Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

A interação entre disbiose vaginal e a infecção pelo HPV na gênese de lesões pré-cancerosas

The interaction between vaginal dysbiosis and HPV infection in the genesis of precancerous lesions

La interacción entre la disbiosis vaginal y la infección por el VPH en la génesis de lesiones precancerosas

Guilherme Antonio Bufon[1], Amanda Birkhan Napp[1], Bianca Tessele[2], Caroline Vedoin Sousa[3], Fernanda Alves Volkmann[1], Fernanda Augusta de Bortoli de Campos[2], Julia de Lima da Silva[1], Laís Cardoso Trevizan[1], Rafaela Cabeda[1], Bianka Guizzo Luzzatto[4].

RESUMO

Objetivo: Analisar a interação entre a disbiose vaginal e a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) na gênese de lesões pré-cancerosas do colo do útero. **Revisão bibliográfica:** A literatura evidencia que uma microbiota vaginal equilibrada, composta majoritariamente por Lactobacillus spp., é essencial para manter o pH ácido e inibir a colonização por patógenos. A disbiose, caracterizada pela redução de lactobacilos e aumento de anaeróbios como Gardnerella e Prevotella, favorece a inflamação crônica, degrada a barreira epitelial e facilita a persistência do HPV. Estudos recentes demonstram que perfis microbianos dominados por anaeróbios (CST III e IV) estão fortemente associados à infecção persistente e à progressão de lesões cervicais intraepiteliais de alto grau. **Considerações finais:** Pode se considerar que a disbiose vaginal atua como cofator importante na oncogênese cervical, contribuindo para a permanência do HPV e a evolução das lesões. Assim, a modulação da microbiota vaginal desponta como estratégia promissora para prevenção, diagnóstico precoce e tratamento complementar do câncer do colo do útero.

Palavras-chave: Microbiota vaginal, Disbiose, Colo de útero.

ABSTRACT

Objective: To analyze the interaction between vaginal dysbiosis and human papillomavirus (HPV) infection in the genesis of precancerous cervical lesions. **Literature Review:** The literature shows that a balanced vaginal microbiota, predominantly composed of Lactobacillus spp., is essential to maintain an acidic pH and inhibit pathogen colonization. Dysbiosis, characterized by a reduction of lactobacilli and an increase in anaerobes such as Gardnerella and Prevotella, promotes chronic inflammation, degrades the epithelial barrier, and facilitates persistent HPV infection. Recent studies demonstrate that microbiota profiles dominated by anaerobes (CST III and IV) are strongly associated with persistent HPV infection and the progression of high-grade cervical intraepithelial lesions. **Final Considerations:** It can be considered that vaginal dysbiosis acts as an important cofactor in cervical oncogenesis, contributing to the persistence of HPV and the progression

[1] ATITUS Educação, Passo Fundo - RS.
[2].Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo - RS.
[3] Universidade do Vale do Taquari (UNIVATES), Lajeado – RS.
[4] Pesquisadora Independente, Passo Fundo – RS.

SUBMETIDO EM: 6/2025 | **ACEITO EM: 7/2025** | **PUBLICADO EM: 7/2025**

of lesions. Thus, the modulation of the vaginal microbiota emerges as a promising strategy for prevention, early diagnosis, and complementary treatment of cervical cancer.

Keywords: Vaginal microbiota, Dysbiosis, Cervix.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la interacción entre la disbiosis vaginal y la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en la génesis de lesiones precancerosas del cuello uterino. **Revisión Bibliográfica:** La literatura evidencia que una microbiota vaginal equilibrada, compuesta mayoritariamente por Lactobacillus spp., es esencial para mantener el pH ácido e inhibir la colonización por patógenos. La disbiosis, caracterizada por la reducción de lactobacilos y el aumento de anaerobios como Gardnerella y Prevotella, favorece la inflamación crónica, degrada la barrera epitelial y facilita la persistencia del VPH. Estudios recientes demuestran que los perfiles microbianos dominados por anaerobios (CST III y IV) están fuertemente asociados a la infección persistente y a la progresión de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado. **Consideraciones Finales:** Se puede considerar que la disbiosis vaginal actúa como un cofactor importante en la oncogénesis cervical, contribuyendo a la persistencia del VPH y a la progresión de las lesiones. De este modo, la modulación de la microbiota vaginal surge como una estrategia prometedora para la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento complementario del cáncer de cuello uterino.

Palabras clave: Microbiota vaginal, Disbiosis, Cuello uterino.

INTRODUÇÃO

A microbiota vaginal constitui um ecossistema complexo e dinâmico, composto predominantemente por bactérias do gênero Lactobacillus, que atuam na manutenção da homeostase do ambiente genital feminino. Essas bactérias produzem ácido lático, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, substâncias fundamentais para manter o pH vaginal ácido e prevenir a colonização por microrganismos patogênicos (MILLER EA, et al., 2016). Além disso, a integridade da microbiota vaginal está intimamente associada à saúde ginecológica, à proteção contra infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) e ao sucesso reprodutivo (CHEN X, et al., 2021).

Entretanto, essa homeostase pode ser rompida por fatores como variações hormonais, uso de antibióticos, estresse, tabagismo, práticas sexuais e higiene íntima inadequada, promovendo um estado conhecido como disbiose vaginal. A disbiose caracteriza-se pela redução significativa dos Lactobacillus spp. e pela proliferação de bactérias anaeróbias como Gardnerella, Prevotella e Atopobium, além de fungos como Candida albicans, aumentando a vulnerabilidade à infecção por agentes virais como o papilomavírus humano (HPV) (KUMARI S e BHOR VM, 2021; RAVEL J, et al., 2011).

O HPV, especialmente os tipos oncogênicos 16 e 18, é considerado o principal agente etiológico do câncer do colo do útero. Sua infecção ocorre por meio da penetração em microlesões da mucosa epitelial, sendo favorecida por ambientes de inflamação crônica, integridade epitelial comprometida e imunidade local desregulada — condições frequentemente observadas em estados de disbiose vaginal (GEORGESCU SR, et al., 2018; SHANNON B, et al., 2017).

Estudos recentes demonstram que mulheres com microbiota vaginal dominada por Lactobacillus crispatus apresentam maior capacidade de depuração viral, enquanto aquelas com predominância de L. iners ou com CST IV, caracterizado por ausência de lactobacilos e presença de anaeróbios, apresentam maior risco de infecção persistente e progressão para lesões cervicais de alto grau. Esses achados sugerem que a composição microbiana atua como fator modulador na patogênese do HPV e, consequentemente, na carcinogênese cervical (ZHANG Y, et al., 2022; FAN Y, et al., 2024).

Além disso, a presença de disbiose está associada à maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNF-α, e à ativação de metaloproteinases que degradam a matriz extracelular e facilitam a penetração viral no epitélio (SHARIFIAN K, et al., 2023). Esse ambiente inflamatório também induz o estresse

oxidativo, promovendo mutações genéticas, instabilidade cromossômica e favorecendo a ativação dos oncogenes virais E6 e E7, que interferem nos mecanismos de apoptose e proliferação celular (LEON-GOMEZ P, et al., 2025).

Os avanços na metagenômica têm evidenciado a influência direta da composição e da atividade metabólica do microbioma vaginal na infecção e persistência do HPV. Alterações nas vias metabólicas, incluindo o aumento da produção de aminoácidos e ácidos graxos, também foram observadas em mulheres com neoplasia intraepitelial cervical, indicando que os metabólitos bacterianos podem afetar o microambiente imune e contribuir para a progressão das lesões (LIU Y, et al., 2023; PAPAMENTZELOPOULOU M e PITIRIGA VC, 2025).

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo analisar a interação entre a disbiose vaginal e a infecção pelo HPV na gênese de lesões pré-cancerosas do colo uterino, destacando os mecanismos imunológicos, inflamatórios e microbianos envolvidos nesse processo, à luz das evidências atuais.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Microbiota vaginal

O microbioma vaginal é um microecossistema complexo e dinâmico que sofre flutuações constantes durante o ciclo menstrual feminino e por toda a vida da mulher. Um microbioma vaginal saudável é dominado por Lactobacillus spp., que produzem compostos antimicrobianos, sendo influenciado por idade, níveis hormonais, práticas sexuais e fatores ambientais. Essa microbiota desempenha um papel crucial na saúde ginecológica e reprodutiva, inclusive durante a gestação, estabelecendo uma relação mutualística com o hospedeiro (CHEN X, et al., 2021).

A mucosa vaginal é composta por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, recoberto por secreção cervicovaginal. Devido ao suprimento sanguíneo limitado, a nutrição da mucosa depende da difusão de nutrientes dos tecidos subjacentes. A composição da microbiota vaginal impacta diretamente na saúde reprodutiva, estando relacionada a complicações como parto prematuro e infecções sexualmente transmissíveis (LIU Y, et al., 2023). Lactobacillus spp. são predominantes e formam biofilmes protetores na parede vaginal (MILLER EA, et al., 2016), produzindo ácido lático e peróxido de hidrogênio que mantêm o pH vaginal ácido , protegendo contra patógenos (LINHARES IM, et al., 2010).

A disbiose, caracterizada por redução de Lactobacillus spp. e aumento do pH vaginal, compromete a integridade da mucosa e aumenta a suscetibilidade a infecções (MA B, et al., 2012; KUMARI S e BHOR VM, 2021). O peróxido de hidrogênio e as bacteriocinas produzidas por Lactobacillus spp. inibem o crescimento de microrganismos oportunistas, como Gardnerella vaginalis e Candida albicans (OLIVEIRA RC, et al., 2024). Espécies como *L. crispatus, L. jensenii, L. gasseri e L. iners* também regulam a imunidade local, dificultando a adesão de patógenos (PENDHARKAR S, et al., 2023).

Composição e estabilidade da microbiota são influenciadas por fatores como hormônios, idade, dieta, higiene íntima e antibióticos (AVITABILE E, et al., 2024). Durante a infância e pós-menopausa, a queda hormonal reduz o glicogênio e prejudica a colonização por lactobacilos. Durante a fase reprodutiva, os hormônios estimulam a produção de glicogênio e ácido lático, favorecendo os lactobacilos. Comportamentos como duchas vaginais, uso de espermicidas e tabagismo também desestabilizam a microbiota (GAJER P, et al., 2012; RAVEL J, et al., 2011).

Disbiose Vaginal

A disbiose da microbiota vaginal é compreendida como a perda do mutualismo entre microbioma e sistema hospedeiro, pelo crescimento excessivo de bactérias anaeróbicas e redução de *Lactobacillus spp*, que resultam em desequilíbrio homeostático e diminuição da resistência sobre infecções virais e bacterianas (KUMARI S e BHOR VM, 2021; RILEY RR, et al., 2003). A microbiota do sistema reprodutor femino é dinâmica e altera conforme diversos fatores, como flutuação hormonal, diabetes mellitus, estresse, tabagismo, relação sexual, duchas vaginais e tratamentos medicamentosos, aumentando a predisposição de infecções

oportunistas como Gardnerella vaginalis, Trichomonas vaginalis, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, vírus do herpes simplex (HSV), vírus do papiloma humano (HPV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Esse processo de alteração da microbiota é sinalizado pelo corpo com resposta imune e metabólica alterada, causando processo inflamatório crônico, quebra da barreira epitelial vaginal, perda do controle sobre a proliferação celular e ativação da angiogênese (NELSON TM, et al., 2018;MITRA A, et al., 2016).

No processo da disbiose observa-se importante redução de Lactobacillus spp e predomínio de anaeróbios facultativos como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella* e *Clostridiales* (KROON SJ, et al, 2018), que produzem poliaminas e citocinas pró-inflamatórias que facilitam a disbiose e a suscetibilidade para as Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) causadas por C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, N. gonorrhoeae, HIV, HSV, HPV e além da Doença Inflamatória Pélvica (KUMARI S e BHOR VM, 2021)

A vaginose bacteriana é a causa mais comum de corrimento vaginal anormal, sendo clinicamente caracterizada por odor fétido, prurido e aumento do pH vaginal. A condição decorre da redução importante de Lactobacillus spp. produtores de ácido lático, o que leva à elevação do pH vaginal acima de 4,5. Esse ambiente favorece a destruição da barreira mucosa por enzimas hidrolíticas e intensifica a resposta inflamatória local, mediada por quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL) IL-6, IL-8, IL-1 e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α), contribuindo para a persistência da infecção (HAN Y e REN QL, 2021).

A candidíase vaginal, por sua vez, é uma infecção fúngica que representa a segunda forma mais comum de vaginite, ficando atrás apenas da vaginose bacteriana. É causada predominantemente por Candida albicans, responsável por cerca de 90% dos casos. Os principais sintomas incluem corrimento vaginal, prurido vulvovaginal, disúria e dispareunia. A C. albicans compõe a microbiota vaginal saudável em concentrações reduzidas, mas alterações em fatores imunológicos ou comportamentais do hospedeiro podem favorecer sua transição do estado saprofítico para patogênico. Nesse contexto, ocorre invasão do epitélio vaginal, ativação da resposta inflamatória local e expressão de fatores de virulência, o que pode favorecer coinfecções genitais (ARAUJO BB e COUTINHO LMTR, 2021).

Um estudo clínico multicêntrico incluiu mais de 7.000 mulheres, demonstrou que a disbiose vaginal está significativamente associada à infecção persistente pelo HPV, com aumento do risco relativo para infecção (RR 1,33), persistência viral (RR 1,14) e desenvolvimento de lesões cervicais de alto grau (RR 2,01), reforçando seu papel como fator coadjuvante na oncogênese cervical. Em especial, a redução da população de Lactobacillus spp. — principalmente *L. crispatus, L. gasseri e L. jensenii* — associada ao aumento da diversidade microbiana, favorece a instalação de perfis de microbiota dominados por anaeróbios estritos, como *Gardnerella, Prevotella, Atopobium* e *Sneathia*. Esses perfis, particularmente os classificados como Community State Types (CSTs) III e IV, têm sido correlacionados a maiores taxas de infecção por HPV de alto risco, sua persistência e maior risco de progressão para lesões cervicais intraepiteliais (ZHANG Y, et al., 2022; PAPAMENTZELOPOULOU F e PITIRIGA VC, 2025). Além disso, estudos apontam que mulheres com microbiota dominada por L. iners, uma espécie com baixo potencial protetor, apresentam taxas reduzidas de depuração viral, reforçando o papel da microbiota na modulação da infecção viral (SHARIFIAN K, et al., 2023).

Nesse contexto, composição da microbiota vaginal tem sido classificada, com base em análises de sequenciamento do gene 16S rRNA, em cinco perfis principais denominados Community State Types (CSTs), os quais refletem a predominância de determinados gêneros bacterianos e sua influência na saúde ginecológica. Essa classificação tem sido útil para compreender como diferentes perfis bacterianos se relacionam com a infecção pelo HPV. Os perfis CST I, dominado por Lactobacillus crispatus, e CST V, por Lactobacillus jensenii, estão associados a um ambiente vaginal saudável, com pH ácido, baixa diversidade microbiana e maior proteção contra infecções. Em contrapartida, CST III, dominado por *L. iners*, e CST IV, caracterizado por baixa presença de Lactobacillus e predominância de anaeróbios como Gardnerella, Prevotella e Atopobium, estão fortemente associados à persistência do HPV e à progressão de lesões cervicais intraepiteliais (SHARIFIAN K, et al., 2023; FAN Y, et al., 2024; PAPAMENTZELOPOULOU F e PITIRIGA VC, 2025). O CST IV, em especial, representa um quadro de disbiose mais severa, com maior

diversidade bacteriana, inflamação local e alteração da barreira epitelial, fatores que favorecem a infecção e a manutenção do HPV. Estudos mostram que mulheres com CST III e IV têm risco até cinco vezes maior de desenvolver lesões precursoras do câncer do colo do útero em comparação àquelas com microbiota dominada por L. crispatus (FAN Y, et al., 2024; ZHANG Y, et al., 2022).

Concomitantemente, a disbiose prejudica os mecanismos de defesa imunológica da mucosa cervical. Em condições de eubiose, Lactobacillus spp. exerce papel imunomodulador, favorecendo a produção de citocinas anti-inflamatórias e reduzindo a ativação de receptores do tipo Toll (TLRs), o que contribui para um ambiente protetor contra infecções virais (SHANNON B, et al., 2017; PAPAMENTZELOPOULOU F e PITIRIGA VC, 2025). Com a perda dessa regulação, observa-se um aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNF-α, além da ativação de metaloproteinases de matriz, como a MMP-8, que degradam as junções intercelulares e facilitam o acesso do HPV às camadas basais do epitélio (ZHANG Y, et al., 2022). A produção dessas citocinas, combinada à ação de toxinas como a inerolizina e a vaginolizina — produzidas por L. iners e G. vaginalis, respectivamente —, promove a destruição tecidual, favorecendo a entrada viral e criando um ambiente propício para a ativação dos oncogenes virais E6 e E7. Dessa forma, a ruptura da homeostase vaginal compromete tanto a integridade física quanto a resposta imune local, facilitando a persistência viral e o risco de progressão para lesões cervicais (SHARIFIAN K, et al., 2023).

Disbiose, HPV e progressão para lesões pré-cancerosas

O vírus do HPV penetra nos tecidos epiteliais por meio de pequenas lesões e tem seu ciclo de vida intimamente ligado ao processo de diferenciação dos queratinócitos, pois a progressão desses para a camada espinhosa favorece a expressão gênica e a replicação do DNA viral. O HPV, especialmente os tipos de alto risco (tipo 16 e 18), tem uma relação direta com a gênese de diversos tipos de câncer, com destaque para o câncer cervical, uma vez que as proteínas virais E6 e E7 se mostram intimamente ligadas a esse processo, interferindo nos principais mecanismos de controle do ciclo celular, levando à degradação da proteína p53 e à inativação da proteína Rb, responsáveis, respectivamente, pela indução de apoptose e pela regulação da progressão do ciclo celular. Ainda, a infecção persistente pelo HPV leva a processos inflamatórios crônicos que contribuem de forma significativa para a transformação maligna das células (LEON-GOMEZ P, et al., 2025; GEORGESCU SR, et al., 2018).

Essa inflamação crônica gerada pela infecção viral gera um ambiente ótimo ao estresse oxidativo (EO), com uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio. Esses radicais livres geram diversos danos diretos ao DNA, às proteínas e aos lipídios, gerando mutações, instabilidade genômica e disfunção celular. O HPV se mostra um potencializador desse quadro, sendo suas oncoproteínas estimuladoras da expressão de enzimas, como a ciclooxigenase-2 (COX-2), intimamente associada à produção de prostaglandinas pró-inflamatórias, promovendo, assim, a proliferação celular, a angiogênese e a inibição da apoptose, elementos cruciais para o desenvolvimento tumoral (GEORGESCU SR, et al., 2018).

Para mais, há uma relação entre o estresse oxidativo e a inflamação crônica na promoção da carcinogênese associada ao HPV, esse processo inflamatório causa uma liberação contínua de citocinas inflamatórias, como a Interleucina-6 (IL-6), a Interleucina-8 (IL-8) e fator de necrose tumoral (TNF-α), favorecendo a geração de ROS e a supressão dos mecanismos antioxidantes naturais da célula, sustentando a persistência do HPV e promovendo a carcinogênese. Além disso, estudos mostram que biomarcadores de EO, como 8-nitroguanina e malondialdeído (MDA) (quanto maior o valor, mais avançada está a doença), estão elevados em pacientes com lesões cervicais de alto grau, indicando que tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo são cofatores indispensáveis na progressão da infecção pelo HPV para o câncer (LEON-GOMEZ P, et al., 2025 ; GEORGESCU SR, et al., 2018).

A resposta imune mediada por células desempenha um papel importante no controle de neoplasias associadas ao HPV. A infecção persistente pelo papilomavírus humano está intimamente associada à modulação do microambiente cervical, principalmente por meio da síntese de diversas citocinas pró-inflamatórias. Revisões de literatura recentes indicam que a disbiose vaginal, caracterizada pela redução de Lactobacillus e aumento de bactérias anaeróbias - como *Gardnerella, Atopobium, Prevotella* e *Sneathia*, que

são capazes de degradar o muco protetor do epitélio cervical e facilitar a infecção - favorece a ativação de respostas inflamatórias crônicas. Assim, essa relação entre a diversidade da flora bacteriana, a produção de citocinas inflamatórias e os mecanismos de evasão imunológica do HPV, associados, corroboram tanto para a persistência do papilomavírus, quanto para a progressão das lesões cervicais prévias (PAPAMENTZELOPOULOU F e PITIRIGA VC, 2025.

Ademais, ativação crônica das vias pró-inflamatórias está diretamente relacionada ao recrutamento de células imunes e à modulação do epitélio cervical, sugerindo que a inflamação contínua pode acarretar na ativação da via do NF-kB, a qual controla a expressão dos genes relacionados a inflamação e a inibição da apoptose, favorecendo a carcinogênese, criando assim um ciclo de retroalimentação onde a inflamação sustentada compromete a integridade do epitélio e facilita a replicação viral. Junto disso, o HPV tem o poder de suprimir a produção de interferons do tipo I e de receptores como o Receptor Toll-Like 3 (TLR3), ambos fundamentais na resposta inicial antiviral, assim, o papilomavírus tem a capacidade de ultrapassar o sistema imunológico e persistir (BRUSSELAERGS N, et al., 2019).

Um estudo realizado em 2023 apresentou evidências de que as vias metabólicas relacionadas à síntese de aminoácidos e ao metabolismo lipídico encontram-se significativamente ampliadas em mulheres infectadas pelo HPV e com neoplasia intraepitelial cervical de alto grau. Esses achados indicam que, além da composição microbiana, os metabólitos produzidos pelos microrganismos podem exercer um papel crucial na modulação do microambiente cervical, influenciando diretamente tanto a progressão das lesões quanto a resposta imune local (LIU Y, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disbiose vaginal exerce influência significativa na gênese e na progressão das lesões cervicais associadas ao HPV, uma vez que a redução de Lactobacillus spp. e o predomínio de anaeróbios patogênicos comprometem a integridade da barreira epitelial, desregulam a resposta imune local e favorecem a infecção persistente, além da ativação dos oncogenes virais. A inflamação crônica e o estresse oxidativo decorrentes desse desequilíbrio microbiológico intensificam o processo de carcinogênese, ressaltando a importância de uma microbiota equilibrada como fator protetor contra a progressão neoplásica. Nesse contexto, compreender a dinâmica da microbiota vaginal e sua interação com fatores hormonais, comportamentais e ambientais torna-se fundamental para a prevenção, o diagnóstico precoce e o manejo eficaz das doenças infecciosas e neoplásicas do trato genital feminino. Essa compreensão aprofunda a possibilidade de desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas baseadas na modulação do microbioma vaginal, como o uso de probióticos, intervenções hormonais e metabólicas, além de abordagens personalizadas fundamentadas nos perfis das comunidades microbianas. Ademais, estudos metagenômicos e metabolômicos futuros são indispensáveis para a identificação de biomarcadores microbianos e metabólicos preditivos de risco, contribuindo para diagnósticos mais precoces, tratamentos mais eficazes e políticas públicas voltadas à prevenção do câncer cervical.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO BB e COUTINHO LMTR. Uma abordagem geral das vulvovaginites: candidíase vulvovaginal e vaginose bacteriana. Revista Eletrônica Acervo Médico, 2023; 23(6): e13580.
2. AVITABILE E, et al. Protective mechanisms of vaginal Lactobacilli against sexually transmitted viral infections. International Journal of Molecular Sciences, 2024; 25:9168.
3. BRUSSELAERGS N, et al. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019; 221:9–18.
4. CHEN X, et al. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021; 11: 631972.
5. FAN Y, et al. Analysis of the correlation between cervical HPV infection, cervical lesions and vaginal microecology. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024; 567–574.

6. GAJER P, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Science Translational Medicine, 2012; 4(132):132ra52.
7. GEORGESCU SR, et al. New insights in the pathogenesis of HPV infection and the associated carcinogenic processes: the role of chronic inflammation and oxidative stress. Journal of Immunology Research, 2018; 27:1–10.
8. HAN Y, REN QL. Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Current Opinion in Pharmacology, 2021; 61:83–90.
9. KROON SJ, et al. Microbiota cervicovaginal, saúde da mulher e resultados reprodutivos. Fertility and Sterility, 2018; 110(3):327–336.
10. KUMARI S, BHOR VM. Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical carcinogenesis. Microbial Pathogenesis, 2021; 152:104780.
11. LEON-GOMEZ P, et al.. Human papillomavirus, vaginal microbiota and metagenomics: the interplay between development and progression of cervical cancer. Frontiers in Microbiology, 2025; 15:22.
12. LINHARES IM, et al. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. Revista da Associação Médica Brasileira, 2010; 56(3):370–374.
13. LIU Y, et al. Vaginal microbiota characteristics in different cervical intraepithelial neoplasia: a cross-sectional study. Journal of Translational Medicine, 2023; 21:816.
14. MA B, et al. Vaginal microbiome: rethinking health and disease. Annual Review of Microbiology, 2012; 66:371–389.
15. MILLER EA, et al. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? Frontiers in Microbiology, 2016; 7:1936.
16. MITRA A, et al. 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.
17. NELSON TM, et al. Fumar cigarro está associado a um perfil metabolômico alterado do trato vaginal. Scientific Reports, 2018; 8:852.
18. OLIVEIRA RC, et al. Microbiota vaginal e o uso de Lactobacillus como probiótico: evidências e controvérsias. Contribuciones a Las Ciencias Sociales, 2024; 17(10):1–23.
19. PAPAMENTZELOPOULOU F, PITIRIGA VC. Unlocking the interactions between the whole-body microbiome and HPV infection: A literature review. Pathogens, 2025; 14:293.
20. PENDHARKAR S, et al. Lactobacilli and their probiotic effects in the vagina of reproductive age women. Microorganisms, 2023; 11:636.
21. RAVEL J, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011; 108:4680–4687.
22. RILEY RR, et al. Dissecção da função do papilomavírus humano E6 e E7 em modelos de camundongos transgênicos de carcinogênese cervical. Cancer Research, 2003; 63(16):4862–4871.
23. SHANNON B, et al. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. Mucosal Immunology, 2017; 10:1310–1319.
24. SHARIFIAN K, et al. The interplay between human papillomavirus and vaginal microbiota in cervical cancer development. Virology Journal, 2023; 20:73.
25. ZHANG Y, et al. Vaginal microbiota changes caused by HPV infection in Chinese women. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022; 12:814668.