

REVISTA DE
PATOLOGIA
DO TOCANTINS

EVIDÊNCIAS DA RELAÇÃO MICROBIOTA VAGINAL E A INFECÇÃO POR PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM GRUPOS MINORITÁRIOS

EVIDENCE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN VAGINAL MICROBIOTA AND HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) IN MINORITY GROUPS

Editor: Anderson Barbosa Baptista

Publicado: Agosto/Dezembro de 2024.

Direitos Autorais: Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de Interesses: os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

Como citar este artigo:

Côra, G., Sales dos Santos, E., Costa de Sousa, M. V., Silva e Silva, E. V., da Costa Pinheiro, A. M., Melo Pereira, D. L., & de Ribamar Ross, J. Evidências da relação microbiota vaginal e a infecção por Papilomavírus Humano (HPV) em grupos minoritários. *Revista De Patologia Do Tocantins*, 11(1)

Gabriel Rodrigues Côra*

Emyline Sales dos Santos

Universidade Estado do Maranhão (UEMA), Caxias - MA, Brasil | ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9726-6793>.

Maria Vitória Costa de Sousa

Universidade Estado do Maranhão (UEMA), Caxias - MA, Brasil | ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2153-1356>

Aline Maria da Costa Pinheiro

Universidade Estado do Maranhão (UEMA), Caxias - MA, Brasil | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2292-8999>

Elisá Victória Silva e Silva

Universidade Federal do Piauí. Teresina – PI, Brasil | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7530-1161>.

Debora Lorena Melo Pereira

Universidade Federal do Piauí. Teresina – PI, Brasil | ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7883-1830>

José de Ribamar Ross

Universidade Estado do Maranhão (UEMA), Caxias - MA, Brasil | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-8651>

*Autor correspondente: Mestrando pelo Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade, Ambiente e Saúde pela Universidade Estado do Maranhão (UEMA), Caxias - MA, Brasil. Email: gabriel.rodrigues.grc07@gmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-4853>.

RESUMO

Introdução: Os grupos minoritários são caracterizados por pessoas que, de alguma forma, são alvos de preconceito social e/ou têm seus direitos civis desrespeitados, sendo excluídos da sociedade, marginalizados e que precisam proteger e reconhecer os direitos sociais. Aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo de útero ocorrem em áreas com menores índices de desenvolvimento humano. A estabilidade e composição do microbioma vaginal podem influenciar a infecção. O objetivo foi identificar evidências da relação entre HPV e microbioma vaginal em grupos minoritários. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada na base de dados PubMed, inicialmente resultando em 149.713 produções. Esses artigos foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, restando 321 para análise. Destes, 7 artigos foram selecionados para apreciação na íntegra. **Resultados:** Nos estudos realizados em grupos minoritários em diversas regiões do mundo, foi evidente que algumas espécies estão, de certa forma, relacionadas à infecção por HPV. As espécies mais relatadas foram: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Trichomonas vaginalis*, *Bacillus*, *Sneathia*, *Streptococcus*, *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Eggerthella*, *Dialister* spp., e as bactérias associadas à vaginose bacteriana 1 e 2 (BVAB1 e BVAB2), além da abundância de *Leptotrichia*. **Conclusão:** Uma variedade de agentes presentes na microbiota vaginal, em estado de desequilíbrio, pode influenciar os desfechos de latência, regressão e progressão do HPV. Entre os agentes da microbiota vaginal, destacaram-se os *Lactobacillus*, tanto em situação de dominância quanto de depleção. A vaginose bacteriana, com destaque para *Gardnerella vaginalis*, foi identificada na maioria dos estudos como associada à infecção por HPV.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por Papillomavirus; Vaginose Bacteriana; Grupos Minoritários.

ABSTRACT

Introduction: Minority groups are characterized by individuals who, in some way, are targets of social prejudice and/or have their civil rights violated, resulting in social exclusion and marginalization. These groups require protection and recognition of their social rights. Approximately 70% of cervical cancer cases occur in regions with lower human development indices. The stability and composition of the vaginal microbiome may influence infection. This study aimed to identify evidence of the relationship between HPV and the vaginal microbiome in minority groups. **Methodology:** This is an integrative literature review conducted using the PubMed database, initially yielding 149,713 articles. These articles were subjected to inclusion and exclusion criteria, resulting in 321 for analysis. Of these, 7 articles were selected for full-text review. **Results:** In studies conducted on minority groups across various regions of the world, it was evident that certain species are, to some extent, related to HPV infection. The most frequently reported species included: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Trichomonas vaginalis*, *Bacillus*, *Sneathia*, *Streptococcus*, *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Eggerthella*, *Dialister* spp., and bacteria associated with bacterial vaginosis types 1 and 2 (BVAB1 and BVAB2), as well as the abundance of *Leptotrichia*. **Conclusion:** A variety of agents present in the vaginal microbiota, in a state of imbalance, may influence the outcomes of HPV latency, regression, and progression. Among the vaginal microbiota agents, *Lactobacillus* species were prominent, both in dominance and depletion states. Bacterial vaginosis, particularly *Gardnerella vaginalis*, was identified in most studies as being associated with HPV infection.

KEYWORDS: Papillomavirus Infections, Bacterial Vaginosis, Minority Groups

INTRODUÇÃO

Os grupos minoritários são caracterizados por pessoas que, de alguma forma, são alvos de preconceito social e/ou têm seus direitos civis desrespeitados, sendo excluídos da sociedade, marginalizados e que precisam proteger e reconhecer os direitos sociais¹. De acordo com Ferlay *et al.*² aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo de útero ocorrem mais em áreas com menores índices de desenvolvimento humano.

A infecção persistente por HPV é uma condição necessária para o desenvolvimento de lesões precursoras e doença invasiva. No entanto, a estabilidade e composição do microbioma vaginal podem desempenhar um papel importante na determinação da resposta imune inata da hospedeira e suscetibilidade à infecção. Mulheres com vaginose bacteriana têm uma microbiota de *Lactobacillus* fraca, com crescimento excessivo de bactérias anaeróbias, especialmente *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp. e *Chlamydia trachomatis*, e um pH vaginal alcalino. A interação desses fatores causa um aumento repentino nas enzimas de degradação da mucosa, facilitando a penetração e manutenção do HPV^{3-6,11}.

O funcionamento normal da microbiota vaginal é influenciada por diversos fatores, incluindo etnia, histórico genético, alterações epigenéticas, gestações múltiplas, estilo de vida, hábitos de higiene, infecções, uso de antibióticos, idade na primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, tabagismo e uso prolongado de anticoncepcionais e medicamentos hormonais. A disbiose no microbioma vaginal pode levar ao crescimento excessivo de patógenos oportunistas, levando, em última análise, ao desenvolvimento de doenças⁷.

O perfil microbiano vaginal pode ser classificado em cinco tipos de estado da comunidade - community state types (CSTs), onde predominam respectivamente *Lactobacillus crispatus* (CSTs I); *Lactobacillus gasseri* (CSTs II); *Lactobacillus iners* (CSTs III) e *Lactobacillus jensenii* (CSTs V), no qual são tidos como biomarcadores de saúde, todavia o CST IV é empobrecido de *Lactobacillus* e enriquecido com bactérias anaeróbias como a *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia*, *Prevotella* etc⁸. O CST IV está relacionado com a regressão mais lenta do HPV, enquanto um microbioma dominado por *Lactobacillus gasseri* (CSTs II) está associado às taxas de regressão mais rápidas do HPV⁹.

No trato genital feminino, uma condição vaginal saudável costuma estar associada à baixa diversidade microbiana e à prevalência de *Lactobacillus*. Os *Lactobacillus*

previnem a colonização de outros patógenos bacterianos ao produzir ácido láctico, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas na vagina, mantendo assim a integridade da barreira mucosa para resistir a vírus e bactérias oportunistas^{4,5,10}.

É relevante o conhecimento do status do desequilíbrio de comunidade microbioma vaginal decorrentes da redução de *Lactobacillus* em mulheres de grupos minoritários bem como sua relação com a infecção pelo HPV. Dessa forma, uma revisão de literatura sobre a relação da disbiose e a infecção por HPV visa contribuir no preenchimento de parte dessa lacuna. Assim, este estudo tem como objetivo identificar evidências da relação HPV com o tipo de estados das comunidades bacterianas vaginal em grupos minoritários.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa onde o levantamento bibliográfico foi realizado em junho de 2021, por meio da busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE via Pubmed). Os descritores controlados e não controlados empregados para a recuperação das produções foram selecionados após consulta dos destermos *Medical Subject Headings* (MeSH) e combinados mediante aplicação dos operadores booleanos *AND* e *OR*, consistindo da seguinte forma: ("Ethnic Groups") OR ("African Continental Ancestry Group ") OR ("Minority Groups") OR (roma) AND ("Vaginosis, Bacterial") OR ("vaginal infection") OR (Vaginitis) OR ("vaginal microbiome") OR ("vaginal microbiota") OR ("vaginal discharge").

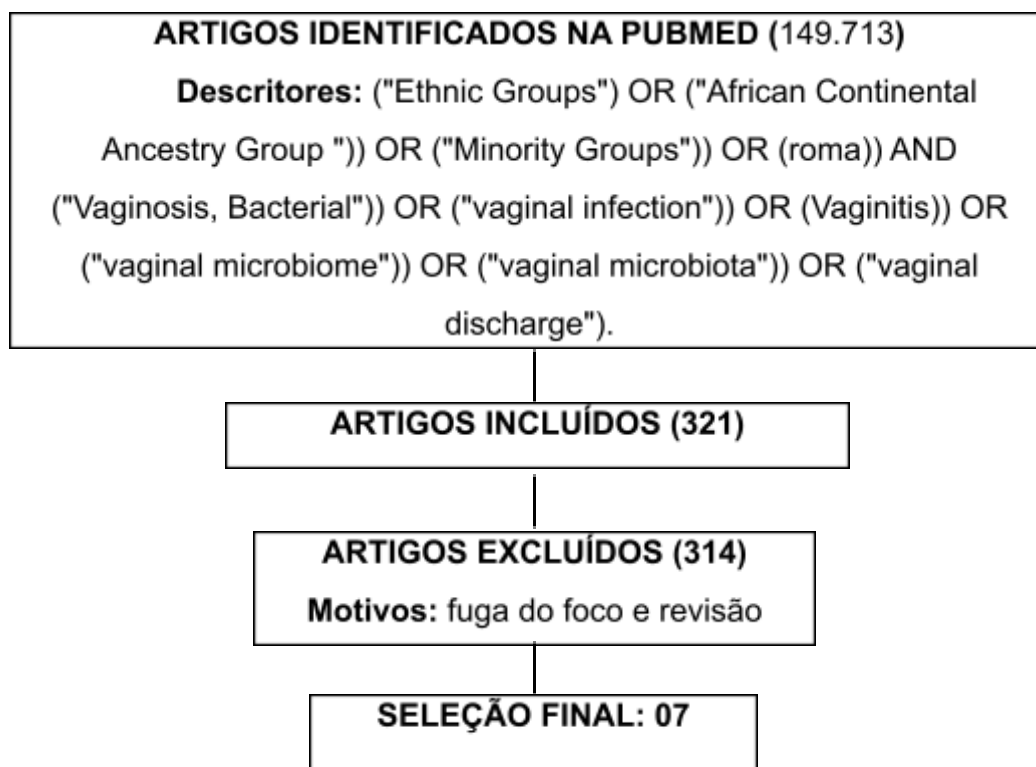
Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: textos completos, publicados no período de 2020-2021, idiomas inglês, português ou espanhol, estudos em humanos, sexo feminino, câncer e faixa etária de 10 a 64 anos e que abrangessem a temática em estudo. Os critérios de exclusão foram: fuga de foco do presente artigo e revisões. Os artigos foram acessados por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), disponível em: <https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php>. E a inclusão foi realizada de forma independente pelo revisor após leitura de títulos e resumos.

A busca totalizou 149.713 produções, dentre as quais 321 atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionadas. Após a leitura do título e resumo, realizou-se a exclusão de 314 artigos (311 fugiam do foco e 3 eram artigos de revisão). A amostra final foi composta por 07 estudos.

O percurso realizado para seleção, triagem, inclusão e exclusão dos estudos foi descrito na figura 1. A análise dos resultados foi descritiva, em que as produções

selecionadas foram organizadas e procedeu-se com a construção de quadros de acordo com as variáveis identificadas.

Figura 1 - Diagrama de PRISMA que demonstra o fluxo do processo de seleção das produções científicas.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

RESULTADOS

Os 7 estudos foram publicados em 2020, totalizando uma amostra de 311.641 casos. Em sùmula buscaram examinar e avaliar a relação entre a microbiota vaginal e a infecção pelo HPV. Quanto ao tipo de abordagem os estudos eram caracterizados como: transversal, longitudinal, de coorte, de base populacional e caso-controle.

Quanto as regiões onde foram desenvolvidos: os estudos 1 e 6 no continente asiático (China); o Estudo 2, na América Central (Costa Rica); os estudos 3 e 5 na América do Norte (Estados Unidos); estudo 4 na Europa (Suécia) e o estudo 7 no continente africano (Nigeria).

Em 229 mulheres chinesa foram coletados amostras em citologia em meio líquido e realizado a PCR e sequenciamento para identificação de DNA HPV e DNA bacteriano. Observou-se uma prevalência de HPV de 70,4% (161). Foi identificada uma grande

variedade de gêneros e espécies presentes na microbiota vaginal, alguns dos quais foram associados à infecção por HPV. Observou-se que a infecção por HPV aumentou a abundância relativa de gêneros como *Prevotella*, *Bacillus*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Streptococcus* e *Anaerococcus*. As bactérias *Bacillus* e *Anaerococcus*, foram relacionados com a progressão da severidade de NICs¹².

No estudo de Usyk *et al.*¹³ foi realizada a extração de DNA bacteriano, fúngico e de HPV a partir de amostras de 273 mulheres costarriquenhas com HPV de alto risco, a *Gardnerella vaginalis*, mostrou ter relação com a infecção por HPV, pois induzia a diversidade microbiana (vaginose bacteriana), estado que ajuda a progressão da infecção. As bactérias *Prevotella amnii*, *Gardnerella vaginalis* e *Anaerococcus prevotii* também demonstraram influência na progressão da infecção por HPV. Em contrapartida, a abundância de *Lactobacillus iners* foi correlacionada com uma maior capacidade do organismo em reduzir a carga viral, possivelmente contribuindo para a resolução da infecção.

Em 87 mulheres norte-americanas, foram realizados exames de citologia, biópsia e colposcopia para a identificação de lesões de alto grau (NIC 2), além de PCR para a detecção de genótipos de HPV e de bactérias associadas. A prevalência de HPV foi de 90,8% (n=79). A *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *BVAB1*, *Sneathia* e *Atopobium* foram associadas a infecção por HPV. Com relação à influência desses microrganismos no desfecho da infecção, observou-se que a abundância de *Megasphaera*, *BVAB1*, *Prevotella timonensis*, *Gardnerella vaginalis* e a baixa presença de *Lactobacillus* foram associadas à não regressão da infecção. Por outro lado, a dominância de *Lactobacillus* esteve relacionada à regressão da infecção¹⁴.

Em um estudo com 257 mulheres suecas, foram coletadas amostras cervicais para realização de PCR para detecção de HPV e sequenciamento da microbiota. Observou-se uma prevalência geral de infecção por HPV de 56% (n=144). Notou-se que uma maior diversidade microbiana estava associada a uma infecção com múltiplos tipos de HPV. As bactérias *BVAB1*, *BVAB2*, *Sneathia*, *Prevotella* e *Megasphaera* foram relacionadas à infecção por HPV. Além disso, uma microbiota não dominada por *Lactobacillus* esteve associada a um risco aumentado de infecção por qualquer tipo de HPV, em comparação com uma microbiota dominada por *Lactobacillus crispatus*¹⁵.

Em um estudo com 39 mulheres norte-americanas, foi realizada uma citologia cervical, seguida de PCR para detecção de HPV e sequenciamento da microbiota vaginal. A prevalência geral de HPV foi de 66,7% (n=26), com 30,8% (n=12) das participantes

apresentando HPV de baixo risco e 35,9% (n=14) com HPV de alto risco. Bactérias como *Gardnerella vaginalis*, *Eggerthella*, *Atopobium spp.* e *Dialister spp.* foram potencialmente associadas à infecção por HPV, influenciando no status de detecção do HPV¹⁶.

Outro importante estudo feito com 310.545 mulheres chinesas foi realizado genotipagem para HPV de alto risco e análise da microbiota vaginal, além de biopsia/colposcopia para as que tinham alterações. Houve uma prevalência de HPV de alto risco de 7,84% (n=24.364). A infecção por HPV 16 e *Trichomonas Vaginalis* apresentou uma incidência significativamente maior de lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau (NIC 1), lesões de alto grau (NIC 2-3) e câncer cervical invasivo (CCI), sugerindo que *Trichomonas vaginalis* pode influenciar a progressão da infecção por HPV¹⁷.

No estudo de Dareng *et al.*¹⁸ envolvendo 211 mulheres nigerianas HIV positivo e negativo, foram coletados esfregaços vaginais para realização da PCR para HPV e diversas bactérias. A prevalência de HPV de 44,5% (44). Observou-se uma possível associação entre a espécie *Leptotrichia* e o HPV, especialmente em casos de infecção persistente por HPV de alto risco, onde essa espécie estava super-representada. Além disso, a abundância de *Lactobacillus* foi associada a uma redução na chance de infecção persistente por HPV de alto risco.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos selecionados segundo variáveis clínico epidemiológicas.

N	Autores	Amostra	Prevalência HPV	Gêneros/Espécie relacionados ao HPV	Influência no Desfecho do HPV
1	Chen <i>et al.</i> 2020 ¹²	229 mulheres	161 (70,4%)	<i>Prevotella</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Sneathia</i> <i>Megasphaera</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Anaerococcus</i> .	<i>Bacillus</i> e <i>Anaerococcus</i> , (progressão da severidade de NICs.)
2	Usyk <i>et al.</i> 2020 ¹³	273 mulheres com HR-HPV	273 (100%)	<i>Gardnerella vaginalis</i>	Progressão HPV: <i>G. vaginalis</i> , <i>Prevotella amnii</i> e <i>Anaerococcus prevotii</i> . Depuração <i>Lactobacilos iners</i>

3	Mitra <i>et al.</i> 2020 ¹⁴	87 mulheres com CIN2.	79 (90,8%)	<i>Gadnerella vaginalis</i> ; <i>Prevotella</i> , <i>Megasphaera</i> , bactéria associada a vaginose bacteriana (BVAB1), <i>Sneathia</i> e <i>Atopobium</i>	Não regressão: depleção de <i>Lactobacillus</i> ; abundância de <i>Megasphaera</i> , BVAB1, <i>Prevotella timonensis</i> e <i>Gardnerella vaginalis</i> . Regressão: dominância de <i>Lactobacillus</i> .
4	Cheng <i>et al.</i> 2020 ¹⁵	257 mulheres	144 (56%)	BVAB1, BVAB2, <i>Sneathia</i> , <i>Prevotella</i> e <i>Megasphaera</i> .	Não dominação de <i>Lactobacillus</i> (risco de infecção por HPV.)
5	Borgogna <i>et al.</i> 2020 ¹⁶	39 mulheres HPV negativo. e positivos.	66,7%(26). 30,8% (12) IrHPV e 35,9% (14) hrHPV.	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Atopobium</i> ssp. e <i>Dialister</i> spp podem estar relacionadas.	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Atopobium</i> ssp. e <i>Dialister</i> spp influenciam no status de detecção do HPV.
6	Yang <i>et al.</i> 2020 ¹⁷	310.545 Mulheres	24.364 (7,84%) hr-HPV.	Infecção do HPV-16 e <i>Trichomonas Vaginalis</i> , tiveram uma incidência significativamente maior de NIC1, NIC2–3 e CCI.	Progressão da infecção: <i>Trichomonas Vaginalis</i>
7	Dareng <i>et al.</i> 2020 ¹⁸	211 mulheres HIV positivo e negativo	94 (44,5%)	Abundância de espécies de <i>Leptotrichia</i>	A abundância <i>Lactobacillus</i> : chances reduzidas de infecção persistente por hrHPV.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

DISCUSSÃO

Os artigos presentes nessa revisão buscaram examinar e avaliar a relação entre a microbiota vaginal com a infecção pelo HPV, de forma que ao examinarmos seus achados foi evidente a homogeneidade nos assuntos tratados, possibilitando a integração e

observação dos microrganismos mais prevalentes e suas possíveis associações com o HPV.

Nessa análise foi evidente que algumas espécies como: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Megasphaera*, *Trichomonas Vaginalis*, *Bacillus*, *Sneathia*, *Streptococcus* e *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Eggerthella*, *Dialister* spp, bactérias associada a vaginose bacteriana 1 e 2 (BVAB1 e BVAB2) e a *Leptotrichi*, podem de certa forma estarem relacionadas a infecção por HPV¹²⁻¹⁸.

Em um estudo realizado por Carrilo *et al.*,¹⁹ as bactérias que se encontraram em maior quantidade em pacientes HPV-positivas do que em HPV-negativas foram: *Eubacterium* (68 vs 32%), *Actinobacteria* (33%), *Fusobacterium* (6%) e *Bacterioides* (13%). Tais bactérias podem ser associadas a vaginose bacteriana (VB) uma vez que a em casos de VB na flora vaginal encontra-se grande quantidade de cocos gram-positivos e bacilos gram-negativos, favorecendo assim o desenvolvimento de infecções como o HPV, de acordo com Kenyon, Colebunders e Crucitti²⁰, a perda do domínio de *Lactobacillus* é capaz de facilitar o desenvolvimento da VB, sendo a infecção mais comum em mulheres em idade reprodutiva.

A *Gardnerella vaginalis* está associada a casos de vaginose bacteriana, sendo um dos principais microrganismos envolvidos nessa condição²¹. Guo *et al.*²² analisaram a persistência e depuração da infecção por HPV e relacionaram com a vaginose bacteriana, evidenciando que esse estado cria um ambiente favorável para a persistência da infecção por HPV.

A progressão da infecção por HPV esteve associada a microrganismos como *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Bacillus*, *Anaerococcus*, *Prevotella amnii*, *Prevotella timonensis*, *Anaerococcus prevotii*, depleção de *Lactobacillus* e à abundância de *Megasphaera* e *BVAB1*. A não dominação de *Lactobacillus* aumentou o risco de infecção persistente por HPV. Por outro lado, a dominância de *Lactobacillus* e *Lactobacillus iners* esteve associada a uma redução nas chances de infecção persistente por HPV de alto risco. Além disso, *Gardnerella vaginalis*, *Eggerthella*, *Atopobium* spp. e *Dialister* spp. influenciaram no status de detecção do HPV¹²⁻¹⁹.

Nos achados de Brotman *et al.*,²³ mulheres com alta quantidade de *Atopobium*, além das espécies *Prevotella*, *Gardnerella*, possuíam mais chance de serem HPV positivas e possuíam uma taxa mais lenta no processo de eliminação da infecção, indo de acordo com os achados do presente estudo.

Corroborando com o presente estudo Di Paola *et al.*,²⁴ encontraram associação entre a microbiota vaginal e o desenvolvimento de lesões cervicais. Os resultados encontrados pelos autores mostraram que a variabilidade bacteriana e a depleção de *Lactobacillus* está diretamente relacionada a progressão para atipias celulares cervicais, principalmente em mulheres HPV positivas. Vasconcelos²⁵ também observou a presença de bactérias que estão associadas a persistência do HPV e ao desenvolvimento de lesões epiteliais, sendo estas, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus gasseri*, *Sneathia*, *Megasphaera*, *Prevotella* e *Anaerococcus*.

Muitas evidências sugerem que o HPV é influenciado pela microbiota vaginal. Em metanálises, principalmente de estudos transversais, a vaginose bacteriana foi associada a uma maior porcentagem de infecções por HPV, sugerindo que uma maior diversidade de microrganismos e a baixa quantidade de *Lactobacillus* na microbiota vaginal pode contribuir para a persistência do HPV.²⁶

CONCLUSÃO

O Papillomavirus humano tem alta prevalência na população geral e com escassas informações do seu comportamento em grupos étnicos complexos em escala mundial e no Brasil. A microbiota vaginal desempenha um papel relevante na determinação da resposta imune inata do hospedeiro e suscetibilidade à infecção ao HPV atuando com agentes facilitadores em especial na progressão deste.

Os estudos identificados em grupos minoritário realizados em diversas áreas do mundo revelaram alta prevalência do HPV em fase de infecção e em fase de doença invasiva. Uma variedade de agentes existente na microbiota vaginal dessas mulheres em estado de desequilíbrio atuaram em desfechos de latência, regressão e progressão do HPV. Entre os agentes da microbiota vaginal destacaram-se os *Lactobacillus* em situação de dominância e/ou depleção. A vaginose bacteriana, com destaque para *Gardnerella vaginalis*, foi identificada na maioria dos estudos como associada à infecção por HPV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Carmo CM. Grupos minoritários, grupos vulneráveis e o problema da (in) tolerância: uma relação linguístico-discursiva e ideológica entre o desrespeito e a manifestação do ódio no contexto brasileiro. *Revista do Instituto de Estudos Brasileiros*, 2016, n. 64, p. 201-203. <https://doi.org/10.11606/issn.2316-901X.v0i64p201-223>.
- 2- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. <http://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- 3- Mitra A, Macintyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*, 2016, 4(1):58. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0>.
- 4- Fan Q, Wu Y, Li M, An F, Yao L, Wang M, Wang X, Yuan J, Jiang K, Li W, Li M. *Lactobacillus* spp. create a protective micro-ecological environment through regulating the core fucosylation of vaginal epithelial cells against cervical cancer. *Cell Death Dis*. 2021 Nov 20;12(12):1094. doi: 10.1038/s41419-021-04388-y.
- 5- Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020 Nov 7;19(1):203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4. PMID: 33160356; PMCID: PMC7648308.
- 6- Rieth KS, Gil SR, Lott-Limbach AA, Merkley MA, Botero N, Allen PD et al. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus in Tonsil Tissue in Healthy Adults and Colocalization in Biofilm of Tonsillar Crypts. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018, 144(4): 231–37. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2916>.
- 7- Zhang Z, Ma Q, Zhang L, Ma L, Wang D, Yang Y, Jia P, Wu Y, Wang F. Human papillomavirus and cervical cancer in the microbial world: exploring the vaginal microecology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Jan 25;14:1325500. doi: 10.3389/fcimb.2024.1325500. PMID: 38333037; PMCID: PMC10850380.
- 8- Mancabelli L, Tarracchini C, Milani C, Lugli GA, Fontana F, Turrone F, van Sinderen D, Ventura M. Vaginitypes of the human vaginal microbiome. *Environ Microbiol*. 2021 Mar;23(3):1780-1792. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.15441>.
- 9- Castanheira CP, Sallas ML, Nunes RAL, Lorenzi NPC, Termini L. Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*. 2021;88(2):187-197. <https://doi.org/10.1159/000511477>.
- 10- Curty G, De Carvalho PS, Soares MA. The Role Of The Cervicovaginal Microbiome On The Genesis And As A Biomarker Of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia And Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci*, 2019 21(1): 222. <https://doi.org/10.3390/ijms21010222>
- 11- Duarte SMS, Faria FV, Lima RMS, Sampaio JS, Maia TMB, Guimarães GR et al. Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana. *Brazilian Journal of Development*, 2019, 5(10): p. 21467-21475. <https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-300>.
- 12- Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1):629. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05324-9>.

- 13- Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porra C, Herrero R, Gradissimo A et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS pathogens*, 2020, 16(3) e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>.
- 14- Mitra A, Macintyre DA, Ntritsos G, Smith A, Tsilidis KK, Marchesi JR et al. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nature Communications*, 2020 11(1) 1999. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15856-y>.
- 15- Cheng L, Norenhaag J, Hu Y, Brusselaers N, Fransson E, Åhrlund-Richter A et al. "Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women." *NPJ biofilms and microbiomes*, 2020, 6(1) 39. <https://doi.org/10.1038/s41522-020-00146-8>.
- 16- Borgogna JC, Shardell MD, Santori EK, Nelson TM, Rath JM, Glover ED et al. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2020, 127(2): 182-192. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15981>.
- 17- Yang M, Li L, Jiang C, Qin X, Zhou M, Mao X et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 among HPV16 positive female: a large population-based study. *BMC Infect Dis* 2020 20(1), 642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>.
- 18- Dareng EO, Ma B, Adebamowo SN, Famooto A, Ravel J, Pharoah PP et al. Vaginal microbiota diversity and paucity of Lactobacillus species are associated with persistent hrHPV infection in HIV negative but not in HIV positive women. *Scientific reports*, 2020; 10(1): 19095. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76003-7>.
- 19- Carrillo H, Becerra-Goicochea L, Tarazona-Castro Y, Pinillos-Vilca L, Valle LJD, Aguilar-Luis MA et al. Variations in cervico-vaginal microbiota among HPV-positive and HPV-negative asymptomatic women in Peru. *BMC research notes*, 2021 14(1): 4. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05422-6>.
- 20- Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. A epidemiologia global da vaginose bacteriana: Uma revisão sistemática. *Sou. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(1): 505–523. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006>.
- 21- Belletti R, Marcolino LD, Novak J, Ferreira CST, do Nascimento Bolpetti A, da Silva Pinto GV, de Oliveira AP, da Silva MG, Marconi C. Cervicovaginal loads of Gardnerella spp. are increased in immunocompetent women with persistent high-risk human papillomavirus infection. *J Med Microbiol.* 2022 May;71(5). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001527>.
- 22- Guo YL, You K, Qiao J, Zhao YM, Geng L. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *International journal of STD & AIDS*, 2012; 23(8):581-4. <https://doi.org/10.1258/ijjsa.2012.011342>.
- 23- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosh D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopausa*. 2014; 21(1): 450–458. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b>
- 24- Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iosa A, Perissi E, Castronovo G et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk

Human Papillomavirus infection. *Sci Rep* 2017 7(1), 10200. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>.

25- Vasconcelos RP. Estudo da microbiota do colo uterino por Gram em pacientes com infecção por HPV e Lesões Intraepiteliais Escamosas. [Tese] Faculdade de Ciências da Saúde, 2020.

26- Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011; 11(11):10. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10>.