos Gomes da et al. Perfil de mulheres com câncer de colo do útero atendidas para tratamento em centro de oncologia. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 18, p. 695-702, 2018.
41. SILVA, Giovanna Gomes et al. Perfil do câncer do colo uterino e lesões precursoras em um ambulatório de especialidades médicas. **J. Health NPEPS**, p. 119-131, 2020.

42. SINDIANI, Amer Mahmoud; ALSHDAIFAT, Eman Hussein; ALKHATIB, Ahed J. Investigating Cervical Risk Factors that Lead to Cytological and Biopsy Examination. **Medical Archives**, v. 74, n. 4, p. 294, 2020.
43. SKORSTENGAARD, Malene; SUHR, Julie; LYNGE, Elsebeth. Condom use to enhance regression of cervical intraepithelial neoplasia: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 20, p. 1-7, 2019.
44. SOHRABI, Amir; BASSAM-TOLAMI, Fatemeh; IMANI, Mohsen. The impact of MTHFR 1298 A> C and 677 C> T gene polymorphisms as susceptibility risk factors in cervical intraepithelial neoplasia related to HPV and sexually transmitted infections. **The Journal of Obstetrics and Gynecology of India**, v. 70, n. 6, p. 503-509, 2020.
45. TAVARES, Dayana Maria de Sousa. Prevalência dos fatores de risco para o câncer cervical em mulheres atendidas em um serviço de ginecologia. 2018.
46. TORRES-POVEDA, KIRVIS et al. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. **BMC cancer**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2019.
47. TRECO, Indianara Carlotto. Prevalência de alterações citopatológicas no colo uterino em mulheres de um município do Sudoeste Paranaense e potenciais fatores de risco. 2019. 90f. Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, 2019.
48. UCHIMURA, Nelson Shozo et al. Os efeitos do tabagismo na densidade das células de Langerhans do colo uterino. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 26, n. 2, p. 369-373, 2004.
49. WANG, Xuelian et al. Candida skin test reagent as a novel adjuvant for a human papillomavirus peptide-based therapeutic vaccine. **Vaccine**, v. 31, n. 49, p. 5806-5813, 2013.
50. WOHLMEISTER, Denise et al. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, p. 106-113, 2016.
51. YAMAGUCHI, Manako et al. Risk factors for HPV infection and high-grade cervical disease in sexually active Japanese women. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2021.

52. ZHANG, Qingwei et al. Epidemiological investigation and risk factors for cervical lesions: cervical cancer screening among women in rural areas of Henan province China. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 22, p. 1858, 2016.
53. ZHENG, Jing-Jing et al. Difference in vaginal microecology, local immunity and HPV infection among childbearing-age women with different degrees of cervical lesions in Inner Mongolia. **BMC women's health**, v. 19, n. 1, p. 1-8, 2019.