

INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTONIO CARLOS (ITPAC/PALMAS)
FACULDADE DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC I

AMANDA LOPES FERRAZ
HANDELLA VITÓRIA COELHO CARNEIRO COSTA
VIVIAN CAVALCA SCANAGATTA

**A MICROBIOTA VAGINAL E A PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

AMANDA LOPES FERRAZ
HANDELLA VITÓRIA COELHO CARNEIRO COSTA
VIVIAN CAVALCA SCANAGATTA

**A MICROBIOTA VAGINAL E A PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO PELO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO**

Projeto de Pesquisa apresentado à Faculdade de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos de Palmas - TO, em atendimento aos requisitos obrigatórios para aprovação no Módulo de Trabalho de Conclusão de Curso I.

**Orientadora: Márcia Cristina Terra de Siqueira
Peres**

Coorientadora: Ana Virginia Gama

Palmas/TO

2021

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CST-4 - Community state type (tipo de estado da comunidade)

HPV – Papiloma vírus humano

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

INCA – instituto nacional do câncer

ISTs – Infecções sexualmente transmissíveis

NIC – Neoplasias intraepiteliais cervicais

NAATS - Testes de amplificação de ácidos nucleicos

VB – Vaginose bacteriana

RESUMO

A microbiota vaginal é composta por uma diversidade de microrganismos que habitam a vagina, seja de forma permanente ou transitória. Muitas são as indagações acerca do que poderia causar uma ruptura no equilíbrio vaginal no que diz respeito à composição bacteriana, inflamação, alteração do pH e secreção de substâncias (citocinas e enzimas). Além disso, já está estabelecido que a vaginose bacteriana pode predispor à infecção pelo HPV, sua persistência e desenvolvimento de lesões precursoras de câncer de colo uterino. O objetivo desse estudo foi elucidar a correlação entre a microbiota vaginal e a persistência da infecção pelo HPV. Trata-se de uma revisão bibliográfica abrangente utilizando as Bases de Dados Medline/PubMed e Web of Science publicados no período de 2010 até 2021. Espera-se elucidar o papel da microbiota vaginal nos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos na infecção pelo HPV e na sua progressão para malignidade.

Palavras-chaves: Vaginose bacteriana; disbiose vaginal; microbiota vaginal; ecossistema vaginal; HPV; papilomavírus humano.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
1.1	Problema de pesquisa	7
1.2	Justificativa.....	7
2	OBJETIVOS	9
2.1	Objetivo geral	9
2.2	Objetivos específicos.....	9
3	METODOLOGIA.....	10
4	RESULTADOS ESPERADOS	12
5	REFERENCIAL TEÓRICO	13
6	CRONOGRAMA.....	18
7	ORÇAMENTO	19
8.	REFERÊNCIAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

A microbiota vaginal é composta por uma diversidade de microrganismos que habitam a vagina, seja de forma permanente ou transitória. O ecossistema vaginal é dinâmico e sofre influência de diversos fatores: etnia, fase do ciclo menstrual, imunidade, gestação, comportamento sexual, contraceptivos, além de produtos e medicamentos de uso tópico. Na composição de um microambiente vaginal considerado saudável predominam diferentes espécies de lactobacilos, sendo que os mais comuns são o *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. gasseri*. Essas bactérias produzem peróxido de hidrogênio (H_2O_2), bacteriocinas e biosurfactantes que impedem a adesão e proliferação de agentes patogênicos (MARTINS, 2005).

Muitas são as indagações acerca do que poderia causar uma ruptura no equilíbrio vaginal no que diz respeito à composição bacteriana, inflamação, alteração do pH e secreção de substâncias (citocinas e enzimas). Além disso, existem dúvidas quanto à participação de um agente principal ou de uma etiologia polimicrobiana na causação dos sintomas da disbiose, conhecida como Vaginose bacteriana (VB) (REDELINGHUYS et al, 2020).

O fato é que, o desequilíbrio da microbiota vaginal torna a mulher mais suscetível às vaginoses e vaginites, podendo apresentar um caráter de repetição. Além disso, esse desequilíbrio está associado a um aumento de risco para outras infecções causadas pelo HPV (papilomavírus humano), HIV (vírus da imunodeficiência humana), clamídia, doença inflamatória pélvica, bem como resultados obstétricos adversos, como abortos e prematuridade.

O diagnóstico da vaginose bacteriana é complicado, uma vez que 50% a 75% dos casos podem ser assintomáticos. São empregados os critérios de Amsel e escore de Nugent, que utilizam parâmetros clínicos e microbiológicos, respectivamente. Mais recentemente, testes de biologia molecular (Sequenciamento de Nova Geração), testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) e testes para a detecção de metabólitos e proteínas (sialidase, prolina aminopeptidase) têm sido considerados promissores no diagnóstico de vaginose bacteriana (REDELINGHUYS et al; 2020).

Da mesma forma que já está estabelecido que a vaginose bacteriana pode predispor à infecção por outros patógenos, essa condição também tem sido implicada na aquisição e persistência da infecção pelo HPV e desenvolvimento de lesões precursoras de câncer de colo uterino (NORENHAG et al, 2019).

Compreender acerca da história natural do HPV é de suma importância no combate ao câncer de colo uterino, uma vez que já foi comprovado que não existe câncer cervical sem que o HPV esteja presente (PINTO et al., 2002; NICOLAU, 2003). Sabe-se também que são conhecidos mais de 100 tipos de vírus HPV e que, pelo menos 15 tipos, são considerados oncogênicos. Desses, os tipos 16 e 18 respondem por 70% dos casos.

Para o desenvolvimento de uma neoplasia cervical é necessário a coexistência de infecção por um HPV oncogênico, bem como a persistência da infecção ao longo do tempo, o que significa que houve uma falha nos mecanismos de defesa do hospedeiro.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de colo uterino é o terceiro tumor mais prevalente na população feminina, ficando atrás apenas do câncer de mama e do colorretal. Além de corresponder à quarta causa de morte em mulheres por câncer no Brasil (ALMEIDA et al., 2006).

À vista das colocações acima, o objetivo desse projeto de pesquisa seria elucidar, à luz das evidências atuais, a correlação entre a microbiota vaginal, a infecção pelo HPV e o possível desencadeamento das neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) e câncer de colo.

1.1 Problema de pesquisa

Como a disbiose vaginal, condição conhecida como vaginose bacteriana, poderia estar implicada na aquisição e persistência do papilomavírus humano contribuindo para o aparecimento das lesões precursoras de câncer de colo uterino?

1.2 Justificativa

Estabelecer uma correlação entre vaginose bacteriana e lesões precursoras de câncer de colo uterino implica em conhecer as alterações na microbiota vaginal que possam colaborar para a aquisição e persistência da infecção por HPV, e conseqüentemente, para a progressão da doença. Esses achados poderiam contribuir de forma a possibilitar o diagnóstico dessa condição e a adoção de terapêutica precoce.

Além disso, a expectativa de encontrar biomarcadores para doença HPV induzida seria de utilidade para a identificação de mulheres consideradas de risco para neoplasia de colo.

Ampliar o conhecimento na área acerca da microbiota vaginal poderia fazer com que diagnóstico de VB (vaginose bacteriana) não fosse definido apenas com base na proporção

entre espécies *Lactobacillus* spp e anaeróbios.

Por último, aprofundar o conhecimento acerca da microbiota vaginal, fisiopatologia da vaginose bacteriana e sua associação com as lesões HPV induzidas, seria importante para abordagem das mulheres que têm quadros de vulvovaginites recorrentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste projeto de pesquisa seria elucidar, à luz das evidências atuais, a correlação entre a microbiota vaginal e a infecção pelo HPV.

2.2 Objetivos específicos

- Conhecer a respeito do ecossistema vaginal e compreender a relação hospedeiro microbiota;
- Compreender a fisiopatologia da vaginose bacteriana (disbiose vaginal) e os fatores envolvidos na recorrência da infecção;
- Identificar os mecanismos facilitadores locais que se relacionam ao surgimento da infecção por HPV;
- Relacionar a vaginose bacteriana e a predisposição ao surgimento do HPV;
- Aprofundar o conhecimento sobre a evolução das neoplasias epiteliais cervicais;
- Produzir artigo científico robusto sobre o tema estudado;

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica abrangente a fim de levantar quais relações existem entre a disbiose vaginal e a infecção pelo HPV.

Foi empreendida uma busca nas Bases de Dados Medline/PubMed e Web of Science publicados no período de 2011 até 2021, em língua inglesa e portuguesa. Foram selecionados estudos clínicos, estudos clínicos controlados e estudos clínicos controlados randomizados. Para tanto, utilizou-se os seguintes descritores combinados entre si: “vaginose bacteriana”, “disbiose vaginal”, “microbiota vaginal”, “ecossistema vaginal”, “HPV” e “Papilomavírus humano”. Estes termos foram utilizados em português e inglês, associados aos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram artigos em língua portuguesa e inglesa com texto completo disponível. Os critérios de exclusão foram artigos em outras línguas, artigos cuja população estudada incluiu gestantes e artigos tratando de outras infecções associadas (HIV, Chlamydia trachomatis, entre outros).

As referências bibliográficas dos artigos elencados também puderam ser consultadas com o intuito de encontrar artigos relevantes não selecionados nas estratégias de busca inicial.

A investigação encontrou um total de 201 artigos nas bases de dados consultadas, dos quais 48 foram selecionados inicialmente após leitura do título. Nove artigos estavam em duplicidade nas bases de dados. Após leitura dos resumos (abstract), 20 artigos foram eleitos para leitura na íntegra.

A figura 1 mostra o diagrama de fluxo de recuperação, exclusão, seleção e inclusão dos estudos.

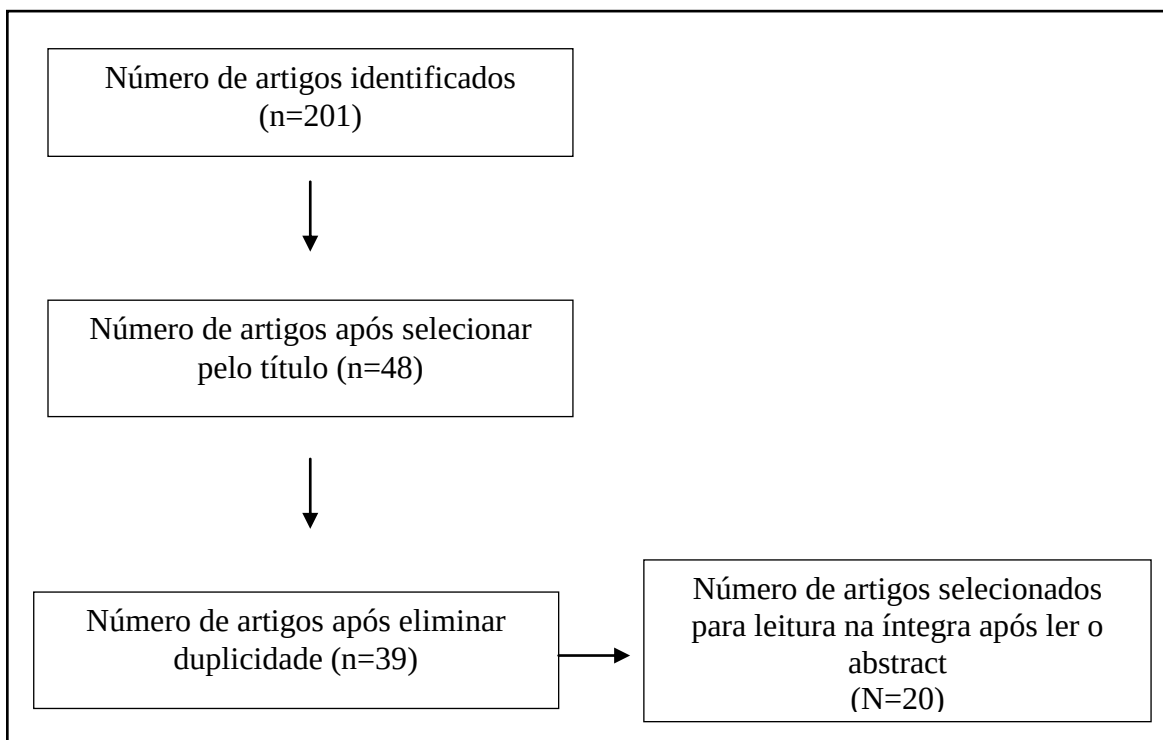


FIGURA 1

4 RESULTADOS ESPERADOS

Considerando que a vagina constitui um ecossistema complexo e dinâmico e que a disbiose poderia favorecer às infecções por agentes sexualmente transmissíveis, entre eles o HPV, espera-se que o estudo possa elucidar quais espécies bacterianas são mais prevalentes e poderiam estar implicados na infecção e persistência do HPV, e se possível identificar como influenciam na imunidade inata e adquirida local.

Além disso, almeja-se obter como resultado principal a confirmação se o tipo de CST-4 (Community state type), na qual há o predomínio de bactérias associadas à VB, e com uma baixa população de Lactobacilos - que colaboram com equilíbrio do ecossistema vaginal - está implicado na persistência da infecção pelo HPV.

E por fim, deseja-se identificar quais são os biomarcadores relacionados à microbiota vaginal e que possam prever qual infecção HPV induzida irá evoluir com persistência e progressão para lesões precursoras do câncer.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

O equilíbrio dinâmico na composição e na diversidade de microrganismos que compõem a microbiota vaginal desempenha um papel importante na saúde reprodutiva feminina. Nesse sentido, os lactobacilos sp são responsáveis por defender o ambiente vaginal contra a ameaça de agentes patogênicos e das infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), por meio da produção de ácido láctico, bacteriocinas e peróxido de hidrogênio (MITRA, 2015). Além disso, essas bactérias interferem com a adesividade celular dos outros agentes, ativam o sistema complemento e dificultam a formação de biofilmes (KOVACHEV, 2019).

A microbiota vaginal sofre alterações conforme a idade, a etnia, os hormônios do ciclo menstrual, a concentração de glicogênio nas células epiteliais, o pH vaginal e a resposta imunológica do hospedeiro (REDELINGHUYS et al. 2020, p.4). Além disso, os hábitos de higiene, a atividade sexual, o estresse, fatores dietéticos, doenças como diabetes, podem interferir com esse equilíbrio (CASTANHEIRA, 2020).

Através dos estudos de microbiologia e técnicas moleculares para identificação bacteriana, já foram documentados cinco tipos diferentes de ecossistemas vaginais em mulheres assintomáticas em idade reprodutiva, que são os chamados Community State Types (CST). Sabe-se que algumas CST são mais inócuas, enquanto outras estão mais associadas a uma disbiose. Nas CST I, II, III e V observa-se o predomínio de *Lactobacillus crispatus*, *gasseri*, *iners* e *jensenii*, respectivamente. A CST IV é dividida em A e B, sendo que a CST IVA apresenta uma baixa quantidade de lactobacilos que coabitam com outras bactérias estritamente anaeróbias ou facultativas tais como: *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Finegoldia* e *Streptococcus*. A CST IVB é praticamente desprovida de lactobacilos, sendo os seguintes gêneros os mais abundantes: *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *Peptoniphilus*. A CST IV-B é a que está relacionada à Vaginose Bacteriana (AGUIAR, 2017).

A Vaginose Bacteriana tem uma patogênese complexa e uma etiologia polimicrobiana pouco esclarecida. Acredita-se que o desequilíbrio na microflora vaginal seja o principal contribuinte para a disbiose e os sintomas clínicos característicos (REDELINGHUYS et AL., 2020, p.3). Esta patologia é caracterizada pela depleção de lactobacilos associado a um supercrescimento de bactérias anaeróbias, condição que produz um corrimento vaginal com odor desagradável e que pode levar à complicações obstétricas, doença inflamatória pélvica, infecções de feridas pós-operatórias (cesariana, histerectomia) e endometrite após abortos eletivos. Além

disso, a VB predispõe as mulheres às diversas infecções sexualmente transmissíveis, inclusive o papiloma vírus (HPV) (GAO, 2013, p.2).

Para se fazer o diagnóstico de VB podem ser utilizados os critérios clínicos de Amsel e o Escore de Nugent. Os critérios de Amsel são quatro: 1) corrimento branco-acinzentado homogêneo e bolhoso; 2) pH vaginal > 4,5; 3) teste de aminas com KOH 10% positivo; 4) presença de células alvo (“clue-cells”). Para a definição do diagnóstico são necessários, no mínimo, 3 destes critérios. Em relação ao Escore de Nugent, emprega-se a bacterioscopia de esfregaço corado por Gram, para investigar a presença e a porcentagem de morfotipos bacterianos específicos (*Lactobacilos*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp), com atribuição de um escore de 0 a 10. Um resultado de 0 a 3 indica flora normal, 4 a 6 flora intermediária e 7 a 10 indica VB (VESPERO, 2000).

Existem também testes rápidos para detectar as aminas biogênicas malcheirosas, os níveis de sialidase (poliamina presente na secreção vaginal) e a presença da prolina aminopeptidase (enzima utilizada como marcador de VB). Mais recentemente, novas tecnologias de sequenciamento molecular têm contribuído para a investigação da composição da microbiota vaginal e são promissoras para o diagnóstico da VB, bem como para estabelecer a relação da flora com outros patógenos (REDELINGHUYS et al, 2020).

Outro ponto importante que merece destaque é a resposta imune inata e adquirida do trato genital feminino. A imunidade inata seria a primeira linha de defesa do organismo. O próprio epitélio vaginal participa dessa função. O muco, a acidez do pH, lactobacilos e outros componentes são essenciais para a imunidade vaginal, uma vez que dificultam a proliferação de microorganismos invasores (DE LIMA, 2008) Participam da imunidade inata a lecitina ligadora de manose [MBL], componentes do sistema complemento, defensinas, inibidor da protease secretória dos leucócitos (SLPI), óxido nítrico, os receptores de membranas (“Toll-like”) e células fagocitárias (macrófagos e Células de Langerhans ou dendríticas). A lecitina ligadora de manose é uma proteína plasmática que ativa a via das lecitinas do sistema complemento atuando na neutralização de patógenos (LINHARES, 2010, p. 372).

Os lactobacilos participam da imunidade inata do trato genital feminino e são responsáveis pela manutenção do pH ácido decorrente da produção de ácido láctico. Essas bactérias também produzem o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), que possui atividade antimicrobiana e antiviral (DE LIMA, 2008, p.298).

A partir da imunidade inata acontece uma sequência de eventos que levam à liberação de citocinas pró-inflamatórias que ativam o sistema imune adquirido através da ativação dos linfócitos T e B. (LINHARES, 2010, p. 372). O papel das citocinas pró-inflamatórias têm sido supostamente relacionado à disbiose vaginal por favorecer o aumento da diversidade microbiana, o recrutamento imune e a resposta inflamatória. No caso da VB, acredita-se que a inflamação deve-se às citocinas e não ao recrutamento da resposta imune celular (CASTANHEIRA, 2020).

A imunidade adquirida é representada via secreção de imunoglobulinas pelo epitélio vaginal. As IgAs são as principais imunoglobulinas presentes nas secreções mucosas. No entanto, tem sido observado uma predominância da IgG em relação a IgA nas secreções do trato genital feminino. É sabido também que os hormônios influenciam na quantidade de imunoglobulinas no conteúdo cervicovaginal, de modo que, existe uma variação na concentração das mesmas durante o ciclo menstrual da mulher. Dessa forma, acredita-se que a resposta imune vaginal não oferece uma proteção prolongada, ou seja, não promove uma memória imunológica definitiva e isso explicaria os quadros de reinfecção em curto período de tempo (DE LIMA, 2008).

A maneira como a resposta imunológica inata e adquirida atuam no sentido de favorecer a eliminação do vírus HPV ou sua persistência e progressão para lesões pré-cancerosas e câncer de colo invasivo tem sido muito investigada.

A resposta imune inata à infecção por HPV parece envolver a ativação de receptores “toll-like” e células Natural Killer, enquanto o clearance viral estaria relacionado com a resposta imune adaptativa e contaria com a participação das células apresentadoras de antígenos (Células de Langerhans). O HPV 16 consegue “downregular” essas duas respostas (KYRGIU, 2016).

O vírus do papiloma humano é considerado o agente infeccioso sexualmente transmissível, mais comum e mais prevalente no mundo. Segundo Fedrizzi (2008, p.1), estima-se que pelo menos 50% das pessoas irão se infectar, logo na iniciação sexual, com manifestação em algum momento de suas vidas. O vírus HPV pode ser eliminado de forma espontânea dentro de 6 a 18 meses da infecção. Dessa forma, apenas uma pequena parte das mulheres que são infectadas vão persistir com o vírus por mais de 2 anos, podendo ainda regredir ou evoluir para neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e carcinoma cervical.

Até o momento são conhecidos 200 tipos de HPV, dos quais cerca de 40 infectam o trato genital e 15 são considerados oncogênicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e

82) e estão associados à malignidade (CARVALHO et al., 2021). Os tipos 16 e 18 estão associados a cânceres invasivos em aproximadamente 65-75% dos casos (KYRGIU, 2016).

Evidências sugerem que a infecção pelo Papilomavírus Humano de alto risco é fundamental, mas não suficiente para o desenvolvimento de doença cervical pré-invasiva e invasiva (KYRGIU, 2016). Atuando como cofatores cita-se: o uso prolongado de contraceptivos, tabagismo e os tratamentos hormonais, sendo que todos tem ligação com a progressão para neoplasia cervical (KWASNIEWSKI, 2018).

A persistência da infecção por HPV e as vias carcinogênicas envolvidas no aparecimento de lesões de alto grau e câncer são incompletamente conhecidas. Os estudos têm apontado para uma maior diversidade microbiana em mulheres HPV positivas quando comparadas com mulheres HPV negativas. Da mesma forma, tipos específicos de CST (Community State Type) podem estar envolvidos na chance de maior persistência da infecção e progressão neoplásica. Especula-se que a composição do microbioma vaginal possa influenciar a resposta imune inata do hospedeiro facilitando o processo inicial da infecção e o desenvolvimento de displasia cervical (KYRGIU, 2016; KWASNIEWSKI, 2018).

Kyrgiou et al (2016) questionaram se o microbioma teria um papel de interferir diretamente sobre as oncoproteínas E6 e E7 ou se a disbiose seria induzida pela infecção pelo HPV (KYRGIU, 2016). A oncoproteína E6 atua na degradação do p53, alterando a regulação do ciclo celular, impedindo a apoptose e produzindo instabilidade cromossômica e imortalidade celular, enquanto a E7 opera na degradação do pRB (proteína do retinoblastoma), promovendo a superexpressão do p16 culminando com o desarranjo cromossômico (De SANJOSE, 2018).

Por meio de técnicas de sequenciamento genético, Wei (2021) observou que a microbiota vaginal de mulheres HPV-positivas apresentava menor número de *Lactobacillus*, *Sporolactobacillus*, *Atopobium*, *Veillonella*, e *Sneathia* quando comparada com mulheres HPV-negativas. Concomitante, as mulheres HPV-positivas exibiam uma flora com predomínio de *Gardnerella*, *Prevotella*, *Dialister*, *Slackia*, *Actinomyces*, *Porphyromonas*, *Peptoniphilus*, *Anaerococcus*, *Peptostreptococcus*, *Satreptococcus*, *Ureaplasma*, *Megasphaera*, e *Mycoplasma*. Para esses autores, a primazia de bactérias associadas à vaginose bacteriana na fase inicial de infecção por HPV de alto risco poderia aumentar a chance de neoplasia cervical (WEI, 2021, p.6).

A prevalência de *Sneathia* spp foi ponderada como marcador biológico de risco elevado

para aquisição do HPV (LEE et.al, 2013, p.4). Outro estudo apontou a mesma como o mais provável táxon correlacionado com o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e carcinoma cervical (LANIEWSKI et.al, 2018).

7 ORÇAMENTO

	VALOR UNITÁRIO	QUANTIDADE	TOTAL
Resma folha A4	R\$24	2	R\$48
Impressão	R\$1/folha	3000	R\$3.000
Cartucho impressora	R\$200	2	R\$200
Revisão ortográfica	R\$400	1	R\$400
Formatação	R\$200	1	R\$200
Tradução para língua inglesa	R\$1.500	1	R\$1.500
Encadernação	R\$40	1	R\$40,00
Preço de submissão	?	?	?
			R\$ 5388

REFERÊNCIAS

AGUIAR, PEDRO VALENTE. O ecossistema vaginal. Orientador: Dr. Joaquim Silva Neves. 2017. Trabalho final mestrado integrado em Medicina (Mestrado em Medicina) - **Universidade de Lisboa**, [S. l.], 2017.

ALMEIDA, A. C. G.; SAKAMA, A. T.; CAMPOS, R. G. A correlação do câncer do colo uterino com o Papilomavirus Humano. **Revista APS**, 2006.

CARVALHO, NEWTON SERGIO *et al.* Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). **Epidemiol. Serv. Saúde**, [S. l.], p. 1-10, 15 maio 2021.

CASTANHEIRA, C. P. et al. Microbiome and Cervical Cancer. **Pathobiology**. Sep 2020 DOI: 10.1159/000511477.

De SANJOSE, S.; BROTONS, M.; PAVÓN, M.A.. The natural history of human papillomavirus infection. **Best Practise & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology** 47 (2018) 2-13.

FEDRIZZI, EDISON N *et al.* INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES DE FLORIANÓPOLIS, SANTA CATARINA. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, [S. l.], p. 1-7, 17 out. 2008.

GAO W, WENG J, GAO Y, CHEN X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. **BMC Infect Dis**. 2013 Jun;13(1):271.

KYRGIU M, MITRA A, MOSCICK AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? **Transl Res**. 2017 Jan;179:168-182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.00.

KWASNIEWSKI W, WOLUN-CHOLEWA M, KOTARSKI J, WARCHOL W, KUZMA D,

KWASNIEWSKA A, GOZDZICKA-JOZEFIAK A. Microbiota dysbiosis is associated microbiota with HPV-induced cervical carcinogenesis. **Oncol Lett.** 2018 Dec;16(6):7035-7047. doi: 10.3892/ol.2018.9509.

KOVACHEV, S. M.. Cervical Cancer and vaginal microbiota changes. **Archives of Microbiology.** 2019 Oct. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4>.

DE LIMA, YANNA ANDRESSA RAMOS; ALVES, MARIA DE FÁTIMA COSTA. O sistema imune da mucosa do trato genital feminino e o impacto das doenças sexualmente transmissíveis. **Rev Patol Trop**, v. 37, n. 4, p. 295-310, 2009.

ŁANIEWSKI P, BARNES D, GOULDER A, CUI H, ROE DJ, CHASE DM, HERBST-KRALOVETZ MM. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. **Sci Rep.** 2018 May 15;8(1):7593. doi: 10.1038/s41598-018-25879-7.

LEE JE, LEE S, LEE H, SONG YM, LEE K, HAN MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. **PLoS One.** 2013;8(5):e63514.

LINHARES, IARA MORENO; GIRALDO, PAULO CESAR; BARACAT, Edmund Chada. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, vol.56, n.3, São Paulo, 2010.

MARTINS, N. V.; RIBALTA, J. C. L.. **Patologia do Trato Genital Inferior.** São Paulo: Roca, 2005. 1012p.

MITRA, A et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. **Scientific reports**, [S. l.], p. 1-11, 17 nov. 2015.

NORENHAG, J. Du J.; OLOVSON, M.; VERSTRAELEN, H.; ENGSTRAND, L; BRUSSELAERS, N.. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic re-

view and network meta-analysis. **BJOG** 2019. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15854>.

REDELINGHUYS, M. J; GELDENHUYS, J.; JUNG, H.; KOCK, M. M.. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Aug 2020. vol 10: 354. doi: 10.3389/fcimb.2020.00354.

VESPERO, E. C.; AZEVEDO, E. M. M.; PELISSON, M.; PERUGINI, M. R. E. Correlação entre critérios clínicos e critérios laboratoriais no diagnóstico de vaginose bacteriana. **Semina: Ci. Biol. Saúde**. Londrina, v. 20/21, n. 2, p. 57-66, jun. 1999/2000.

WEI, ZHEN-TONG et al. Depiction of Vaginal Microbiota in Women With High-Risk Human Papillomavirus **Infection**. **Frontiers**, [S. l.], p. 1-10, 8 jan. 2021. DOI: 10.3389/fpubh.2020.587298 .