

Relação entre vitaminas antioxidantes, progressão da infecção pelo Papilomavírus Humano e Neoplasia Intraepitelial Cervical: uma revisão sistemática

Relationship between antioxidant vitamins, progression of Human Papillomavirus infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia: a systematic review

Relación entre vitaminas antioxidantes, progresión de la infección por virus del Papiloma Humano y Neoplasia Intraepitelial Cervical: una revisión sistemática

Recebido: 14/10/2020 | Revisado: 22/10/2020 | Aceito: 25/10/2020 | Publicado: 25/10/2020

Angela Khetly Lazarotto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7545-2464>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: angelaklazarotto@gmail.com

Valquíria Kulig Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3718-8313>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: valquiriakulig@hotmail.com

Indianara Carlotto Treco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9372-0434>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: indianara_carlotto@hotmail.com

Durcelina Schiavoni Bortoloti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6976-3661>

Universidade Paranaense, Brasil

E-mail: dudaschiavoni@prof.unipar.br

Claudicéia Risso Pascotto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1265-2316>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: claudiceia.pascotto@unioeste.br

Franciele Ani Caovilla Follador

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9210-1540>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: francaovilla@hotmail.com

Lirane Elize Defante Ferreto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0757-3659>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: lirane.ferreto@unioeste.br

Léia Carolina Lucio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8094-4188>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: leiacarol@gmail.com

Resumo

Esta revisão sistemática teve como objetivo elucidar as informações referentes aos estudos que buscaram investigar a relação entre vitaminas antioxidantes em pacientes diagnosticados com papilomavírus humano e com neoplasia intraepitelial cervical. As buscas pelos artigos foram realizadas através das bases de dados renomadas. Utilizou-se as seguintes palavras-chave “HPV and Vitamins and Antioxidants” para busca de materiais na língua inglesa e “HPV y Vitaminas y Antioxidantes” para busca de materiais na língua espanhola. Um total de 378 estudos foram identificados e após a triagem de artigos, com base nos títulos e resumos, 19 trabalhos completos foram avaliados para elegibilidade, dos quais 12 foram excluídos e assim, apenas 7 artigos preencheram os critérios de seleção e foram incluídos nesta revisão. Os trabalhos selecionados trouxeram dados e resultados que fortalecem as evidências da relação entre o consumo alimentar e/ou as concentrações plasmáticas de vitaminas antioxidantes com o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical. A associação entre vitaminas antioxidantes, o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e a infecção por Papilomavírus humano são relevantes. No entanto, ainda é necessário que novos estudos sejam desenvolvidos para que os achados possam ser generalizados.

Palavras-chave: IST; HPV; NIC; Alimentos; Dieta e nutrição.

Abstract

This systematic review aimed to elucidate information related to studies that seek to investigate a relationship between antioxidants in patients diagnosed with human papillomavirus and with cervical intraepithelial neoplasia. Searches for articles were submitted to renowned databases. Use the following keywords “HPV, vitamins and antioxidants” to search for materials in English and “HPV and vitamins and antioxidants” to search for materials in Spanish. A total of 378 studies were used and after a screening of

articles, based on titles and abstracts, 19 full papers that were approved for eligibility, of which 12 were excluded and thus, only 7 articles printed or selected for selection and were included in the review. The selected studies brought data and results that strengthened the relationship between food consumption and / or plasma samples of antioxidant vitamins with the development of cervical intraepithelial neoplasia. Association between antioxidant vitamins, development of intraepithelial cervical neoplasia and infection by human papillomavirus are relevant. However, it is still necessary that further studies are possible so that the findings can be generalized.

Keywords: STI; HPV; CIN; Diet; Food and nutrition.

Resumen

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo dilucidar información sobre estudios que buscaban investigar la relación entre las vitaminas antioxidantes en pacientes diagnosticadas con virus del papiloma humano y con neoplasia intraepitelial cervical. Las búsquedas de artículos se realizaron a través de reconocidas bases de datos. Se utilizaron las siguientes palabras clave “VPH y vitaminas y antioxidantes” para buscar materiales en el idioma inglés y “VPH y vitaminas y antioxidantes” para buscar materiales en el idioma español. Se identificaron un total de 378 estudios y después de seleccionar artículos, basados en títulos y resúmenes, se evaluó la elegibilidad de 19 artículos completos, de los cuales 12 fueron excluidos y, por lo tanto, solo 7 artículos cumplieron con los criterios de selección y se incluyeron en esta revisión. Los trabajos seleccionados aportaron datos y resultados que refuerzan la evidencia de la relación entre el consumo de alimentos y/o concentraciones plasmáticas de vitaminas antioxidantes con el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical. La asociación entre vitaminas antioxidantes, el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical y la infección por virus del papiloma humano son relevantes. Sin embargo, aún es necesario que se desarrollen nuevos estudios para que los hallazgos se puedan generalizar.

Palabras clave: ETS; VPH; NIC; Nutrición; Alimentación y dieta.

1. Introdução

O Papilomavírus Humano (HPV) é conhecido por ser o agente causador da Infecção Sexualmente Transmissível (IST) mais frequente no mundo (Vaz, Saddi, Amaral, & Manoel, 2011; Brianti, De Flammeneis, & Mercuri, 2017). É um vírus epiteliotrópico que se instala na pele ou em mucosas, tanto de homens quanto de mulheres. O HPV apresenta um conjunto de

mais de 200 subtipos, os quais já foram isolados e são reconhecidos como causadores de diversas neoplasias humanas, como do colo do útero, vagina, vulva, ânus, pênis, orofaringe e boca (Fardows, Nehar, Laskar, & Joly, 2016; de Martel, Plummer, Vignat, & Franceschi, 2017; Sedagorta-Cudós, Burgos-Cibrián, & Rodríguez-Iglesias, 2019). Os subtipos de HPV mais estudados são aqueles que infectam o trato anogenital, sendo ao todo 40 e, destes, 12 são considerados oncogênicos (Oliveira et al., 2013; Bzhalava, Eklund, & Dillner, 2015).

Já se tem esclarecido que os subtipos, 16 e 18, estão fortemente relacionados ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), com probabilidade aumentada para progressão de um câncer invasor no colo uterino (Ghittoni, Accardi, & Chiocca, 2015). Os principais fatores de risco, tanto para essa IST quanto para o desenvolvimento desse tipo de câncer, são o tabagismo, uso prolongado de anticoncepcionais orais, atividade sexual precoce, multiplicidade de parceiros sexuais, infecções genitais de repetição, baixas condições socioeconômicas e stress oxidativo em conjunto com alimentação pobre em alguns micronutrientes antioxidantes, dentre eles, a vitamina C, o betacaroteno e o folato (Arnheim et al., 2011; oliveira et al., 2013; Tran et al., 2015; Borges et al., 2018).

Ainda, a deficiência de vitaminas dietéticas e minerais têm sido correlacionadas com danos do DNA e com competência imunológica, seguida da alteração genética permanente, a qual predispõe à um maior risco de câncer (Gadducci, Barsotti, Cosio, Domenici, & Genazzani, 2011). O fator dietético relacionado ao desenvolvimento da NIC, tem mostrado evidências que alguns nutrientes antioxidantes, como as vitaminas A, E e C, podem inibir a formação de radicais livres e, conseqüentemente, a evolução de lesões malignas no epitélio cervical (Goodman et al., 2007; Myung, Ju, Kim, & Kim, 2011). Deste modo, estes micronutrientes atuam como moduladores da resposta imunológica frente a presença e a persistência da infecção por HPV, formando uma barreira contra a progressão do câncer invasivo (Chih, Lee, Colville, Binns, & Xu, 2013).

Assim, apesar de alguns estudos firmarem evidências sobre o potencial antioxidante das vitaminas citadas na progressão da infecção pelo HPV, muitos indícios e evidências relatados na literatura já estão defasados quanto ao período de publicação (Goodman et al., 2007; Tomita, 2007; Ghosh et al., 2008). Desta forma, o presente estudo teve como objetivo verificar a produção científica atual quanto à associação entre o consumo alimentar e/ou as concentrações séricas de vitaminas antioxidantes em pacientes diagnosticadas com HPV e NIC.

2. Metodologia

2.1. Base de Dados e Descritores de Pesquisa

A presente revisão sistemática foi realizada seguindo as principais orientações dos Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise, reconhecido como PRISMA. As buscas nas bases de dados foram realizadas no período de fevereiro a maio de 2019, no qual foi elegido cinco bases que abrangem publicações na área da saúde, sendo estas, MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) por meio do PubMed (National Library of Medicine, Bethesda, MD), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SCIENCE DIRECT (via Elsevier) e WEB OF SCIENCE (via Clarivate Analytics). A seleção dos termos foi definida com auxílio da base de descritores de saúde (DeCS) e dos termos de vocabulário controlado MeSH (Medical Subject Heading). Assim, os seguintes descritores foram utilizados na pesquisa de estudos: ‘HPV’, ‘Human papillomavirus’, ‘Vitamins’, ‘Antioxidants’ para busca de materiais na língua inglesa e ‘HPV’, ‘Vitaminas’, ‘Antioxidantes’ para busca de materiais na língua espanhola. Artigos publicados entre 01 de fevereiro de 2019 e 31 de maio de 2019 foram considerados para elegibilidade.

2.2. Critérios de Inclusão e de Exclusão

Apenas estudos de caráter experimental e observacional (transversais ou longitudinais) publicados em inglês foram considerados elegíveis para inclusão. Além disso, acrescentou-se alguns critérios específicos sobre a temática estudada, sendo estes: (1) população do estudo composta apenas por mulheres, (2) presença de diagnóstico positivo para HPV, (3) avaliação da suplementação, consumo alimentar e/ou das concentrações séricas de vitaminas antioxidantes, (4) descrição de ao menos uma vitamina antioxidante (vitamina A - carotenoides, vitamina E - tocoferóis e/ou vitamina C - ácido ascórbico) e (5) a correlação da NIC com as vitaminas citadas. Os estudos foram excluídos se: (1) as vitaminas fossem combinadas com hormônios ou medicamentos, (2) o estudo foi realizado em animais e/ou in vitro, (3) dados insuficientes foram fornecidos e (4) o estudo não fosse de caráter original.

2.3. Seleção dos Artigos

Para a seleção dos artigos potencialmente relevantes para a questão da pesquisa, primeiramente uma leitura de títulos e resumos foi realizada, sendo eleitos aqueles que atendessem aos critérios de inclusão. Em seguida, realizou-se uma segunda leitura do texto completo dos artigos pré-selecionados, levando em consideração uma lista de verificação que incluía a análise dos objetivos, as questões da pesquisa e especificamente a adequação dos itens de inclusão e exclusão. As informações dos artigos incluídos foram extraídas independentemente por dois revisores.

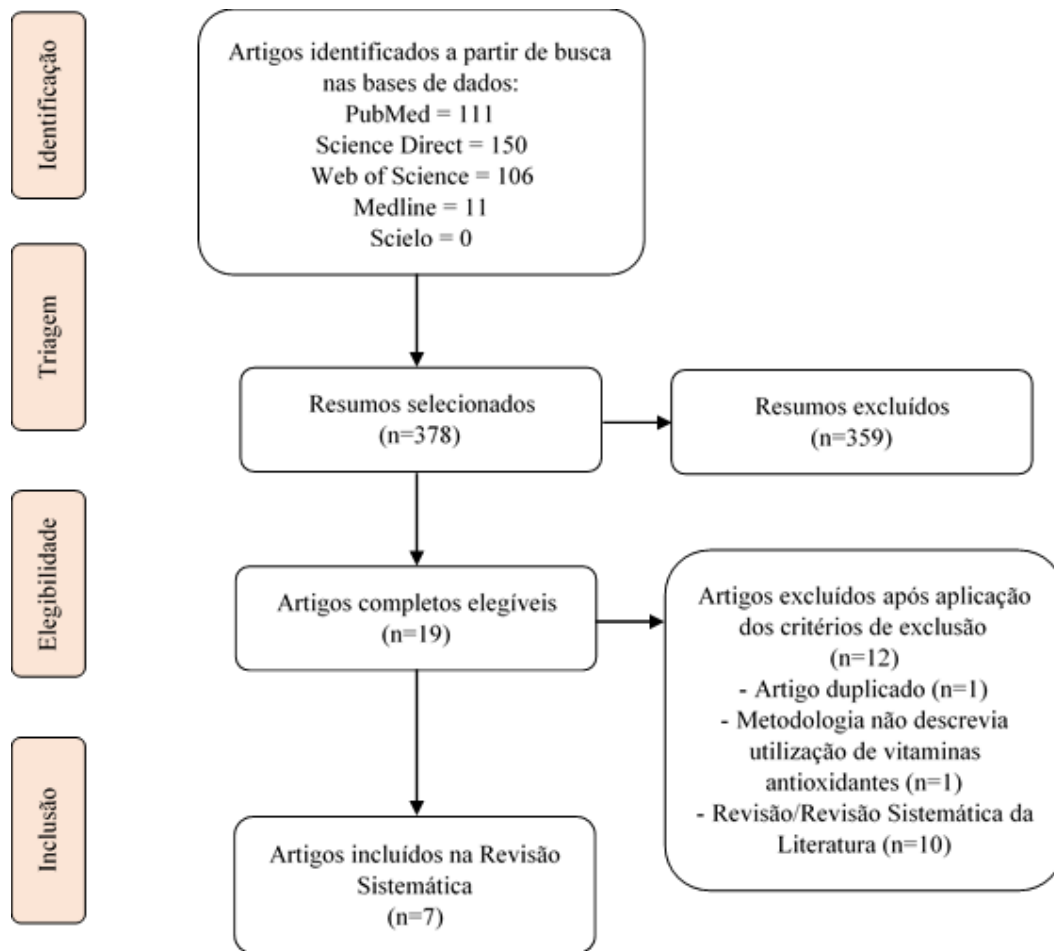
2.4. Coleta de Dados

Os dados encontrados nos artigos selecionados foram extraídos com o objetivo de caracterizar cada estudo. Deste modo, coletou-se o nome dos autores, ano de publicação dos trabalhos, tipo de estudo que foi empregado, local de realização, duração da pesquisa, tamanho da amostra, os objetivos e métodos, além dos principais resultados descritos nos artigos.

3. Resultados e Discussão

Um total de 378 estudos foram identificados ao final das pesquisas nas bases de dados (Figura 1). Após a triagem de artigos com base nos títulos e resumos, 19 artigos completos foram avaliados para elegibilidade, dos quais 12 artigos foram excluídos, pois estavam duplicados, não descreviam em sua metodologia a utilização de vitaminas antioxidantes ou tratavam de estudos de revisão. Assim, apenas sete artigos preencheram os critérios de seleção e foram incluídos nesta revisão (Tabela 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos para a revisão sistemática.



Fonte: Autor (2020).

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos nesta revisão.

Autor e Ano	Tipo de estudo e Local de Realização	Tamanho da Amostra	Objetivos	Métodos	Resultados
Labani et al. (2009).	Estudo Caso-controlado, Índia.	120 mulheres.	Estudar o padrão alimentar entre pacientes com câncer de colo uterino e controles normais.	Questionário de frequência alimentar e recordatório alimentar de 24 horas. Informações gerais dos indivíduos.	O consumo de vitamina C foi diferente entre o grupo caso e controle e a vitamina E sérica apresentou menor média nos casos em comparação aos controles.

Peterson et al. (2010).	Estudo Caso-controle aninhado, Estados Unidos.	261 mulheres.	Avaliar os carotenoides e antioxidantes combinados com o risco de infecção persistente por HPV.	Desenvolveu duas medidas do <i>status</i> de carotenoides usando nutrientes circulantes e do consumo alimentar; o consumo alimentar foi investigado por um questionário de frequência alimentar.	Não foi observada associação entre nutrientes circulantes e infecção persistente com HPV oncogênico, contudo, foram verificadas associações entre ingestão alimentar e infecção persistente.
Siegel et al. (2010).	Estudo Caso-controle aninhado, Brasil.	265 mulheres.	Avaliar se o consumo de frutas e vegetais ricos em nutrientes antioxidantes pode impedir, em parte, o desenvolvimento do SIL associado ao HPV.	Amostras de células ecto e endocervicais para citologia Pap e detecção de HPV; o consumo alimentar foi verificado por questionário de frequência alimentar.	O risco de SIL, foi reduzido entre as mulheres que relataram maior consumo de mamão; consumo de laranjas ≥ 1 vez/semana; ingestão de nutrientes de β -criptoxantina e α -caroteno foi marginalmente protetora contra SIL.
Nirmala & Narendhirakannan (2011).	Estudo Caso-controle, Índia.	119 mulheres.	Analisar a prevalência de alto risco de HPV16/18 entre as populações da Índia e encontrar a prevalência de outros subtipos de alto risco.	Amostras de tecido para realizar a extração de DNA e genotipagem de HPV 16/18 e as vitaminas C e E foram estimadas a partir do plasma.	A genotipagem mostrou 57% de positividade para o HPV16 e 18% para o HPV18 e as vitaminas C e E encontravam-se diminuídas no plasma de pacientes com câncer cervical em relação a pacientes sem a neoplasia.
Guo et al. (2015).	Estudo Caso-controle, China.	1200 mulheres.	Avaliar as associações entre concentrações séricas de vitaminas antioxidantes e risco de câncer cervical.	Consumo alimentar avaliado por questionário de frequência alimentar.	A ingestão dietética de vitaminas E e C foi inversamente associada ao risco de câncer do colo do útero.
Seo et al. (2016).	Estudo Coorte, Coreia do Sul.	137 mulheres.	Avaliar a associação entre padrão alimentar	A microbiota cervical e a dieta foram avaliadas	Dois padrões alimentares e quatro tipos de

			e NICE o efeito combinado do padrão alimentar e o microbioma cervical.	por piro-sequenciamento e um questionário de frequência alimentar, respectivamente.	comunidades foram identificados. E o grupo com maior pontuação para dieta semiocidental tiveram um risco maior de NIC.
Barchitta et al. (2018).	Estudo Transversal, Itália.	539 mulheres.	Investigar os padrões alimentares que podem estar associados com o HPV e o risco de NIC de alto grau.	Foi realizado diagnóstico para infecção por HPV; consumo alimentar foi estimado usando questionário de frequência alimentar.	Observou-se que mulheres com epitélio cervical normal e a adesão média à dieta mediterrânea diminuiu a chance de infecção por HPV quando comparada à baixa adesão.

Fonte: Autor (2020).

O estudo realizado por Labani, Andallu, Meera, Asthana e Satyanarayana (2009), avaliou o padrão alimentar entre mulheres com câncer de colo uterino e aquelas com exame citopatológico normal. Os dados foram coletados em um período de oito meses, sendo que os casos, isto é, mulheres com diagnóstico de câncer cervical, foram selecionadas da Clínica Gynecancer e Radioterapia do Hospital Lok Nayak e os controles, mulheres sem sintomas cancerígenos, atendidas na ginecologia geral do mesmo hospital. O estudo observou que ambos os grupos, apresentaram um consumo alimentar extremamente deficiente, principalmente o de frutas e vegetais, ainda, a ingestão calórica e proteica foi 50% inferior às recomendações nutricionais da Recommended Dietary Allowances (RDA). A ingestão média de energia, proteínas, vitaminas, entre os casos e controles não foi significativamente diferente, exceto para vitamina C e E.

Originando-se de um estudo de coorte com mulheres jovens, em Tucson no Arizona, o trabalho realizado por Peterson, Sedjo, Davis, Beam e Giuliano (2010), investigou a infecção por HPV em mulheres saudáveis, sexualmente ativas, com idade entre 18 e 35 anos. As participantes foram examinadas no início e aproximadamente 4 e 10 meses após a linha de base. A pesquisa concluiu que mulheres com baixos níveis de carotenóides podem ter maior probabilidade de infecção persistente por HPV oncogênico e, inversamente, níveis mais altos podem conferir uma medida de proteção contra infecção persistente.

Siegel et al. (2010) também realizaram uma investigação partindo de um Estudo de Coorte (Coorte de Ldwig-McGill). A população em questão é constituída por mulheres que

participam de um programa maior sobre saúde materno-infantil, que atendeu famílias de baixa renda na cidade de São Paulo entre 1993 e 1997, de modo que os casos positivos para lesões intraepiteliais escamosas (SIL) foram pareados aos controles por frequência (± 5 anos) e data de registro (± 180 dias). Segundo estes autores, o consumo frequente de frutas ricas em nutrientes antioxidantes está associado a um risco reduzido de incidência de SIL entre mulheres brasileiras. No estudo realizado por Nirmala e Narendhirakannan (2011), a amostra foi formada por pacientes de uma Unidade Oncológica e de um Hospital do Sul da Índia. Os casos eram mulheres com diagnóstico de câncer e o controle por mulheres com colo de útero normal. Em síntese, os resultados demonstraram a importância da vacinação e da suplementação antioxidante na prevenção e tratamento do câncer de colo uterino.

O trabalho realizado por Guo et al. (2015), teve duração de 3 anos e recrutou casos e controles em três Hospitais Universitários localizados em Harbin, no norte da China, sendo que os casos elegíveis possuíam diagnóstico de câncer de colo confirmados histologicamente, idade entre 18 e 70 anos e tinham recebido a confirmação positiva de HPV. Em contrapartida, foram excluídas aquelas que relatassem história familiar de câncer cervical, modificações significativas da dieta dentro de 5 anos e outras doenças crônicas importantes que pudessem ter modificado seus hábitos alimentares. Este estudo fornece algumas evidências do papel protetor da concentração sérica de vitaminas antioxidantes para etiologia do câncer do colo do útero em mulheres chinesas, especialmente, às fumantes passivas. Ainda, reforçam que as mulheres devem ser estimuladas a consumirem mais frutas e vegetais ricos nos nutrientes estudados.

Partindo de uma coorte iniciada em 2006, Seo et al. (2016), selecionaram mulheres de 18 a 65 anos que procuraram atendimento em Clínicas Ginecológicas de seis Hospitais Universitários da Coreia do Sul. Foram utilizados como critérios de inclusão ser sexualmente ativa, ter feito uso de método contraceptivo, não ser gestante, não ter doenças que necessitasse de histerectomia e não ter realizado tratamento para NIC nos últimos 18 meses. Os critérios de exclusão foram o histórico de câncer ginecológico, presença de doenças crônicas, aquelas que utilizassem drogas, se possuíssem problemas psicológicos, ou se os prontuários estivessem incompletos. Após o término da análise dos dados foi possível verificar a combinação da microbiota cervical com predomínio do micro-organismo *Atopobium vaginae* e dietas semiocidentais, isto é, uma dieta desequilibrada, com baixa ingestão diária de arroz, legumes, frutas, fibras, caroteno, vitamina C, está estreitamente relacionada ao desenvolvimento de NIC. Os autores destacam também, que há de se ter mais cuidado com a dieta e com a NIC por parte de mulheres solteiras e que consomem bebida alcoólica.

Por fim, Barchitta et al. (2018), desenvolveram seu estudo durante dois anos e investigaram padrões alimentares que podem estar associados a presença do HPV e do risco de NIC de alto grau. As participantes do estudo foram mulheres que possuíam alguma alteração no exame Papanicolau, classificadas conforme o diagnóstico histológico (NIC I, II, III, ou carcinoma in situ-CIS) e verificadas quanto a presença do HPV. Os autores concluíram que hábitos saudáveis, com dieta semelhante a mediterrânea, com grande consumo de vegetais, legumes e verduras e azeite, reduz o risco da infecção por HPV e o desenvolvimento de formas mais agressivas de NIC. Porém, os investigadores reforçaram a necessidade de mais pesquisas acerca da temática.

Os principais achados dos estudos sugerem, em algumas situações, que em populações com baixa renda há menor ingestão de antioxidantes. Em contrapartida, quando o consumo de fontes alimentares ricas nestas substâncias, como frutas, legumes e verduras, é elevado o risco de desenvolver NIC diminui (Siegel et al., 2010; Nirmala & Narendhirakannan, 2011). Ainda, pesquisas revelam que adesão à dieta semiocidental está mais relacionada ao desenvolvimento de NIC quando comparada a mediterrânea, sugerindo ser fator protetivo para neoplasias (Seo et al., 2016; Barchitta et al., 2018).

Considerando o componente dietético um coadjuvante na prevenção do desenvolvimento de NIC, alguns estudos têm evidenciado associações entre os benefícios dos nutrientes e a redução do risco para a patologia após diagnóstico positivo do HPV. Especialmente em mulheres, onde a ingestão de vitaminas antioxidantes e quantificação do pool circulante desses nutrientes refletem padrões dietéticos importantes para possível prevenção (Sampaio & Almeida, 2009).

Já se têm esclarecido que o mecanismo de ação de vitaminas na precaução para o desenvolvimento de células tumorais pode agir em três linhas de defesa, envolvendo por exemplo as espécies reativas de oxigênio (Rock, Michael, Reynolds, & Ruffin, 2000; Stebbing & Hart, 2011). Dentre as vitaminas antioxidantes estão a vitamina A (grupo de carotenoides, encontrados em folhas verde escuras, vegetais de cor amarela e laranja), C (encontrada nas frutas cítricas) e vitamina E (grupo de tocoferóis, encontrados em óleos vegetais) (Portantiolo, Vale, Bergmann, & Abib, 2014; Bezerra et al., 2020). A partir disso, estudiosos iniciaram pesquisas que pudessem verificar e esclarecer se o consumo adequado de fontes antioxidantes seria capaz de diminuir as chances para IST em questão e sua possível evolução patológica (Tomita, Roteli-Martins, Villa, Franco, & Cardoso, 2011).

Na investigação realizada por Peterson et al. (2010), com mulheres sexualmente ativas, os resultados evidenciaram um aumento no risco de infecção persistente, independente

do subtipo viral, entre mulheres com baixa concentração plasmática de carotenoides. Ao restringir aos subtipos oncogênicos o risco aumentou para 50% nas mesmas condições. Nirmala e Narendhirakannan (2011), concluíram, a partir da estimativa dos níveis de peroxidação lipídica e de vitaminas antioxidantes, que a infecção pelo HPV é um fator indutor de estresse oxidativo em células cervicais, principalmente, quando as concentrações séricas das vitaminas C e E estão reduzidas (Chin et al., 2013). Provavelmente, a depleção dessas vitaminas envolveu tanto sua utilização para eliminação de peróxidos lipídicos quanto no seu uso como aporte nutricional das células tumorais.

Seguindo com o intuito de avaliar as associações entre vitaminas antioxidantes e o risco de câncer cervical, Guo et al. (2015), em seu estudo de caso-controle com mulheres chinesas, comprovaram que as concentrações séricas mais elevadas de α -caroteno, β -caroteno, vitamina C e E estavam associadas ao menor risco para o câncer cervical. Além disso, as vitaminas C e E, estimadas a partir do consumo alimentar apresentaram-se com efeito protetor à progressão de NIC.

No estudo de Seo et al. (2016), os autores observaram que a maioria das participantes apresentavam padrão alimentar semiocidental caracterizada por alta ingestão de produtos à base de trigo, rica em açúcares e gorduras e com baixa ingestão de vegetais, fibras, caroteno, vitamina C e selênio, ampliando o risco de desenvolver NIC. Além do que, esse perfil de dieta interagia com a microbiota responsável pelo desenvolvimento da patologia. Por outro lado, os autores também constataram que a ingestão adequada de vitaminas A, C e E estaria relacionada à menor incidência de NIC. Nesta mesma linha, Barchitta et al. (2018), também demonstraram que mulheres com padrão alimentar ocidental apresentavam maior risco de infecção por HPV, ao passo que aquelas cujo padrão alimentar se assemelhava à dieta mediterrânea rica em frutas, legumes, oleaginosas, cereais e peixes esteve inversamente associadas ao risco de alterações e neoplasia no colo uterino.

Logo, as pesquisas abordadas fortalecem a relação entre o consumo alimentar e as concentrações plasmáticas de vitaminas antioxidantes com a infecção pelo HPV e o desenvolvimento de NIC¹⁵ (Sampaio & Almeida, 2009). Além disso, Silva et al. (2019) ressalta que investigações referentes a ingestão de vitaminas antioxidantes e o desenvolvimento de câncer necessitam ser exploradas, ao ponto em que os efeitos de algumas vitaminas sobre determinadas neoplasias podem beneficiar não somente os portadores da doença, mas também os estudiosos e profissionais da saúde.

Contudo, o estímulo à alimentação saudável com consumo de verduras, legumes e frutas, deve ser considerada uma medida preventiva para infecções e carcinogênese. Dentre as

limitações encontradas na presente revisão, é possível citar a escassez de novos estudos em função do número limitado de artigos. Mesmo assim, os existentes puderam subsidiar a temática proposta neste trabalho e revelam a importância de novas pesquisas na área.

4. Considerações Finais

A partir dessa revisão, conclui-se que a associação entre vitaminas antioxidantes, o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e a infecção por Papilomavírus humano são relevantes. Com base nos estudos encontrados, a abordagem de análise plasmática, bem como a avaliação do consumo de alimentos fontes de antioxidantes tem apresentado relação com a redução do risco para desenvolvimento de NIC. Ademais, o padrão alimentar da dieta mediterrânea, fortaleceu a hipótese de relação benéfica à saúde e esteve associado com menor risco para desenvolvimento de NIC, quando comparada à dieta semiocidental. Entretanto, algumas pesquisas possuem limitações metodológicas, com consequente presença de vieses e interferência nas análises. Certamente, há necessidade de novos estudos, como os ensaios clínicos, com intuito de diversificar as populações para sustentar as evidências já existentes.

Referências

Arnheim, D. L., Andersson, K., Luostarinen, T., Thoresen, S., Ögmundsdóttir, H., & Tryggvadóttir, L. (2011). Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus and other risk factors in cervical cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 20(12), 2541-2550. doi: 10.1093/jnci/89.17.1293.

Barchitta, M., Maugeri, A., Quattrocchi, A., Agrifoglio, O., Scalisi, A., & Agodi, A. (2018). The association of dietary patterns with high-risk human papillomavirus infection and cervical cancer: a cross-sectional study in Italy. *Nutrients*, 10(4), 469. doi: 10.3390/nu10040469.

Bezerra, I. D., Ferreira, R. M. M., Peixoto, M. C. M., Plácido, G. R., Favareto, R., Monteiro, L. B., Cabral, E. F., & Guerra, I. C. (2020). Suplementação combinadas de vitaminas C e E com objetivo de redução do risco de doenças. *Research, Society and Development*, 9(9), e603996088. doi.org/10.33448/rsd-v9i9.6088.

Borges, B. E., Brito, E. B. de, Fuzji, H. T., Baltazar, C. S., Sá, A. B., & Silva, C. I. (2018). Human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions in women living by Amazon rivers: investigation of relations with markers of oxidative stress. *Einstein (São Paulo)*, 16(3), Eao4190. doi.org/10.1590/s1679-45082018ao4190.

Brianti, P., De Flammineis, E., & Mercuri, S. R. (2017). Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiologica*, 40(2), 80-85.

Bzhalava, D., Eklund, C., & Dillner, J. (2015). International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 476, 341-44. doi: 10.1016/j.virol.2014.12.028.

Chih, H. J., Lee, A. H., Colville, L., Binns, C. W., & Xu, D. (2013). A review of dietary prevention of human papillomavirus-related infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia. *Nutrition and Cancer*, 65(3), 317-328. doi: 10.1080/01635581.2013.757630.

De Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., & Franceschi, S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*, 141(4), 664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.

Fardows, J., Nehar, N., Laskar, N., & Joly, S. N. (2016). Human Papilloma Virus Vaccine: future of cervical cancer prevention. *Journal of Enam Medical College*, 6(3), 157-160. doi.org/10.3329/jemc.v6i3.29683.

Gadducci, A., Barsotti, C., Cosio, S., Domenici, L., & Genazzani, A. R. (2011). Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecological Endocrinology*, 27(8), 597-604. doi: 10.3109/09513590.2011.558953.

Ghittoni, R., Accardi, R., Chiocca, S., & Tommasino, M. (2015). Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicalscience*, 9, 526. doi: 10.3332/ecancer.2015.526.

Ghosh, C., Baker, J. A., Moysich, K. B., Rivera, R., Brasure, J. R., & McCann, S. E. (2008). Dietary intakes of selected nutrients and food groups and risk of cervical cancer. *Nutrition and Cancer*, 60(3), 331-341. doi: 10.1080/01635580701861769.

Goodman, M. T., Shvetsov, Y. B., Mcduffie, K., Wilkers, L. R., Zhu, X., & Franke, A. A. (2007). Hawaii cohort study of serum micronutrient concentrations and clearance of incident oncogenic human papillomavirus infection of the cervix. *Cancer Research*, 67(12), 5987-5996. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0313.

Guo, L., Zhu, H., Lin, C., Che, J., Tian, X., & Han, S. (2015). Associations between antioxidant vitamins and the risk of invasive cervical cancer in Chinese women: a case-control study. *Scientific Reports*, 5, 13607. doi: 10.1038/srep13607.

Labani, L., Andallu, B., Meera, M., Asthana, S., & Satyanarayana, L. (2009). Food consumption pattern in cervical carcinoma patients and controls. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 30(2), 71-75. doi: 10.4103/0971-5851.60051.

Myung, S. K., Ju, W., Kim, S. C., & Kim, H. (2011). Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: a meta-analysis. *BJOG*, 118(11), 1285-1291. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03032.x.

Nirmala, G. J., & Narendhirakannan, R. T. (2011). Detection and genotyping of high-risk HPV and evaluation of anti-oxidant status in cervical carcinoma patients in Tamil Nadu State, India - a case control study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12(10), 2689-2695.

Oliveira, G. R., Vieira, V. C., Barral, M. F., Dowich, V., Soares, M. A., & Gonçalves, C. V. (2013). Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 35(5), 226-232. doi:10.1590/S0100-72032013000500007.

Peterson, C. E., Sedjo, R. L., Davis, F. G., Beam, C. A., & Giuliano, A. R. (2010). Combined antioxidant carotenoids and the risk of persistent human papillomavirus infection. *Nutrition and Cancer*, 62(6), 728-733. doi:10.1080/01635581003693074.

Portantiolo, T. N., Vale, I. A., Bergmann, R. B., & Abib, R. T. (2014). Consumo de vitaminas antioxidantes por mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento quimioterápico na cidade de Pelotas-RS. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 60(4), 323-329.

Rock, C. L., Michael, C. W., Reynolds, R. K., & Ruffin, M. T. (2000). Prevention of cervix cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 33(3), 169-185.

Sampaio, L. C., & Almeida, C. F. (2009). Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Câncer do Colo Uterino. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(3), 289-296.

Sedagorta-Cudós, E., Burgos-Cibrián, J., & Rodríguez-Iglesias, M. (2019). Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(5), 324-334. doi: 10.1016/j.eimc.2019.01.010.

Seo, S. S., Oh, H. Y., Lee, J. K., Kong, J. S., Lee, D. O., & Kim, M. K. (2016). Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clinical Nutrition*, 35(6), 1434-1441. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.019.

Siegel, E. M., Salemi, J. L., Villa, L. L., Ferenczy, A., Franco, E. L., & Giuliano, A. R. (2010). Dietary consumption of antioxidant nutrients and risk of incident cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 118(3), 289-294. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.05.022.

Silva, H. R., Costa, R. H. F., Neto, J. C. P., Júnior, C. A. A. M., Coutinho, I. V. L., Macêdo, L. O., Lima, D. C. S., Sampaio, L. L., Sousa, L. K. R., Santos, L. K. B., & Pessoa, G. T. (2019). Análise dos efeitos da suplementação de determinados antioxidantes no tratamento adjuvante do câncer. *Research, Society and Development*, 9(2): e28921964. doi: 10.33448/rsd-v9i2.1964.

Stebbing, J., & Hart, C. A. (2011). Antioxidants and cancer. *The Lancet Oncology*, 12(11), 996.

Tomita, L. Y. (2007). Consumo alimentar e concentrações séricas de micronutrientes: associação com lesões neoplásicas cervicais. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2007.

Tomita, L. Y., Roteli-Martins, C., Villa, L. L., Franco, E. L., & Cardoso, M. A. (2011). BRINCA Study Team. Associations of dietary dark-green and deep-yellow vegetables and fruits with cervical intraepithelial neoplasia: modification by smoking. *British Journal of Nutrition*, 105(6), 928-937. doi: 10.1017/S0007114510004447.

Tran, L. T., Tran, L. T., Bui, T. C., Le, D. T., Nyitray, A. G., & Markham, C. M. (2015). Risk factors for high-risk and multi-type Human Papillomavirus infections among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*, 15, 16. doi: 10.1186/s12905-015-0172-7.

Vaz, L. P., Saddi, V. A., Amaral, W. N., & Manoel, W. J. (2011). Epidemiologia da infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV. *Femina*, 39(1), 35-40.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Angela Khetly Lazarotto – 12,5

Valquíria Kulig Vieira – 12,5

Indianara Carlotto Treco – 12,5

Durcelina Schiavoni Bortoloti – 12,5

Claudicéia Risso Pascotto – 12,5

Franciele Ani Caovilla Follador – 12,5

Lirane Elize Defante Ferreto – 12,5

Léia Carolina Lucio – 12,5