

Disbiose da microbiota cervicovaginal no desenvolvimento do câncer de colo de útero: uma revisão narrativa

Cervicovaginal microbiota dysbiosis in the development of cervical cancer: a narrative review

Gabriel Dziurkovski **MACHADO**¹, Felipe Mota Narciso de **MORAIS**¹, Isabela **CAMILOTTI**¹, Guilherme Prestes da **SILVA**¹, Maria Regina Pinheiro de Andrade **TIZZOT**¹, Liya Regina **MIKAMI**¹

RESUMO

Introdução: As relações ecológicas desempenhadas pela microbiota humana têm-se mostrado relevantes no desenvolvimento de neoplasias, seja como fator de risco ou protetivo. Quando há disbiose, ocorre diminuição da população e colonização por diversas bactérias, cursando com doenças.

Objetivo: Realizar revisão sobre as interações ecológicas entre a microbiota vaginal e o desenvolvimento de neoplasias, e discutir o papel da microbiota saudável do sistema genital feminino no desenvolvimento do câncer de colo.

Método: Esta revisão buscou estudos no PubMed, Scielo e Lilacs utilizando os descritores: "Vaginal microbiota", "Dysbiosis" e "Cervical cancer". No total, foram selecionados 17 artigos, além de dados de estatísticas do Instituto Nacional do Câncer, da Organização Pan-Americana da Saúde e da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer.

Resultados: Quando ocorre disbiose da microbiota vaginal, as bactérias anaeróbicas podem colonizar o microbioma e danificar a membrana cervical, tornando-a mais suscetível ao papilomavírus humano e aumentando o risco de formação de tumores, além de causar o aumento de citocinas pró-inflamatórias e dano oxidativo a biomoléculas. Essas alterações podem levar à genotoxicidade, interrupção da sinalização celular e integração do papilomavírus humano no genoma hospedeiro, favorecendo a carcinogênese.

Conclusão: A disbiose no ambiente cervicovaginal pode aumentar a susceptibilidade ao potencial oncogênico do Papilomavírus Humano.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias do colo do útero. Microbiota. Disbiose.

Mensagem Central

A disbiose vaginal é problema ginecológico comum em mulheres em idade reprodutiva e está relacionada ao desenvolvimento de diversas doenças. Quando há disbiose ocorre aumento da variedade de organismos, podendo haver dano à barreira epitelial e tornando a mulher mais suscetível a infecção por HPV. Essas alterações podem causar genotoxicidade, interrupção da sinalização celular e integração do HPV no genoma do hospedeiro, facilitando o surgimento de lesões de alto risco cancerígeno.

Perspectiva

Os resultados deste artigo podem ser significativos ao fornecer visão abrangente das atuais evidências que correlacionam o microbioma genital feminino à carcinogênese. Antecipa-se que os resultados possam contribuir na prática clínica ao proporcionar melhor compreensão do papel do microbioma genital feminino no desenvolvimento de neoplasias, o que poderia potencialmente conduzir à elaboração de estratégias mais eficazes para prevenção e tratamento dessas doenças.

ABSTRACT

Introduction: The ecological interactions played by the human microbiota are relevant for the development of neoplasms, either as a risk or a protective factor. When dysbiosis occurs, there is a decrease in its population and colonization by several bacteria, leading to diseases. Persistent infection by some types of human papillomavirus in the vaginal microbiota is the leading risk factor for developing cervical cancer.

Objective: Narrative review on the ecological interactions between the vaginal microbiota and the development of neoplasms.

Method: This narrative review searched for scientific papers on PubMed, Scielo, and Lilacs data platforms using the descriptors: "Vaginal microbiota", "Dysbiosis" and "Cervical cancer". Seventeen articles were selected, including statistical data from the National Cancer Institute, the Pan American Health Organization, and the International Agency for Research on Cancer.

Results: When dysbiosis of the vaginal microbiota occurs, anaerobic bacteria can colonize the microbiome and damage the cervical membrane, making it more susceptible to human papillomavirus infection and increasing the risk of tumor formation. These changes can lead to genotoxicity, disruption of cell signaling, and human papillomavirus integration into the host genome, favoring carcinogenesis.

Conclusion: Dysbiosis in the cervicovaginal environment may increase susceptibility to the oncogenic potential of human papillomavirus.

KEYWORDS: Uterine cervical neoplasms. Microbiota. Dysbiosis.

INTRODUÇÃO

Os microbiomas têm sido vistos como significativos para inúmeros aspectos do processo saúde-doença, visto que podem atuar como fatores protetivos ou de risco à saúde humana, e seu estudo pode oferecer novas hipóteses para a compreensão e tratamento de processos patológicos.¹ Estudos revelam que a microbiota de pacientes oncológicos tem impacto maciço nos fenótipos do câncer desenvolvido, sendo crescente a busca para compreender como a microbiota de vários órgãos e tecidos pode influenciar o desenvolvimento, progressão e tratamento de neoplasias, tendo papel promotor ou protetor na carcinogênese.²

A microbiota do trato reprodutivo feminino desafia a noção tradicional de que uma grande variedade de organismos é sinal de ecossistema ideal: em mulher saudável, ela é formada por poucos microrganismos³, sendo predominantemente composta por algumas espécies de lactobacilos como *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. vaginalis*.⁴ Essas bactérias vivem em simbiose com o ambiente vaginal, produzindo compostos antimicrobianos e bloqueando a adesão de patógenos.

Diversos fatores alteram os componentes da microbiota, tais como etnia, atividade sexual, hábitos de higiene, lactação, tabagismo, diabetes melito, estresse e dieta. Além disso, alterações hormonais também podem modificá-la, as variações no estrogênio causam aumento nos *Lactobacillus* durante a puberdade e diminuição na menopausa, por exemplo.⁵ Assim, fica claro como a microbiota é constituída e mantida através da interação com o ambiente, visando a manutenção de sua homeostase.

Nesse sentido, quando o balanço é quebrado, ocorre o fenômeno da disbiose, que é caracterizada por 2 fatores em conjunto: diminuição da população de lactobacilos e colonização por bactérias variadas, aumentando a biomassa do ambiente.⁶ Consequentemente, diversos processos patológicos são gerados, como alterações na integridade da barreira epitelial, proliferação celular anormal, instabilidade genômica, inflamação crônica e desregulação metabólica. Assim, a disbiose está ligada a risco aumentado de partos prematuros, abortos espontâneos, ISTs (infecções sexualmente transmitidas) e desenvolvimento de doenças.⁷

Já foi constatado que a bacteriose vaginal está relacionada com maiores taxas de infecção pelo papilomavírus humano (HPV), sugerindo, assim, que alterações na microbiota podem estar relacionadas à persistência dessa infecção. A exposição prolongada ao HPV de alto risco oncogênico (principalmente os tipos 16 e 18) é o principal fator de desenvolvimento de câncer de colo do útero (CCU).⁷ Entretanto, 85 a 90% das infecções por esse vírus são autolimitadas e apenas minoria gera lesões cervicais pré-cancerosas.⁹ Assim, esse fato leva à hipótese de que as alterações carcinogênicas estejam ligadas não só ao agente infeccioso, mas também ao microambiente local.⁹

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA) o CCU é o 3º. tumor maligno mais frequente na

população feminina brasileira (excetuando-se o de pele não melanoma), e a 4ª. causa de morte de mulheres por câncer no país, com 6.627 óbitos registrados em 2020, sendo mais comumente diagnosticado em mulheres entre 30-45 anos de idade. Estima-se que haja 17.010 novos casos no Brasil em 2023.¹⁰ Em perspectiva mundial, segundo o Observatório Global do Câncer da OMS, foram registrados 604.127 novos casos apenas em 2020.¹¹ De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) essa doença atinge principalmente mulheres com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde, ressaltando, portanto, sua relevância como uma questão de saúde pública.¹²

CCU pode ser prevenido com rastreamento regular, como através do exame da colpocitologia oncótica cervical (popularmente conhecido como de Papanicolau), que é capaz de detectar lesões no colo do útero antes que elas se tornem malignas. Quando identificado antecipadamente, pode ser efetivamente tratado com procedimento cirúrgico, radioterapia ou quimioterapia; se identificado tardiamente o tratamento envolve combinação de terapêuticas e o prognóstico é reservado.

Apesar da relevância epidemiológica do CCU e do papel oncogênico da disbiose causada pela infecção por HPV, não existem muitos trabalhos na literatura que correlacionam microbiota vaginal ao aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento de CCU.

O objetivo deste estudo foi realizar revisão narrativa a respeito das interações e relações ecológicas entre a microbiota humana e o desenvolvimento de neoplasias, assim como discutir o papel da microbiota saudável de um sistema genital feminino no desenvolvimento do câncer cervical.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio de busca de estudos no PubMed, SciELO e Lilacs, com o uso dos descritores: "Vaginal microbiota", "Dysbiosis" e "Cervical cancer".

Foram incluídos, entre 2015 e 2023, artigos originais e revisões sistemáticas que abordassem a relação da microbiota com o desenvolvimento do CCU, e excluídos os não abordavam o tema, artigos de opinião ou que não tinham credibilidade e relevância. Ao todo, foram selecionados 17 artigos.

Em adição aos artigos científicos, foram utilizadas as estatísticas do câncer de colo de útero do Instituto Nacional do Câncer (INCA), da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e da International Agency for Research on Cancer (IARC) de 2022 para a melhor compreensão da epidemiologia do CCU a nível nacional e internacional.

RESULTADOS

Em microbiota saudável os lactobacilos são responsáveis por manter o equilíbrio ecológico do microambiente vaginal. Através da síntese de ácido lático e peróxido de hidrogênio eles são capazes de manter o pH abaixo de 4,5, inibindo o crescimento de várias espécies sexualmente transmitidas (como *Chlamydia*

trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae* e *Gardnerella vaginalis*), ao passo que garante a viscosidade do muco cervicovaginal, otimizando biofilmes capazes de capturar agentes virais e bacterianos.¹³

Os lactobacilos também inibem a adesão de outras espécies através da produção de bacteriocinas e outros peptídeos antimicrobianos vaginais pois são capazes de diminuir populações de patógenos, inibir enzimas proteolíticas secretadas por eles e modular a resposta inflamatória envolvida.¹⁴ Entretanto, esse equilíbrio não é constante e estudos revelam que a microbiota vaginal tem comportamento flutuante ao longo da maturação sexual, das condições e hábitos de vida e do ciclo ovulatório, mostrando-se estável em alguns períodos e instável em outros.¹⁵

A disbiose vaginal é o problema ginecológico mais comum em mulheres em idade reprodutiva¹⁶ e está relacionada com vários fatores, como tabagismo, comportamento em relações sexuais e tratamentos medicamentosos. O quadro de disbiose é formado por microrganismos estritamente anaeróbios como *Gardnerella* spp, *Atopobium* spp, *Prevotella* spp, *Megasphaera* spp, *Parvimonas* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Anaerococcus* spp, *Sneathia* spp, *Shuttleworthia* spp e *Gemella* spp.⁷

Audirac-Chalifour et al. (2016)¹⁷ realizaram análise do microbioma cervical de mulheres mexicanas e constataram que há diferença na composição da microbiota de mulheres HPV-positivo se comparado às mulheres HPV-negativo. Nas sem HPV foi identificado que a bactéria mais abundante era a *L. crispatus*, enquanto nas com HPV a mais abundante foi a *L. iners*. Esse trabalho indicou que nem todas as espécies de lactobacilos estão ligadas a desfecho melhor: *L. iners* não é capaz de produzir peróxido de hidrogênio, além de produzir apenas a isoforma L-lactato, que são produzidas pelo próprio epitélio vaginal e por microrganismos associados à disbiose vaginal, enquanto outros *Lactobacillus* spp. produzem a isoforma D-lactato (*L. jensenii*) ou ambas as isoformas D e L (*L. crispatus* e *L. gasseri*).⁷

Altas concentrações de D-lactato podem proteger contra infecções do trato reprodutivo através da regulação da proteína EMMPRIN (indutora de metaloproteinase da matriz extracelular) na secreção vaginal. Uma proporção maior de L-lactato em relação ao D-lactato está ligado também à ativação de outra proteína chamada MMP-8 (metaloproteinase da matriz), que eventualmente é capaz de causar danos na integridade cervical, pois ao se tornar mais permeável, faz com que os queratinócitos basais sejam mais suscetíveis à infecção prolongada por HPV¹³, aumentando o risco do desenvolvimento do CCU.

Audirac-Chalifour et al. (2016)¹⁷ também relataram que apenas as pacientes com neoplasia intraepitelial cervical ou CCU possuíam maior presença de *Fusobacterium* spp, bactéria associada a maiores expressões de IL-4, TGF- β 1 e INF- γ . Essas citocinas são causadoras de ambiente imunossupressor permissivo, que influencia o desenvolvimento e progressão do CCU.

A disbiose vaginal está relacionada aos fatores hormonais de níveis de estrógeno sérico, comportamentos

como o uso de contraceptivos hormonais, tabagismo, atividade sexual desprotegida e ducha vaginal como forma de higiene. Esses fatores alteram a condição hormonal da mulher ou favorecem o contato da microbiota vaginal com organismos externos, gerando maior diversidade bacteriana em detrimento da população de lactobacilos. É de conhecimento que as bactérias encontradas na vagina também podem variar com a etnia; lactobacilos são encontrados mais comumente em mulheres asiáticas e caucasianas do que em hispânicas e negras. As variações étnicas na microbiota vaginal podem estar relacionadas a hábitos culturais de higiene íntima e fatores sociais de acesso aos serviços de saúde.¹⁸

Quando há disbiose no trato genital feminino ocorre mudança nos compostos químicos produzidos pelas bactérias cervicovaginais. Especificamente, a transição da microbiota resulta na maior produção de compostos como aminas e MMP-8 ao invés de ácido láctico. Essa mudança resulta em dano à barreira epitelial, aumentando a permeabilidade da mucosa ao HPV e facilitando sua colonização e persistência.¹³ Entretanto, além das alterações que tornam o organismo mais suscetível à infecção por HPV, a disbiose também possui papel pró-tumoral atuando por meio de mecanismos diretos e indiretos, como no metabolismo do estrogênio, favorecendo a carcinogênese cervicovaginal e tornando as alterações causadas pelo HPV como de maior risco carcinogênico.

Frąszczak et al. (2022) relataram que na disbiose observou-se aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiotáticas, angiogênicas.¹³ O ácido láctico possui papel anti-inflamatório (inibindo a produção de IL-12 e aumentando a de IL-10), e em ambientes simbióticos, o lactato em baixas concentrações perde sua capacidade imunomoduladora. Além da ausência do lactato, a própria presença da membrana lipopolissacarídica de bactérias gram-negativas sensibiliza as células cervicovaginais, induzindo a sinalização de TLR4, ativação de NF-KB e a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimioatrativos de células T, incentivando quadros de inflamação crônica e angiogênese local – fatores conhecidamente pró-tumorais.⁹

Outra possível consequência da disbiose parece ser o desbalanceamento do estado oxidativo intracelular por excesso das espécies reativas de oxigênio.¹⁸ Essa relação foi estabelecida por meio da análise da variação do potencial redox no epitélio vaginal de mulheres com e sem disbiose. Assim, foi possível perceber diminuição do potencial redox durante a disbiose. As espécies reativas de oxigênio são muito ligadas à promoção e progressão de vários tumores através de seu potencial genotóxico, em excesso, podem gerar dano oxidativo nas biomoléculas como o DNA.

A genotoxicidade compromete funções básicas como a regulação da sinalização celular e apoptose (fatores de alto risco carcinogênico) e facilita a integração do material genético do HPV ao genoma do hospedeiro.¹³ A integração genômica perturba a diferenciação normal e

crescimento das células ao expressar oncoproteínas E6 e E7, o que torna o epitélio displásico.¹³

Quando não diagnosticados precocemente, os processos neoplásicos podem evoluir para câncer metastático, invadindo os tecidos adjacentes ou fazendo metástase à distância através de disseminação linfática ou hematogênica.¹⁹ CCU de forma geral se desenvolve lentamente, começando como condição pré-cancerosa denominada neoplasia intraepitelial cervical, e pode ser prevenido com rastreamento regular, como através do exame Papanicolau, que é capaz de detectar lesões no colo do útero antes que elas se tornem malignas. Se detectado precocemente, procedimento cirúrgico, radioterapia ou quimioterapia costumam ser bem sucedidos; entretanto, quando identificado tardiamente, o tratamento envolve combinação terapêutica e o prognóstico é menos favorável.²⁰

CONCLUSÃO

A microbiota vaginal ideal é formada pela colonização de pequena variedade de lactobacilos. Quando essa condição se altera, a biodiversidade cervical aumenta e as bactérias anaeróbias passam a compor o microbioma. A alteração microbiológica modifica os compostos presentes na região, o que resulta em danos à membrana cervical, que se torna mais permeável ao HPV e facilita sua instalação. Além desse fator, a disbiose também cria microambiente ideal para o surgimento de tumor. Apesar da importância epidemiológica do CCU, são escassos os estudos que relacionam a microbiota vaginal com a carcinogênese. As evidências disponíveis atualmente indicam papel importante dela nesse processo. Além disso, a caracterização da microbiota vaginal por perfil epidemiológico pode ser ferramenta importante no rastreamento e prevenção de disbiose, displasias e, conseqüentemente, neoplasias.

Trabalho realizado na

¹ Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Correspondência:

Gabriel Dziurkowski Machado

E-mail: gabriel.dzi.gm@gmail.com

Contribuição dos autores

Concepção: Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot

Curadoria de dados: Guilherme Prestes da Silva

Investigação: Isabela Camilotti

Metodologia: Felipe Mota Narciso de Moraes

Redação (esboço original): Gabriel Dziurkowski Machado

Redação (revisão e edição): Liya Regina Mikami

REFERÊNCIAS

1. Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer research* [Internet]. 2017 Apr 15;77(8):1783–812. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392374/>
2. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery* [Internet]. 2022 Jan;12(1):31–46. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/12/1/31/675608/Hallmarks-of-Cancer-New-DimensionsHallmarks-of>
3. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2022 Dec 21;86(4).
4. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Jun 3;108(Supplement_1):4680–7. Available from: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3063603&blobtype=pdf>
5. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nature Reviews Urology*. 2015 Jan 20;12(2):81–90.
6. Gholiof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Frontiers in Reproductive Health*. 2022 Aug 9;4.
7. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 May 15;8(1):7593. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-25879-7>
8. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine*. 1998 Feb 12;338(7):423–8.
9. Castanheira C, Sallas M, Nunes R, Lorenzi N, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*. 2020 Nov 23;88(2):187–97.
10. Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
11. Cancer Fact Sheets [Internet]. International Agency for Research on Cancer- IARC. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
12. HPV e câncer do colo do útero - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/hpv-e-cancer-do-colo-do-utero>
13. Frąszczak K, Barczyński B, Kondracka A. Does *Lactobacillus* Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? *Cancers*. 2022 Oct 7;14(19):4909.
14. Zhou Z-W, Long H-Z, Cheng Y, Luo H-Y, Wen D-D, Gao L-C. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. *Frontiers in Microbiology*. 2021 Nov 15;12.
15. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UME, Zhong X, et al. Temporal Dynamics of the Human Vaginal Microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012 May 2;4(132):132ra52–2.
16. Peebles K, Vellozo J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019 May;46(5):304–11.
17. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnette J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *Tornesello ML, editor. PLOS ONE*. 2016 Apr 26;11(4):e0153274.
18. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1).
19. Sellors JW, R Sankaranarayanan, International Agency For Research On Cancer. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia : a beginner's manual. Lyon, France: International Agency For Research On Cancer; 2003.
20. A mulher e o câncer do colo do útero [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. [cited 2023 Feb 9]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/centrais-de-contedo/exposicoes/a-mulher-e-o-cancer-do-colo-do-utero>