



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino/Área de Ensino Técnico
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
Curso de Educação Profissional Técnica de
Nível Médio Citopatologia



DEBORA SANTOS DA SILVA

LACTOBACILLUS CRISPATUS: O Guardião da Saúde Vaginal

Rio de Janeiro

2026

DEBORA SANTOS DA SILVA

LACTOBACILLUS CRISPATUS: O Guardião da Saúde Vaginal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, como requisito parcial para a aprovação no Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia.

Orientador(a): Dra. Daniela Alves Santana

Rio de Janeiro

2026

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

S586l Silva, Debora Santos da.

Lactobacillus crispatus: o guardião da saúde vaginal / Débora Santos da Silva. – 2026.
28 f.: il. color.

Orientadora: Dra. Daniela Alves Santana.

Trabalho de conclusão de curso (Nível Médio) – Instituto Nacional de Câncer, Escola
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio / Fiocruz, Curso de Educação Profissional Técnica de
Nível, Médio Habilitação em Citopatologia, Rio de Janeiro, 2026.

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Lactobacillus crispatus. 3. Microbiota vaginal. 4.
Papilomavírus humanos. I. Santana, Daniela Alves. II. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). III.
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. IV. Título.

CDD 616.99466

DEBORA SANTOS DA SILVA

LACTOBACILLUS CRISPATUS: O Guardião da Saúde Vaginal

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, como requisito parcial para a aprovação no Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia.

Aprovado em: 06/02/2026

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Daniela Alves Santana
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Thiago de Souza Cruz
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Leandro Medrado
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Rio de Janeiro
2026

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a mim mesma, que, apesar das adversidades e desafios enfrentados ao longo da trajetória, mantive-me firme, resiliente e perseverante, não desistindo diante das dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que em cada etapa desta trajetória me guiou, fortaleceu e sustentou. Sem Sua presença, força e direção, não teria sido possível alcançar esta conquista. Expresso minha sincera gratidão à minha orientadora, Prof.^a Daniela Santana, pela paciência, dedicação e contribuição essencial ao longo do desenvolvimento deste trabalho, sempre conduzindo o processo com competência e compromisso acadêmico. Agradeço ao meu parceiro “INCA”, Thiago Cassemiro, por fazer parte desta caminhada e por sua valiosa contribuição para minha formação profissional e acadêmica. Ao Professor Fabiano Carvalho, cuja didática clara e singular tornou a compreensão da citologia mais acessível, registro minha admiração e reconhecimento por sua atuação como verdadeiro mestre. À Professora Conceição, carinhosamente chamada por mim de *tia Ceíça*, agradeço pelas palavras gentis e acolhedoras, que em muitos momentos foram um verdadeiro afago para a alma. Manifesto minha gratidão à Professora Elisiane Caetano, que em diversos momentos ofereceu não apenas orientação acadêmica, mas também importantes ensinamentos para a vida. À Coordenadora Gysele Guimarães, pelo apoio, sensibilidade e compromisso com a formação dos discentes. À Professora Inês Penedo, pelo método de ensino marcante, e ao Professor Thiago Cruz, pelo incentivo constante ao aprimoramento acadêmico e profissional. Às Professoras Izani Saldanha, Fadia Pacheco e Patrícia Gross, pelo compartilhamento de conhecimentos e apoio durante esta etapa da formação. Aos servidores da DIPAT/SITEC, pelo acolhimento e pela contribuição essencial à nossa formação prática. Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação acadêmica e profissional.

Para que todos vejam, e saibam,
e considerem, e juntamente entendam
que a mão do Senhor fez isto.
Isaías 41:20

RESUMO

SILVA, Debora Santos. **Lactobacillus Crispatus**: O guardião da saúde vaginal. Orientadora: Daniela Alves Santana. 2026.31f. Trabalho de Conclusão de Curso Habilitação em Citopatologia - Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, 2026.

A microbiota vaginal desempenha um papel central na manutenção da saúde ginecológica, sendo composta predominantemente por espécies do gênero *Lactobacillus*. Estas bactérias são essenciais para a homeostase do trato reprodutivo feminino, especialmente *Lactobacillus crispatus*, que se destaca pela estabilidade ecológica e elevada capacidade de adesão ao epitélio. Sua função protetora ocorre por meio da produção de ácido lático, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, substâncias que mantêm o pH vaginal entre 3,5 e 4,5, criando um ambiente desfavorável à proliferação de microrganismos patogênicos. O desequilíbrio dessa comunidade, denominado disbiose, caracteriza-se pela redução de lactobacilos e está fortemente associado à inflamação crônica, que favorece a persistência do Papilomavírus Humano (HPV), contribuindo para a progressão de lesões cervicais e aumentando o risco de desenvolvimento do câncer do colo do útero. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, reunindo estudos publicados entre 2002 e 2025 nas bases PubMed, SciELO, LILACS, BVS, usando Google Acadêmico como ferramenta de buscas e o Rayyan como ferramenta de filtro. Foram utilizados os descritores “microbiota vaginal”, “*Lactobacillus crispatus*”, “papilomavírus humano” e “câncer cervical”, combinados com os operadores booleanos AND e OR. A inteligência artificial auxiliou na triagem, organização e síntese das evidências selecionadas. Os estudos analisados demonstram que microbiotas dominadas por *L. crispatus* estão associadas à menor persistência do HPV, menor risco de desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas e maior estabilidade imunológica local. Em contrapartida, a disbiose promove inflamação persistente, favorecendo a progressão neoplásica. Ensaio clínicos indicam que probióticos contendo *L. crispatus* podem atuar como terapia adjuvante, contribuindo para a regressão de lesões de baixo grau e para a depuração viral. Em síntese, o *Lactobacillus crispatus* representa um importante biomarcador de saúde vaginal e um potencial agente preventivo na carcinogênese cervical. Contudo, sua implementação clínica ainda requer padronização de cepas, aprimoramento metodológico e a realização de ensaios multicêntricos de longo prazo que comprovem sua eficácia. O avanço dessas pesquisas poderá contribuir significativamente para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção do câncer do colo do útero.

Palavras-chave: *Lactobacillus crispatus*; Microbiota vaginal; Papilomavírus humano; Câncer cervical.

ABSTRACT

SILVA, Debora Santos. ***Lactobacillus Crispatus***: The guardian of vaginal health. Supervisor: Daniela Alves Santana. 2026. 31p. Course Completion Work Specialization in Cytopathology - National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2026.

The vaginal microbiota plays a central role in maintaining gynecological health and is predominantly composed of *Lactobacillus* species. Among them, *Lactobacillus crispatus* stands out due to its ecological stability and high adherence capacity to the vaginal epithelium. Its protective function is mediated by the production of lactic acid, hydrogen peroxide, and bacteriocins, which maintain an acidic vaginal pH and inhibit the growth of pathogenic microorganisms. Disruption of this microbial balance, known as dysbiosis, is characterized by a reduction in lactobacilli and is strongly associated with chronic inflammation, favoring the persistence of Human Papillomavirus (HPV) infection and contributing to the progression of cervical lesions and cervical cancer development. This study consisted of a narrative literature review, including publications from 2010 to 2025 retrieved from PubMed, SciELO, LILACS, BVS, Google Scholar, and Rayyan software, using the descriptors "vaginal microbiota," "*Lactobacillus crispatus*," "human papillomavirus," and "cervical cancer." The selected studies indicate that vaginal microbiotas dominated by *L. crispatus* are associated with reduced HPV persistence, lower risk of intraepithelial lesions, and improved local immune stability. Conversely, dysbiosis promotes persistent inflammation and neoplastic progression. Clinical trials suggest that probiotics containing *L. crispatus* may act as an adjuvant therapy, contributing to viral clearance and regression of low-grade lesions. These findings highlight *L. crispatus* as an important biomarker of vaginal health and a promising preventive agent in cervical carcinogenesis, although further standardized and long-term multicenter studies are required to support its clinical application."

Keywords: *Lactobacillus crispatus*; vaginal microbiota; human papillomavirus; cervical cancer.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Objetivo geral	13
1.2 Objetivos específicos	13
1.3 Metodologia	13
2 DESENVOLVIMENTO	16
2.1 O Papel Fundamental dos Lactobacilos na Microbiota Vaginal: Diversidade, Características e Ação do <i>Lactobacillus crispatus</i>	17
2.2 <i>Lactobacillus crispatus</i> e o Risco de carcinogênese Cervical	19
2.3 Eficácia Terapêutica e Mecanismos de Cepas Específicas de <i>L. crispatus</i> na Prevenção do Câncer Cervical	21
2.4 Limitações e desafios das pesquisas atuais	24
2.5 Perspectivas futuras e inovações tecnológicas	26
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS...	28
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

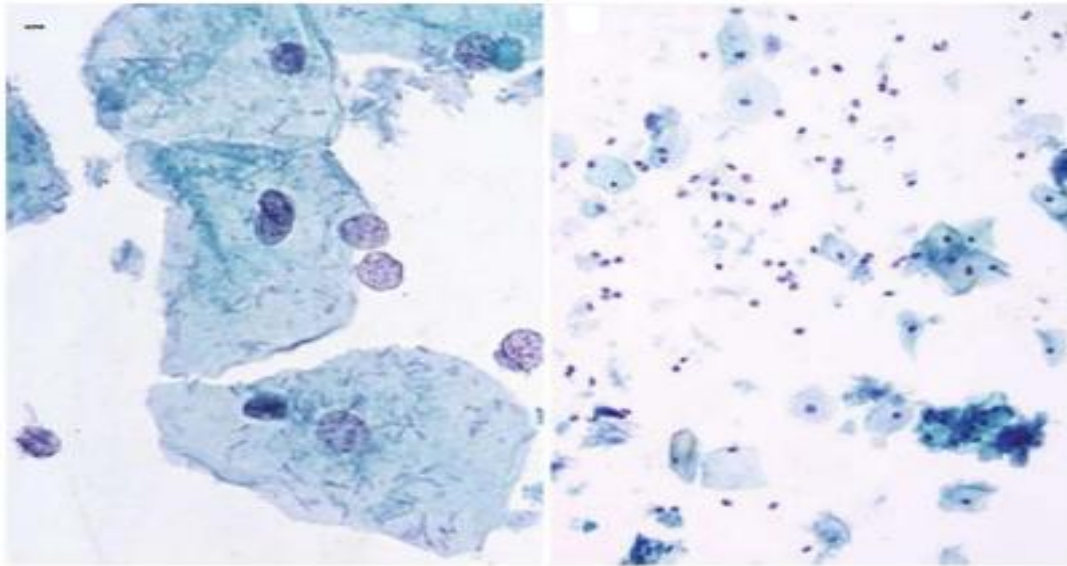
A microbiota humana é composta por trilhões de microrganismos que colonizam a superfície e o interior do corpo, desempenhando funções essenciais na manutenção da saúde, especialmente por sua atuação como barreira natural contra agentes patogênicos (Ravel et al., 2011; Huang et al., 2014). No trato genital feminino, a microbiota vaginal apresenta características particulares e desempenha papel central na proteção do microambiente cervicovaginal.

Diferentemente de outros sítios anatômicos, como o intestino, onde predomina elevada diversidade microbiana, o ecossistema vaginal saudável caracteriza-se por baixa diversidade, sendo predominantemente dominado por espécies do gênero *Lactobacillus* (Sharifian; Shoja; Jalilvand, 2023). As comunidades bacterianas vaginais foram classificadas em diferentes tipos de estado, conhecidos como *Community State Types* (CSTs), que representam variações na predominância de espécies como *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. vaginalis* (Sharifian; Shoja; Jalilvand, 2023).

Historicamente, Albert Döderlein foi o primeiro a descrever a importância desses microrganismos no ambiente vaginal. Os chamados “bacilos de Döderlein” produzem substâncias como ácido lático, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e bacteriocinas, que contribuem para a manutenção do pH ácido da mucosa e para a inibição da proliferação de microrganismos patogênicos (Döderlein, 1892, apud Huang et al., 2014). A ação dessas substâncias, associada à formação de biofilmes aderentes ao epitélio vaginal, constitui um relevante mecanismo de defesa contra infecções.

Conforme ilustrado na Figura 1, os lactobacilos encontram-se aderidos à superfície das células epiteliais escamosas em esfregaços citopatológicos, caracterizando uma microbiota vaginal saudável, além de áreas de citólise relacionadas à intensa atividade metabólica desses microrganismos.

Figura 1 -Células em citólise



Fonte: adaptado do livro Sistema Bethesda para relato de Citologia Cervical

Segundo Huang et al. (2014), o *Lactobacillus crispatus* é frequentemente identificado em microbiotas vaginais estáveis, exercendo papel fundamental na manutenção do pH ácido, geralmente entre 3,5 e 4,5. Essa acidificação ocorre principalmente pela produção de ácido láctico, nas formas D e L, além da possível liberação de H_2O_2 e bacteriocinas.

A microbiota residente, composta por microrganismos que se estabelecem de forma estável no organismo, exerce proteção contínua ao competir por nutrientes e impedir a adesão de patógenos. Em contraste, a microbiota transitória é formada por microrganismos provenientes do ambiente externo, que colonizam temporariamente a pele ou mucosas. Embora ambas interajam dinamicamente com o hospedeiro, a microbiota residente contribui de forma mais significativa para a manutenção da homeostase (Brooks et al., 2014).

Em condições fisiológicas, os lactobacilos são essenciais para preservar a eubiose vaginal, uma vez que modulam mecanismos imunológicos locais, participam da produção de peptídeos antimicrobianos e mantêm um ambiente ácido desfavorável ao crescimento de patógenos (Cascardi et al., 2022). Quando ocorre redução ou esgotamento dessas bactérias, instala-se um quadro de disbiose, que favorece a proliferação de microrganismos oportunistas e pode resultar em condições como a vaginose bacteriana.

Além das repercussões imediatas na saúde ginecológica, estudos recentes investigam a relação entre a disbiose vaginal e o câncer do colo do útero, uma vez que alterações na composição microbiana podem comprometer a integridade da barreira mucosa, desencadear respostas inflamatórias e favorecer a persistência do papilomavírus humano (HPV), fator determinante na progressão da carcinogênese cervical (Castanheira et al., 2020). Nesse contexto, compreender o papel do *Lactobacillus crispatus* torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas voltadas à saúde da mulher, especialmente no combate ao câncer do colo do útero.

1.1 Objetivo geral

- Explicar a atuação do *Lactobacillus crispatus* na manutenção da saúde vaginal e sua relação com a suscetibilidade, persistência e eliminação da infecção pelo HPV.

1.2 Objetivos específicos

- Descrever as características biológicas do *Lactobacillus crispatus*.
- Citar sua função na manutenção do equilíbrio da microbiota vaginal.
- Relacionar os *Lactobacillus crispatus* com a persistência do HPV e processos inflamatórios.
- Apresentar evidências científicas sobre sua possível atuação protetora contra lesões cervicais.
- Apontar limitações e desafios das pesquisas atuais.

1.3 Metodologia

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa e descritiva da literatura, com o objetivo de analisar as evidências científicas sobre

a influência do *Lactobacillus crispatus* na saúde vaginal e sua relação com a prevenção do câncer do colo do útero.

Para a seleção das evidências, priorizou-se a consulta às bases de dados indexadas Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). O Google Acadêmico atuou como ferramenta subsidiária, sendo empregado na identificação preliminar de literatura relevante e na busca por publicações adicionais que conferissem maior amplitude ao levantamento bibliográfico. De forma complementar, também foram consultadas as bases Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), com o objetivo de ampliar a identificação de estudos relevantes, especialmente aqueles produzidos no contexto latino-americano.

A estratégia de busca utilizou descritores definidos a partir dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), nos idiomas português e inglês. Tais termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme detalhado no Quadro 1, visando garantir maior sensibilidade e especificidade na recuperação dos estudos.

Quadro 1 – Estratégias de busca e descritores utilizados na revisão

Vocabulário	Estratégia de busca
DeCS	("Lactobacillus crispatus") AND (microbiota vaginal OR microbioma vaginal OR flora vaginal) AND (HPV OR "Papilomavírus Humano") AND (câncer do colo do útero OR câncer cervical OR neoplasia cervical)
MeSH	("Lactobacillus crispatus") AND ("Vaginal Microbiota") AND ("Human Papillomavirus") AND ("Cervical Cancer" OR "Uterine Cervical Neoplasms")

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.

O software Rayyan foi utilizado para a organização dos estudos, identificação e exclusão de duplicatas, bem como para a triagem inicial dos títulos e resumos. Recursos de inteligência artificial, como ChatGPT e Gemini, foram empregados exclusivamente como ferramentas auxiliares, com a finalidade de apoiar a organização das informações, a categorização temática e

a otimização da triagem dos estudos, não substituindo, em nenhum momento, a análise crítica, a interpretação dos dados ou a redação científica realizada pela autora.

Foram incluídas na revisão publicações realizadas no período de 2002 a 2025, disponíveis em texto completo e de acesso gratuito, redigidas nos idiomas português e inglês, que abordassem diretamente a microbiota vaginal e sua interação com o papilomavírus humano (HPV), com ênfase no papel do *Lactobacillus crispatus* e em análises envolvendo aspectos imunológicos, estruturais e clínicos relacionados à prevenção do câncer do colo do útero. Foram excluídos resumos de congressos, teses e dissertações sem publicação integral em periódicos científicos, bem como estudos que não abordavam especificamente o papel do *Lactobacillus crispatus* no contexto da carcinogênese cervical.

A busca inicial resultou na identificação de 864 artigos, sendo esse elevado número reflexo da sensibilidade ampliada da estratégia de busca, posteriormente refinada pelos critérios de elegibilidade, adotados para garantir maior rigor metodológico. Após a remoção das duplicatas e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, procedeu-se à triagem dos títulos e resumos. Ao final do processo seletivo, 86 artigos foram considerados pertinentes ao tema proposto. Desses, 27 estudos foram selecionados como base central para a análise e discussão dos resultados, por apresentarem maior consistência metodológica, relevância teórica e contribuição direta para os objetivos da pesquisa.

2 DESENVOLVIMENTO

A elevada incidência do câncer do colo do útero no Brasil, somada às limitações inerentes ao rastreamento citopatológico e à persistência do Papilomavírus Humano (HPV), evidencia a necessidade premente de investigar novos fatores preventivos e adjuvantes. Nesse contexto, compreender o papel da microbiota vaginal e, especialmente, do *Lactobacillus crispatus* é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção baseadas na modulação do ambiente vaginal.

A microbiota vaginal, definida como o conjunto de microrganismos que habitam o trato reprodutivo feminino, desempenha uma função essencial na manutenção da homeostase e na proteção contra infecções (Ravel et al., 2011). Sua composição equilibrada, geralmente dominada por lactobacilos, garante um ambiente ácido, imunorregulado e hostil à colonização por patógenos (France et al., 2022). A microbiota vaginal saudável é predominantemente composta por bactérias do gênero *Lactobacillus*, que desempenham um papel crucial na manutenção do equilíbrio ecológico da mucosa vaginal e na proteção contra infecções. A composição dessa microbiota pode variar entre as mulheres, sendo classificada por (Ravel et al. 2011) em cinco tipos principais de comunidades, denominadas Community State Types (CSTs), conforme detalhado no Quadro 2.

Quadro 2- Comunidades dos Lactobacilos

Espécie	Funções principais	Produz Acido	Produz H ₂ O ₂	Importância Clínica
<i>Lactobacillus crispatus</i>	Manutenção do pH vaginal, proteção contra patógenos	Sim	Sim	Associado à flora vaginal saudável e menor risco de infecções
<i>Lactobacillus jensenii</i>	Inibição de micro-organismos nocivos, regulação	Sim	Sim	Componente chave na proteção contra DSTs e vaginoses
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Produção de bacteriocinas e ácido lático	Sim	Parcial	Ajuda na prevenção de vaginose bacteriana e infecções urinárias
<i>Lactobacillus iners</i>	Presente em flora saudável e disbiótica	Sim (menos eficaz) Não	Não	Menos protetor, frequentemente associado à transição
<i>Lactobacillus vaginalis</i>	Equilíbrio da flora vaginal (papel ainda pouco conhecido)	Sim Desconhecido	Desconhecido	Pode contribuir para o equilíbrio, mas não é dominante

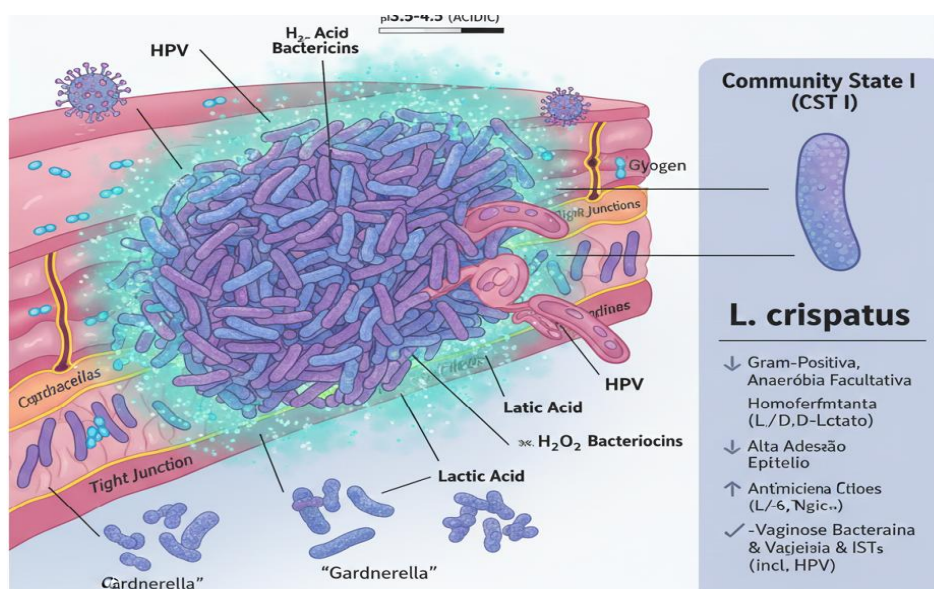
Fonte: Elaborado pela autora, com uso do chatgpt 2025

2.1 O Papel Fundamental dos Lactobacilos na Microbiota Vaginal: Diversidade, Características e Ação do *Lactobacillus crispatus*

Os lactobacilos, enquanto principal componente da microbiota vaginal saudável, são fundamentais para a manutenção da homeostase por meio de mecanismos químicos, físicos e imunológicos (Oh; Kim; Kim, 2020). Esses microrganismos promovem um ambiente protetor principalmente pela produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e bacteriocinas, compostos capazes de reduzir o pH vaginal, inibir a colonização por patógenos e modular a resposta inflamatória local (Ravel et al., 2011; Cascardi et al., 2022).

A Figura 2 ilustra o papel central dos lactobacilos, com destaque para o *Lactobacillus crispatus*, espécie dominante do *Community State Type I* (CST I), na manutenção da eubiose vaginal e na proteção do epitélio contra a colonização por microrganismos patogênicos. O principal mecanismo de defesa envolve a produção de ácido láctico, nas formas D e L, a partir do metabolismo do glicogênio. Esse processo mantém o pH vaginal em níveis ácidos e protetores, geralmente entre 3,5 e 4,5, condição essencial para inibir a proliferação de microrganismos como *Gardnerella*, *Prevotella* e o papilomavírus humano (HPV) (Ravel et al., 2011). Além disso, o ácido láctico contribui para a estabilização da barreira epitelial e dificulta a penetração viral.

Figura 2- Mecanismos de proteção do *Lactobacillus crispatus* no epitélio vaginal.



Fonte: Elaborado pela autora, com uso do Gemini 2025

A elevada capacidade de adesão do *L. crispatus* ao epitélio vaginal permite a formação de uma barreira física eficiente, que impede a fixação e o desenvolvimento de microrganismos invasores (Brooks et al., 2014). Embora a microbiota vaginal saudável possa incluir outras espécies, como *Lactobacillus gasseri*, *L. jensenii* e *L. iners* (Romero et al., 2014), o *L. crispatus* destaca-se como espécie-chave, predominando no CST I. Suas características biológicas conferem maior estabilidade ecológica e um potencial protetor superior quando comparado às demais espécies (Flores et al., 2022; Romero et al., 2014).

O *L. crispatus* é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia facultativa e homofermentativa, capaz de metabolizar o glicogênio quase exclusivamente em ácido láctico (L-lactato e D-lactato). Essa elevada eficiência metabólica contribui para a manutenção de um pH vaginal consistentemente baixo e estável (Huang et al., 2014). Além disso, apresenta maior capacidade de adesão ao epitélio vaginal quando comparado a espécies mais transitórias, como *L. iners*, favorecendo uma colonização duradoura e competitiva do nicho ecológico (Al Naser; Dudley, 2023).

Outro aspecto relevante é sua menor suscetibilidade a flutuações hormonais e a perturbações externas, como o uso de antibióticos, o que confere maior resiliência à comunidade microbiana vaginal. A predominância do *L. crispatus* está associada à menor incidência de vaginose bacteriana e infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o HPV (Bradshaw; Sobel, 2021). Na ausência dessa espécie, observa-se frequentemente a substituição por bactérias anaeróbias, como *Gardnerella* e *Atopobium*. Esse processo de disbiose resulta em elevação do pH vaginal, desregulação da resposta imune local e estabelecimento de um estado inflamatório crônico, criando condições favoráveis à persistência viral e à progressão de lesões cervicais.

Além de suas ações antimicrobianas e físicas, os lactobacilos especialmente o *L. crispatus* exercem papel relevante na modulação da resposta imunológica local (Oh; Kim; Kim, 2020), por meio de interações com células epiteliais e imunológicas da mucosa vaginal, destacando-se:

- Redução da produção de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , cuja elevação está associada à inflamação crônica e à progressão de lesões cervicais;

- Fortalecimento da barreira epitelial, contribuindo para a integridade das junções de oclusão;
- Estímulo à produção de peptídeos antimicrobianos (Bradshaw; Sobel, 2021).

Conjuntamente, essas características biológicas consolidam o *Lactobacillus crispatus* como a principal espécie protetora da microbiota vaginal, desempenhando papel essencial na manutenção da saúde do trato genital feminino e na prevenção de infecções e processos patológicos associados.

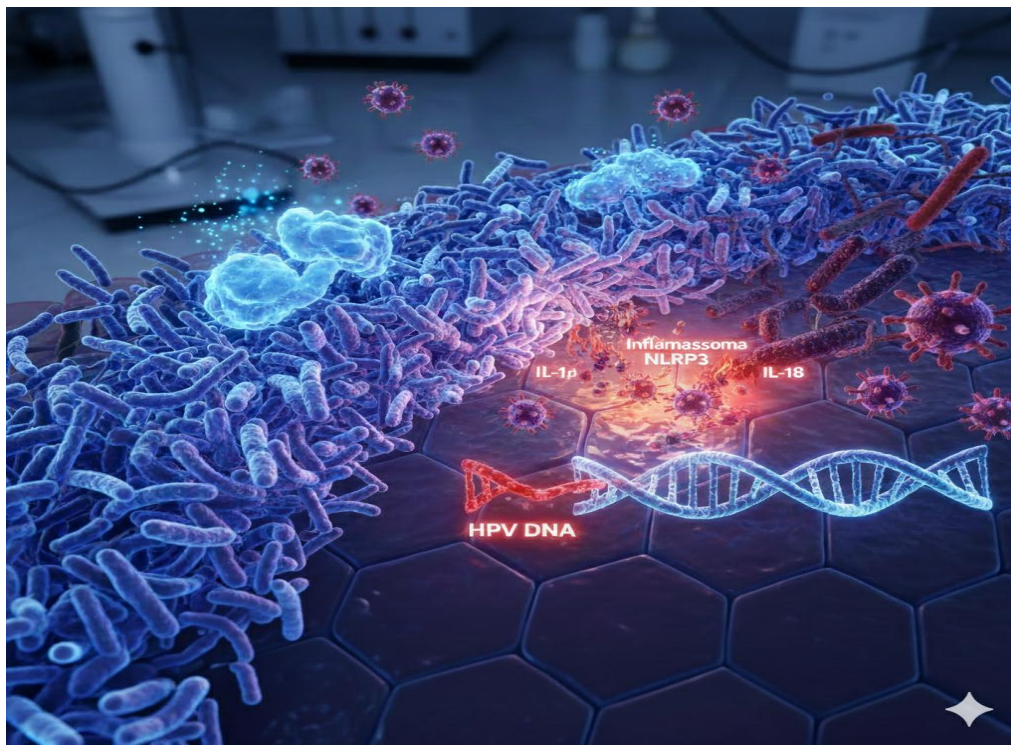
2.2 *Lactobacillus crispatus* e o Risco de Carcinogênese Cervical

A persistência do Papilomavírus Humano (HPV) em um ambiente vaginal disbiótico é um fator chave que favorece a progressão para lesões intraepiteliais escamosas e, subsequentemente, o câncer do colo do útero. Nesse contexto, a redução ou ausência de *Lactobacillus crispatus* cria condições propícias para a instalação de inflamação crônica, desequilíbrio imunológico e um aumento da carga viral (CHEN et al., 2021).

A disbiose vaginal, caracterizada pela baixa predominância de *Lactobacillus* e proliferação de bactérias anaeróbias (como *Gardnerella* e *Prevotella*), intensifica o processo inflamatório local por meio de mediadores moleculares. O aumento dessas bactérias anaeróbias leva à elevação de produtos microbianos, notadamente os lipopolissacarídeos (LPS).

O LPS atua como um potente PAMP (Padrão Molecular Associado a Patógenos) que é reconhecido pelo hospedeiro, ativando vias inflamatórias intracelulares. Em particular, a disbiose crônica está associada à ativação do Inflamassoma NLRP3, um complexo multiproteico que desempenha um papel chave na imunidade inata. A ativação sustentada do NLRP3 resulta na clivagem e liberação de citocinas pró-inflamatórias potentes, como a IL-1 β e a IL-18 (CASTANHEIRA et al., 2020; CASCARDI et al., 2022). Esse mecanismo inflamatório encontra-se ilustrado na Figura 3.

Figura 3 -Ativação do Inflamassoma NLRP3 e persistência do HPV na carcinogênese cervical.



Fonte: Elaborada pela autora, com uso do Gemini 2025

A inflamação crônica, mediada pelo Inflamassoma, estabelece um microambiente que favorece decisivamente a progressão neoplásica. Essa inflamação sistêmica facilita a quebra da integridade da barreira epitelial, intensifica a proliferação celular e, de maneira crítica, está diretamente envolvida em processos que facilitam a integração do DNA do HPV de alto risco ao DNA da célula hospedeira, um evento determinante e acelerador da carcinogênese cervical (BRUSSELAERS et al., 2019).

Dessa forma, a composição da microbiota vaginal estabelece uma interface direta com os desfechos citopatológicos. A redução de *Lactobacillus crispatus* está associada a uma maior frequência de achados citológicos anormais, especialmente células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), além de contribuir para a persistência do HPV (MITCHELL et al., 2025; GONG et al., 2025). Em lâminas citológicas, microbiotas desequilibradas refletem esse estado inflamatório e de risco, manifestando-se frequentemente com:

- aumento de flora mista e inflamatória
- células com sinais de reparo e metaplasia reativa,
- presença de *clue cells* (indicativas de vaginose bacteriana)
- maior prevalência de alterações escamosas menores.

Em última análise, revisões clínicas demonstram que microbiotas não dominadas por *Lactobacillus* aumentam significativamente o risco de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (NORENHAG et al., 2019).

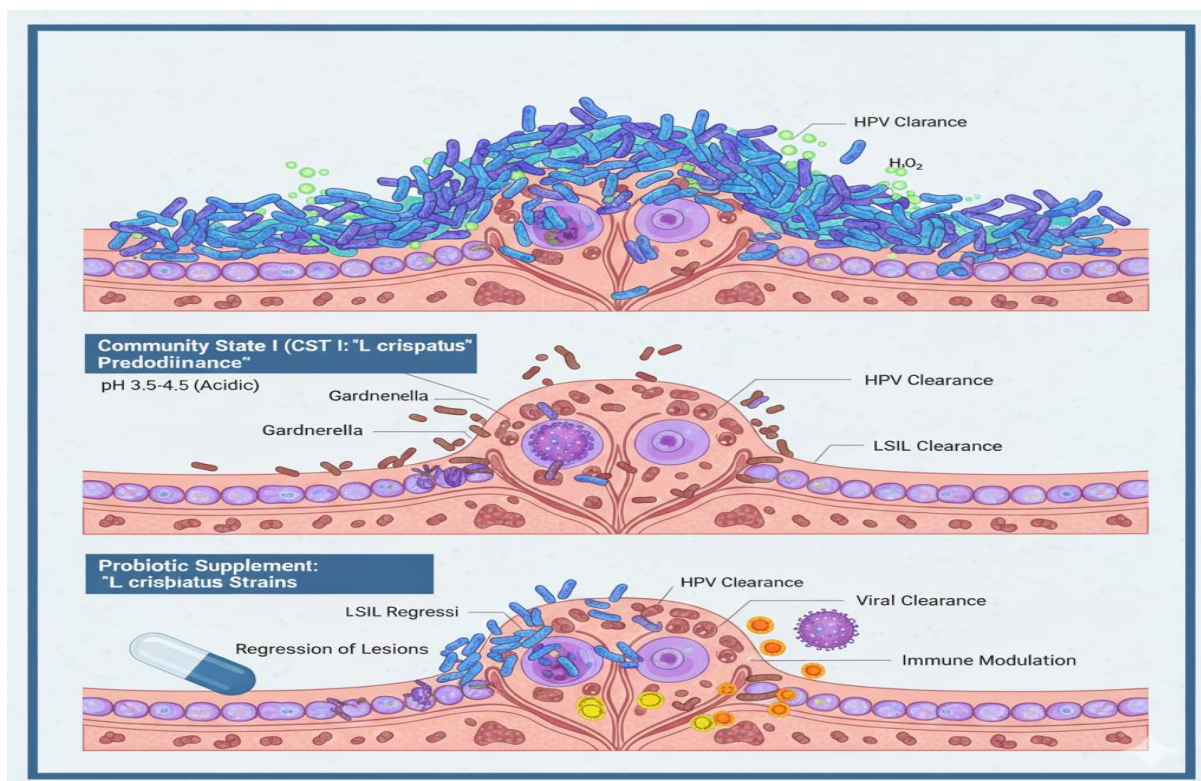
2.3 Eficácia Terapêutica e Mecanismos de Cepas Específicas de *L. crispatus* na Prevenção do Câncer Cervicais

O potencial protetor de *Lactobacillus crispatus* contra o desenvolvimento e a progressão de lesões cervicais encontra-se amplamente documentado na literatura científica, consolidando essa espécie tanto como biomarcador de baixo risco oncogênico quanto como agente terapêutico adjuvante promissor na prevenção do câncer do colo do útero. A dominância de *L. crispatus* na microbiota vaginal está associada à manutenção da eubiose, à produção sustentada de ácido D-lático isômero com maior capacidade de inibir a invasão viral e manter a integridade da barreira mucosa, à redução do pH vaginal e à inibição de microrganismos patogênicos, criando um microambiente desfavorável à persistência do papilomavírus humano (HPV), principal agente etiológico da carcinogênese cervical.

Diversos estudos observacionais e meta-análises demonstram uma associação inversa entre a predominância de *Lactobacillus crispatus* e a ocorrência de lesões intraepiteliais cervicais (CIN), incluindo lesões de baixo e alto grau (LSIL e HSIL). Esse perfil microbiano corresponde ao Community State Type I (CST I), considerado o mais estável e protetor, sendo consistentemente associado à menor carga viral, à maior taxa de depuração do papilomavírus humano (HPV) e à redução de processos inflamatórios crônicos envolvidos na progressão neoplásica. Conforme ilustrado na Figura 4, a dominância de *L. crispatus* promove a manutenção de um pH vaginal ácido (3,5–4,5), a produção

de metabólitos antimicrobianos, como ácido láctico e peróxido de hidrogênio, e a inibição da proliferação de microrganismos associados à disbiose vaginal.

Figura 4- Ação Protetora contra Lesões Cervicais e Ensaio de Intervenção



Fonte: Elaborada pela autora, com uso do Gemini 2025

Além do papel como marcador biológico, evidências clínicas reforçam a relevância terapêutica de cepas específicas de *Lactobacillus crispatus*. Na China, estudos de intervenção utilizando a cepa *Lactobacillus crispatus* chen-01, isolada localmente e administrada por via vaginal, demonstraram aumento significativo nas taxas de depuração do HPV de alto risco, associado à restauração do epitélio cervical e à redução de marcadores inflamatórios locais. Esses mecanismos indicam que a colonização direta por cepas autóctones favorece a exclusão competitiva do HPV e de bactérias associadas à disbiose vaginal (CHEN et al., 2021).

Na Itália, múltiplos ensaios clínicos e estudos multicêntricos avaliaram a eficácia da cepa *Lactobacillus crispatus* M247, administrada principalmente por via oral. Os resultados demonstraram melhora significativa na composição da microbiota vaginal, aumento da taxa de regressão de lesões cervicais leves

(LSIL) e maior depuração do HPV quando comparados aos grupos controle. Esses efeitos são atribuídos à capacidade da cepa M247 de modular o eixo intestino–vagina, estimular respostas imunes sistêmicas e favorecer a recolonização vaginal por lactobacilos protetores (MONTANARI et al., 2019; DI PIERRO et al., 2021).

Outras cepas de *L. crispatus*, como CTV-05 (LACTIN-V), amplamente estudada nos Estados Unidos, demonstraram elevada capacidade de colonização vaginal, produção eficiente de ácido lático e redução da recorrência de vaginose bacteriana, condição frequentemente associada à persistência do HPV. Embora os estudos com a cepa CTV-05 tenham como foco principal a vaginose bacteriana, seus efeitos sobre a estabilidade da microbiota vaginal fornecem evidências indiretas relevantes para a prevenção da infecção persistente pelo HPV e, conseqüentemente, para a redução do risco de progressão para lesões cervicais.

Estudos conduzidos na Coreia do Sul reforçam esses achados ao demonstrar que mulheres com microbiotas cervicovaginais dominadas por *L. crispatus* apresentam menor diversidade bacteriana patológica, menor persistência do HPV e menor expressão de citocinas pró-inflamatórias, mesmo em contextos de neoplasia cervical inicial (OH et al., 2015). Esses resultados sugerem que a presença contínua dessa espécie pode modular o microambiente tumoral e interferir nos estágios iniciais da carcinogênese.

Em um panorama mais amplo, revisões sistemáticas internacionais confirmam que os benefícios observados são cepa-dependentes, ressaltando que diferentes isolados de *L. crispatus* apresentam variações quanto à capacidade de adesão epitelial, produção de metabólitos antimicrobianos e modulação imunológica. Ainda assim, o conjunto das evidências sustenta o papel de *Lactobacillus crispatus* especialmente das cepas chen-01, M247 e CTV-05 como componente estratégico na abordagem preventiva e complementar das patologias cervicais associadas ao HPV (REID et al., 2018; ZHAO et al., 2019). A Figura 5 abaixo detalha as principais características e evidências associadas a cada cepa mencionada:

Figura 5 – Principais cepas de *Lactobacillus crispatus*

CEPA (Strain)	VIA DE ADMINISTRAÇÃO (Route)	TIPO DE ESTUDO (Study Type)	PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO (Key Mechanisms)	EVIDÊNCIA RELACIONADA À PREVENÇÃO DO CÂNCER CERVICAL (Evidence for Prevention)
<i>L. crispatus</i> CTV-05 (LACTIN-V)	Vaginal	Ensaios clínicos	<ul style="list-style-type: none"> Produção de ácido láctico (D-lactato) Formação de biofilme protetor Produção de H₂O₂ Redução de citocinas pró-inflamatórias Restauração do CST I 	<ul style="list-style-type: none"> Redução da persistência do HPV Ambiente vaginal menos inflamatório e menos permissivo à progressão neoplásica
<i>L. crispatus</i> M247	Oral	Estudos prospectivos e observacionais	<ul style="list-style-type: none"> Modulação do eixo intestino-vagina Estimulação da imunidade sistêmica (Th1/NK) Redução da inflamação crônica 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da taxa de depuração do HPV Potencial redução do risco de progressão para NIC
<i>L. crispatus</i> chen-01	Vaginal (transplante)	Estudos piloto de intervenção	<ul style="list-style-type: none"> Colonização vaginal rápida Produção intensa de ácido láctico Exclusão competitiva de microbiota disbiótica 	<ul style="list-style-type: none"> Redução da carga viral de HPV de alto risco Possível prevenção da persistência viral
<i>L. crispatus</i> ATCC 33197	In vitro	Estudos experimentais	<ul style="list-style-type: none"> Adesão ao epitélio Produção de bacteriocinas Inibição da adesão viral Fortalecimento da barreira epitelial 	Evidência mecanismos celulares protetores associados à prevenção da infecção persistente
<i>L. crispatus</i> DSM 20584	In vitro / genômica	Estudos mecanísticos	<ul style="list-style-type: none"> Expressão gênica protetora Produção de metabólitos antimicrobianos Modulação do sistema imune inato 	Contribui para compreensão molecular da prevenção da inflamação crônica e carcinogênese

Conclusão: O *L. crispatus* demonstra potencial promissor na prevenção do câncer cervical através de múltiplos mecanismos, variando conforme a cepa e a via de administração, com evidências desde estudos *in vitro* até ensaios clínicos.

Fonte: Elaborada pela autora, com uso do Gemini 2025

2.4 Limitações e Desafios das Pesquisas Atuais

Apesar dos achados promissores sobre o papel protetor do *Lactobacillus crispatus*, a translação desses conhecimentos para a prática clínica e para a saúde pública ainda enfrenta obstáculos metodológicos, regulatórios e biológicos significativos (KYVERNITIS et al., 2021; REID et al., 2018).

O principal desafio biológico refere-se à variabilidade e padronização das cepas. A eficácia protetora de *L. crispatus* que inclui a capacidade de adesão ao epitélio, produção de ácido láctico e síntese de bacteriocinas é altamente cepa-dependente. A ampla variabilidade genética e funcional entre as diferentes cepas limita a generalização dos resultados obtidos com cepas específicas, como CTV-05 ou chen-01, para o vasto mercado de probióticos (BRADSHAW; SOBEL, 2021).

Adicionalmente, a dificuldade de estabelecer uma colonização probiótica duradoura representa uma barreira crucial. Estudos demonstram que, na maioria dos casos, a colonização promovida por *L. crispatus* exógeno é transitória,

exigindo reaplicações frequentes e reduzindo a sustentabilidade do efeito terapêutico. A efetividade clínica depende da capacidade da cepa administrada de competir e deslocar microrganismos anaeróbios associados à disbiose, como *Gardnerella* e *Atopobium*, o que varia significativamente entre indivíduos (FLORES et al., 2022; BORGES et al., 2014).

Outro ponto de complexidade é o microssistema vaginal. A eubiose não depende exclusivamente da presença de *L. crispatus*, mas de uma interação multifatorial que envolve o estado inflamatório basal da paciente, o perfil hormonal (disponibilidade de glicogênio) e condições concomitantes. Essa complexidade biológica interfere diretamente na resposta individual ao probiótico e dificulta a padronização de protocolos terapêutico.

A natureza de progressão lenta do câncer cervical exige estudos clínicos de longo prazo para conclusões definitivas. Contudo, a maioria dos estudos atuais avalia desfechos intermediários como a depuração viral do HPV ou a regressão de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) o que limita a conclusão sobre a redução de lesões de alto grau (HSIL) ou do câncer invasivo (CHEN et al., 2021; VAN DE WIJGERT; JESPERS, 2017).

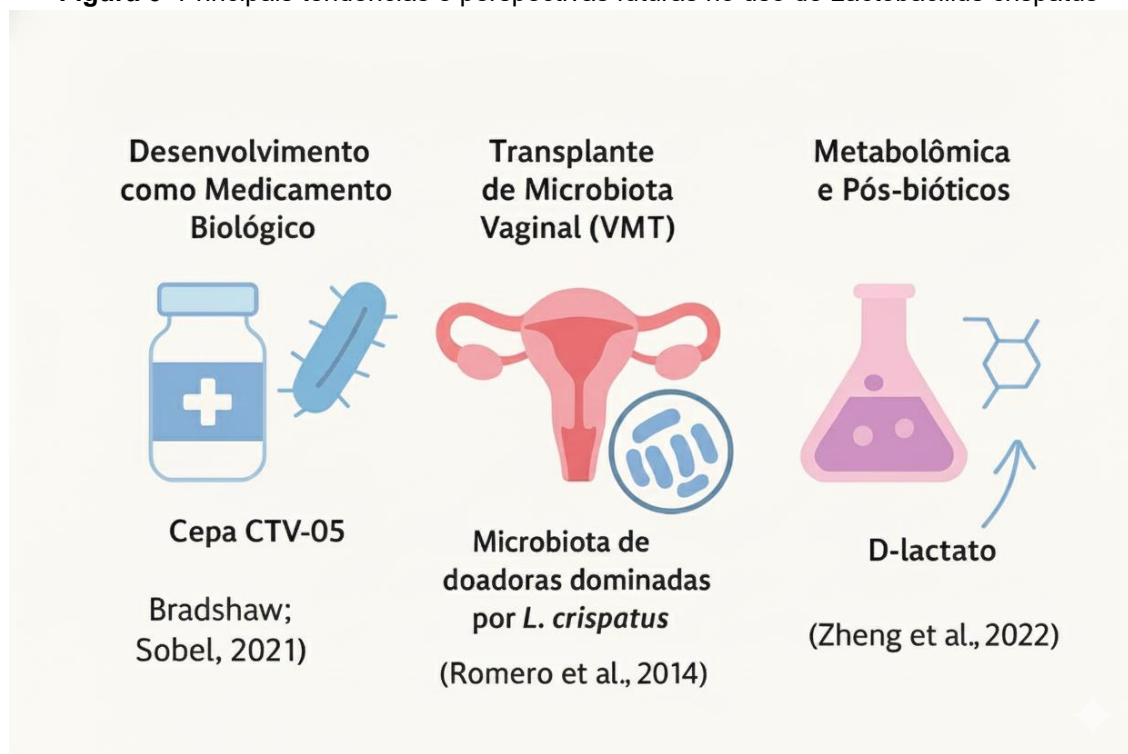
Adicionalmente, questões éticas, regulatórias e logísticas representam obstáculos importantes. A produção de probióticos requer condições rigorosas de cultivo, controle de temperatura e formulação para garantir a viabilidade bacteriana até a administração (FAO/WHO, 2002). O monitoramento e a aprovação de probióticos vaginais exigem critérios específicos quanto à segurança, eficácia, viabilidade e rastreabilidade das cepas, e muitos produtos disponíveis comercialmente ainda carecem de controle adequado, o que compromete a replicabilidade de resultados (REID et al., 2018; PINO et al., 2019).

Esses entraves evidenciam a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, controlados e de acompanhamento prolongado para consolidar o papel terapêutico e preventivo desse microrganismo no contexto do câncer cervical.

2.5 PERSPECTIVAS FUTURAS E INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS

O avanço das pesquisas sobre a microbiota vaginal tem deslocado o foco do *Lactobacillus crispatus* de um mero indicador de saúde para um agente ativo em intervenções preventivas e terapêuticas, conforme sintetizado na Figura 6. Observa-se um progresso significativo no desenvolvimento desta espécie como medicamento biológico, com ênfase na padronização de cepas específicas, a exemplo da CTV-05, que tem demonstrado eficácia na prevenção da recorrência da vaginose bacteriana (BRADSHAW; SOBEL, 2021).

Figura 6 -Principais tendências e perspectivas futuras no uso de *Lactobacillus crispatus*



Fonte: Elaborada pela autora, com uso do Gemini 2025

Além das terapias baseadas em probióticos, o Transplante de Microbiota Vaginal (VMT) emerge como um campo promissor. Inspirado no sucesso do transplante fecal, o VMT visa a restauração rápida da eubiose vaginal mediante a transferência de comunidades microbianas provenientes de doadoras saudáveis, cujas microbiotas sejam amplamente dominadas por *L. crispatus* (ROMERO et al., 2014).

Adicionalmente, as fronteiras da pesquisa expandem-se para as abordagens baseadas em metabolômica e pós-bióticos. Estudos recentes têm destacado o papel de metabólitos específicos, como o D-lactato, avaliando seu

potencial terapêutico isolado. Tal abordagem poderia contornar os desafios da colonização bacteriana direta e oferecer novas alternativas para o manejo da saúde ginecológica (ZHENG et al., 2022).

Em suma, embora o consenso científico ratifique o *L. crispatus* como um biomarcador essencial e um alvo terapêutico de grande potencial, a consolidação dessas estratégias na prática clínica ainda reside na superação de lacunas metodológicas. A realização de ensaios clínicos mais robustos e padronizados é fundamental para validar a segurança e a eficácia dessas inovações (KYVERNITIS et al., 2021; REID et al., 2018). Tais avanços representam uma mudança de paradigma na prevenção do câncer do colo do útero, permitindo intervenções precoces na microbiota antes mesmo do surgimento de lesões precursoras.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados ao longo desta revisão demonstram de forma consistente que a redução ou ausência de lactobacilos na microbiota vaginal, especialmente do *Lactobacillus crispatus*, está diretamente associada a alterações citológicas, aumento da inflamação local e maior risco de persistência do papilomavírus humano (HPV). Tais fatores são determinantes para a progressão das lesões cervicais, uma vez que a dominância de *L. crispatus* está relacionada a um microambiente menos inflamatório, maior integridade da barreira epitelial e maior capacidade de depuração viral.

Nesse contexto, o *L. crispatus* consolida-se não apenas como um biomarcador de saúde vaginal, mas como um elemento fundamental na primeira linha de defesa contra a progressão da carcinogênese cervical. A literatura revisada reforça que a disbiose vaginal, caracterizada pela ausência dessa espécie-chave, atua como um importante cofator de risco ao promover a ativação de vias inflamatórias críticas, como o inflamassoma NLRP3, favorecendo a persistência viral. Assim, uma das principais contribuições deste trabalho reside na fundamentação científica para a integração da análise da microbiota vaginal à prática clínica e citopatológica, tornando o rastreamento do câncer do colo do útero mais preciso ao associar dados citológicos, testes moleculares e perfis microbianos. Além de seu papel como marcador, a análise das evidências atuais consolida o *L. crispatus* como um agente terapêutico promissor na oncologia preventiva. A transição de estudos *in vitro* para ensaios clínicos com as cepas CTV-05, M247 e chen-01 demonstra que a restauração do microbioma é uma via eficaz para interromper o ciclo de persistência do HPV. É fundamental destacar que a eficácia dessas intervenções é estritamente cepa-dependente: enquanto alguns isolados se destacam pela produção de ácido lático e bacteriocinas, outros modulam a imunidade sistêmica via eixo intestino-vagina.

Por fim, embora o desenvolvimento de bioterapias baseadas em cepas padronizadas desponte como uma estratégia promissora, a consolidação clínica dessas intervenções depende de ensaios clínicos multicêntricos e controlados para estabelecer protocolos seguros e reprodutíveis. Portanto, o futuro da prevenção pode residir na prescrição personalizada de probióticos específicos, adaptados às necessidades de cada paciente, potencializando as estratégias de rastreio e vacinação já existentes e fortalecendo as políticas de saúde da mulher.

REFERÊNCIAS

- AL NASER, Abdul Z.; DUDLEY, E. Gregory. *Lactobacillus iners*: the enigma of the vaginal microbiome. **Molecular Oral Microbiology**, [s. l.], v. 38, n. 6, p. 453-463, 2023.
- BORGES, Susana; SILVA, Joana; TEIXEIRA, Paula. The role of *Lactobacillus* in the prevention of urogenital infections. **Critical Reviews in Microbiology**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 139-156, 2014.
- BRADSHAW, Catriona S.; SOBEL, Jack D. Current opinion: bacterial vaginosis and the vaginal microbiota: is it time to move from the gold-standard to a new-standard? **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 72, n. 9, p. 1515-1522, 2021.
- BROOKS, Jessica P. et al. The relationship between bacterial vaginosis and the vaginal microbiome of pregnant women. **International Society for Microbial Ecology Journal**, [s. l.], v. 8, n. 12, p. 2487-2501, 2014.
- BRUSSELAERS, Nele et al. The vaginal immune microenvironment and the effect of bacterial vaginosis. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 642, 2019.
- CASCARDI, Ilaria et al. Vaginal microbiota and cervical cancer: a systematic review. **International Journal of Gynecological Cancer**, [s. l.], v. 32, n. 7, p. 917-926, 2022.
- CASTANHEIRA, Isabel et al. Cervical microbiome and immune markers in women with cervical intraepithelial neoplasia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s. l.], v. 10, p. 574347, 2020.
- CHEN, Rui et al. Oral administration of *Lactobacillus crispatus* on HPV clearance and cervical cytology: a randomized clinical trial. **Future Microbiology**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 817-827, 2021.
- DÖDERLEIN, A. S. G. G. [Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber]. 1892. *apud* HUANG, Bo et al. Composition and structure of the vaginal microbiota in healthy women associated with the protective effect of *Lactobacillus crispatus*. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 5, p. 1–10, 2014.
- FAO/WHO. **Guidelines for the evaluation of probiotics in food**. Geneva: World Health Organization; Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2002. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 12 dez. 2025.
- FLORES, Robert et al. The vaginal microbiome in health and disease. **Cell Host & Microbe**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 278-290, 2022.
- FRANCE, Matthew T. et al. The vaginal microbiota and HIV risk: a global perspective. **AIDS**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 1-13, 2022.
- GONG, Ting-yu et al. Relationship between vaginal microbiota and cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. **BMC Microbiology**, [s. l.], v. 25, n. 1, p. 18, 2025.
- HUANG, Bo et al. *Lactobacillus* dominance and the vaginal pH: a meta-analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 1-6, 2014.
- KYVERNITIS, Maria et al. Probiotics for the prevention and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, [s. l.], v. 260, p. 150-156, 2021.

- MITCHELL, Christina M. et al. The vaginal microbiome in postmenopausal women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 232, n. 1, p. 91.e1-91.e9, 2025.
- MONTANARI, Alessandro et al. Efficacy of *Lactobacillus crispatus* M247 in preventing recurrence of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. **Minerva Ginecologica**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 1-7, 2019.
- NAYAR, Ritu; WILBUR, David C. (org.). **O Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical: definições, critérios e notas explicativas**. Tradução de Luiz M. Collaço e Álvaro Piazzetta Pinto. 3. ed. Rio de Janeiro: Livromed Paulista, 2018.
- NORENHAG, Johan et al. The vaginal microbiota as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 868, 2019.
- OH, Yea-Jin; KIM, Bo-Ra; KIM, Hong-Sun. *Lactobacillus* and immune regulation in the female genital tract. **The Journal of Obstetrics and Gynecology Science**, [s. l.], v. 63, n. 6, p. 411-420, 2020.
- PINO, Alessandro et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological health: a review of current knowledge and future perspectives. **Journal of Medical Microbiology**, [s. l.], v. 68, n. 7, p. 1045-1055, 2019.
- RAVEL, Jacques et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 108, suppl. 1, p. 4680-4687, 2011.
- REID, Gregor et al. Microbiome restoration and the role of probiotics in women's health. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, [s. l.], v. 16, n. 12, p. 997-1008, 2018.
- ROMERO, Roberto et al. The composition and functional significance of the vaginal microbiome in pregnancy: a review. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 10, p. 1085-1092, 2014.
- SHARIFIAN, Zohreh; SHOJA, Seifollah; JALILVAND, Farshid. The role of vaginal microbiota in health and disease. **Infection, Disease & Health**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 81-89, 2023.
- VAN DE WIJGERT, Jan H. H. M.; JESPER, Vivian. The global health challenge of bacterial vaginosis: is there a role for vaginal probiotics? **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, [s. l.], v. 124, n. 10, p. 1475-1478, 2017.
- ZHENG, Jixing et al. The potential of D-lactic acid as a postbiotic for preventing bacterial vaginosis. **Applied and Environmental Microbiology**, [s. l.], v. 88, n. 19, p. e0094922, 2022.