



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**POLIMORFISMO DO GENE DA INTERLEUCINA 6 (RS1800795) E SUA RELAÇÃO
COM PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES DO NORDESTE
BRASILEIRO.**

Malene Lima Gomes Pereira

São Luís
2023

MALENE LIMA GOMES PEREIRA

**POLIMORFISMO DO GENE DA INTERLEUCINA 6 (RS1800795) E SUA RELAÇÃO
COM PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES DO NORDESTE
BRASILEIRO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Medicina

Linha de Pesquisa: HPV e Câncer

Orientador: Sally Cristina Moutinho Monteiro

Coordenador: Dr. Marcelo Souza de Andrade

São Luís
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Lima Gomes Pereira, Malene.

POLIMORFISMO DO GENE DA INTERLEUCINA 6 RS1800795 E SUA
RELAÇÃO COM PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES DO NORDESTE
BRASILEIRO / Malene Lima Gomes Pereira. - 2023.

54 f.

Orientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
Universidade Federal do Maranhão Videoconferência, 2023.

1. Geusa Felipa de Barros Bezerra. 2. Ilka Kassandra
Pereira Belfort. 3. Renata Monteiro Lima. I. Cristina
Moutinho Monteiro, Sally. II. Título.

MALENE LIMA GOMES PEREIRA

**POLIMORFISMO DO GENE DA INTERLEUCINA 6 (RS1800795) E SUA RELAÇÃO
COM PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM MULHERES DO NORDESTE
BRASILEIRO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Profa Dra Sally Cristina Moutinho Monteiro (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof^ª. Dr^ª Ilka Kassandra Pereira Belfort
Faculdade Laboro

Prof^ª. Dr^ª Renata Monteiro Lima
Universidade Federal do Maranhão

Prof^ª. Dr^ª. Geusa Felipa de Barros Bezerra
Universidade Federal do Maranhão

AGRADECIMENTOS

A Deus, a quem busquei forças nas horas difíceis.

A minha orientador, Sally Cristina Moutinho Monteiro, por me conceder esta oportunidade.

A minha mãe, Maria Antônia, por ter me dado tudo aquilo que precisava para crescer e seguir
A TODA minha família, pelo constante apoio: meu pai e irmãs.

Aos colegas Elaine Piancó e Pablo Matos do Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão por
todos ensinamentos e ajuda ofertada.

À professora Dra Flávia Vidal pelo suporte e ensino da PCR em tempo Real

À minha amiga Alice de Sá Ferreira por todo incentivo e força, sempre.

À amiga da Pós, Carla Déia, por todo suporte e ajuda durante todo o mestrado.

Aos professores do Programa de pós-Graduação Saude do Adulto (PPGSAD) por todos os
ensinamentos.

Ao programa PPGSAD e à CAPES, em especial, ao Programa Amazônia legal pela
oportunidade.

Nem olhos viram, nem ouvidos ouviram, nem jamais penetrou em coração humano o que Deus tem preparado para aqueles que o amam. Coríntios 2:9

RESUMO

O Papilomavírus humano (HPV) é um dos principais fatores de risco de desenvolvimento de câncer do colo do útero, principalmente o HPV de alto risco, como os tipos 16 e 18. Na carcinogênese ocorre uma resposta inflamatória em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor. A interleucina 6 (IL6) é um mediador central da inflamação e atua como uma citocina pró-inflamatória e anti-inflamatória na regulação da resposta imune. O presente trabalho teve como objetivo verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795) e à suscetibilidade à infecção por HPV e possíveis lesões e infecções cervico-vaginais em mulheres em uma capital do nordeste brasileiro. Trata-se de um estudo transversal, do tipo analítico, de modo prospectivo com 195 mulheres sexualmente ativas que utilizaram o sistema público de saúde de São Luís/Maranhão/Brasil. Avaliou-se dados sociodemográficos, informações relativas a saúde sexual e a gestação das participantes. A análise citopatológica foi realizada utilizando-se a coloração de Papanicolaou com a classificação Bethesda (2014). A detecção do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) foi realizado segundo a técnica de reação em cadeia de polimerase por tempo real (PCR Real Time). Para a avaliação da relação entre os dados epidemiológicos e clínicos e a presença de HPV, utilizou-se dois grupos e os resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Dentre as participantes 195, 68 (34,88%) foram positivas para o DNA-HPV e 37 (15,95%) tinham o diagnóstico de câncer de colo de útero. Verificou-se que a distribuição do alelo C do IL6 -174G>C (rs1800795) foi de 2,05%, onde 2,05% apresentaram em homozigose (CC) e 26,67% em heterozigose (GC), apresentando equilíbrio de Hardy-Weinberg. Não houve relação entre o polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) entre os grupos com e sem DNA-HPV. Além disso, não houve associação com as alterações citopatológicas. Porém, houve associação entre o polimorfismo e a presença de *Trichomonas vaginalis* ($p < 0,05$). Os dados obtidos nesse estudo não demonstraram associação entre a presença do DNA-HPV e o polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) em mulheres ludovicenses sexualmente ativas, mas o polimorfismo associou-se a presença de *Trichomonas vaginalis*.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. Polimorfismo. Interleucina 6.

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is one of the main risk factors for developing cervical cancer, especially high-risk HPV such as types 16 and 18. In carcinogenesis an inflammatory response occurs at different stages of tumor development. Interleukin 6 (IL6) is a central mediator of inflammation and acts as a pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine in regulating the immune response. The present study aimed to verify the relationship between IL6 polymorphism (rs1800795) and susceptibility to HPV infection and possible cervicovaginal lesions and infections in women in a capital of northeastern Brazil. This is a cross-sectional, analytical, prospective study with 195 sexually active women who used the public health system of São Luís/Maranhão/Brazil. Sociodemographic data, information related to sexual health and pregnancy of the participants were evaluated. The cytopathological analysis was performed using Papanicolaou staining with the Bethesda classification (2014). The detection of IL-6 -174G>C polymorphism (rs1800795) was performed according to the Real Time Polymerase Chain Reaction (Real Time PCR) technique. To evaluate the relationship between epidemiological and clinical data and the presence of HPV, two groups were used and the results were considered statistically significant when $p < 0.05$. Among the 195 participants, 68 (34.88%) were positive for HPV-DNA and 37 (15.95%) had a diagnosis of cervical cancer. It was found that the distribution of the C allele of IL6 -174G>C (rs1800795) was 2.05%, where 2.05% presented homozygosity (CC) and 26.67% heterozygosity (CG), presenting Hardy-Weinberg equilibrium. There was no relationship between the polymorphism of IL-6 -174G>C (rs1800795) between the groups with and without HPV-DNA. In addition, there was no association with cytopathological changes. However, there was an association between polymorphism and the presence of *Trichomonas vaginalis* ($p < 0.05$). The data obtained in this study showed no association between the presence of HPV-DNA and the IL6 -174G>C polymorphism (rs1800795) in sexually active women, but the polymorphism was associated with the presence of *Trichomonas vaginalis*.

Keywords: Human papillomavirus. Polymorphism. Interleukin 6.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de HPV de baixo e alto risco oncogênico.....	7.
Tabela 2-Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres estimados para 2022, exceto pele não melanoma.....	12.
Tabela 3- Estimativas das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil mulheres e do número de casos novos de câncer do colo do útero da Região Nordeste, 2022.....	12.
Tabela 4- Dados sociodemográficos e clínicos, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, de mulheres sexualmente ativas atendidas no Sistema Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.	26.
Tabela 5- Resultados do exame citopatológico e diagnóstico prévio de câncer, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas no Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.....	28.
Tabela 6- Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) de mulheres sexualmente ativas atendidas no Sistema Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.	29.
Tabela 7- Relação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) e a presença do DNA-HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas no Sistema Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.	29.
Tabela 8- Relação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV de alto risco ou mais de um tipo de HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em Serviço de Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.....	30.
Tabela 9- Resultados do exame citopatológico e diagnóstico prévio de câncer, categorizado segundo a presença do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795), em mulheres sexualmente ativas atendidas no Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.....	30

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Genoma do Papilomavírus humano.....	4.
Figura 2 - Mapa genético do papiloma vírus humano 16 (HPV16)	6.
Figura 3- Mecanismo de Infecção do HPV no tecido epitelial.....	7.
Figura 4- Distribuição de HPV de alto risco em mulheres sexualmente ativas atendidas em no Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.....	27

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HPV	<i>Papilomavírus Humano</i>
IL6	Interleucina 6
IL1	Interleucina 1
TNF alfa	Fator de necrose tumoral alfa
VEGF	Células endoteliais vasculares dependentes do fator de crescimento
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
ORF	<i>Open Reading Frames</i>
LCR	<i>Long Control Region</i>
SIL	Lesões intraepiteliais escamosas
LSIL	Lesões de baixo grau
HSIL	Lesões de alto grau (HSIL)
NIC I	Neoplasia intra-epitelial grau I
NIC II	Neoplasia intra-epitelial grau II
NICIII	Neoplasia intra-epitelial grau III
ASCUS	Atipias de significado indeterminado em células escamosas
AGUS	Atipias de significado indeterminado em células glandulares
ASI	Atipias de significado indeterminado
ASIOI	Categoria de origem indefinida
PPCU	Exame preventivo de câncer de colo de útero
NK	<i>Natural Killer</i>
RRP	Receptores de reconhecimento de padrões
IFN	Interferon
ERRO	Espécies reativas de oxigênio
ERN	Nitrogênio reativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	02
2	REFERENCIAL TEÓRICO	04
	2.1 Papilomavírus humano (HPV)	04
	2.1.1 Classificação do HPV.....	06
	2.1.2 Epidemiologia do HPV.....	07
	2.1.3 HPV: transmissão e progressão para lesões cervicais.....	08
	2.2 Câncer cervical associado ao HPV e rastreamento populacional	11
	2.3 Resposta imunológica à infecção pelo HPV	14
	2.3.1 Inflamação e carcinogênese.....	17
	2.3.2 Interleucina 6.....	18
	2.3.3 Polimorfismo da IL6 e sua relação com HPV e câncer de colo de utero.....	19
3	OBJETIVOS	21
4	METODOLOGIA	22
	4.1 Participantes e delineamento do estudo	22
	4.2 Coleta de material cervical e exame citopatológico	22
	4.3 Coleta de amostra e extração de DNA	22
	4.4 Identificação e genotipagem do HPV	23
	4.5 Polimorfismo da interleucina 6	24
	4.6 Aspectos Éticos	25
	4.7 Análise Estatística	25
5	RESULTADOS	26
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÕES	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) é um dos principais fatores de risco de desenvolvimento de câncer do colo do útero, principalmente o tipo de HPV de alto risco, como os tipos 16 e 18. A prevalência mundial é de 11-12% e de acordo com Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo Papilomavírus humano (2015-2017), sendo de 21% em homens e 11,7% em mulheres, o referido estudo afirma, ainda, que a prevalência de HPV no Brasil é de 53,6% e na capital do Maranhão (São Luís) é de 60,2% (WENDLAND *et al.*, 2018).

De acordo com Lopez *et al.*, (2017) aproximadamente 80% das mulheres e homens serão infectados pelo HPV em algum momento das suas vidas. Na maioria dos indivíduos o sistema imune é capaz de eliminar, sozinho, as lesões associadas ao HPV em aproximadamente um a dois anos (MISHRA; PIMPLE; SHASTRI, 2011; SERRANO *et al.*, 2012; GIANNELA *et al.*, 2019). Porém, apesar de uma resposta imune, as lesões associadas ao HPV podem persistir por meses, senão anos, levando a infecção persistente e conseqüentemente a maior possibilidade do desenvolvimento de lesões pré-invasivas e câncer do colo do útero, em mulheres (LOPEZ *et al.*, 2017).

Além dos fatores de risco amplamente conhecidos para o contágio (imunossupressão, número elevado de parceiros sexuais, atividade sexual precoce, pouca higiene, tabagismo, terapia com radiação, fimose, não utilização de preservativo, bebês cujas mães possuem HPV de alto risco e infecções sexualmente transmissíveis) a infecção pelo HPV também poder ter influência da resposta imunológica e variação genética dos mediadores imunológicos (BASEMAN, KOUTSKY, 2005; RINTALA *et al.*, 2005, NAM *et al.*, 2009; CROSIGNANI *et al.*, 2013).

Na carcinogênese ocorre uma resposta inflamatória em diferentes estágios de desenvolvimento do tumor. Durante o processo inflamatório há recrutamento, ativação e ação de células do sistema imune tanto da imunidade inata como adaptativa. A presença de diferentes células imunes no ambiente tumoral é devido a produção de citocinas e quimiocinas, que podem controlar a progressão do tumor e a invasão por vias autócrinas e parácrinas. Dessa maneira, citocinas ou quimiocinas estão envolvidas na regulação do ambiente inflamatório a fim de favorecer a atividade antitumoral e impedir a progressão das células cancerígenas. Dentre as citocinas que estão associadas à carcinogênese encontra-se a interleucina 6 (CAI; PENG; ZHANG, 2022).

A interleucina 6 (IL6) é um mediador central da inflamação e atua como uma citocina pró-inflamatória e anti-inflamatória na regulação da resposta imune. Sua

expressão é induzida como resposta a estímulos inflamatórios da interleucina 1 (IL1) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa). Também é conhecida por induzir quimiocinas e aumentar o número de moléculas de adesão nas células endoteliais, colaborando com a resposta inflamatória e a regulação da modulação da expressão de genes envolvidos na progressão do ciclo celular e crescimento de células tumorais, bem como do processo de inibição da apoptose (ROMANO, *et al.*, 1997; LIN, KARIN, 2007).

Wei *et al.*, (2001) demonstraram que a IL-6 facilita o crescimento do tumor cervical via angiogênese das células endoteliais vasculares dependentes do fator de crescimento (VEGF) ou pela modulação do limiar de apoptose. Fatores como polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), podem afetar a expressão do gene e assim se associar a um risco maior de desenvolver câncer de colo uterino (SHI, *et al.*, 2014). Um estudo de meta-análise verificou que o polimorfismo da interleucina 6 (IL-6 - rs1800795) desempenha um papel potencial no desenvolvimento do câncer de colo de útero (HAIPING, *et al.*, 2017).

Assim, compreender a variação imunogenética faz-se necessário não só para entender a impressionante heterogeneidade das respostas imunes ao HPV, mas também para permitir e facilitar o desenho racional da terapia dirigida pelo hospedeiro e/ou outras novas modalidades de tratamento. Se a associação entre polimorfismos da IL-6 e câncer cervical for melhor compreendida, pode contribuir para as políticas públicas de saúde e auxiliar na diminuição dos agravos da infecção pelo HPV, além de reduzir os custos em saúde, no que diz respeito a prevenção e tratamento dessa infecção. Além disso, poucos estudos foram realizados para analisar a relação entre os polimorfismos de citocinas e a presença do HPV na população brasileira, e não há, até o momento, nenhum estudo desse gênero na população maranhense.

Diante disso, o objetivo proposto neste estudo foi verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795) e à suscetibilidade à infecção por HPV e possíveis lesões e infecções cervico-vaginais em mulheres em uma capital do nordeste brasileiro.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Papilomavírus humano (HPV)

O Papilomavírus humano (HPV) é um pequeno vírus DNA (50-55nm) pertencente à família *Papillomaviridae*. Trata-se de vírus não envelopado, com simetria icosaédrica de até 55 nm. Apresenta um genoma de aproximadamente 8.000 pares de base (8Kb) de DNA dupla fita e circular (ZUR HAUSEN, 1999) – Figura 1.

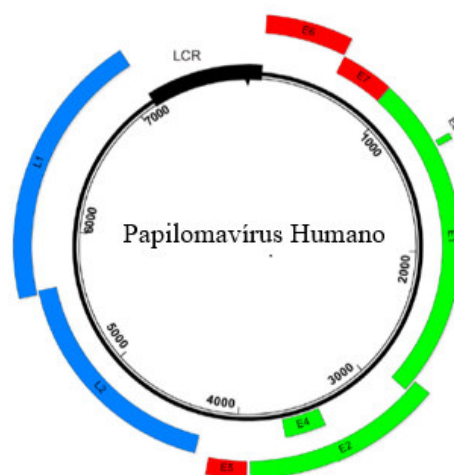


Figura 1. Genoma do Papilomavírus humano.

Fonte: Adaptado de SPURGEON; LAMBERT, 2017.

Apesar do tamanho pequeno, sua biologia molecular é bastante complexa e são capazes de infectar seres humanos (infecta o epitélio escamoso e pode induzir a formação de uma grande variedade de lesões cutaneomucosas, sobretudo na região anogenital) e grande número de espécies animais (gatos, coelhos e primatas não humanos), sendo o homem o hospedeiro mais estudado (DE VILLIERS *et al.*, 2004; BERNARD, 2005; CARDIAL *et al.*, 2019).

O genoma do vírus é composto por duas principais regiões, sendo elas: região aberta de leitura (do inglês, *Open Reading Frames* ou ORF), onde estão localizados os genes codificantes de proteínas; e a região longa controladora (do inglês, *Long Control Region* ou LCR), que representa cerca de 10% do genoma e atua na regulação da replicação viral (BURD, 2016; HUTCHINSON; KLEIN, 2008; HARIHARAN; PILLAI, 2009). As ORFs são formadas por duas regiões, sendo elas: região E (E=*Early*, precoce) onde são encontrados os genes (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) expressos na fase inicial do

ciclo de vida do vírus e apresentam função regulatória, atuando sobre a persistência do genoma e a replicação do DNA viral (HUTCHINSON; KLEIN, 2008; HARIHARAN; PILLAI, 2009; PINIDIS *et al.*, 2016). A região L (L= *Late*, tardio), é composta por genes (L1 e L2) que são expressos no final do ciclo de vida do vírus (ZUR HAUSEN, 2002; PINIDIS *et al.*, 2016; BRONIARCZYK *et al.*, 2017; SPURGEON; LAMBERT, 2020).

As proteínas L fazem parte do capsídeo viral e são essenciais para os eventos iniciais de infecção, como ligação de vírus na membrana plasmática, entrada celular e transporte do DNA viral para o núcleo (GRÄSSEL *et al.*, 2016). Enquanto L1 desempenha um papel essencial na manutenção da integridade estrutural do capsídeo, a proteína L2 desempenha um papel importante para assegurar que o genoma viral seja conduzido corretamente para o núcleo da célula, onde a expressão de genes virais irá ocorrer (BRONIARCZYK *et al.*, 2017).

Os genes E1 e E2 codificam proteínas que são vitais para a replicação do DNA e controle da transcrição gênica do vírus. A proteína E4 é expressa nos estágios tardios da infecção e tem um papel importante na alteração da matriz intracelular, maturação e liberação das novas partículas virais. As proteínas E6 e E7 são importantes para a amplificação do genoma viral (Figura 2) (MUÑOZ *et al.*, 2006; SCHEURER; TORTOLERO-LUNA e ADLER-STORHYZ, 2005).

O HPV começa a expressar os genes E6 e E7 na fase de maturação celular, onde a oncoproteína E6 inibirá a proteína supressora de tumor p53, e a E7 inibirá a proteína do retinoblastoma (pRb), o que ocasionará perda de controle do ciclo celular e, portanto, replicação do HPV e até ocorra a imortalização celular (WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007, GANGULY; PARIHAR, 2009; HONG; LAIMINS, 2017; YEO-TEH; ITO; JHA, 2018; CHAN, *et al.*, 2019). Como consequência, a depender da resposta imune de cada indivíduo e os fatores de risco associados, poderá ocorrer o aparecimento das lesões precursoras ou mesmo o câncer.

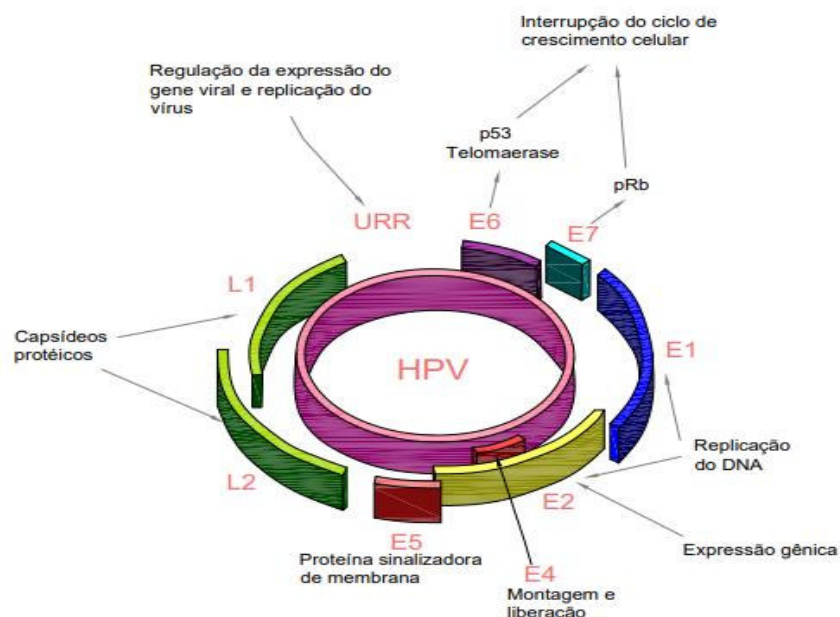


Figura 2: Mapa genético do papiloma vírus humano 16 (HPV16). Genoma circular de dupla-fita, mostrando organização e localização dos genes.

Fonte: Adaptado de PAES, 2017.

2.1.1 Classificação do HPV

Os Papilomavírus humanos são divididos em cinco gêneros e classificados de acordo com as diferenças existentes na sequência do seu DNA. Cada genótipo se distingue de outro por possuir pelo menos 10% de diferença de sequência na região altamente conservada do gene L1 do vírus. A região L1 é considerada a mais conservada e fornece as principais informações para a genotipagem do vírus. Atualmente, cinco grupos evolutivos de genótipos de HPV são Alfa (α), Beta (β), Gama (γ), Nu e Mu, sendo que sendo os gêneros Alfa, Beta e Gama os grupos com maior número de tipos virais identificados (BURK *et al.*, 2011; BURD, 2016).

Apesar de estarem divididos em diferentes gêneros, o HPV foi caracterizado segundo o seu potencial carcinogênico, podendo ser de baixo risco, risco intermediário e alto risco oncogênico (Tabela 1). Mais de 200 tipos de HPV foram identificados até agora, sendo aproximadamente 40 habitantes da região anogenital, entretanto, somente alguns estão associados a progressão do câncer (GARCÍA-ESPINOSA *et al.*, 2009).

Os de baixo risco são tipicamente benignos e geralmente infectam a pele e são geralmente encontrados em condilomas vulvo-genitais. A infecção pode ser clinicamente imperceptível ou produzir verrugas cutâneas que geralmente desaparecem em um ano (TOMMASINO, 2017). Os de alto risco podem promover a transformação celular,

desenvolvendo lesões precursoras ou mesmo o câncer, e estão associados ao câncer cervical (MUÑOZ, *et al.*, 2003; TOMMASINO, 2017).

Tabela 1: Tipos de HPV de baixo e alto risco oncogênico.

TIPOS DE HPV	
Baixo risco	6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81, CP6 108
Risco Intermediário	26, 53, 66
Alto risco	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 73

Fonte: Autoria própria. Adaptado de WENDLAND *et al.*, (2018).

O câncer cervical está associado à infecção persistente especialmente por subtipos HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais (BRUNI *et al.*, 2019). Também há evidências científicas que relacionam o HPV com cânceres do ânus, vulva, vagina, pênis e orofaringe (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE - OPAS, 2020). Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2022).

2.1.2 Epidemiologia do HPV

O HPV é uma das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais comuns em todo o mundo, tanto em homens como em mulheres (LOPEZ *et al.*, 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sua incidência chega a ser maior que 528.000 casos, sendo ainda responsável por mais de 270.000 das mortes devido ao câncer de colo uterino (SERRANO *et al.*, 2018). Estima-se que somente 5% das pessoas infectadas pelo HPV desenvolverão alguma forma de manifestação tumoral (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2010).

A prevalência mundial de infecção por HPV em mulheres sem anormalidades cervicais é de 11% a 12%, com taxas mais altas encontradas na África Subsaariana (24%), na Europa Oriental (21%) e na América Latina (16%). Em relação à prevalência específica para a idade, nota-se um pico em jovens de menos de 25 anos e um rebote em idades mais avançadas (acima de 45 anos) nas Américas e na África. Os genótipos de HPV mais prevalentes são o HPV-16 (3,2%), o HPV-18 (1,4%), o HPV-52 (0,9%), o HPV-31 (0,8%) e o HPV-58 (0,7%); assim, estimam-se cerca de 105 milhões de pessoas

portadoras do HPV 16 ou 18 no mundo. (BRASIL, 2021).

Em relação ao Brasil, Monteiro *et al.*, (2022) citaram que a incidência no Brasil de HPV foi de 16.370 para o ano de 2018, sendo que a prevalência de HPV de alto risco é de 35,2% e para os demais tipos é de 18,4%. A prevalência de HPV no Brasil estratificado por região é de 49,68% no sul, 49,92% no sudeste, 56,46% no centro-oeste, 53,54% no norte e 58,09% no nordeste (BRASIL, 2020). O estudo de Bortolli *et al.*, (2022) realizado com 324 mulheres com idade entre 18 e 65 anos no Paraná (Brasil) encontrou uma prevalência de 6,8% de HPV das quais 58,3% apresentavam alterações citopatológicas.

Ainda, no estudo de Monteiro *et al.*, (2022) realizado no Pará (Brasil) com 162 mulheres foi encontrada uma prevalência de 17,3% de HPV, sendo 71,4% de alto risco. No estudo de Grassi *et al.*, (2021) com 125 mulheres maranhenses foi observado que 44,8% apresentaram infecção por HPV, sendo semelhante a prevalência encontrada no Nordeste e Cunha *et al.*, (2020) encontraram 57,8% de prevalência de HPV em um estudo com 353 mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde da capital maranhense.

2.1.3 HPV: transmissão e progressão para lesões cervicais

A principal forma de transmissão do HPV é a atividade sexual de qualquer tipo (vaginal, oral e anal), podendo ocorrer, inclusive, a deposição do vírus nos dedos por contato genital e a autoinoculação. Além disso, excepcionalmente, durante o parto, pode ocorrer a formação de lesões cutaneomucosas em recém-nascidos ou papilomatose recorrente de laringe (CARVALHO *et al.*, 2021).

A infecção pelo HPV se dá por acesso do vírus à membrana basal do epitélio, por meio de microtraumas que ocorrem na relação sexual, ou entrada do mesmo na zona de transformação celular. Para o HPV iniciar um ciclo de infecção, o vírus precisa adentrar as células da camada basal do epitélio (a partir de microabrasões ou microlesões e pela junção escamo colunar) e dessa maneira atingir a lâmina basal do epitélio estratificado (Figura 2), após a interação de proteínas do capsídeo viral com os receptores presentes na superfície celular (DOOBAR, *et al.*, 2015; CARVALHO *et al.*, 2021).

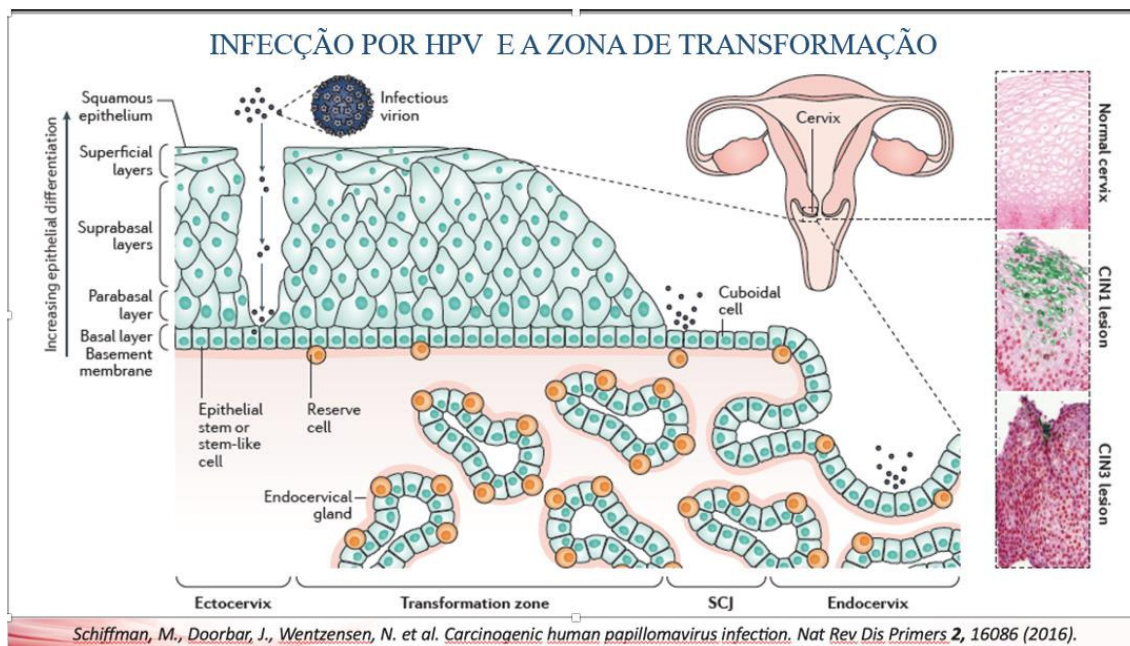


Figura 3. Mecanismo de Infecção do HPV no tecido epitelial.

Fonte: Adaptado de SCHIFFMAN et al., 2022.

Ao adentrar na célula o DNA viral é liberado do capsídeo e transportado até o núcleo celular para então, iniciar-se a etapa de replicação do vírus. Na fase inicial o DNA viral replica-se juntamente com o DNA da célula hospedeira produzindo várias cópias de vírus por célula, na chamada fase proliferativa (WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007; EO-TEH; ITO; JHA, 2018; CHAN, *et al.*, 2019).

Nos HPVs de baixo risco, seu DNA se mantém na forma circular sem ocorrer integração ao DNA celular, conhecida assim a forma episomal, se replicando no interior do núcleo da célula hospedeira. Como o vírus depende da maquinária celular para se multiplicar, ele induz a duplicação celular, que começa a expressar a infecção viral nas camadas mais superficiais do epitélio e assim passa a liberar cada vez mais partículas virais no ambiente infectado. Já na infecção provocada por HPV de alto risco oncogênico, o genoma perde sua forma circular e se integra ao DNA da célula hospedeira (WOODMAN; COLLINS; YOUNG, 2007, GANGULY; PARIHAR, 2009; HONG; LAIMINS, 2017; YEO-TEH; ITO; JHA, 2018; CHAN, *et al.*, 2019).

Nas camadas superiores do epitélio, o número de cópias do HPV aumenta acentuadamente até milhares por célula. Os genes L1 e L2 também são expressos sendo associados a produção da estrutura necessária para encapsular o genoma viral, formando assim, novos vírions, iniciando um novo ciclo de infecção. As células infectadas pelo

HPV podem ter a função de reservatório viral devido o material genético do vírus permanecer quiescente na célula (HONG; LAIMINS, 2017; YEO-TEH; ITO; JHA, 2018; CHAN, *et al.*, 2019).

Com a ação viral, podem surgir lesões intraepiteliais escamosas (SIL) que vão desde alterações displásicas leves denominadas lesões de baixo grau (LSIL) até lesões de alto grau (HSIL). As lesões celulares HPV induzidas têm altas taxas de remissão espontânea em até dois anos, especialmente as LSIL e em mulheres jovens (geralmente em mulheres com menos de 30 anos). No entanto, as HSIL ou neoplasia intraepitelial de alto grau, são consideradas as lesões precursoras do câncer do colo de útero (NEVES, 2013; CHAN, *et al.*, 2019).

Quando as pacientes apresentam HSIL no colo do útero e não são tratadas, o risco de progressão para câncer cervical aumenta substancialmente. Estima-se que HSILs podem persistir por várias décadas antes de progredir para câncer cervical. O risco de desenvolver câncer cervical invasivo em pacientes com HSIL é de aproximadamente 20% em 5 anos e aumenta para 50% em 30 anos (HOLOWATY, *et al.*, 1999; MISHRA; PIMPLE; SHASTRI, 2011; ZHOU; TUONG; FRAZER, 2019). A infecção natural não cursa com viremia e conseqüentemente não estimula a produção de anticorpos suficientes para proteger contra a nova infecção (SASAGAWA; TAKAG e MAKINODA, 2012), o que explica, em parte, novas reinfecções e presença de múltiplos tipos de HPV em algumas pessoas.

A infecção pelo HPV pode se manifestar de duas formas: clínica e subclínica. As lesões clínicas (visíveis a olho nu) se apresentam como verrugas, tecnicamente denominadas condilomas acuminados e popularmente chamadas "cristas de galo", "figueira" ou "cavalo de crista". Têm aspecto de couve-flor e tamanho variável. Nas mulheres podem aparecer no colo do útero, vagina, vulva, região pubiana, perineal, perianal e ânus. Em homens podem surgir no pênis (normalmente na glande), bolsa escrotal, região pubiana, perianal e ânus. Essas lesões também podem aparecer na boca e na garganta em ambos os sexos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2010).

As infecções subclínicas (não visíveis ao olho nu) podem ser encontradas nos mesmos locais das lesões clínicas e não apresentam nenhum sintoma ou sinal. No colo do útero são chamadas de lesões intra-epiteliais de baixo grau (LSIL) ou neoplasia intra-epitelial grau I (NIC I), caracterizada por atipias celulares localizados no terço inferior do epitélio escamoso. Quando as atipias ocupam os dois terços inferiores desse epitélio são denominadas neoplasia intra-epitelial grau II (NIC II) e quando as células atípicas

comprometem mais de dois terços ou toda a espessura do epitélio são designadas neoplasia intra-epitelial grau III (NIC III), as quais são as verdadeiras lesões precursoras do câncer do colo do útero (INCA, 2010; 2016).

Novos conhecimentos morfológicos e moleculares, incluindo elementos propostos pela reunião de consenso do Sistema de Bethesda foram realizadas em 2014 (NAYAR; WILBUR, 2015). Essa nova nomenclatura criou uma categoria separada para as atípicas de significado indeterminado (ASI), que engloba atípicas indeterminadas em células escamosas e glandulares. Além disso, criou também uma categoria de origem indefinida (ASIOI), destinada a situações em que não se pode estabelecer com clareza a origem da célula atípica (INCA, 2016).

2.2 Câncer cervical associado ao HPV e rastreamento populacional

O câncer cervical está associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV, especialmente o HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais (BRUNI *et al.*, 2019). Também há evidências científicas que relacionam o HPV com cânceres do ânus, vulva, vagina, pênis e orofaringe (OPAS, 2020). Já os HPV 6 e 11, encontrados em 90% dos condilomas genitais e papilomas laríngeos, são considerados não oncogênicos (INCA, 2022). Dados de literatura relatam que mulheres mais velhas apresentam maiores risco de lesões de alto grau devido a genótipos de HPV que não são incluídos na vacina nonavalente, uma vez que essas mulheres são afetadas prevalentemente pelos tipos 35, 52, 53, 56, 59 e 73 (SERRANO *et al.*, 2012; GIANNELLA *et al.*, 2019).

Com aproximadamente 570 mil casos novos por ano, no mundo, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Ele é responsável por 311 mil óbitos por ano, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (*INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC*, 2020). No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres. Para o ano de 2022, são esperados 16.710 casos novos, (Tabela 2) com um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2021).

Na análise regional, o câncer do colo do útero é o primeiro mais incidente na região Norte (26,24/100 mil) e o segundo na região Nordeste (16,10/100 mil) (Tabela 3), sendo que no Maranhão a incidência de casos para o ano de 2021 apresentou uma estimativa de 28,49 novos casos para cada 100 mil mulheres (SANTANA *et al.*, 2022).

Ainda, Segundo Nascimento et al. (2018), o Maranhão estimou 880 novos casos, sendo 200 novos casos em São Luís superando até mesmo o câncer de mama. A região Centro-Oeste está na terceira posição (12,35/100 mil), a região Sul (12,60/100 mil) ocupa a quarta posição e, na região Sudeste (8,61/100 mil) a quinta posição (INCA 2021).

Tabela 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres estimados para 2022, exceto pele não melanoma.

Localização Primária	Casos	%
Mama feminina	66.280	29,7%
Cólin e Reto	20.470	9,2%
Colo de útero	16.710	7,5%
Traqueia, brônqui e pulmão	12.440	5,6%
Glândula tireoide	11.950	5,4%
Estômago	7.870	3,5%
Ovário	6.650	3,0%
Corpo do útero	6.540	2,9%
Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Sistema nervoso central	5.230	2,3%

Fonte: Adaptado de INCA, 2021.

Tabela 3: Estimativas das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil mulheres e do número de casos novos de câncer do colo do útero da Região Nordeste, 2022.

Regiões/Unidade da Federação	Número de Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Região Nordeste	5.250	17,62	16,10
Alagoas	300	16,80	16,92
Bahia	1.090	13,85	12,51
Ceará	1.010	21,49	16,10
Maranhão	890	24,74	28,49
Paraíba	290	13,56	11,65
Pernambuco	730	14,64	13,03
Piauí	390	23,19	19,82
Rio Grande do Norte	310	17,01	15,13
Sergipe	240	19,67	19,43

Fonte: Adaptado de: INCA, 2021.

O método de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil é o exame citopatológico ou exame preventivo de câncer de colo de útero (PPCU), que também é conhecido como exame de Papanicolau. Esse exame deve ser oferecido às mulheres com colo do útero, na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual (INCA, 2016). O estudo da lâmina citopatológica permite a identificação de um conjunto de

alterações celulares classificadas de acordo com a presença e o grau das atípias e este exame é o teste de escolha para programas de rastreamento de câncer do colo uterino (GUVEN *et al.*, 2007; NAYAR; WILBUR, 2015; INCA, 2016).

A priorização desta faixa etária como a população-alvo do programa justifica-se por ser a de maior ocorrência das lesões de alto grau, passíveis de serem tratadas efetivamente para não evoluírem para o câncer. Segundo a OMS, a incidência deste câncer aumenta nas mulheres entre 30 e 39 anos de idade e atinge seu pico na quinta ou sexta décadas de vida. Antes dos 25 anos prevalecem as infecções por HPV e as lesões de baixo grau, que regredirão espontaneamente na maioria dos casos e, portanto, podem ser apenas acompanhadas conforme recomendações clínicas. Após os 65 anos, por outro lado, se a mulher tiver feito os exames preventivos regularmente, com resultados normais, o risco de desenvolvimento do câncer cervical é reduzido dada a sua lenta evolução (INCA, 2016).

A rotina recomendada para o rastreamento no Brasil é a repetição do exame Papanicolau a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano. A repetição em um ano após o primeiro teste tem como objetivo reduzir a possibilidade de um resultado falso-negativo na primeira rodada do rastreamento (INCA, 2016).

Apesar das políticas públicas de saúde nacionais (programa de rastreamento do câncer de colo de útero, programa nacional de imunização, entre outros), o HPV continua se disseminando. Segundo Nadal & Manzione (2006) uma das possíveis explicações para essa disseminação e a sua alta relação com o desenvolvimento do câncer de colo de útero é o fato de que, nas últimas décadas, as pessoas passaram a apresentar um número maior de parceiros sexuais, estão iniciando a vida sexual de forma mais precoce, usam contraceptivos hormonais orais por um longo período e estão fazendo uso do tabaco cada vez mais cedo, expondo-se, assim, mais frequentemente aos fatores de risco associados à persistência viral do HPV e à progressão da doença em direção ao desenvolvimento do câncer.

Além de aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla) fatores como a presença de outras infecções sexualmente transmissíveis, imunocompetência e a diversidade genética dos mediadores imunológicos tem sido descritos como influenciadores dos mecanismos relacionados a persistência do HPV, transformação epitelial e desenvolvimento de neoplasias (HARDIKAR, *et al.*, 2015).

2.3 Resposta imunológica à infecção pelo HPV

A resposta imune possui um papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e na formação de células pré-cancerosas, incluindo o câncer. Os mecanismos de defesa incluem componentes do sistema imune inato e adaptativo. A resposta imune inata tem um papel importante na defesa antiviral (JANEWAY, 2001).

Os componentes da resposta imune inata são componentes que destroem as células infectadas pelo vírus e o próprio vírus, já as células Natural Killer (NK) reconhecem e eliminam células infectadas por vírus. A resposta imune adaptativa é composta por anticorpos e células T. Em contraste, as deficiências imunológicas, sejam da imunidade inata ou da adaptativa, estão fortemente associadas com aumento de susceptibilidade a infecções e complicações dessas, bem como o desenvolvimento de tumores (JANEWAY, 2001; WIELAND; KREUTER; PFISTER, 2014).

Durante os estágios iniciais da infecção por papilomavírus humano, o sistema imunológico inato cria um microambiente pró-inflamatório recrutando células imunes para eliminar as células infectadas, iniciando uma resposta imune adquirida eficaz. A infecção por este vírus não cursa com viremia e conseqüentemente a produção de anticorpos anti-HPV demora para ocorrer (em média de seis a doze meses), o que dificulta a sua detecção sorológica em indivíduos infectados (CARTER, *et al.*, 1998; SASAGAWA; TAKAG e MAKINODA, 2012).

A maioria dos indivíduos eliminará as lesões associadas ao HPV em aproximadamente um a dois anos, indicando que o sistema imunológico do hospedeiro é capaz de controlar a infecção (KUPPER *et al.*, 2004; STANLEY *et al.*, 2009; MISHRA; PIMPLE; SHASTRI, 2011; DOORBAR, 2015). Apenas em alguns casos há persistência da infecção pelo HPV, tornando-se uma infecção contínua que leva a um processo inflamatório crônico, o qual pode durar vários anos, aumentando o risco de transformação tumoral das células do epitélio cervical. Evidenciando assim, que o HPV possui mecanismos que reduzem a eficiência da vigilância imune do hospedeiro, aumentando a suscetibilidade à infecção persistente e a transformação tumoral das células (AMADOR-MOLINA, *et al.*, 2013).

Neste contexto, sabe-se que o HPV exibe uma ampla gama de estratégias para evadir a vigilância imunológica, principalmente por meio da ação das suas oncoproteínas E6 e E7, gerando um microambiente anti-inflamatório. Entretanto, os mecanismos exatos que disparam o gatilho de uma resposta imune eficaz ou ineficaz contra o HPV ainda não estão totalmente esclarecidos, podendo estarem relacionados ao tipo de HPV, ao

sistema imunológico ou à composição genética do hospedeiro (KUPPER *et al.*, 2004; STANLEY *et al.*, 2009; AMADOR-MOLINA, *et al.*, 2013; DOORBAR, 2005; TERMININI, *et al.*, 2018). A evasão da resposta imune pelo HPV é crítica para uma infecção bem-sucedida.

Alguns dos possíveis mecanismos pelos quais as células infectadas pelo HPV escapam da vigilância imunológica envolvem mudanças e/ou diminuição na produção local de citocinas, comprometimento da detecção de antígenos virais pelas células apresentadoras de antígenos, metilação do DNA ou modificação de histonas, supressão da transdução de sinal induzido pelos receptores de reconhecimento de padrões (RRPs), inibição da resposta de interferon (IFN) em queratinócitos e também manipulação do maquinário de processamento de antígeno para dificultar o reconhecimento pelas células T das células tumorais (NICOL *et al.*, 2005; JEE *et al.*, 2021).

O HPV infecta queratinócitos da camada basal do epitélio cervical e teoricamente, este vírus, deveria ser detectado pelas células apresentadoras de antígenos do epitélio escamoso (células de Langerhans). As células apresentadoras de antígenos, então, deveriam orquestrar uma resposta indutora de células T (EIBEN; VELDERS; KAST, 2002). Porém, o microambiente induzido pelo HPV é predominantemente um regulador negativo da apresentação de antígenos, o que desencadeia: (a) modulação da resposta inflamatória mediada por citocinas dos queratinócitos como primeira linha de defesa a infecção; (b) inibição da ativação e migração de células de Langerhans (principais células apresentadoras de antígenos no epitélio); e (c) evasão da infiltração de células dendríticas do estroma. Além disso, o próprio ciclo de vida do HPV leva a infecção de queratinócitos sem causar lise celular (EIBEN; VELDERS; KAST, 2002; MIDDLETON *et al.*, 2003; LEONG; DOORBAR, 2010; AMADOR-MOLINA, 2013).

Outro mecanismo que o vírus utiliza para se esquivar da resposta imune local do hospedeiro é a inibição do interferon do tipo 1. Os interferons são componentes do sistema imune que medeiam a proteção intracelular contra vírus lançando mão das suas propriedades antivirais, antiangiogênicas e imunoestimulatórias, agindo como uma ponte entre a imunidade inata e a adquirida, ativando as células dendríticas imaturas (EIBEN; VELDERS; KAST, 2002; LE BON; TOUGH, 2002; STANLEY, 2009). No entanto, as oncoproteínas do HPV reduzem a secreção de IFN e impedem que respostas celulares importantes para a defesa do organismo aconteçam efetivamente.

Além disso, há um aumento da prevalência de cânceres associados ao HPV em pacientes com sistema imunológico comprometido, seja iatrogenicamente em receptores

de transplante de órgãos (WIELAND; KREUTER; PFISTER, 2014), por coinfeção com vírus da imunodeficiência humana - HIV (DENNY, *et al.*, 2012) ou por certas síndromes genéticas (por exemplo, epidermodisplasia verruciforme ou verrugas, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência e síndrome de mielocatexia (DOTTA; TASSONE; BADOLATO, 2011). Essas observações, bem como estudos em modelos animais (ZUR HAUSEN, 2002), apoiam um papel central da imunidade celular no controle natural da infecção pelo HPV.

Deste modo, as respostas imunológicas individuais, são determinantes importantes na relação entre a infecção persistente pelo HPV e a carcinogênese. Nesses sentidos diferentes citocinas têm sido relacionadas com a maior suscetibilidade para a persistência do vírus e o desenvolvimento do câncer cervical, uma vez que, são moléculas importantes na resposta imune contra as infecções virais (TONINI, 2009; DUNLOP; CAMPBELL, 2000; AMADOR-MOLINA, 2013).

2.3.1 Inflamação e carcinogênese

A relação causal entre a inflamação crônica e o desenvolvimento de câncer, incluindo câncer cervical, é amplamente aceita. Os processos inflamatórios participam da iniciação, promoção e metástase do câncer através de vários mecanismos (GRETEN; GRIVENNIKOV, 2019). A iniciação de um tumor requer uma série de mutações genéticas e modificações epigenéticas que levam à ativação da via tumorigênica, bem como à perda da supressão tumoral. Em um microambiente inflamatório, macrófagos e neutrófilos são produtores ativos de espécies reativas de oxigênio (ERO), bem como de nitrogênio reativo (ERN), os quais podem causar danos ao DNA, que estão intimamente associados ao início do processo de tumorigênese. Além disso, o dano ao DNA pode ser induzido por citocinas (PARADKAR, *et al.*, 2014; GRETEN; GRIVENNIKOV, 2019; LAN; CHEN; WEI, 2021).

Durante a infecção pelo HPV, a regulação positiva de citocinas e a presença de células imunes no tecido cervical modulam a incidência de inflamação e a progressão ou regressão da displasia cervical. Via de regra, a infecção está associada a uma reação inflamatória e, conseqüentemente, ao aumento da produção de citocinas tanto local quanto em níveis séricos (WANG, *et al.*, 1999; GERMANO; ALLAVENA; MANTOVANI, 2008; PRAJAKTA *et al.*, 2014; CARRERO; CALLEJAS; MOSQUERA, 2021).

Particularmente, as citocinas inflamatórias são importantes orquestradores das interações inflamação-câncer, influenciando vários aspectos da progressão e metástase do câncer. No entanto, quando os queratinócitos do epitélio cervical são infectados pelo HPV, a produção de citocinas inflamatórias como interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-12, interferon γ (IFN γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é reduzida (ALCOCER-GONZÁLEZ, *et al.*, 2006; CARRERO; CALLEJAS; MOSQUERA, 2021) e a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10, IL-13 e fator de crescimento transformador beta (TGF- β) aumenta (ALCOCER-GONZÁLEZ *et al.*, 2006; GHITTONI *et al.*, 2010).

O estudo de Torres-Poveda *et al.* (2016) relatou que um desequilíbrio nos níveis de produção entre citocinas das células T auxiliares tipo Th1 (p. ex.: TNF α ; IFN γ ; IL-2) e Th2 (p. ex.: IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10) está associado com a maior susceptibilidade à infecção pelo HPV e desenvolvimento de câncer cervical. Esses fenômenos criam um ambiente anti-inflamatório e modificado de forma a favorecer a infecção pelo HPV. Citocinas como IL6, IL8, IL12 fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL4, IL10, entre outras, têm demonstrado servirem como potenciais biomarcadores para avaliar o risco de desenvolvimento de câncer e metástase (MARKOWSKA, 2007; JAYSHREE, *et al.*, 2009).

Portanto, a desregulação de citocinas, bem como a persistência da inflamação desempenham um papel importante na transformação maligna, proliferação, sobrevivência, angiogênese, invasão e metástase (GERMANO; ALLAVENA; MANTOVANI, 2008; PRAJAKTA *et al.*, 2014; CARRERO; CALLEJAS; MOSQUERA, 2021).

2.3.2 Interleucina 6

As citocinas são proteínas pequenas (15–20 kDa) e de meia-vida curta que são importantes na sinalização autócrina, parácrina e endócrina. A interleucina-6 (IL6) é uma citocina inflamatória que desempenha um papel central na resposta inflamatória e na progressão tumoral (SEGGAL, GRIENINGER, TOSATO, 1989; LI; GRIVENNIKOV; KARIN, 2011; ROSE-JHON, 2018; FAVALI, *et al.*, 2020).

É uma citocina pleiotrópica produzida/expressa em resposta a fatores de estresse ambiental, como infecções e lesões teciduais. Essa expressão aciona um “sinal de alarme” e ativa os mecanismos de defesa do hospedeiro contra esse estresse. Assim, a citocina contribui para a defesa do hospedeiro através da estimulação de proteínas hepáticas de

fase aguda, reações imunes e hematopoiese, desempenhando, um papel importante na promoção da inflamação; além de um papel patológico na inflamação crônica e autoimunidade (SILVER; HUNTER, 2010; TANAKA *et al.*, 2014; FAVALI, *et al.*, 2020).

A IL6 é expressa em uma ampla variedade de tipos celulares, incluindo os queratinócitos do colo do útero (GUPTA; SINGH; BANERJEE, 2016). Sua expressão é induzida por uma resposta a estímulos inflamatórios de IL-1 e TNF- α (SNICK, 1990). Por sua vez, a IL-6 induz quimiocinas e aumenta o número de moléculas de adesão nas células endoteliais, colaborando na geração de respostas inflamatórias (ROMANO *et al.*, 1997; FAVALI, *et al.*, 2020).

A IL-6 também modula a expressão de genes envolvidos na progressão do ciclo celular e inibição da apoptose (LIN; KARIN, 2007), está associada a estimulação de células B (ROSE-JHON, 2018; FAVALI, *et al.*, 2020) e tem sido reconhecida por um papel de “hormônio metabólico” afetando o metabolismo da glicose, proteínas e lipídios (GHOLAMI *et al.*, 2019).

A presença da IL-6 nos tecidos não é uma ocorrência anormal, mas sua produção sem controle leva a uma inflamação crônica subsequente, sendo elevados níveis desta citocina associado com o desenvolvimento de diversas doenças malignas incluindo diferentes tipos de câncer (CULIG *et al.*, 2005; HONG; KURZROCK, 2007). Estudos demonstraram que a IL6 facilita o crescimento do tumor cervical via fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) dependente de angiogênese ou pela modulação de apoptose (MARKOWSKA, 2007; JAYSHREE, *et al.*, 2009; HUANG, *et al.*, 2013).

Estudos indicam que a IL-6 não apenas regula o crescimento tumoral por meio de efeitos diretos nas células tumorais, mas também indiretamente por meio do microambiente tumoral, levando à indução de apoptose, neovascularização e respostas de fase aguda (HUANG, *et al.*, 2013; CHONOV *et al.*, 2019; KARIMI-ZARCHI, 2020). É um fator importante na inflamação que acompanha ou induz uma ampla gama de distúrbios e/ou doenças malignas, como lesão cerebral traumática, como o desenvolvimento de aterosclerose, produção de esteróides ovarianos, fertilização e implantação, doença cardíaca coronária, osteoporose e reações alérgicas (CHEN *et al.*, 2018; KARIMI-ZARCHI, 2020).

2.3.3 Polimorfismo da IL6 e sua relação com HPV e câncer de colo de útero

O gene da IL-6 humana contém quatro éxons e quatro íntrons e está localizado no braço longo do cromossomo 7 (região 7p21), com um promotor de 303 pb e comprimento

total de 5kb (JAFARI-NEDOOSHAN *et al.*, 2019). A variação interindividual na expressão de citocinas é geneticamente determinada e os polimorfismos em regiões regulatórias são importantes na produção de baixos, intermediários e altos níveis de citocinas (LINSINGEN, 2008). Segundo Lima Júnior (2012) muitos estudos têm demonstrado uma relação entre polimorfismos nos genes de citocinas e doenças infecciosas.

Até o momento, mais de 50 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na região promotora do gene da IL6 foram relatados, e entre esses SNPs, dois polimorfismos funcionais -174G>C e -572 G>C foram associados à alteração dos níveis plasmáticos desta citocina, bem como a um fator de suscetibilidade em diferentes condições, como persistência de processos inflamatórios, doença cardíaca, coronariana, câncer de mama e cervical (FISHMAN *et al.*, 1998; RAY *et al.*, 1988; CHAUHAN, MCGUIRE, 2008; REN *et al.*, 2016; JAFARI-NEDOOSHAN *et al.*, 2019). Além disso, os polimorfismos da IL-6 são responsáveis pela regulação da atividade transcricional durante a reação inflamatória (GARROTE *et al.*, 2005).

No estudo realizado por Lima Júnior (2012) com o objetivo de verificar se o SNP -174G/C do gene da IL-6 e T869C e G915C do gene do TGF- β 1 estavam relacionados com o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), onde utilizaram 115 amostras de pacientes saudáveis e 115 de pacientes com lesões foram analisadas, verificou-se que o polimorfismo -174G/C do gene da IL-6 pode ser usado como um gene marcador da susceptibilidade a infecção pelo HPV.

Vitkauskaite *et al.*, (2021) verificaram que o alelo C do polimorfismo IL-6 rs1800795 foi associado a um maior risco de câncer cervical em 2,26 vezes e 5,37 vezes em homozigose (CC), bem como também neste estudo foi verificado que o genótipo CC foi mais frequente no grupo HPV positivo quando comparado ao grupo HPV negativo.

Por outro lado, Karimi-Zarchi *et al.* (2020) evidenciaram que o polimorfismo IL-6 (rs1800795) foi significativamente associado a um risco aumentado de câncer cervical sob quatro modelos genéticos, ou seja, alelo (C vs. G: OR = 1,294, 95% CI 1,071-1,564, $p = 0,007$), homozigoto (CC vs. GG: OR = 1,633, 95% CI 1,059-2,520, $p = 0,027$), dominante (CC+CG vs. GG: OR = 1,312, 95% CI 1,048-1,643, $p = 0,018$) e recessivo (CC vs. CG+GG: OR = 1,592, 95% CI 1,268-1,999, $p \leq 0,001$).

Estudos mostraram que os polimorfismos IL-6 -174G>C (rs1800795) e -572C>G (rs1800796) desempenham um papel na persistência do HPV na mucosa cervical (PENG *et al.*, 2018; VITKAUSKAITE *et al.*, 2021) e na predisposição de malignidades

ginecológicas, incluindo câncer cervical e ovariano (CHAUHAN, MCGUIRE, 2008; REN *et al.*, 2016; JAFARI-NEDOOSHAN *et al.*, 2019; HASHEMZEHI *et al.*, 2023). No entanto, esses resultados variam entre os diferentes estudos, em parte causados por diferentes desenhos, tamanhos de amostra e diversas origens das populações selecionadas.

Além disso, considerando que os cânceres de ovário e colo do útero são doenças multifatoriais caracterizadas por uma ruptura das citocinas, levantamos a hipótese de que os polimorfismos IL-6 -174G>C e -572 G>C podem estar associados ao risco desses cânceres (HASHEMZEHI *et al.*, 2023) e sendo assim, IL-6 é um forte candidato para mediar as respostas inflamatórias associadas ao câncer local e sistêmico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Verificar a relação entre o polimorfismo da IL6 (rs1800795) e à suscetibilidade à infecção por HPV e possíveis lesões e infecções cervico-vaginais em mulheres em uma capital do nordeste brasileiro.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil sociodemográfico e de saúde da população de estudo;
- Realizar o exame preventivo de câncer de colo de útero para detecção de alterações celulares e presença de agentes infecciosos;
- Verificar a frequência do HPV e seu tipo específico;
- Investigar a presença do polimorfismo rs1800795 do gene da interleucina 6;
- Verificar a associação entre a presença de HPV e o polimorfismo da interleucina 6, bem como com as alterações citopatológicas e agentes infecciosos.

4 METODOLOGIA

4.1 Participantes e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, do tipo analítico, de modo prospectivo com 195 mulheres sexualmente ativas que utilizaram o sistema público de saúde de São Luís/Maranhão/Brasil.

As participantes responderam um questionário semiestruturado (face a face) com informações sociodemográficas e comportamentais (idade, cor da pele, escolaridade, estado civil, tabagismo), comportamento sexual e características reprodutivas (sexarca, menarca, número de parceiros sexuais, número de gestações, uso de contraceptivo oral, entre outros).

Como critério de inclusão utilizou-se: mulheres acima de 20 anos, com vida sexual ativa e que usam o sistema público de saúde. Incluiu-se ainda mulheres com câncer de colo de útero com diagnóstico recente e em fase inicial de tratamento. Não foram incluídas gestantes ou mulheres com menos de 45 dias de puerpério, lactantes, mulheres histerectomizadas e/ou que fizeram cirurgias nos últimos três meses que antecederam a coleta de amostra biológica; bem como àquelas que se apresentaram menstruada no dia da coleta.

4.2 Coleta de material cervical e exame citopatológico

Esfregaços citológicos foram obtidos com espátula de Ayres e escova endocervical (amostra ectocervical e endocervical), estendidos em lâmina de vidro, fixados com etanol. As lâminas foram coradas pela técnica de Papanicolau. A avaliação celular e sua classificação foi realizada de acordo com a última atualização do Sistema Bethesda (2014) e as recomendações das Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero - Brasil (INCA, 2016). Os resultados foram entregues às participantes, acompanhados das orientações necessárias da equipe para que procurassem auxílio médico, quando necessário.

4.3 Coleta de amostra e extração de DNA

A coleta do material cervical para extração de material genético foi obtida com escovado cervical utilizando o Kit HC2 DNA Collection (QIAGEN, Valencia CA). Estas amostras foram armazenadas em tampão Tris-EDTA pH 7,4 e mantidas em freezer a -20°C até o seu processamento.

A extração do DNA genômico foi realizado com utilização de kit QIAamp DNA

Mini and Blood Mini (QIAGEN, Valencia, CA), conforme instruções do fabricante. O DNA total foi eluído em tampão Tris EDTA (TE) e armazenado a - 20°C. A pureza e a concentração do DNA foram determinadas através do espectrofotômetro Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA), em 280 e 260 nanômetros, respectivamente.

4.4 Identificação e genotipagem do HPV

A detecção de DNA-HPV foi realizada utilizando-se amplificação de DNA pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) do tipo Nested, utilizando dois conjuntos de iniciadores PGMY09 e 11 (amplificando sequências de 450 pb da região L1 do DNA viral) e GP+5 e GP+6 (amplificam sequências de 190pb da região L1 do DNA viral) (COUTLÉE *et al.*, 2002), utilizando o termociclador Thermal Cycler PCR-VERITI Dx 96 well (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA). Como controle positivo da reação, utilizou-se amostras sabidamente positivas para HPV e, como controle negativo, água ultrapura.

Os produtos amplificados foram observados através de eletroforese em gel de agarose (1,5%), corados com intercalante de DNA Gel Red a 0,1% e visualizados em um transiluminador de luz ultravioleta (BIO-RAD Laboratories, EUA).

Os produtos de PCR-Nested positivos para o DNA-HPV foram purificados com o kit Genelute PCR Clean up de acordo com o protocolo do fabricante (Sigma-Aldrich, USA). As reações de genotipagem foram submetidas à técnica de sequenciamento de Sanger (1977) na empresa ACTGene Análises Moleculares Ltda (Centro de Biotecnologia, UFRGS, Porto Alegre, RS) utilizando o sequenciador automático AB 3500 Genetic Analyzer equipado com capilares de 50 cm e polímero POP7 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA). Os DNA-moldes foram purificados com o reagente ExoSAP-IT™ PCR Product Cleanup (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) e quantificados no equipamento Nanodrop 2000 c (Thermo Fischer Scientific, Califórnia, USA). Os genótipos de HPV foram identificados usando BLASTn (Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4.5 Polimorfismo da interleucina 6

A detecção do polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) foi realizado segundo a técnica de reação em cadeia de polimerase do tipo real time (PCR Real Time), no equipamento StepOne (Life Tecnology, USA) utilizando sondas Taqman específicas

(Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA) para o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1800795. O protocolo de análise foi composto por 10 uL de Taqman™ GTXpress™ Master Mix (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific, Califórnia, USA), acrescido de 20 ng de DNA e 0,5 uL de sonda Taqman. As condições de reação foram: 60°. C por 30 segundo, 95°. C por 20 segundo, 95°. C por 03 segundos, 60°. C por 20 segundo e 60°. C por 30 segundos, por 40 ciclos. O Primer Express® Software v3.0 (Life Technology, USA) foi utilizado para visualização e análise dos produtos amplificados. Todas as amostras foram genotipadas em duplicata.

4.6 Aspectos Éticos

As participantes foram esclarecidas sobre o objetivo e procedimento deste estudo e as que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Este trabalho seguiu as normas de pesquisa em saúde com seres humanos de acordo com a Resolução CNS 466/2012 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, obtendo parecer favorável, sendo o número de CAAE: 29344720.6.0000.5086.

4.7 Análise Estatística

Para a avaliação da relação entre os dados epidemiológicos e clínicos e a presença de HPV, utilizou-se o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, sendo os resultados considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado por meio do teste do qui-quadrado. O teste do qui-quadrado ou exato de Fisher foi utilizado para comparação par a par de alelos e genótipos nas tabelas de contingência. As análises estatísticas foram realizadas estratificando a amostragem em dois grupos, de acordo com a positividade para o DNA-HPV ou de acordo com a presença do polimorfismo da IL6.

Dessa maneira, o Grupo 01 foi composto por mulheres que foram negativas para o DNA-HPV (DNA-HPV NEG) e o Grupo 02 foi constituído por mulheres foram positivas para o DNA-HPV (DNA-HPV POS). Na análise de resultados citopatológicos os grupos também foram categorizados de acordo com o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795). Toda a análise estatística foi realizada no programa IBM SPSS versão 24, considerando um p valor significativo $< 0,05$.

5 RESULTADOS

Este estudo foi composto por 195 mulheres, sendo 68 (34,88%) positivas para o DNA-HPV. Os dados sociodemográficos e clínicos (idade, cor da pele, estado civil, menarca, sexarca, menopausa, número de gestações, tabagismo e uso de contraceptivo oral) foram analisados segundo a presença do DNA-HPV e verificou-se que a cor da pele, e o tabagismo apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) entre os grupos (Tabela 04).

Tabela 04. Dados sociodemográficos e clínicos, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

	DNA-HPV NEG N=127 (%)	DNA-HPV POS N=68 (%)	<i>p</i> valor
Idade			
22 a 34 anos	49 (38,6)	24 (35,3)	0,423
35 a 64 anos	61 (48,0)	30 (44,1)	
≥ 65 anos	17 (13,4)	14 (20,6)	
Cor da Pele			
Branca	12 (9,4)	0 (0)	0,028
Parda	81 (63,8)	42 (61,8)	
Preta	29 (22,8)	24 (35,3)	
Amarela/Indígena	5 (3,9)	2 (2,9)	
Estado Civil			
Sem Parceiro	60 (47,2)	38 (55,9)	0,250
Com Parceiro	67 (52,8)	30 (44,1)	
Menarca			
<13 anos	52 (40,9)	31 (45,6)	0,532
≥ 13 anos	75 (59,1)	37 (54,4)	
Sexarca			
<15 anos	50 (39,4)	27 (39,7)	0,964
≥ 15 anos	77 (60,6)	41 (60,3)	
Menopausa			
Não	94 (74,0)	49 (72,1)	0,768
Sim	33 (26,0)	19 (27,9)	
No. Gestação			
Nenhum	19 (15,0)	9 (13,2)	0,751
1 a 3 Gestações	72 (56,7)	39 (57,4)	
4 a 6 Gestações	31 (24,4)	15 (22,1)	
≥7	5 (3,9)	5 (7,4)	

Tabagismo			
Não	6 (4,7)	9 (13,2)	
Sim	101 (79,5)	44 (64,7)	0,040
Ex fumante	20 (15,7)	15 (22,1)	
ACO			
Não	110 (13,4)	11 (16,2)	0,596
Sim	17 (86,6)	57 (83,8)	

ACO: Anticoncepcional Oral. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um p valor significativo $<0,05$.

A genotipagem do HPV identificou que dentre as 68 mulheres com presença de DNA-HPV 35,29% tinham HPV de baixo risco, sendo os tipos 6, 11, 66, 54, 71,72 e 81. Já o HPV de alto risco foi encontrado em 64,70% mulheres, sendo eles 16, 18, 33, 35, 39, 45, 52, 58 e 67. Dentre os HPVs de alto risco oncogênico os 16 e 18 foram os tipos mais prevalentes com 28,89% e 17,78% respectivamente (Figura 04). Observou-se ainda que 38,24% mulheres apresentaram infecção com múltiplos tipos de HPVs.

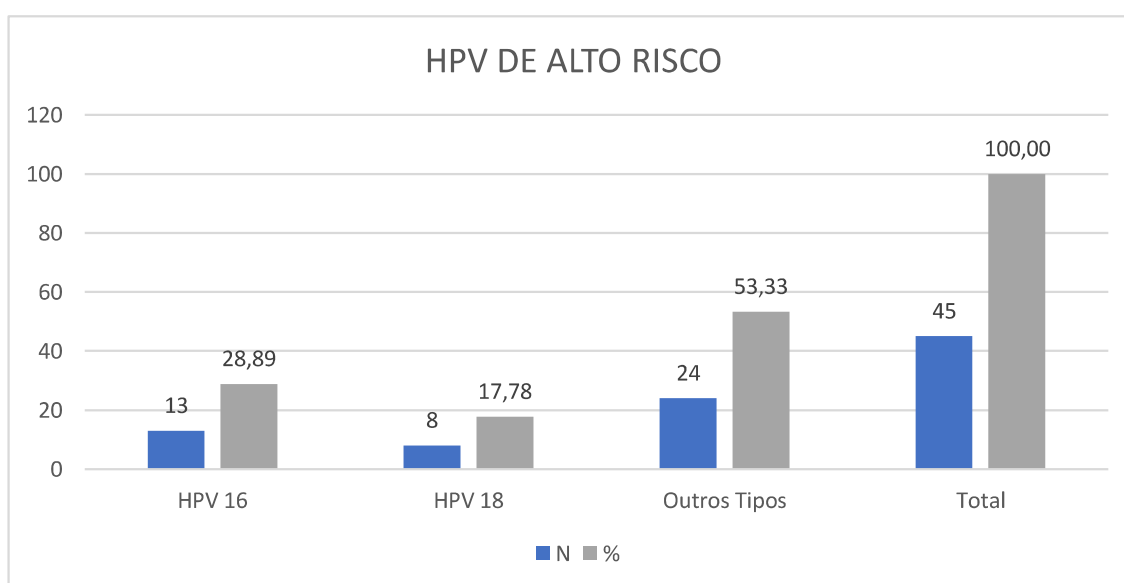


Figura 04. Distribuição de HPV de alto risco tipos 16 e 18, bem como outros tipos em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

Os resultados do exame citopatológico, demonstraram que 91,8% das amostras não apresentaram alterações celulares e 27,17% tinham presença de *Trichomonas vaginalis*. Dados apresentados na Tabela 05.

Tabela 05. Resultados do exame citopatológico, categorizado segundo a presença de DNA-HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

	DNA-HPV NEG 127 (%)	DNA-HPV POS 68 (%)	<i>p</i> valor
Citopatológico			
Sem alterações	118 (92,9)	61 (89,7)	
LSIL	2 (1,6)	1 (1,5)	0,174
HSIL	0 (0,0)	0 (0,0)	
ASC-H	3 (2,4)	0 (0,0)	
ASC-US	4 (3,1)	6 (8,8)	
<i>Trichomonas vaginalis</i>			
Não	101 (79,5)	41 (60,3)	0,004
Sim	26 (20,5)	27 (39,7)	

LSIL: Lesão Intraepitelial escamosa de baixo grau, HSIL: Lesão intra-escamosa de alto grau, ASC-H: Células escamosas atípicas, ASC-US: Células escamosas atípicas de significado indeterminado. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um *p* valor significativo <0,05.

No que tange o polimorfismo verificou-se que a distribuição do alelo C da IL-6 -174G>C (rs1800795) foi de 28,72%, onde 2,05% apresentaram em homozigose (CC) e 26,67% em heterozigose (GC), apresentando equilíbrio de Hardy-Weinberg. Dados apresentados na Tabela 03.

Tabela 03. Frequências genótípicas e alélicas do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) de mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

IL-6 -174G>C (rs1800795)	N	Frequência (%)
GG	139 ^a	71,28 ^a
GC	52 ^a	26,67 ^a
CC	4 ^a	2,05 ^a
G	191	97,95
C	56	2,05

a:equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0,838$) avaliado pelo teste de qui-quadrado comparando os valores observados (GG-139; GC-52; CC-4) e os valores esperados (GG-139; GC-50; CC-3). GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico.

Ao se analisar a relação entre o polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) entre os grupos com e sem DNA-HPV, verificou-se não haver dados estatisticamente significativos (Tabela 04). Nesse contexto ainda se analisou a relação entre o polimorfismo do IL6 com a presença de HPV de alto risco e mais de um tipo de HPV na mesma amostra biológica, mas essas análises também não resultaram em dados estatisticamente significativos (Tabela 05).

Tabela 04. Relação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) e a presença do DNA-HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

	DNA-HPV NEG N =127(%)	DNA-HPV POS N = 68 (%)	<i>p</i> valor
IL6 (rs1800795)			
GG	87 (68,5)	52(76,5)	0,232
GC	36 (31,5)	16 (23,5)	
CC	0 (0)	0 (0)	
Presença do alelo polimórfico			
Não	16 (23,5)	16 (23,5)	0,241
Sim	52 (76,5)	52 (76,5)	

GG: Homozigoto Selvagem; GC: Heterozigoto, CC:Homozigoto Polimórfico.

Tabela 05. Relação entre o polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV de alto risco ou mais de um tipo de HPV, em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço de Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

	Tipo de HPV			Número de HPV		
	Alto Risco	Outros	<i>p</i> valor	1 Tipo	>1 Tipo	<i>p</i> valor
IL6 -174G>C (rs1800795)						
Alelo						
G	44 (81,48)	24 (80)	0,868	42 (79,25)	26 (83,87)	0,602
C	10 (18,52)	6 (20)		11 (20,75)	5 (16,13)	
IL6 -174G>C (rs1800795)						
Genótipo						
GG	34 (77,3)	6 (25)	0,833	31 (73,8)	21 (80,8)	0,511
GC	10 (22,7)	18 (75)		11 (26,2)	5 (19,2)	
CC	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um *p* valor significativo <0,05.

Nesse estudo também se optou por analisar as variáveis dos resultados das alterações celulares a e presença de *Trichomonas vaginalis* identificados pelo exame citopatológico e categorizado de acordo com a presença ou ausência do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795). Nesta análise verificou-se que as alterações celulares não se associaram a presença do polimorfismo, mas a infecção por *Trichomonas vaginalis* apresentou resultados estatisticamente significativo ($p < 0,05$) com relação ao polimorfismo da IL6 (Tabela 06).

Tabela 06. Resultados do exame citopatológico categorizado segundo a presença do polimorfismo IL-6 -174G>C (rs1800795), em mulheres sexualmente ativas atendidas em um Serviço Público de Saúde de São Luís/MA/Brasil, 2022.

	GG 139 (%)	GC/CC 56 (%)	p valor
Citopatológico			
Sem Alterações	126 (90,6)	52 (92,9)	
HSIL	3 (2,2)	0 (0)	
LSIL	0 (0)	1 (1,8)	0,200
ASC-H	3 (2,2)	0 (0)	
ASC-US	7 (5,0)	3 (5,4)	
<i>Trichomonas Vaginalis</i>			
Não	107 (77)	35 (62,5)	
Sim	32 (23,0)	21 (37,5)	0,040

GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. GG: Homozigoto Selvagem; GC/CC: Heterozigoto/Homozigoto Polimórfico. Dados apresentados em formato de proporção, sendo avaliados pelo teste do qui-quadrado considerando um p valor significativo $< 0,05$.

6 DISCUSSÃO

A prevalência de HPV neste estudo foi de 34,88% se assemelhando a estudos como o de Ross *et al.*, (2023) que encontrou uma prevalência de 41,37% em mulheres quilombolas no Maranhão. Assim também, o estudo de Cunha (2019) encontrou uma prevalência de 59,7% de HPV em mulheres atendidas em Unidades Básicas de Saúde de São Luís (Maranhão). De forma semelhante, o estudo realizado por Mangieri *et al.* (2023) com mulheres do estado do Paraná atendidas no Consórcio Intermunicipal de Saúde do Médio Paranapanema e do Hospital Universitário e Centro Clínico da Faculdade de Londrina, em que encontraram uma prevalência de 49% de infecção por HPV. Evidenciando assim, uma elevada prevalência de HPV na população maranhense.

O polimorfismo da IL6 tem sido relatado como possuidor de um importante papel no desenvolvimento do câncer cervical devido a sua participação na patogênese e persistência do HPV no tecido cervical, sendo um processo inflamatório crônico que pode influenciar no desenvolvimento e crescimento das células cancerígenas (SOUZA *et al.*, 2006; GRIMM *et al.*, 2011; GANGWAR *et al.*, 2009; LIMA JÚNIOR, 2012; SHI *et al.*, 2014, ALBOSALE E MASHKINA 2021). De acordo com Wagh *et al.* (2021), o polimorfismo da IL-6 -174G>C (rs1800795) está relacionado a variações nos níveis séricos e locais de IL6, indicando que a presença do alelo C se correlaciona com baixas produções da citocina pró-inflamatória, criando assim um ambiente que propicia para a infecção e persistência do HPV.

Neste estudo a frequência do alelo C foi de 24,4%, semelhante ao estudo de Lima Júnior *et al.* (2016) que encontraram uma prevalência de 20% de alelo C em mulheres infectadas por HPV. Porém, no presente estudo o polimorfismo da IL6 não se associou com a presença de HPV e/ou alterações citopatológicas, assim como os estudos de Albosale e Mashkina (2021), Fernandes *et al.* (2008), Marangon *et al.* (2013) e Lima Júnior *et al.* (2016), sendo que esses três últimos foram realizados em território brasileiro.

Por outro lado, De Souza *et al.*, (2006), em um estudo de caso-controle, de base populacional brasileira, com 56 pacientes com carcinoma cervical e 253 controles sugerem que mulheres portadoras de pelo menos um genótipo C na região promotora de IL-6 (-174G-->C) correm maior risco de desenvolver câncer cervical. Esses dados sugerem que mulheres portadoras de pelo menos um genótipo C em sua região promotora correm maior risco de desenvolver câncer cervical.

Apesar de não haver associação entre o polimorfismo da IL6 -174G>C (rs1800795) e a presença de HPV, a literatura tem evidenciado que a IL6 se encontra

amplamente associada a diversos tipos de cânceres como câncer de próstata e cervical. A metanálise de Peng *et al.* (2018) demonstrou que setenta e oito estudos encontraram associação entre polimorfismo rs1800795 e o risco de câncer. Além disso, Vitkauskaite *et al.* (2021) também encontraram associação entre o alelo C do polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) e maior risco de câncer cervical. Assim, supõem-se que essa associação não foi observada devido ao tamanho amostral ou formação étnica da população participante.

Shi *et al.* (2014) enfatizaram que diferentes etnias, idade e distribuição geográfica podem influenciar na associação entre o polimorfismo IL6 -174G>C (rs1800795) e a infecção por HPV ou próprio câncer cervical, isso pode ter ocorrido no presente estudo, uma vez que todos os casos e controles foram selecionados em duas instituições públicas de saúde e, portanto, podem não representar idealmente a população geral.

Na fisiopatologia do HPV para que ocorra o mecanismo de controle e gerenciamento da infecção, há a regulação e alteração na produção de citocinas como a IL6. Polimorfismos de proteína envolvidas na regulação do sistema imune, como o IL6 -174G>C (rs1800795) pode alterar os níveis da produção dessa interleucina levando a variação na produção das vias de sinalização como a Janus Kinase (JAKs), podendo assim, desencadear a proliferação local de células epiteliais, metástase e a progressão da lesão cervical para câncer (GUO; JAMISON, 2005; ALBOSALE; MASHKINA, 2021).

Um achado importante neste estudo, apesar de não ter sido o objeto central) foi a associação entre o polimorfismo IL6 -174G>C com a infecção por *Trichomonas vaginalis*. Já é estabelecida a associação entre a inflamação causada pela *T. vaginalis* e o HPV, uma vez que o protozoário causa um rompimento no epitélio cervical permitindo assim o HPV entrar na camada basal do epitélio seguindo todo o processo patogênico do vírus (BELFORT, *et al.*, 2021; HEIKAL *et al.*, 2023). Supõe-se que a associação entre o polimorfismo da IL6 e *T. vaginalis* se dá justamente no fato de que a presença do alelo C diminui consideravelmente os níveis de IL6 localmente facilitando assim a infecção pela *T. vaginalis* (HEIKAL *et al.*, 2023).

É notório que existe um equilíbrio entre os eventos intrincados que controlam o ciclo celular (divisão, função e morte programada) no organismo humano. E existe uma fisiologia ainda mais complexa para regular e reparar qualquer evento que possa alterar o equilíbrio desse ciclo celular normal. Sendo assim, a desregulação de citocinas, bem como a persistência de um processo inflamatório desempenham um papel importante na persistência do HPV na mucosa cervical, mas também tem um papel importante na carcinogênese (GERMANO; ALLAVENA; MANTOVANI, 2008; PARADKAR *et al.*,

2014; CARRERO; CALLEJAS; MOSQUERA, 2021). Assim, estudos direcionados a investigar causa e efeito do papel da IL6 na persistência do HPV e a sua participação no processo de carcinogênese deve ser melhor investigados.

Além disso, deve-se enfatizar também que as interações intergênicas que podem influenciar na infecção por HPV, ou seja, a gravidade do HPV ou a presença/persistência do mesmo pode ter influência de um ou mais genes (ALBOSALE; MASHKINA, 2021). Assim, considerando que o HPV é um dos principais fatores associados ao desenvolvimento do câncer de colo de útero se faz necessário aumentar a conscientização pública sobre os fatores causais subjacentes e é uma alta prioridade para enfatizar a importância do programa de prevenção, o qual atua na triagem e detecção precoce do vírus e desse tipo de câncer.

7 CONCLUSÕES

Não houve associação entre a presença do DNA-HPV e o polimorfismo IL6 - 174G>C (rs1800795) em mulheres ludovicenses sexualmente ativas, mas o polimorfismo associou-se a presença de *Trichomonas vaginalis*. Verificou-se ainda alta prevalência de DNA-HPV e de HPV de alto risco entre as participantes o que destaca a importância de políticas públicas voltadas a educação em saúde e programa de vacinação; bem como a prevenção e rastreamento do câncer de colo do útero.

REFERÊNCIAS

ALBOSALE, Abbas Hadi; MASHKINA, Elena Vladimirovna. Association Between Promoter Polymorphisms of IL-1B, IL-4 and IL-6 Genes and a Viral Load Infected Women with Human Papillomavirus. **Journal of Reproduction & Infertility**, v. 22, n. 2, p. 92, 2021.

ALCOCER-GONZÁLEZ, Juan Manuel et al. In vivo expression of immunosuppressive cytokines in human papillomavirus-transformed cervical cancer cells. **Viral immunology**, v. 19, n. 3, p. 481-491, 2006.

AMADOR-MOLINA, Alfredo et al. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. **Viruses**, v. 5, n. 11, p. 2624-2642, 2013.

BASEMAN, Janet G.; KOUTSKY, Laura A. The epidemiology of human papillomavirus infections. **Journal of clinical virology**, v. 32, p. 16-24, 2005.

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.

BERNARD, Hans-Ulrich. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. **Journal of clinical virology**, v. 32, p. 1-6, 2005.

BORTOLLI, Ana Paula Reolon et al. Prevalence of HPV and associated factors in a population of women living in southern Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 53, n. 4, p. 1979-1986, 2022

BRASIL, ESTRATÉGIAS PARA ACELERAR A ELIMINAÇÃO DO CÂNCER CERVICAL EM MULHERES VIVENDO COM HIV. Boletim Epidemiológico. **Semana Epidemiológica**, v. 52, n. 1, p. 11, 2021.

BRASIL. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-2017 / Associação Hospitalar Moinhos de Vento. – Porto Alegre, 2020. 89 p.

BRASIL. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-BRASIL) - 2015-2017 / Associação Hospitalar Moinhos de Vento. – Porto Alegre, 2020. 89 p.

BRONIARCZYK, Justyna et al. The VPS4 component of the ESCRT machinery plays an essential role in HPV infectious entry and capsid disassembly. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 45159, 2017.

BURD, Eileen M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.

BURD, EM. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. **Clinical microbiology reviews**, v. 29, n. 2, p. 291-319, 2016.

BURK, RD et al. Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages. **Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica**, v. 20, n. 3, p. 113, 2011.

CAI, C; PENG, X; ZHANG, Y. Serum IL-6 Level Predicts the Prognosis and Diagnosis in Cervical Cancer Patients. **International Journal of Women's Health**, v. 14, p. 655, 2022.

CARDIAL, Márcia Fuzaro Terra et al. Papilomavírus humano (HPV). *Femina*, p. 94-100, 2019.

CARRERO, Yenddy N.; CALLEJAS, Diana E.; MOSQUERA, Jesús A. In situ immunopathological events in human cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. **Translational Oncology**, v. 14, n. 5, p. 101058, 2021.

CARTER, Joseph J. et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. **Journal of Infectious Diseases**, v. 174, n. 5, p. 927-936, 1996.

CARVALHO, Newton Sergio de et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, p. e2020790, 2021.

CHAN, Chee Kai et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination—review of current perspectives. **Journal of oncology**, v. 2019, 2019.

CHAUHAN, Manbir; MCGUIRE, William. Interleukin-6 (– 174C) polymorphism and the risk of sepsis in very low birth weight infants: meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 93, n. 6, p. F427-F429, 2008.

CHAUHAN, Manbir; MCGUIRE, William. Interleukin-6 (– 174C) polymorphism and the risk of sepsis in very low birth weight infants: meta-analysis. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 93, n. 6, p. F427-F429, 2008.

CHONOV, Dimitur Chavdarov et al. IL-6 activities in the tumour microenvironment. Part 1. **Open access Macedonian journal of medical sciences**, v. 7, n. 14, p. 2391-2398, 2019.

CROSIGNANI, Piergiorgio et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. **BMC public health**, v. 13, n. 1, p. 1-11, 2013.

CULIG, Zoran et al. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. **Journal of cellular biochemistry**, v. 95, n. 3, p. 497-505, 2005.

CUNHA, Ana Paula Almeida et al. Coinfecção por Papilomavírus Humano e outras

infecções sexualmente transmissíveis em amostras cervicais de usuárias da rede SUS de São Luís, Maranhão. 2019.

CUNHA, APA; BELFORT, IKP; MENDES, FPB; SANTOS, GRB; COSTA, LHL; MONTEIRO, PM; GASPAR, RL; FERREIRA, MB; FERREIRA, AS; MONTEIRO, SCM; VIDAL FCB. Human papillomavirus and Its Association with Other Sexually Transmitted Coinfection among Sexually Active Women from the Northeast of Brazil. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, 8p, 2020.

DE SOUZA, NC Nogueira et al. Interleukin-6 polymorphisms and the risk of cervical cancer. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 16, n. 3, 2006.

DE VILLIERS, Ethel-Michele et al. Classification of papillomaviruses. *Virology*, v. 324, n. 1, p. 17-27, 2004.

DENNY, Lynette A. et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. **Vaccine**, v. 30, p. F168-F174, 2012.

DOORBAR, J et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in medical virology**, v. 25, p. 2-23, 2015.

DOORBAR, J. The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*, v. 32, p. 7-15, 2005.

DOTTA, L.; TASSONE, L.; BADOLATO, R. Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. **Current molecular medicine**, v. 11, n. 4, p. 317-325, 2011.

DUNLOP, Robert J.; CAMPBELL, Colin W. Cytokines and advanced cancer. **Journal of pain and symptom management**, v. 20, n. 3, p. 214-232, 2000.

EIBEN, Gretchen L. et al. Establishment of an HLA-A* 0201 human papillomavirus type 16 tumor model to determine the efficacy of vaccination strategies in HLA-A* 0201 transgenic mice. **Cancer research**, v. 62, n. 20, p. 5792-5799, 2002.

FAVALLI, Ennio G. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: a comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. **Rheumatology and therapy**, v. 7, n. 3, p. 473-516, 2020.

FAVALLI, Ennio G. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: a comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. **Rheumatology and therapy**, v. 7, n. 3, p. 473-516, 2020.

FERNANDES, Ana Paula M. et al. A pilot case–control association study of cytokine polymorphisms in Brazilian women presenting with HPV-related cervical lesions. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 140, n. 2, p. 241-244, 2008.

FISHMAN, D. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset

juvenile chronic arthritis. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 102, n. 7, p. 1369–1376, 1998.

GANGULY, N; PARIHAR, SP. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. **Journal of biosciences**, v. 34, n. 1, p. 113-123, 2009.

GANGWAR, Ruchika; MITTAL, Balraj; MITTAL, Rama Devi. Association of interleukin-6–174G> C promoter polymorphism with risk of cervical cancer. **The International journal of biological markers**, v. 24, n. 1, p. 11-16, 2009.

GARCÍA-ESPINOSA, Benjamín et al. Genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with cervical lesions in Bioko, Equatorial Guinea. *Diagnostic pathology*, v. 4, n. 1, p. 1-8, 2009

GARROTE, J. A. et al. IL6, IL10 and TGFB1 gene polymorphisms in coeliac disease: differences between DQ2 positive and negative patients. **Allergologia et immunopathologia**, v. 33, n. 5, p. 245-249, 2005.

GERMANO, Giovanni; ALLAVENA, Paola; MANTOVANI, Alberto. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. **Cytokine**, v. 43, n. 3, p. 374-379, 2008.

GHITTONI, Raffaella et al. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. **Virus genes**, v. 40, p. 1-13, 2010.

GHOLAMI, Morteza et al. Association of interleukin-6 polymorphisms with obesity: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 123, p. 154769, 2019.

GIANNELLA, L et al. Age-related changes in the fraction of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 related to HPV genotypes included in the nonavalent vaccine. **Journal of Oncology**, v. 2019, 2019.

GRÄSSEL, Susanne. Collagens in hyaline cartilage. **Cartilage: Volume 1: Physiology and Development**, p. 23-53, 2016.

GRASSI, VMT et al. Análise da infecção por Chlamydia trachomatis e fatores associados em mulheres portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e alto índice de coinfeção por Papillomavírus humano (HPV) no Maranhão Analysis of Chlamydia trachomatis infection and associated factors in. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 54921-54934, 2021.

GRETEN, Florian R.; GRIVENNIKOV, Sergei I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. **Immunity**, v. 51, n. 1, p. 27-41, 2019.

GRIMM, Christoph et al. Genetic variations of interleukin-1 and-6 genes and risk of cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecologic oncology**, v. 121, n. 3, p. 537-541, 2011.

GUO, Yongjian; JAMISON, D. Curtis. The distribution of SNPs in human gene regulatory regions. **BMC genomics**, v. 6, n. 1, p. 1-11, 2005.

GUPTA, Maneesh Kumar; SINGH, Renu; BANERJEE, Monisha. Cytokine gene polymorphisms and their association with cervical cancer: A North Indian study.

Egyptian Journal of Medical Human Genetics, v. 17, n. 2, p. 155-163, 2016.

GUVEN, Suleyman et al. The underlying cause of cervical cancer in oral contraceptive users may be related to cervical mucus changes. *Medical hypotheses*, v. 69, n. 3, p. 550-552, 2007.

HARIHARAN, I.; PILLAI, M. R. Genotypes of the human papillomavirus: relevance to Indian field trials of the vaccine. *The Indian Journal of Medical Research*, New Delhi, v. 130, n.3, p. 247-260, 2009.

HARIHARAN, I.; PILLAI, M. R. Genotypes of the human papillomavirus: relevance to Indian field trials of the vaccine. *The Indian Journal of Medical Research*, New Delhi, v. 130, n.3, p. 247-260, 2009.

HEIKAL, E. A. et al. Signature of real-time PCR in detection of *Trichomonas vaginalis* infection and its association with human papillomavirus genotype 16. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 2, p. 501-510, 2023.

HOLOWATY, Philippa et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, n. 3, p. 252-258, 1999.

HONG, S; LAIMINS, LA. Manipulation of the innate immune response by human papillomaviruses. **Virus research**, v. 231, p. 34-40, 2017.

HUTCHINSON, D. J.; KLEIN, K. C. Human papillomavirus disease and vaccines. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Bethesda, v. 65, n. 22, p. 2105-2112, 2008.

HUTCHINSON, D. J.; KLEIN, K. C. Human papillomavirus disease and vaccines. *American Journal of Health-System Pharmacy*, Bethesda, v. 65, n. 22, p. 2105-2112, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.
Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016

ISHIHARA, Katsuhiko; HIRANO, Toshio. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. **Cytokine & growth factor reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 357-368, 2002.

JAFARI-NEDOOSHAN, Jamal et al. Association of IL-6– 174 G> C Polymorphism with Susceptibility to Colorectal Cancer and Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. **ACTA MEDICA**, v. 62, n. 4, p. 137-146, 2020.

JANEWAY JR, Charles A. How the immune system protects the host from infection. *Microbes and infection*, v. 3, n. 13, p. 1167-1171, 2001.

JAYSHREE, R. S. et al. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. **Indian Journal of Medical Research**, v. 130, n. 3, p. 286-295, 2009.

- JEE, Babban et al. Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding. *International Reviews of Immunology*, v. 40, n. 5, p. 359-378, 2021.
- KARIMI-ZARCHI, Mojgan et al. Association of IL-12B rs3212227 and IL-6 rs1800795 polymorphisms with susceptibility to cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, v. 21, n. 5, p. 1197, 2020.
- KARIMI-ZARCHI, Mojgan et al. Can the prophylactic quadrivalent HPV vaccine be used as a therapeutic agent in women with CIN? A randomized trial. *BMC Public Health*, v. 20, p. 1-7, 2020.
- KUPPER, T. S.; FUHLBRIGGE, R. C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Reviews Immunology*, v. 4, n. 3, p. 211-222, 2004.
- KUPPER, T. S.; FUHLBRIGGE, R. C. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Reviews Immunology*, v. 4, n. 3, p. 211-222, 2004.
- LAN, Tianxia; CHEN, Li; WEI, Xiawei. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells*, v. 10, n. 1, p. 100, 2021.
- LE BON, Agnes; TOUGH, David F. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Current opinion in immunology*, v. 14, n. 4, p. 432-436, 2002.
- LEIBEN, Gretchen; VELDERS, Markwin P.; KAST, W. Martin. The cell-mediated immune response to human papillomavirus-induced cervical cancer: implications for immunotherapy. 2002.
- LEONG, Cheng Mee et al. Loss of epidermal Langerhans cells occurs in human papillomavirus α , γ , and μ but not β genus infections. *Journal of investigative dermatology*, v. 130, n. 2, p. 472-480, 2010.
- LH, Wei. Kuo ML, Chen CA, Cheng WF, Cheng SP, Hsieh FJ, Hsieh CY. 2001b. Interleukin-6 in cervical cancer: the relationship with vascular endothelial growth factor. *Gynecol Oncol*, v. 82, p. 49-56.
- LI, N.; GRIVENNIKOV, S. I.; KARIN, M. The unholy trinity: inflammation, cytokines, and STAT3 shape the cancer microenvironment. *Cancer Cell*, 19, n. 4, p. 429-431, Apr 12 2011.
- LIMA JÚNIOR, Sérgio Ferreira de et al. Influence of IL-6, IL-8, and TGF- β 1 gene polymorphisms on the risk of human papillomavirus-infection in women from Pernambuco, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 111, p. 663-669, 2016.
- LIMA JÚNIOR, Sérgio Ferreira de. **Avaliação dos polimorfismos nos genes das citocinas IL 6 (RS 1800795) e TGF- β (RS 1982073) e RS 1800471) e suas relações com o grau de lesão cervical em pacientes infectados pelo Papillomavírus humano.** 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 1175–83.

LOPEZ, Melissa S. et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *Journal of surgical oncology*, v. 115, n. 5, p. 615-618, 2017.

MANGIERI, Luis Fernando Lasaro et al. Cross-Sectional Analysis of Human Papillomavirus Infection and Cytological Abnormalities in Brazilian Women. *Pathogens*, v. 12, n. 1, p. 148, 2023.

MARANGON, Amanda Vansan et al. The association of the immune response genes to human papillomavirus-related cervical disease in a Brazilian population. *BioMed Research International*, v. 2013, 2013.

MARKOWSKA, J. et al. Significance of hypoxia in uterine cervical cancer. Multicentre study. *European journal of gynaecological oncology*, v. 28, n. 5, p. 386-388, 2007.

MIDDLETON, Kate et al. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers. *Journal of virology*, v. 77, n. 19, p. 10186-10201, 2003.

MISHRA, Gauravi A.; PIMPLE, Sharmila A.; SHASTRI, Surendra S. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, v. 32, n. 03, p. 125-132, 2011.

MONTEIRO, Jacqueline Cortinhas et al. Prevalence, Diversity, and Risk Factors for Cervical HPV Infection in Women Screened for Cervical Cancer in Belém, Pará, Northern Brazil. *Pathogens*, v. 11, n. 9, p. 960, 2022.

MUÑOZ, Nubia et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England journal of medicine*, v. 348, n. 6, p. 518-527, 2003.

MUÑOZ, Nubia et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, v. 24, p. S1-S10, 2006.

NADAL, Sidney R.; MANZIONE, Carmen R. Vacinas contra o Papilomavirus humano. *Rev bras. colo-proctol.*, v. 26, n. 3, p. 337-340, jan./mar. 2006

NAM, Hojung et al. Combining tissue transcriptomics and urine metabolomics for breast cancer biomarker identification. *Bioinformatics*, v. 25, n. 23, p. 3151-3157, 2009.

NASCIMENTO, Maria do Desterro Soares Brandão et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women from quilombo communities in northeastern Brazil. *BMC Women's Health*, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.

NAYAR, Ritu; WILBUR, David C. The pap test and Bethesda 2014. *Acta cytologica*, v. 59, n. 2, p. 121-132, 2015.

NEVES, N. A. Vacinação da mulher: manual de orientação. São Paulo: FEBRASGO, 2013.

NICOL, A. F.; FERNANDES, A. T. G.; BONECINI-ALMEIDA, M. G. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection-review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 100, n. 1, p. 1-12, 2005.

NUNES, Rafaella Almeida Lima et al. Innate immunity and HPV: friends or foes. *Clinics*, v. 73, 2018.

PARADKAR, Prajakta Hemant et al. Role of cytokines in genesis, progression and prognosis of cervical cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 9, p. 3851-3864, 2014.

PENG, Xingchun et al. Genetic polymorphisms of IL-6 promoter in cancer susceptibility and prognosis: a meta-analysis. *Oncotarget*, v. 9, n. 15, p. 12351, 2018.

PINIDIS, Petros et al. Human papilloma virus' life cycle and carcinogenesis. *Maedica*, v. 11, n. 1, p. 48, 2016.

RAY, A. et al. Activation of the human "beta 2-interferon/hepatocyte-stimulating factor/interleukin 6" promoter by cytokines, viruses, and second messenger agonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 85, n. 18, p. 6701-6705, 1988.

REN, Honggang et al. Association between the interleukin-6 genetic polymorphism 174 G/C and thrombosis disorder risk: meta-analysis of 10,549 cases and 19,316 controls. *Medicine*, v. 95, n. 27, 2016.

RINTALA, Marjut AM et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 43, n. 1, p. 376-381, 2005.

Romano M, Sironi M, Toniatti, C, Polentarutti N, Fruscella P, Ghezzi P, Faggioni R, Luini W, van Hinsbergh V, Sozzani S, Bussolino F, Poli V, Ciliberto G, Mantovani A. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leucocyte recruitment. *Immunity* 1997, 6: 315-25.

ROSS, José de Ribamar et al. Frequency of human papillomavirus and associated factors in gypsy and quilombola women: Human papillomavirus in gypsy and quilombola women. *BMC Women's Health*, v. 23, n. 1, p. 160, 2023.

ROSE-JOHN, S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the proinflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*, 8, n. 9, p. 1237-1247, 2012.

SANTANA, Amanda Lourena da Silva et al. Prevenção do câncer do colo do útero: Perfil epidemiológico dos exames citopatológicos realizados no município de Pinheiro-Maranhão, no ano de 2016 a 2020. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 7, p.

e1911729561-e1911729561, 2022.

SASAGAWA, Toshiyuki; TAKAGI, Hiroaki; MAKINODA, Satoru. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 18, n. 6, p. 807-815, 2012.

SCHEURER, Michael E.; TORTOLERO-LUNA, G.; ADLER-STORTHZ, K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *International Journal of Gynecologic Cancer*, v. 15, n. 5, 2005.

SEHGAL, Pravinkumar B.; GRIENINGER, Gerd; TOSATO, Giovanna. **Regulation of the acute phase and immune responses**. New York, NY (USA); The New York Academy of Sciences, 1989.

SERRANO, Beatriz et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infectious agents and cancer*, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2012.

SHI, Wen-Jing et al. Stratification analysis and case-control study of relationships between interleukin-6 gene polymorphisms and cervical cancer risk in a Chinese population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 15, n. 17, p. 7357-7362, 2014.

SILVER, J. S.; HUNTER, C. A. gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol*, 88, n. 6, p. 1145-1156, Dec 2010.

SPURGEON, Megan E.; LAMBERT, Paul F. Human papillomavirus and the stroma: bidirectional crosstalk during the virus life cycle and carcinogenesis. *Viruses*, v. 9, n. 8, p. 219, 2017.

SPURGEON, Megan E.; LAMBERT, Paul F. Mus musculus papillomavirus 1: a new frontier in animal models of papillomavirus pathogenesis. *Journal of Virology*, v. 94, n. 9, p. e00002-20, 2020.

STANLEY, M. A. et al. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian Journal of Medical Research*, v. 130, n. 3, p. 266, 2009.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 en la inflamación, la inmunidad, y la enfermedad. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, v. 6, n. 10, p. a016295, 2014.

THUN, Michael J.; HENLEY, S. Jane; PATRONO, Carlo. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 94, n. 4, p. 252-266, 2002.

TOMMASINO, Massimo. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus research*, v. 231, p. 128-138, 2017.

TOMMASINO, Massimo. The biology of beta human papillomaviruses. *Virus research*, v. 231, p. 128-138, 2017.

TORRES-POVEDA, K. et al. Risk allelic load in Th2 and Th3 cytokines genes as biomarker of susceptibility to HPV-16 positive cervical cancer: a case control study. **BMC cancer**, v. 16, p. 1-14, 2016.

VITKAUSKAITE, Agne et al. IL-6 597A/G (rs1800797) and 174G/C (rs1800795) gene polymorphisms in the development of cervical cancer in Lithuanian women. **Medicina**, v. 57, n. 10, p. 1025, 2021.

WAGH, Priyanka et al. Polymorphism of interleukin-6-174 G/C (rs1800795) & the corresponding interleukin-6 level as a prognostic marker of cervical cancer. **Indian Journal of Medical Research**, v. 154, n. 2, p. 391-398, 2021.

WANG, Binghe; AMERIO, Paolo; SAUDER, Daniel N. Role of cytokines in epidermal Langerhans cell migration. **Journal of leukocyte biology**, v. 66, n. 1, p. 33-39, 1999.

WIELAND, Ulrike; KREUTER, Alexander; PFISTER, Herbert. Human papillomavirus and immunosuppression. **Human Papillomavirus**, v. 45, p. 154-165, 2014.

WOODMAN, Ciaran BJ; COLLINS, Stuart I.; YOUNG, Lawrence S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 1, p. 11-22, 2007.

YEO-TEH, Nicole SL; ITO, Yoshiaki; JHA, Sudhakar. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1706, 2018.

ZHOU, Chenhao; TUONG, Zewen Kelvin; FRAZER, Ian Hector. Papillomavirus immune evasion strategies target the infected cell and the local immune system. **Frontiers in oncology**, v. 9, p. 682, 2019.

ZUR HAUSEN H. Intracellular surveillance of persisting viral infection: human genital cancer resulting from a failing cellular control of papillomavirus gene expression. **Lancet**, v. 2, p. 489-491, 1986.

ZUR HAUSEN, Harald. Immortalization of human cells and their malignant conversion by high risk human papillomavirus genotypes. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 1999. p. 405-411.

ZUR HAUSEN, Harald. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. **Nature reviews cancer**, v. 2, n. 5, p. 342-350, 2002.