



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**ANNA CLARA RIOS ROCHA**

**NÍVEIS DE VITAMINA D EM MULHERES INFECTADAS PELO HPV:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR**

**2023**

**ANNA CLARA RIOS ROCHA**

**NÍVEIS DE VITAMINA D EM MULHERES INFECTADAS PELO HPV:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Prof. Dra. Margarida Santos Matos

**SALVADOR**

**2023**

## **AGRADECIMENTOS**

“Ostra feliz não faz pérola” – Rubem Alves

Agradeço a Deus pela força e proteção concedidas a mim durante a trajetória da construção deste trabalho. Durante todos os momentos que me sentia menos capaz, Ele segurava a minha mão, como sempre. Sinto a presença de Deus a todo instante, e na vida acadêmica não poderia ser diferente.

Agradeço à minha mãe por me inspirar quanto à qualidade de perseverança e dedicação, lembrando a mim, sempre, como o conhecimento nos leva a conquistas inabaláveis.

Agradeço à minha orientadora, Margarida Matos, por ter aceitado me conduzir durante este trabalho e, com todo zelo, agradeço fortemente ao professor Ney Boa Sorte, da disciplina de Metodologia da Pesquisa, por toda a paciência e didática para comigo durante este processo. Sem dúvidas, sou uma pessoa diferente depois de todo este aprendizado.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, eu gostaria de conseguir demonstrar a minha gratidão. É difícil colocar em palavras o tamanho suporte que tive durante o meu processo de adoecimento e tratamento oncológico – momento no qual construí uma parte deste trabalho – e quando fui completamente acolhida por esta Instituição. Para sempre, meu muito obrigada.

## RESUMO

**Introdução:** O papilomavírus humano (HPV) é considerado o agente da infecção viral sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo, com maior incidência em mulheres. Associado a isso, níveis suficientes de vitamina D podem ser críticos no reforço da resposta imune inata ao HPV e, portanto, na defesa contra a infecção por um vírus capaz de escapar da resposta imune adaptativa. Nesse contexto, estudos recentes analisam a relação entre os níveis séricos de vitamina D e a infecção pelo HPV em mulheres. **Objetivo:** Estudar a relação entre os valores séricos de vitamina D e a infecção pelo HPV em mulheres. **Metodologia:** Trata-se de revisão sistemática realizada através das bases de dados MEDLINE/PUBMED, BVS e Cochrane Library, com combinações de descritores e seus respectivos sinônimos do Medical Subject Headings (MeSH) e DeCS, além de busca ativa de referências nos artigos selecionados. Foram incluídos os trabalhos publicados a partir de janeiro de 2001 até novembro de 2021, que trouxessem os dados dos níveis séricos de vitamina D em mulheres infectadas pelo HPV, comparando às não infectadas. **Resultados:** A estratégia de busca utilizada encontrou 274 artigos. Após remoção de duplicatas, aplicação dos critérios de elegibilidade, e leitura completa dos estudos, apenas 4 estudos foram incluídos na revisão para extração de dados. Dois estudos mostraram a associação positiva entre os níveis séricos mais baixos de vitamina D e a infecção pelo HPV em mulheres e os outros dois estudos mostraram que não havia associação entre a vitamina D e a infecção pelo HPV. **Conclusão:** Foi observado que os níveis séricos de vitamina D mais baixos, entre outros fatores, podem estar relacionados com a infecção pelo HPV em mulheres, embora ainda seja um fator pouco elucidado e que carece de maiores explicações.

**Palavras-chaves:** Vitamina D. Infecção por HPV. Mulheres.

## ABSTRACT

**Introduction:** Human papillomavirus (HPV) is considered the most prevalent sexually transmitted viral infection agent worldwide, with a higher incidence in women. Associated with this, sufficient levels of vitamin D may be critical in strengthening the innate immune response to HPV and therefore in defending against infection by a virus capable of evading the adaptive immune response. In this context, recent studies have analyzed the relationship between serum levels of vitamin D and HPV infection in women. **Objective:** To study the relationship between serum levels of vitamin D and HPV infection in women. **Methodology:** This is a systematic review carried out using the MEDLINE/PUBMED, BVS and Cochrane Library databases, with combinations of descriptors and their respective synonyms from Medical Subject Headings (MeSH) and DeCS, in addition to an active search for references in selected articles. Studies published from January 2001 to November 2021, which brought data on serum levels of vitamin D in women infected with HPV, compared to non-infected ones, were included. **Results:** The search strategy used found 274 articles. After removing duplicates, applying the eligibility criteria, and reading the studies completely, only 4 studies were included in the review for data extraction. Two studies showed a positive association between lower serum vitamin D levels and HPV infection in women and the other two studies showed no association between vitamin D and HPV infection. **Conclusion:** It was observed that lower serum levels of vitamin D, among other factors, may be related to HPV infection in women, although it is still a poorly understood factor that needs further explanation.

**Keywords:** Vitamin D. HPV infection. Women.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVOS.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4	MÉTODOS.....	14
4.1	Desenho de estudo.....	14
4.2	Pergunta de investigação.....	14
4.3	Estratégia de busca.....	14
4.4	Critérios de elegibilidade.....	16
4.5	Identificação e seleção dos estudos.....	17
4.6	Extração dos dados.....	17
4.7	Análise do risco de viés.....	18
4.8	Análise dos dados.....	18
4.9	Considerações éticas.....	18
5	RESULTADOS.....	19
5.1	Identificação e seleção dos estudos.....	19
5.1	Características das amostras e metodológicas dos estudos.....	19
6	DISCUSSÃO.....	22
7	CONCLUSÕES.....	24
8	REFERÊNCIAS.....	25

## 1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é considerado o agente da infecção viral sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo. A maioria dos indivíduos sexualmente ativos (mais de 80%) se infectará em algum momento da vida. Enquanto a maioria das infecções por HPV são eliminadas espontaneamente por respostas imunes naturais, uma parte delas se torna persistente, podendo levar à doença. Já foram identificados mais de 200 tipos de HPV - cerca de 40 infectam o trato anogenital e em torno de 12 são efetivamente oncogênicos, ou seja, associados a tumores invasivos. Desses, o que tem mais sido estudado é o câncer de colo uterino<sup>1</sup>.

Quanto à epidemiologia, a maior incidência ocorre em jovens, entre mulheres especialmente, de 15 a 19 anos. Cerca de 90% dessas jovens eliminarão o vírus em um período médio de dois anos. A grande maioria não desenvolve qualquer lesão. No entanto, é no pequeno percentual de mulheres em que o vírus é persistente que há chance de associação com quadro mais preocupante de risco para lesão neoplásica invasiva. Considera-se ainda que há um novo pico na incidência, embora menor que o primeiro, na faixa dos 50 anos de idade, talvez por conta de novos parceiros sexuais e da diminuição da resposta imunológica<sup>1</sup>.

Por conseguinte, o sistema imunológico é importante no controle das infecções pelo vírus. Há evidência de envolvimento de células T helper na regressão de lesões e concomitante resposta humoral e celular contra antígenos do HPV durante a regressão do quadro. O HPV tem como estratégias importantes contra a resposta imune a supressão da resposta inflamatória e a "invisibilidade", por não causar citólise ou morte celular. Além disso, a supressão da resposta de interferon, a resistência à apoptose imunomediada e a redução da regulação de moléculas de adesão às células apresentadoras de antígenos interferem no processo-padrão do reconhecimento deles, enquanto uma produção prejudicada de componentes de complexo de histocompatibilidade contribui para minimizar a exposição de antígenos do vírus a células epiteliais e do sistema imune<sup>2</sup>.

A vitamina D, que tem um papel essencial na homeostase óssea, atualmente chama atenção pelo seu papel importante no sistema imunológico. O seu receptor foi

identificado em vários tecidos do corpo, como linfócitos, células epidérmicas, ovário e útero, o que possibilita as múltiplas ações fisiológicas da vitamina. Nesse sentido, possui efeitos anti-inflamatórios e imunomodulares, sendo capaz de regular a produção de citocinas inflamatórias e induzir a diferenciação de células do sistema imune, de tal maneira que aumenta a resposta inata e inibe o sistema imune adaptativo<sup>3</sup>.

Por isso, tem sido hipotetizado que níveis suficientes de vitamina D podem oferecer proteção contra certas doenças infecciosas, enquanto níveis menores se correlacionam com aumento do risco e gravidade dos quadros. No entanto, apesar disso, a deficiência e a insuficiência de vitamina D são problemas de saúde globais crescentes, com prevalência de até 94,6% e podem estar relacionadas ao aumento da incidência de algumas condições clínicas, tais como tuberculose, infecções respiratórias e infecções urinárias.<sup>3</sup> Em ginecologia, a deficiência da vitamina pode ser um fator de risco potencial para malignidades do trato genital feminino e de mama<sup>23,27</sup>.

Em associação, pode-se especular que as concentrações séricas suficientes de vitamina D podem ser críticas no reforço da resposta imune inata ao HPV e, portanto, na defesa contra a infecção por um vírus capaz de escapar da resposta imune adaptativa.

Apesar de muitos estudos nesta temática, ainda faltam revisões sistemáticas relacionando a infecção por HPV com o status para a vitamina D. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar e descrever a relação entre a deficiência de vitamina D e a presença das infecções por HPV em mulheres, visando um possível caminho de prevenção.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Estudar a relação entre os valores séricos de vitamina D e a infecção pelo HPV em mulheres

### **2.2 Específicos**

Comparar os valores séricos de vitamina D em mulheres com e sem infecção por HPV;

Comparar os valores de vitamina D segundo o tipo de HPV e o método diagnóstico utilizado para identificar o vírus

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Há cerca de 2.000 anos já se descreviam lesões semelhantes a verrugas, relacionando-as com o comportamento sexual. Na década de 1940, comprovou-se a etiologia viral destas por microscopia eletrônica. Barret e cols., em 1954, confirmaram a transmissão sexual das verrugas, relatando o aumento dessa infecção em esposas de soldados norte-americanos da Guerra da Coreia. Em 1976, Meisels e Fortin e, em 1977, Purola e Savia estabeleceram a associação entre o papilomavírus humano (HPV) e as displasias cervicais, quando foram identificados coilocitos tanto em condilomas como nas lesões displásicas<sup>21</sup>. Em 1983, Zur Hausen conseguiu clonar o DNA do HPV em pacientes com câncer do colo uterino e recebeu o Prêmio Nobel de Medicina em 2008<sup>21</sup>. Em 1996, em duas reuniões de consenso, uma promovida pelo National Institutes of Health (NIH), dos EUA, outra pela Organização Mundial da Saúde (OMS), na Suíça, ficou definido que o HPV é o principal fator envolvido na etiologia do câncer do colo uterino. Naquele ano, Borysiewicz e cols. fizeram a primeira tentativa de produção de uma vacina contra o HPV<sup>21</sup>.

A infecção pelo HPV é comum, sobretudo em mulheres jovens, e sua prevalência está relacionada principalmente com o comportamento sexual<sup>12,13</sup>. No Brasil, a prevalência geral da infecção genital pelo HPV em mulheres é de 14 a 54%; e, naquelas com citologia normal, 10 a 25%<sup>14</sup>. A infecção sozinha não é suficiente para causar a neoplasia cervical. Outros fatores associados ao hospedeiro (genético, imunológico) ou ambientais (tabagismo, anticoncepcional oral de alta dosagem, dieta pobre em vitaminas e oligoelementos, atividade sexual e gestações, entre outros) também contribuem para a progressão de uma lesão HPV-induzida ao carcinoma<sup>15,16,17</sup>. Sem tratamento, o tempo médio entre a infecção por HPV e o desenvolvimento de uma lesão de alto grau (NIC 3) fica em torno de 58 meses<sup>18</sup>. Em geral, estima-se que a maioria (60 a 70%) das lesões de baixo grau regrida espontaneamente. Cerca de 20 a 30% tornam-se persistentes; 10 a 20% irão progredir para lesões de alto grau; e 40% das lesões de alto grau não tratadas evoluem para câncer invasivo em um período médio de dez anos<sup>19</sup>.

De acordo com as sequências de genes do DNA do vírus, o HPV pode apresentar diversos tipos. Dos mais de 100 tipos de HPV descritos, cerca de 40 infectam

preferencialmente a mucosa anogenital, onde podem induzir o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais e do câncer, podendo ser divididos em: HPV de baixo risco – vírus de baixo potencial oncogênico: 6 e 11 (mais encontrados em condilomas acuminados), 30, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 61, 72, 73 e 81; HPV de alto risco – vírus com alto potencial de oncogenicidade: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82<sup>21</sup>.

A maior parte dessas infecções passa clinicamente despercebida, pois ocorre o clearance do DNA do HPV em um período que varia de 4 a 8 meses, com exceção dos HPV de alto risco, cujo tempo pode prolongar-se de 8 a 12 meses. No entanto, a resposta imune pode falhar no clearance ou no controle da infecção, momento em que ocorre, então, a infecção persistente e, no caso dos HPV de alto risco, aumenta a probabilidade de progressão para as lesões de alto grau e carcinoma invasor.<sup>21</sup>

Classicamente, a infecção pelo HPV pode ser dividida em três formas distintas: clínica, subclínica e latente. A clínica é caracterizada pela existência dos condilomas (verrugas); a subclínica se apresenta como lesões não visíveis a olho nu, identificadas pela colposcopia; e a latente consiste na presença do vírus no trato genital sem evidências de lesões, não existindo alterações citológicas, colposcópicas e/ou histológicas.<sup>21</sup>

O HPV infecta a camada basal de células do epitélio escamoso do colo uterino por meio de microfissuras do epitélio superficial, e todos os subsequentes eventos de replicação e maturação viral ocorrerão no interior das células epiteliais no sentido base-superfície. No entanto, todo esse processo acontece sem que haja processo inflamatório efetivo para alertar o sistema imune, ou seja, durante a infecção inicial o vírus permanece no estado epissomal e relativamente quiescente. Não se observam modificações histopatológicas específicas nesse estágio, que é considerado de infecção latente<sup>21</sup>.

Após a exposição, o vírus coloniza o epitélio do trato genital inferior, podendo existir ampla variação individual de manifestações clínicas, as quais provavelmente são reguladas pela resposta imunológica local ou sistêmica do hospedeiro, além da presença ou ausência de cofatores.

O diagnóstico das lesões pré-invasivas pode ser realizado inicialmente por meio da colpocitologia inspeção visual do colo (utilizando o ácido acético ou a solução de

Lugol), colpocitologia oncótica (teste de Papanicolau) seguido da colposcopia e biópsia do colo ou teste de DNA do HPV (16,20). A confirmação da presença do vírus do HPV se dá com a realização dos testes de biologia molecular, captura híbrida ou PCR.<sup>21</sup>

Em relação à vitamina D, sabe-se que essa pode ser sintetizada na epiderme por ação da radiação UVB, sendo a molécula designada colecalciferol (vitamina D3), ou obtida de forma exógena, via alimentos ou suplementos – na forma de colecalciferol ou de ergosterol (vitamina D2).<sup>22</sup> Após a sua entrada no sangue, a vitamina D passa por processos de catalisação e conversão, chegando à molécula calcitriol (1-alfa,25-di-hidroxitamina D), que tem várias ações endócrinas, mas, durante muito tempo, apenas lhe era reconhecido o seu papel na regulação do metabolismo do cálcio e fósforo e na mineralização óssea.<sup>23</sup>

Com a descoberta do receptor de vitamina D em diversas células humanas, incluindo as células do sistema imune, como monócitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e linfócitos T e B <sup>23,24</sup> e com a comprovação de que várias células expressam uma das isoformas da 25-hidroxilase, reconhece-se que a vitamina D tem vários efeitos, não só endócrinos, mas também parácrinos e autócrinos, regulando uma grande variedade de funções fisiológicas, com destaque para as respostas imunes inata e adquirida. <sup>23,25</sup>

A ativação de linfócitos T helper CD4+ promove a sua diferenciação em linfócitos Th1 e Th2, que produzem interleucinas importantes<sup>23</sup>. Em relação ao efeito modulatório da vitamina D sobre as respostas Th1 e Th2, verifica-se que a síntese de interferon-gama e IL-2 a partir de linfócitos T é reduzida na presença de calcitriol. Por outro lado, o 1-alfa,25[OH]2D3 promove aumento da síntese de IL-4, IL-5 e IL-10, o que indica um desvio da resposta Th1 para Th2 induzida por essa molécula.<sup>23</sup>

A vitamina D modula a função de células envolvidas com a resposta imune inata, uma vez que essa vitamina inibe a diferenciação, maturação e capacidade imunoestimulatória de DC por meio da redução do CD40, CD80, CD86 e das moléculas MHC de classe II. Além disso, monócitos expostos ao 1-alfa,25[OH]2D3 aumentam a proliferação in vitro, a capacidade fagocítica e quimiotática e a maturação do fagossomo.<sup>28</sup>

A vitamina D3, por intermédio das moléculas de que é precursora [25OHD3 e 1-alfa,25(OH)2D3] afeta a função imune por múltiplos mecanismos e de forma não só endócrina, mas também parácrina e autócrina, na medida em que diversas células do sistema imune têm não apenas o VDR, mas também a máquina enzimática necessária para produzir o seu ligante, o 1-alfa,25(OH)2D3.<sup>28</sup>

De fato, existem diversos estudos de elevada qualidade realizados em linhagens celulares e em modelos animais demonstrando esse importante papel imunomodulador da vitamina D, que é um forte candidato para a redução do risco e o tratamento de infecções virais e bacterianas, doenças autoimunes e inflamatórias.

Em consonância com essa evidência, existem ainda diversos estudos observacionais que associam as concentrações séricas ou plasmáticas de 25OHD com diversas patologias autoimunes, infecciosas e inflamatórias, estando muitos desses resultados “validados” por revisões sistemáticas com metanálises.<sup>3</sup>

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática. Para o relato do estudo, foi utilizado o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para auxiliar a condução da revisão.<sup>33</sup>

### 4.2 Pergunta de investigação

A pergunta de investigação PECO (População, Exposição, Comparação, Desfecho) consiste em: Em mulheres (P), a presença de infecção pelo HPV (E), comparada a ausência desta (C) influencia nos níveis da vitamina D (O)?

### 4.3 Estratégia de busca

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PUBMED, BVS, Cochrane Library, com combinações de descritores e seus respectivos sinônimos do Medical Subject Headings (MeSH) e DeCS, conforme mostrado no Quadro 1.

As referências dos artigos encontrados pela estratégia (busca ativa) também foram pesquisadas manualmente, com o objetivo de acrescentar à revisão de literatura.

Quadro 1 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com as bases de dados empregadas.

Plataforma de busca	Estratégia da busca
PUBMED	#1 AND #2  #1 (Calcitriol) OR (Cholecalciferol) OR (Vitamin D) OR (Ergocalciferols)  #2 (Papillomavirus Infections) OR (HPV Infection) (HPV Infections) OR (Human Papillomavirus Infection) OR (Human Papillomavirus Infections) OR (Papillomavirus Infection) OR (Papillomavirus Infection, Human) OR (Papillomavirus Infections, Human) OR (Papillomaviridae) OR (HPV, Human Papillomavirus

	<p>Viruses) OR (Human Papilloma Virus) OR (Human Papilloma Viruses) OR (Human Papillomavirus Virus) OR (Human Papillomavirus Viruses) OR (Papilloma Virus, Human) OR (Papilloma Viruses, Human) OR (Papillomavirus Virus, Human) OR (Papillomavirus Viruses, Human) OR (Virus, Human Papilloma) OR (Virus, Human Papillomavirus) OR (Viruses, Human Papilloma) OR (Viruses, Human Papillomavirus)</p>
BVS	<p>#1 AND #2</p> <p>#1 ((Calcitriol) OR (Cholecalciferol) OR (Vitamin D) OR (Ergocalciferols))</p> <p>#2 ((Papillomavirus Infections) OR (HPV Infection) (HPV Infections) OR (Human Papillomavirus Infection) OR (Human Papillomavirus Infections) OR (Papillomavirus Infection) OR (Papillomavirus Infection, Human) OR (Papillomavirus Infections, Human) OR (Papillomaviridae) OR (HPV, Human Papillomavirus Viruses) OR (Human Papilloma Virus) OR (Human Papilloma Viruses) OR (Human Papillomavirus Virus) OR (Human Papillomavirus Viruses) OR (Papilloma Virus, Human) OR (Papilloma Viruses, Human) OR (Papillomavirus Virus, Human) OR (Papillomavirus Viruses, Human) OR (Virus, Human Papilloma) OR (Virus, Human Papillomavirus) OR (Viruses, Human Papilloma) OR (Viruses, Human Papillomavirus))</p>
Biblioteca Cochrane	<p>#1 AND #2</p> <p>#1 (Calcitriol) OR (Cholecalciferol) OR (Vitamin D) OR (Ergocalciferols)</p> <p>#2 (Papillomavirus Infections) OR (HPV Infection)</p>

	(HPV Infections) OR (Human Papillomavirus Infection) OR (Human Papillomavirus Infections) OR (Papillomavirus Infection) OR (Papillomavirus Infection, Human) OR (Papillomavirus Infections, Human) OR (Papillomaviridae) OR (HPV, Human Papillomavirus Viruses) OR (Human Papilloma Virus) OR (Human Papilloma Viruses) OR (Human Papillomavirus Virus) OR (Human Papillomavirus Viruses) OR (Papilloma Virus, Human) OR (Papilloma Viruses, Human) OR (Papillomavirus Virus, Human) OR (Papillomavirus Viruses, Human) OR (Virus, Human Papilloma) OR (Virus, Human Papillomavirus) OR (Viruses, Human Papilloma) OR (Viruses, Human Papillomavirus)
--	---

#### 4.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos os trabalhos publicados a partir de janeiro de 2001 até novembro de 2021. Essa limitação correspondeu ao período de descoberta da importância da vitamina D no organismo humano, que coincide com o início do século XXI.<sup>22, 23, 26</sup>

Os critérios de inclusão foram:

1. Estudos que apresentem a dosagem de vitamina D em mulheres e identifiquem grupo de mulheres com e sem infecção pelo HPV;
2. Trabalhos que apresentem delineamento do tipo transversal ou longitudinal de coorte e caso-controle, cuja exposição e/ou desfecho tenha sido os valores séricos de vitamina D

Para os incluídos para leitura completa, os critérios de exclusão foram: trabalhos com delineamento do tipo caso-controle que tenham como definição de caso a presença de deficiência de vitamina D, sem informar os níveis séricos da mesma; estudos que não identifiquem o critério utilizado para definir o diagnóstico de infecção pelo HPV, estudos que não dosaram a vitamina D (apenas fizeram autorrelato da deficiência) e os que não permitirem a extração dos dados referentes aos níveis de vitamina entre os grupos infectados e não infectados.



#### **4.5 Identificação e seleção dos estudos**

A busca dos estudos foi realizada em um único dia (10/08/2022), no qual foi feita a seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Os estudos recuperados em cada uma das plataformas de busca foram importados para o gerenciador de referências *Mendeley*, para exclusão das duplicatas. Em seguida, os estudos que permaneceram foram exportados para a plataforma *Rayyan*, aplicativo *Web* desenvolvido para realizar revisões sistemáticas (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão).

Em duplicata, por dois pesquisadores, durante a leitura de títulos e resumos (fase 1), foram aplicados os critérios de elegibilidade já descritos. Aqueles que foram selecionados pelos dois revisores foram incluídos de imediato e, os que não tiveram consenso, foram mediados pelos dois pesquisadores para obtenção de consenso em comum acordo com os dois revisores anteriores. Posteriormente, os artigos considerados elegíveis foram lidos por completo (fase 2) e, os que permaneceram após essa etapa, compuseram a etapa de extração de dados (fase 3).

Se os dados necessários para análise não estivessem disponíveis no artigo na íntegra, seria feito contato direto com os autores, por e-mail do autor correspondente de cada estudo, solicitando envio dos dados, se possível. Adicionalmente, foi realizada busca ativa nas referências dos artigos originais selecionados na fase 3. Nos casos em que o artigo selecionado não tiver sido encontrado nas bases, nem para compra, foi realizado contato com os autores por meio do e-mail disponibilizado por eles.

#### **4.6 Extração dos dados**

A extração dos dados dos artigos observacionais foi realizada em duplicata, mediante instrumento padronizado pelos autores, a partir do preenchimento de uma tabela, confeccionada em planilha eletrônica, com as seguintes variáveis: autor, ano, país, amostra (idade, nível socioeconômico), caracterização da infecção pelo HPV (método diagnóstico), caracterização dos níveis de vitamina D (método utilizado, valores médios com desvio-padrão).

#### **4.7 Análise do risco de viés**

A avaliação de risco de viés dos estudos selecionados foi realizada, respectivamente, para estudos transversais, de coorte e caso-controle pelos instrumentos propostos pelo Instituto Joana Briggs (JBI), o JBI Checklist for Analytical Cross Sectional Studies, JBI Checklist for Cohort Studies e o JBI Checklist for Case Control Studies (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>).

Dois pesquisadores independentes realizaram a aplicação dos instrumentos para os estudos selecionados e as discordâncias foram resolvidas por meio de consenso entre os dois pesquisadores.

#### **4.8 Análise dos dados**

Para a síntese qualitativa, os dados coletados dos artigos serão apresentados em tabelas com as características de interesse extraídas e descritas, por meio da sumarização dos mesmos de acordo com as variáveis de interesse.

#### **4.9 Considerações éticas**

Por se tratar de uma revisão sistemática, com coleta de dados secundários, disponíveis publicamente, não foi necessário submeter o estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa. O protocolo do Estudo não foi encaminhado para registro em nenhuma das bases de dados de registros de RS.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Identificação e seleção dos estudos

Os artigos foram selecionados a partir da base de dados PubMed/MEDLINE, BVS e Biblioteca Cochrane. Foram encontrados 274 por meio da utilização da estratégia de busca previamente descrita. Desses, 50 eram duplicatas e 225 foram excluídos pela leitura do título e resumo, em sua maioria por não concordarem com o tema, restando, assim, 10 trabalhos para leitura completa. Após leitura completa desses, foi identificado que seis artigos não correspondiam aos critérios de inclusão, sendo dois com critérios diagnósticos incompatíveis, três com dados incompletos e um outro porque tinha desenho incompatível. Assim, 4 estudos foram incluídos na revisão para a extração de dados. (Figura 1)

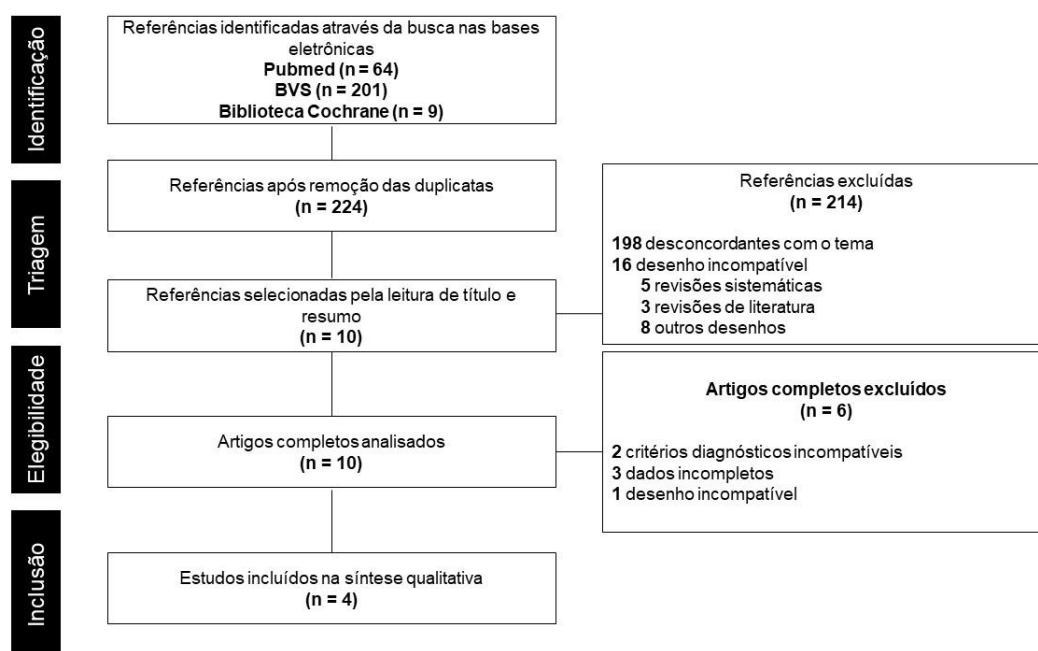


Figura 1. Fluxo de seleção dos estudos.

### 5.1 Características das amostras e metodológicas dos estudos

Todos os estudos incluídos nessa revisão sistemática eram de publicação recente, entre o ano de 2016 e 2021 (Tabela 1). Dois dos trabalhos eram estudos de caso-controle, sendo os dois realizados na Finlândia<sup>4,32</sup>. Além disso, foi incluído um estudo longitudinal de coorte desenvolvido nos Estados Unidos<sup>5</sup>, e uma coorte prospectiva realizada em Taiwan<sup>11</sup>. Foram encontrados nesses artigos 301 casos de pacientes infectados por HPV, comparados com 1889 controles. Todos os trabalhos

apresentaram a idade dos pacientes em média, que variou em torno de 40 anos. Todos os trabalhos caracterizaram a infecção pelo HPV quanto ao método diagnóstico e os níveis de vitamina D quanto ao método utilizado e valores médios.

**Tabela 1.** Características das amostras e metodológicas dos estudos

Autor e ano de publicação	País	Tipo de estudo	Número de pacientes		Idade		População do estudo
			Casos	Controles	Casos	Controles	
Shalaby <i>et. al.</i> 2021	Finlândia	Caso-controle	Casos 40	Controles 40	Casos 30,20	Controles 31,85	Mulheres de 11-42 anos do Ambulatório de Dermatologia
Ozgu <i>et. al.</i> 2016	Finlândia	Caso-controle	Casos 23	Controles 62	Casos 43,44	Controles 43,95	Mulheres de 28-65 anos do Ambulatório de Oncologia Ginecológica
Troja <i>et. al.</i> 2021	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	Infectadas 63	Não infectadas 53	36,6		Mulheres de 30-50 anos da Universidade de Washington
Chu <i>et. al.</i> 2021	Taiwan	Coorte prospectiva	Infectadas 151	Não infectadas 1817	44,48		Mulheres ≥ 20 anos do Centro de Triagem de Saúde MJ

Os resultados foram expressos em média ou valores absolutos (n)

Acerca dos resultados de cada estudo (Tabela 2), Shalaby *et. al.* (2021) conduziram um caso-controle, com 11 casos, que eram as pacientes com a presença de lesões por HPV (condilomas) e 10 controles, e detectou níveis séricos de 25-OH D, através do método ELISA, mais baixos nas pacientes infectadas, com a média de 24,01 nmol/L (DP=10,17), enquanto naquelas com ausência das lesões a média foi 29,24 nmol/L (DP=11,68), porém houve a ressalva de que essa diferença não foi significativa. Ozgu *et. al.* (2016) também conduziram um caso-controle, com 23 casos, que eram pacientes com diagnóstico de Papanicolau anormal, e 62 controles, com teste de DNA do HPV e resultados de biópsia cervical negativos, e concluíram que os níveis séricos médios de vitamina D, medidos por método ELISA, eram significativamente mais baixos no grupo das pacientes infectadas, com a média em 8,3 ng/mL (DP=3,9), em comparação ao grupo controle, para o qual a média foi de 11,4 ng/mL (DP=6,6) com diferença significativa ( $p = 0,009$ ). Troja *et. al.* (2021) analisaram amostras armazenadas e dados de um estudo de coorte longitudinal de 6 meses de infecções por HPV de alto risco em mulheres saudáveis, utilizando como exposição primária a concentração sérica de 25(OH)D e, como exposições secundárias, outros biomarcadores, como 1,25(OH)D<sub>2</sub>, 24,25(OH)D, vitamina D livre e proteína de ligação à vitamina D (DBP) e analisaram por padrão de detecção

persistente vs transitório/espórádico em mulheres saudáveis e concluíram que a detecção persistente de curto prazo de HPV de alto risco não estava associada às concentrações séricas de 25(OH)D, com a média de 34 ng/mL no grupo persistente (DP=12,83) e média de 30 ng/mL no grupo esporádico/transitório (DP=9,73). Chu *et al.* (2021) conduziram uma coorte prospectiva analisando a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e os resultados das avaliações do sistema reprodutivo, incluindo infecção por HPV, representada por 151 pacientes, e concluíram que as infectadas tinham níveis significativamente mais baixos da vitamina D sérica, com a média de 20,5 ng/mL (DP=7,63), quando comparadas ao grupo não infectado, representado por 1817 mulheres, com a média de 22 ng/mL (DP=8,21) ( $p<0,01$ )

**Tabela 2.** Método diagnóstico da infecção por HPV, caracterização da vitamina D e resultados principais

Autor	Método diagnóstico do HPV	Método para medir os níveis séricos de vitamina D	Vitamina D sérica		Resultados principais
			Casos	Controles	
Shalaby <i>et al.</i>	Presença de lesões (condilomas)	ELISA	24,01 (DP=10,17)	29,24 (DP=11,68)	Não houve diferença significativa
Ozgu <i>et al.</i>	Papanicolau e Colposcopia	ELISA	8,3 (DP=3,9)	11,4 (DP=6,6)	Níveis de vitamina D mais baixos em HPV+
Troja <i>et al.</i>	Captura híbrida	LC/MS-MS	Persistente 34 (DP=12,83)	Esporádico 30 (DP=9,73)	Não houve diferença significativa
Chu <i>et al.</i>	Papanicolau e PCR	AbbottArchitecti2000	Infectadas 20,5 (DP=7,63)	Não infectadas 22 (DP=8,21)	Níveis de vitamina D mais baixos em HPV+

Os resultados foram expressos em média e desvio padrão (DP).

## 6 DISCUSSÃO

A infecção por HPV tem uma alta prevalência no mundo e a sua persistência geralmente depende, entre outros fatores, do estado imunológico do hospedeiro. Aliado a isso, estudos recentes discorreram sobre o papel potencial da vitamina D na regulação da imunidade adaptativa e inata, com concentrações séricas mais baixas de 25(OH)D contribuindo para reduzir a função imune inata e aumentar a suscetibilidade à infecção.

Por conseguinte, os estudos inclusos nesta revisão mostraram resultados divergentes em relação à associação entre níveis séricos de vitamina D e infecção por HPV em mulheres, de tal forma que dois deles concluíram que existe uma relação entre os níveis mais baixos de vitamina D e a infecção pelo HPV<sup>4,11</sup>, com diferença significativa entre as mulheres com e sem infecção, enquanto os outros dois estudos relataram não ter encontrado essa associação<sup>5, 32</sup>.

A partir da apresentação dos resultados, evidencia-se que a relação entre os níveis de vitamina D e a infecção por HPV em mulheres não está totalmente definida como uma associação de causalidade ou um fator de risco, embora um dos estudos (Chu *et al.*) indique que níveis mais baixos de vitamina D foram associados, em um estudo longitudinal, com maior risco de infecção por HPV, mas parece não se configurar como fator determinante para o quadro.

A busca de se associar um papel protetor ou mediador da vitamina D na infecção pelo HPV perpassa pela busca de uma plausibilidade biológica dessa relação, bem como do encontro de dados empíricos que suportem essa hipótese. El Mongy *et al.*, após estudo de caso-controle, concluiu que ocorreu uma redução estatisticamente significativa nos níveis séricos de 25-OHD em pacientes com verrugas virais quando comparados aos controles<sup>10</sup>. Contudo, esses autores ressaltam a ausência de identificação do mecanismo exato da atividade da vitamina contra a infecção e pontuaram que, apesar da descoberta recente de que a vitamina D induz a expressão da catelicidina humana, que é um peptídeo antimicrobiano. No entanto, no mesmo estudo, pontua-se que as células T reguladoras, que estão envolvidas na repressão ativa da resposta imune à infecção por HPV tipos 6 e 11, podem ser adicionalmente induzidas e estimuladas pela vitamina D de forma indireta<sup>10</sup>.

De forma complementar, Yarbrough *et. al.* sinaliza que, sendo os peptídeos antimicrobianos a primeira linha de defesa do trato reprodutivo feminino, estes exercem papel importante contra a invasão de patógenos. Embora a sua expressão também esteja sob a influência de hormônios sexuais, variando ao longo do ciclo menstrual e dependendo do microbioma vaginal<sup>31</sup>, pode-se hipotetizar que há um papel possível da vitamina D nesse processo. Associado a isso, Shim *et. al.* pontuam que a deficiência de vitamina D foi relacionada ao aumento do risco de alguns tipos de infecções, e que a sua insuficiência foi significativamente associada a uma maior chance de ter infecção por HPV do tipo vacinal, o que faria a suficiência desta vitamina ser uma meta clínica<sup>6</sup>.

Portanto, a divergência entre os estudos e seus resultados talvez seja explicada pelo papel ainda mal elucidado da vitamina D no sistema imune e pela existência de outros fatores que, aliados os seus níveis séricos mais baixos, contribuem para o desenvolvimento da infecção por HPV em mulheres.

Como limitações desta revisão, é possível citar o pequeno tamanho amostral dos estudos incluídos, o que é explicado pela pouca quantidade de trabalhos científicos desenvolvidos sobre o assunto, tendo em vista que o papel da vitamina D em infecções específicas ainda não se mostra bem elucidado. Além disso, os estudos inclusos foram de casos-controles e coortes realizadas em países do hemisfério norte, que ficam em altas latitudes, o que pode exercer influência na exposição solar e absorção da vitamina. No entanto, é possível fornecer ao leitor um panorama dos papéis aos quais a vitamina D está sendo atribuída atualmente, com a sua função imunológica sendo colocada em pauta e com atuação importante na infecção ginecológica pelo HPV, acrescentando informações sobre a defesa contra esse vírus.

## **7 CONCLUSÕES**

Foi observado que os níveis séricos de vitamina D mais baixos, entre outros fatores, podem estar relacionados com a infecção pelo HPV em mulheres, embora os estudos sumarizados não tenham sido unânimes em encontrar essa associação. Associado a isso, há um aumento crescente dos estudos que buscam elucidar o papel da vitamina no sistema imunológico, corroborando e acrescentando as observações literárias das múltiplas funções desta no organismo, embora evidencie-se que esse atributo ainda carece de maiores explicações.

Tendo em vista que a infecção por HPV é altamente prevalente e com alguns tipos sendo efetivamente oncogênicos, é importante saber dos fatores que auxiliam nesta resposta imunológica. Entretanto, são essenciais mais estudos que analisem esse papel da vitamina D, entendendo, de fato, sua função na defesa do organismo.



## 8 REFERÊNCIAS

1. FEBRASGO. Tratado de ginecologia. Editores Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Agnaldo Lopes da Silva Filho [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
2. Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, D'Agosto G, Cavallo I, Pontone M, et al. How Human Papillomavirus Replication and Immune Evasion Strategies Take Advantage of the Host DNA Damage Repair Machinery. *Viruses* [Internet]. 2017. Acesso em: [10 setembro 2021]; Dec 19;9(12):390. Disponível em: [<https://www.mdpi.com/1999-4915/9/12/390>]
3. MARTINI, Ligia A; PETERS, Bárbara S. E. Cálcio e vitamina D: fisiologia, nutrição e doenças associadas. Barueri, SP: Manole, 2017.
4. Özgü E, Yılmaz N, Başer E, Güngör T, Erkaya S, Yakut Hİ. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol* [Internet]. 2016. Acesso em: [12 setembro 2021]; Jul;11(3):177-180. Disponível em: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471122/>]
5. Troja C, Hoofnagle AN, Szpiro A, Stern JE, Lin J, Winer RL. Serum Concentrations of Emerging Vitamin D Biomarkers and Detection of Prevalent High-Risk HPV Infection in Mid-adult Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2020. Acesso em: [12 setembro 2021]; Jul;29(7):1468-1474. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334072/>]
6. Shim J, Pérez A, Symanski E, Nyitray AG. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis* [Internet]. 2016. Acesso em: [12 setembro 2021]; Jun 15;213(12):1886-92. Disponível em: [<https://academic.oup.com/jid/article/213/12/1886/2572171>]
7. Lee C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. *Nutrients* [Internet]. 2020. Acesso em: [12 setembro 2021]; Mar 30;12(4):962. Disponível em: [<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/962>]
8. Deuster E, Jeschke U, Ye Y, Mahner S, Czogalla B. Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers-A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017. Acesso em: [12 setembro 2021]; Nov 4;18(11):2328. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713297/>]
9. Reinhold U, Schmitz B, Kurbacher C, Nagel W, Schmidt M, Malaisse WJ. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration in German cancer patients. *Oncol Rep* [Internet]. 2008. Acesso em: [12 setembro 2021]; Dec;20(6):1539-43. Disponível em: [<https://www.spandidos-publications.com/or/20/6/1539>]

10. El Mongy N, Hilal F, Badr M, Alraawi A. Serum vitamin D level in patients with viral warts. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society* [Internet]. 2018. Acesso em: [12 setembro 2021]; vol. 15, number 3, pp. 133-138. Disponível em: [\[https://www.researchgate.net/publication/328931292\\_Serum\\_Vitamin\\_D\\_level\\_in\\_patients\\_with\\_viral\\_warts\]](https://www.researchgate.net/publication/328931292_Serum_Vitamin_D_level_in_patients_with_viral_warts)
11. Chu TW, Jhao JY, Lin TJ, Lin TW, Wang CL, Chang HS, Liu LC, Chang CC. Vitamin D in gynecological diseases. *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2021. Acesso em: [12 setembro 2021]; Nov 1;84(11):1054-1059. Disponível em: [\[https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2021/11000/Vitamin\\_D\\_in\\_gynecological\\_diseases.12.aspx\]](https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2021/11000/Vitamin_D_in_gynecological_diseases.12.aspx)
12. Franco EL. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1995. Acesso em: [12 setembro 2021]; Jun 7;87(11):779-80. Disponível em: [\[https://academic.oup.com/jnci/article/87/11/779/1141452?login=false\]](https://academic.oup.com/jnci/article/87/11/779/1141452?login=false)
13. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2000. Acesso em: [12 setembro 2021]; Feb;182(2):257-64. Disponível em: [\[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(00\)70208-0/fulltext\]](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(00)70208-0/fulltext)
14. Ayres ARG, Silva GA. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. *Rev Saude Publ* [Internet]. 2010. Acesso em: [12 setembro 2021]; 44(5):963-74. Disponível em: [\[https://www.scielo.br/j/rsp/a/xSDfMJZPTY56BSFYQqWWnMJ/?lang=pt\]](https://www.scielo.br/j/rsp/a/xSDfMJZPTY56BSFYQqWWnMJ/?lang=pt)
15. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2001. Acesso em: [12 setembro 2021]; 15(5):663-76. Disponível em: [\[https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693401902135?via%3Dihub\]](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693401902135?via%3Dihub)
16. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2014. Acesso em: [15 setembro 2021]. Disponível em: [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/)
17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* [Internet]. 1999. Acesso em: [15 setembro 2021]; 189(1):12-9. Disponível em: [\[https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1%3C12::AID-PATH431%3E3.0.CO;2-F\]](https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1%3C12::AID-PATH431%3E3.0.CO;2-F)

18. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* [Internet]. 1999. Acesso em: [15 setembro 2021]; 5;281(17):1605-10. Disponível em: [\[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/189716\]](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/189716)
19. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* [Internet]. 1998. Acesso em: [15 setembro 2021]; 12;338(7):423-8. Disponível em: [\[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199802123380703?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov\]](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199802123380703?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)
20. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2005. Acesso em: [15 setembro 2021]; 89 Suppl 2:S4-S12. Disponível em: [\[https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2005.01.009\]](https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2005.01.009)
21. Manual SOGIMIG de Ginecologia e Obstetrícia/Agnaldo Lopes da Silva Filho, Cláudia Lourdes Soares Laranjeira. - 6. ed. - Rio de Janeiro: Med Book, 2017.
22. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2013. Acesso em: [15 setembro 2021]; 1;5(1):51-108. Disponível em: [\[https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.24494\]](https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/derm.24494)
23. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2012. Acesso em: [15 setembro 2021]; 76(3):315-25. Disponível em: [\[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x\]](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x)
24. Takahashi K, Nakayama Y, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, et al. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2002. Acesso em: [15 setembro 2021]; 24(3):335-47. Disponível em: [\[https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/iph-120014721?journalCode=iipi20\]](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1081/iph-120014721?journalCode=iipi20)
25. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol* [Internet]. 2014. Acesso em: [15 setembro 2021]; 21;5:151. Disponível em: [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000998/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000998/)
26. Câmara, J. L., Boas, R. R. V., Neto, L. F. C. do N., & dos Santos, S. D. G. (2021). Vitamina D: uma revisão narrativa / Vitamin D: a narrative review. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2021. Acesso em: [15

- setembro 2021]; 4(2), 5904–5920. Disponível em: [\[https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-152\]](https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-152)
27. A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. 82p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 14/ Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).
  28. Castro, LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. Archives of Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2011. Acesso em: [15 setembro 2021]; 55 (8). Disponível em: [\[https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010\]](https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010)
  29. Joob B, Wiwanitkit V. Vitamin D level and viral warts. J Egypt Womens Dermatol Soc [Internet]. 2019. Acesso em: [20 setembro 2021]; 16:71. Disponível em: [\[https://www.jewd.eg.net//article.asp?issn=1687-1537;year=2019;volume=16;issue=1;spage=71;epage=71;aulast=Joob\]](https://www.jewd.eg.net//article.asp?issn=1687-1537;year=2019;volume=16;issue=1;spage=71;epage=71;aulast=Joob)
  30. Mertoglu C, Nayki U, Nayki C, Gunay M. The relationship between vitamin D and human papilloma virus infection. J Clin Anal Med [Internet]. 2017. Acesso em: [20 setembro 2021]; 8(6):538-540. Disponível em: [\[https://www.researchgate.net/publication/322445353\\_The\\_Relationship\\_Between\\_Vitamin\\_D\\_And\\_Human\\_Papilloma\\_Virus\\_Infection\]](https://www.researchgate.net/publication/322445353_The_Relationship_Between_Vitamin_D_And_Human_Papilloma_Virus_Infection)
  31. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. Hum Reprod Update [Internet]. 2015. Acesso em: [20 setembro 2021]; 21:353–77. Disponível em: [\[https://academic.oup.com/humupd/article/21/3/353/675538?login=false\]](https://academic.oup.com/humupd/article/21/3/353/675538?login=false)
  32. Shalaby ME, Hasan MS, Elshorbagy MS, Abo Raya AR, Elsaie ML. Diagnostic and therapeutic implications of vitamin D deficiency in patients with warts: A case-controlled study. J Cosmet Dermatol [Internet]. 2021. Acesso em: [20 setembro 2021]; 00:1–8. Disponível em: [\[https://doi.org/10.1111/jocd.1415\]](https://doi.org/10.1111/jocd.1415)
  33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ [Internet]. 2021. Acesso em: [20 janeiro 2022]; 29;372:n71. Disponível em: [\[https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.long\]](https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71.long)

