



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA

**MICROBIOMA CERVICOVAGINAL E INFECÇÃO PERSISTENTE POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) DE ALTO RISCO ONCOGÊNICO: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

ARIADNE DOS REIS MENEZES
KETHLEEN BRENDA DE LIMA SOUZA

Goiânia – GO

2026

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA

ARIADNE DOS REIS MENEZES
KETHLEEN BRENDA DE LIMA SOUZA

**MICROBIOMA CERVICOVAGINAL E INFECÇÃO PERSISTENTE POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) DE ALTO RISCO ONCOGÊNICO: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à
Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade
Católica de Goiás, sob orientação da Professora Dra. Vera
Aparecida Saddi.

Goiânia – GO

2026

ARIADNE DOS REIS MENEZES
KETHLEEN BRENDA DE LIMA SOUZA

**MICROBIOMA CERVICOVAGINAL E INFECÇÃO PERSISTENTE POR
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) DE ALTO RISCO ONCOGÊNICO: REVISÃO
SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Data da Defesa: 28 de maio de 2026

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Dra. Vera Aparecida Saddi

Examinador Convidado: Me. Marcos Vinícius Milki

Examinador Convidado: Me. Marcus Vinícius Paiva de Oliveira

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, na figura da minha mãe, por todo amor, apoio, dedicação e incentivo ao longo dessa trajetória. Sua força e confiança em mim foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Esta conquista também é sua.

À minha dupla, expresso minha sincera gratidão pela parceria, apoio e companheirismo ao longo desta caminhada. Obrigada por compartilhar comigo os desafios, aprendizados e conquistas deste trabalho, tornando essa trajetória mais leve e enriquecedora.

À minha orientadora, expresso minha profunda gratidão pela paciência, disponibilidade, ensinamentos e orientação durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua contribuição foi essencial para meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço também aos membros da banca examinadora, pela disponibilidade em avaliar este trabalho e pelas valiosas contribuições e considerações que certamente enriquecerão esta pesquisa.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste TCC e para minha formação ao longo dessa caminhada.

RESUMO

Introdução: A infecção persistente pelo Papilomavírus Humano de alto risco (hrHPV) é o principal fator etiológico do câncer do colo do útero, embora cofatores como o microbioma cervicovaginal também desempenhem papel crucial na persistência viral e progressão das lesões precursoras. **Objetivo:** Investigar a associação entre a composição da microbiota cervicovaginal e a persistência da infecção por hrHPV. **Metodologia:** Revisão sistemática conduzida conforme o protocolo *PRISMA* na base *PubMed*, focando em estudos primários que utilizaram metodologias moleculares (sequenciamento 16S rRNA) e classificação em *Community State Types* (CSTs). **Resultados:** Foram incluídos 10 estudos (2020-2025). Observou-se que a eubiose (CST I - *L. crispatus*) associa-se à proteção e *clearance* viral, enquanto o CST IV (alta diversidade e depleção de *Lactobacillus*) está associada à persistência do hrHPV e à progressão para lesões de alto grau (NIC3). O gênero *Gardnerella* emergiu como um gatilho para o aumento da diversidade polimicrobiana cervicovaginal e biomarcador de risco para NIC2+. O papel do *L. iners* (CST III) mostrou-se ambíguo, atuando como um perfil de transição. **Conclusão:** A transição para perfis de alta diversidade e a presença de anaeróbios patogênicos interrompem os mecanismos de defesa locais, favorecendo a persistência da infecção por hrHPV e a carcinogênese cervical.

Palavras-chave: Microbioma Vaginal; HPV; Neoplasia Intraepitelial Cervical; *Lactobacillus*; Disbiose.

ABSTRACT

Introduction: Persistent infection with high-risk Human Papillomavirus (hrHPV) is the main etiological factor for cervical cancer, although cofactors such as the cervicovaginal microbiome also play a crucial role in viral persistence and progression of precursor lesions. **Objective:** To investigate the association between cervicovaginal microbiota composition and persistence of hrHPV infection. **Methods:** A systematic review was conducted according to the PRISMA guidelines using the PubMed database, focusing on primary studies employing molecular methodologies (16S rRNA sequencing) and Community State Types (CSTs) classification. **Results:** Ten studies (2020–2025) were included. Eubiosis (CST I – *Lactobacillus crispatus*) was associated with protection and viral clearance, whereas CST IV (high diversity and *Lactobacillus* depletion) was associated with hrHPV persistence and progression to high-grade lesions (CIN3). The genus *Gardnerella* emerged as a trigger for increased cervicovaginal polymicrobial diversity and as a potential biomarker for CIN2+ risk. The role of *Lactobacillus iners* (CST III) was ambiguous, acting as a transitional profile. **Conclusion:** The transition to highly diverse microbial profiles and the presence of pathogenic anaerobes disrupt local defense mechanisms, favoring hrHPV persistence and cervical carcinogenesis.

Keywords: Vaginal Microbiome; HPV; Cervical Intraepithelial Neoplasia; *Lactobacillus*; Dysbiosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção e inclusão dos estudos.....	8
--	----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 A. Características dos estudos incluídos na revisão	10
Tabela 1 B. Parâmetros analisados nos estudos incluídos na revisão	11

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ACE – *Abundance-based Coverage Estimator*
ASC-US – *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*
CC – Câncer Cervical
CCU – Câncer do Colo do Útero
CST – *Community State Type*
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
HC2 – *Hybrid Capture 2*
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV – Papilomavírus Humano
hrHPV – High-risk Human Papillomavirus
HSIL – *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*
IARC – International Agency for Research on Cancer
IL-6 – Interleucina 6
INCA – Instituto Nacional de Câncer
ISTs – Infecções Sexualmente Transmissíveis
Jaccard – Índice de Similaridade de Jaccard
LCR – Long Control Region
LEEP – *Loop Electrosurgical Excision Procedure*
LSIL – *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*
MCV – Microbiota Cervicovaginal
MeSH – Medical Subject Headings
mRNA – RNA mensageiro
NF- κ B – *Nuclear Factor Kappa B*
NF1 – *Nuclear Factor 1*
NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical
NILM – *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*
OMS – Organização Mundial da Saúde
OTUs – Operational Taxonomic Units
PCA – Principal Component Analysis
PCoA – Principal Coordinates Analysis
PCR – *Polymerase Chain Reaction*
PCR-RDB – *Polymerase Chain Reaction-Reverse Dot Blot*
PICO – Population, Intervention, Comparison and Outcome
PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews
qPCR – Quantitative Polymerase Chain Reaction
RNA – Ácido Ribonucleico
rDNA – DNA ribossomal
rRNA – RNA ribossomal
SPF10 – *Short PCR Fragment 10*
Sp1 – *Specificity Protein 1*
TEC – Tipos de Estado de Comunidade
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
UniFrac – *Unique Fraction Metric*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
2.1 Geral	4
2.2 Específicos	4
3. METODOLOGIA	5
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSSÃO	14
6. CONCLUSÃO	20
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) se desenvolve de forma lenta e, em geral, é precedido por lesões precursoras denominadas neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Nesse processo, a infecção persistente por tipos oncogênicos do HPV constitui o principal fator de risco para a doença, uma vez que as lesões precursoras podem evoluir até a forma invasiva (Rosendo-Chalma *et al.*, 2024). Nessa perspectiva, a maioria das infecções por HPV de alto risco (hrHPV) regredem de forma espontânea. Entretanto cerca de 10% persistem e, uma parcela menor dos casos, pode evoluir para NIC, evidenciando a importância da persistência viral na carcinogênese cervical (Feng *et al.*, 2023).

A infecção persistente por hrHPV é a principal causa da carcinogênese cervical, mas não é suficiente para o desenvolvimento do CCU (Wallboomers *et al.*, 1999; Włoszek *et al.*, 2025). Diversos cofatores são descritos contribuindo com a carcinogênese pelo HPV, como outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) - destacando-se HIV, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*, tabagismo, número elevado de partos, uso de anticoncepcional oral a médio e longo prazo (Bray *et al.*, 2024), disbiose vaginal, grande número de parceiros sexuais, baixa ingestão de vegetais, entre outros (Bowden *et al.*, 2023). Ademais, estudos também apontam que a microbiota cervicovaginal (MCV) local pode exercer influência tanto na persistência da infecção por hrHPV quanto no desenvolvimento de NIC (Liang Y *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2022; Wei W *et al.*, 2022).

No contexto epidemiológico, o CCU é o quarto tipo de câncer mais comum, com altas taxas de incidência e mortalidade entre mulheres no mundo, é responsável por aproximadamente 660.000 novos casos e 350.000 mortes, em 2022. A doença apresenta uma distribuição desigual, com taxas regionais que variam pelo menos 10 vezes, em países de baixa e média renda, onde o acesso à prevenção e ao tratamento ainda é limitado (Bray, *et al.*, 2024).

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro mais frequente entre as mulheres (excetuando o câncer de pele não melanoma), com estimativa de 19.310 novos casos anuais para cada ano do triênio de 2026 a 2028, correspondendo a um risco estimado de 17,59 casos a cada 100 mil mulheres. No Centro-Oeste, é o terceiro câncer mais comum, enquanto no Sul e Sudeste apresenta menor incidência, ficando em quarto e quinto lugar, respectivamente (INCA, 2026).

Os Papilomavírus humanos (HPVs) são vírus pequenos e icosaédricos, com aproximadamente 50 a 60 nm de diâmetro, não envelopados, e possuem um genoma circular de DNA de fita dupla. O genoma do HPV é organizado em três regiões funcionais. A primeira

delas é a região regulatória não codificadora, também conhecida como LCR (*long control region*), que contém o promotor nuclear p97 (Rosendo-Chalma *et al.*, 2024). Essa região genômica inclui sítios de ligação para as proteínas virais E1 e E2, essenciais para a replicação do HPV, além de diversos fatores de transcrição celular, como Sp1 e NF1, que são necessários para a iniciação da transcrição viral. A organização genômica do HPV permite que mecanismos moleculares específicos regulem eficientemente a replicação e a expressão gênica dentro da célula hospedeira (Kobayashi *et al.*, 2024; Rosendo-Chalma *et al.*, 2024). Os genes estruturais L1 e L2 codificam proteínas estruturais essenciais para a organização do capsídeo viral, enquanto as proteínas E1 e E2 são fundamentais para a replicação e a transcrição do DNA viral (Egawa *et al.*, 2015).

Mais de 240 tipos diferentes de HPV já foram descritos, classificados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) em três grupos, conforme o potencial oncogênico. Entre eles, os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 são responsáveis por aproximadamente 93% das infecções associadas às lesões precursoras de alto grau e ao CCU (Koshiol *et al.*, 2008; Mlynarczyk-Bonikowska *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, estudos sobre a microbiota e o microbioma cervicovaginal vem ganhando destaque nas pesquisas sobre a saúde genital da mulher. Alterações na microbiota são descritas como cofatores para a carcinogênese cervical (Incognito *et al.*, 2025). O termo microbiota descreve a composição dos microrganismos vivos em um determinado microambiente, enquanto o microbioma corresponde ao repertório genético dos microrganismos, suas interações metabólicas e a influência do ambiente circundante (Hou *et al.*, 2022). O microbioma reflete a funcionalidade e o potencial bioquímico dos microrganismos, influenciando processos fisiológicos e patológicos (Greenbaum *et al.*, 2018; Saraf *et al.*, 2021).

Nesse sentido, as denominadas “diversidades alfa e beta” vêm sendo amplamente utilizadas como marcadores das alterações da microbiota relacionadas à infecção pelo HPV e à evolução das lesões cervicais. De modo geral, a diversidade alfa representa a riqueza e a uniformidade das espécies presentes em uma amostra, utilizando métricas como riqueza simples ou Unidade Taxonômica Operacional (OTUs), e índices de Shannon, Simpson, Chao1, ACE, entre outros. Enquanto a diversidade beta evidencia as diferenças na composição microbiana entre grupos, por meios como a Análise de Coordenadas Principais (PCoA) e Análise de Componentes Principais (PCA), entre outros (Zhang *et al.*, 2025).

A microbiota cervicovaginal saudável caracteriza-se por baixa diversidade microbiana e predomínio de espécies de *Lactobacillus* produtoras de ácido láctico (Kroon *et al.*, 2018). Diante disso, de acordo com a classificação de Ravel *et al.* (2010), a microbiota cervicovaginal é categorizada em cinco perfis distintos, baseados na presença de comunidades microbianas predominantes, do inglês, *community state types* (CSTs). Os CSTs I, II, III e IV são caracterizados pela dominância de *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, e *L. jensenii*, respectivamente. Em algumas mulheres, a dominância de *Lactobacillus* é corrompida e uma mistura de bactérias anaeróbias e microaerofílicas, como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Prevotella* e *Sneathia*, predominam na microbiota cervicovaginal, caracterizando o CST IV (Ravel *et al.*, 2010), associado à disbiose, maior diversidade microbiana e implicações clínicas para a saúde das mulheres.

Lactobacillus utilizam carboidratos das células epiteliais para produzir ácido láctico, que contribui para a manutenção de um ambiente ácido, inibindo a adesão, colonização e crescimento de bactérias patogênicas, garantindo a estabilidade e resiliência para manutenção do ecossistema microbiano cervicovaginal (Saraf *et al.*, 2021). A MCV, em equilíbrio, exerce um papel protetor contra infecções por patógenos. Nesse sentido, microbiotas dominadas por *Lactobacillus crispatus* estão associadas à maior estabilidade do ambiente vaginal, melhor regulação imunológica e maior capacidade de eliminação do HPV. Em contraste, perfis dominados por *Lactobacillus iners* apresentam menor estabilidade da mucosa e são frequentemente encontrados em associação com microrganismos e processos inflamatórios relacionados à disbiose. As proporções de comunidades de *Lactobacillus* variam de acordo com vários aspectos como idade, ciclo menstrual, gravidez, menopausa, uso de contraceptivos, atividade sexual, etnia, entre outros (Kroon *et al.*, 2018; Łaniewski *et al.*, 2020; Saraf *et al.*, 2021).

A associação entre a disbiose vaginal, a infecção persistente por HPV e o desenvolvimento do CCU vem sendo investigada em vários estudos, entretanto, os resultados ainda se mostram inconclusivos e de certa forma, conflitantes (Trifanescu *et al.*, 2023). Isso se deve, em grande parte, à heterogeneidade das metodologias empregadas, às diferenças na seleção das amostras e à variabilidade dos biomarcadores e métodos usados nas análises. Além disso, os estudos atuais ainda não permitem definir com precisão se determinada composição da MCV é fundamental para a homeostase ou se representa um risco para o desenvolvimento de doença. Apesar dessas limitações, há um consenso emergente de que um ambiente vaginal dominado por bactérias anaeróbicas, em detrimento dos *Lactobacillus*, pode favorecer a

infecção pelo HPV e contribuir para a persistência viral, facilitando o desenvolvimento de lesões precursoras e de câncer do colo do útero (Han *et al.*, 2023).

Vários estudos investigam diferenças na composição da microbiota cervicovaginal em relação aos processos fisiopatológicos relacionados a desordens genitais, incluindo o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. Com o desenvolvimento de métodos moleculares, tornou-se possível identificar as espécies de microrganismos que compõem o microbioma cervicovaginal com maior precisão e investigar as alterações e/ou desequilíbrios nas populações potencialmente relacionadas à progressão de doenças (Han *et al.*, 2023; Incógnito *et al.*, 2025).

Diante do exposto, surge a necessidade de uma revisão sistemática que investigue o papel do microbioma cervicovaginal na persistência da infecção pelo HPV de alto risco oncogênico, visando uma melhor descrição dos chamados tipos de estados de comunidade (TEC) cervicovaginal que podem contribuir com os mecanismos de progressão da carcinogênese cervical. Assim, objetivo deste estudo consiste em investigar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a potencial associação do microbioma cervicovaginal com a persistência da infecção pelo HPV de alto risco oncogênico.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Investigar a potencial associação entre o microbioma cervicovaginal e a persistência da infecção pelo Papilomavirus humano (HPV) de alto risco oncogênico.

Objetivos específicos:

- Descrever as principais alterações na composição do microbioma vaginal que caracterizam as disbioses.
- Identificar as possíveis associações entre as alterações na composição do microbioma cervicovaginal e a persistência da infecção cervical por HPV de alto risco oncogênico.
- Investigar a associação entre diferentes perfis de *Lactobacillus* e a persistência da infecção por HPV de alto risco.
- Avaliar a associação entre os *community state types* (CSTs) da microbiota cervicovaginal e a persistência da infecção por HPV de alto risco (hrHPV).

METODOLOGIA

Desenho do estudo e estratégia de busca

O estudo proposto compreendeu uma revisão acerca dos estudos que avaliaram a associação entre o microbioma cervicovaginal e a persistência da infecção pelo Papilomavirus humano (HPV) de alto risco oncogênico. A revisão sistemática foi conduzida de acordo com o PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*) e o protocolo foi submetido a registro no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*). Os artigos foram buscados na base de PubMed, por meio de descritores de busca (MeSH): “*vaginal microbiota AND/OR cervical microbiota AND Cervical cancer NOT Review*”. A formulação da questão de pesquisa foi estruturada no formato do PICO, sendo:

Participantes (P): Mulheres adultas com infecção persistente por HPV de alto risco. Critérios de exclusão: mulheres imunossuprimidas, HIV positivas, transgênero ou gestantes.

Intervenção (I): Investigação de potenciais alterações na microbiota cervicovaginal, utilizando técnicas de microbioma (como sequenciamento de DNA ou testes moleculares). Exclusão: estudos que não utilizaram métodos de microbioma para análise.

Comparação (C): Diferentes perfis da microbiota cervicovaginal, classificados em *Community State Types* (CST), especialmente comparação entre microbiota dominada por *Lactobacillus* versus microbiota não dominada por *Lactobacillus*.

Desfecho (O): Persistência da infecção por HPV de alto risco, associada aos diferentes perfis de CST.

A busca foi feita em 22 de setembro de 2025. A pergunta norteadora do estudo foi: “existe associação entre a classificação do microbioma cervicovaginal e a persistência da infecção por HPV de alto risco oncogênico?”

Seleção dos estudos e extração de dados

Foram incluídos estudos primários, observacionais (coorte, caso-controle e transversais) e ensaios clínicos que apresentavam dados da microbiota cervicovaginal obtidos por meio de estudos de microbioma, ou seja, utilizando metodologias moleculares (como sequenciamento de DNA e RNA) e estudos que investigaram a microbiota cervicovaginal humana em relação à infecção por HPV de alto risco oncogênico, publicados em inglês, espanhol e francês. Uma vez selecionados, os artigos foram lidos por duas revisoras e usados para extração dos seguintes dados: título, autores, região geográfica, idioma, tipo de estudo realizado, casuística avaliada, idade das participantes, métodos de detecção e análise do HPV, genótipos de HPV de alto risco

oncogênico, composição da microbiota cervicovaginal conforme os critérios de Ravel *et al.* (2010), método de análise da microbiota cervicovaginal, classe da neoplasia intraepitelial cervical e tipo histológico do câncer do colo do útero.

Todos os artigos encontrados nas bases de dados tiveram os resumos lidos e os que melhor responderam aos objetivos propostos foram lidos na íntegra por duas pesquisadoras. Foram incluídos todos os estudos primários que investigaram a associação entre o microbioma cervicovaginal e a persistência da infecção por HPV de alto risco oncogênico. Os dados coletados foram tabulados em planilhas do Excel 2017, por duas pesquisadoras e discutidos em relação às possíveis inconsistências.

Análise dos dados

Os estudos selecionados foram avaliados quanto à associação entre os perfis da microbiota cervicovaginal e a persistência da infecção por HPV de alto risco, sendo esta definida como a detecção do vírus em dois testes positivos consecutivos em um intervalo de, no mínimo, seis meses. Foram extraídas informações referentes às características das participantes (idade, região geográfica e estado imunológico), aos métodos utilizados para caracterização do microbioma (técnicas de sequenciamento e classificação taxonômica), genotipagem do HPV, bem como os perfis de disbiose e bactérias predominantes.

Os dados foram organizados e apresentados de forma descritiva, por meio de tabelas e síntese narrativa, permitindo a comparação entre os estudos incluídos. Foi realizada uma análise qualitativa dos achados, considerando as associações entre os diferentes perfis de microbiota cervicovaginal (*Community State Types*) e a persistência da infecção por HPV de alto risco, bem como sua possível relação com o desenvolvimento de lesões cervicais.

Para a avaliação da microbiota cervicovaginal, os estudos incluídos nesta revisão utilizaram análises de diversidade alfa e beta, ferramentas empregadas em pesquisas de microbioma para caracterizar a composição microbiana das amostras. A diversidade alfa refere-se à diversidade intra-amostral, avaliando a riqueza e a distribuição dos microrganismos presentes em uma única amostra. Entre os índices mais utilizados destacam-se a riqueza simples (OTUs - *Operational Taxonomic Units*), Chao1, ACE, Shannon e Simpson. A riqueza simples corresponde ao número total de espécies identificadas na amostra, enquanto os índices Chao1 e ACE (*Abundance-based Coverage Estimator*) estimam a riqueza total de táxons, considerando especialmente espécies raras e de baixa abundância. O índice de Shannon considera simultaneamente riqueza e uniformidade das espécies, refletindo a complexidade da comunidade microbiana, ao passo que o índice de Simpson avalia a dominância de

determinadas espécies dentro da amostra. Já a diversidade beta corresponde à comparação da composição microbiana entre diferentes grupos ou amostras, permitindo identificar diferenças estruturais entre comunidades microbianas. Para essa análise, são frequentemente utilizadas métricas como Bray-Curtis e UniFrac ponderada e não ponderada, que avaliam diferenças na abundância e na relação filogenética entre os microrganismos. Os resultados da diversidade beta são frequentemente representados por métodos de ordenação multivariada, como PCoA e PCA, que permitem visualizar agrupamentos e padrões de similaridade ou dissimilaridade entre as amostras analisadas. Dessa forma, essas métricas contribuem para a compreensão das alterações microbianas associadas à saúde cervical, à disbiose e à persistência do HPV.

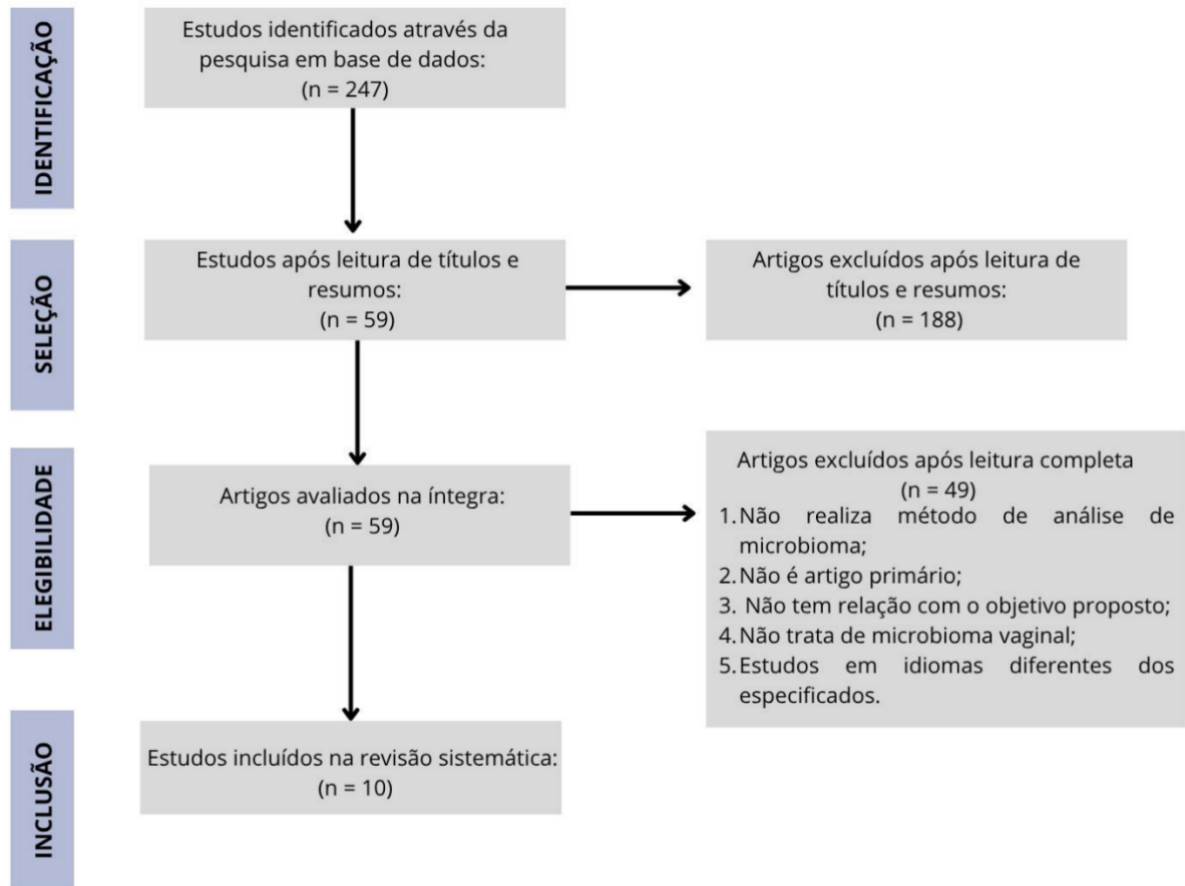
As divergências entre os estudos foram analisadas considerando aspectos metodológicos, populacionais e técnicos, buscando identificar padrões, semelhanças e lacunas na literatura. Não foi realizada meta-análise, em função da heterogeneidade observada entre os estudos incluídos.

RESULTADOS

Estudos incluídos

Utilizando como estratégia de busca os termos: “*vaginal microbiota AND/OR cervical microbiota AND Cervical cancer NOT Review*” no banco de dados PubMed, foram encontrados 247 estudos sobre o tema. Após leitura dos títulos e resumos, 59 estudos foram selecionados para leitura completa e detalhada. A leitura dos estudos na íntegra resultou na exclusão de 49 estudos que não contemplaram os critérios de inclusão propostos. Por fim, foram incluídos 10 estudos. O processo de seleção dos estudos é descrito na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de seleção e inclusão dos estudos.



Fonte: elaborado pelas próprias autoras, 2026.

Características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos, cujas características principais encontram-se sintetizadas na Tabela 1, foram publicados entre 2020 e 2025. Os estudos foram conduzidos em vários países, com o maior número de estudos provenientes da China (sete estudos, 70%). Um total de 1.818 pacientes foram incluídas na análise, sendo que todas (100%) apresentaram resultados positivos para detecção de HPV de alto risco e 730 (91,25%) dos 800 controles apresentando resultados negativos para detecção de HPV de alto risco.

Os 10 estudos incluídos identificaram os genótipos de HPV de alto risco oncogênico, porém, em dois deles, foi usado o método denominado *Hybrid Capture 2*, que identifica de forma agrupada dois grupos de HPV, denominados de alto e baixo risco oncogênico (Banila *et al.*, 2025; Yang X *et al.*, 2024).

Os estudos utilizaram diversos tipos de amostras e diferentes métodos de coleta para analisar o microbioma cervicovaginal. Os swabs cervicovaginais e swabs vaginais foram os tipos de amostras mais utilizados, ambos empregados em três dos 10 estudos (30%), enquanto os swabs cervicais foram utilizados em dois estudos (20%). Adicionalmente, um estudo incluiu amostras coletadas por meio de escovado cervical (10%) e um estudo utilizou lavado cervicovaginal para coleta de amostras (10%).

Em relação ao perfil da microbiota, a maioria dos estudos (90%) empregou análise de rRNA 16S, sendo que quatro estudos (40%) amplificaram as regiões V3-V4 e quatro (40%) ampliaram a região V4, além de um estudo (10%) que utilizou rDNA 16S.

Um total de cinco estudos (50%) examinou a distribuição de CSTs. Os estudos relataram diversos perfis microbianos nas mulheres com infecção persistente por hrHPV de alto risco oncogênico, com o CST IV (caracterizado pela alta diversidade do microbioma e depleção de *Lactobacillus*) sendo identificado em múltiplas amostras, chegando a representar 56% em um dos levantamentos (Zhang Y *et al.*, 2024). Nesses estudos, diferentes níveis de *Lactobacillus crispatus* (predominante no estudo de Gonçalves-Nobre *et al.*, 2024, com 61,5%) e *Lactobacillus iners* (frequente no estudo de Usyk *et al.*, 2020, com 26,5% e Zhang Y *et al.*, 2024, com 34%) foram observados, juntamente com variações significativas entre comunidades dominadas por *Lactobacillus* e comunidades com depleção desses microrganismos, como observado no estudo de Usyk *et al.*, 2020, no qual o perfil polimicrobiano foi o mais prevalente (40,6%).

A diversidade α foi avaliada por meio dos índices Shannon, Simpson, Chao, OTUs e ACE, sendo aferida em nove estudos (90%). Acerca da diversidade β , analisou-se a presença de PCA e/ou PCoA, parâmetros descritos em seis estudos (60%) da amostra total.

Tabela 1 A - Características dos estudos incluídos na revisão

Autor, ano	País	Caso (n)	Controle (n)	Idade	Genótipos de HPV	Método de detecção do HPV	Coleta da amostra
Banila <i>et al.</i> , 2025	Reino Unido	hrHPV+, persistente, NILM: 15 NIC3, doença progressiva: 30	HPV -, NILM: 14	20 a 53 anos	HPV16; HPV18; outros tipos de HPV não especificados	HPV status obtido de estudo prévio (ARTISTIC trial - Hybrid Capture 2)	Swabs cervicovaginais em três momento distintos
Shen <i>et al.</i> , 2025	China	hrHPV+, persistente, NILM: 78 hrHPV+, persistente, LSIL: 52 hrHPV+, persistente, HSIL: 26	—	NILM: 35.60 ± 7.843 LSIL: 37.50 ± 9.648 HSIL: 37.91 ± 3.22	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81, 82	qPCR com sondas TaqMan (HybriBio) + amplificação mediada por transcriptoma para detecção de mRNA E6/E7	Lavado cervicovaginal
Fan <i>et al.</i> , 2024	China	hrHPV+, persistente, NILM: 40 NIC 2/3: 40 CCU: 18	HPV -, NILM: 27	21 a 65 anos	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 66, 68, 73, 82, 83	PCR seguida de hibridização reversa para genotipagem de HPV (28 tipos)	Swab vaginal
Yang X <i>et al.</i> , 2024	China	hrHPV+, persistente, NILM: 38	HPV -, NILM: 36	$36,37 \pm 12,59$	16 e 18	HybriDentPture DNA test (HC2)	Swab vaginal
Yang Y <i>et al.</i> , 2024	China	hrHPV+, persistente, NILM: 20 HSIL: 20 LSIL: 20 CCU: 20	HPV -, NILM: 19	29 a 54 anos	HPV16; HPV18; outros tipos de HPV não especificados	Não especificado	Swab cervicovaginal
Gonçalves-Nobre <i>et al.</i> , 2024	Portugal	hrHPV+, persistente, NILM: 13 ASC-US: 21 LSIL: 12	HPV -, NILM: 79	Controle: 44 ± 11 ; Caso: 38 ± 10	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 e 89	PCR seguida de hibridização em microarray (CLART HPV2)	Swab cervicovaginal
Zhang Y <i>et al.</i> , 2024	China	hrHPV+, persistente, NILM: 37; Progressão para NIC: 16; Regressão de NIC: 19	—	Persistência = $44,97 \pm 9,7$; Progressão = $45,13 \pm 9,309$; Regressão = $46,79 \pm 8,004$	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 68, 81 e 82.	Teste de DNA de HPV (kits de genotipagem de HPV da BioPerfectus Technologies)	Swab cervical
Dong <i>et al.</i> , 2022	China	hrHPV+, persistente, NILM: 132; hrHPV+, transitório, NILM: 138	HPV -, NILM: 550	20 a 45 anos	16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 e 82.	PCR-RDB HPV (Yaneng Biotech)	Swab vaginal
Qingqing <i>et al.</i> , 2020	China	hrHPV+, persistente, NILM: 6; hrHPV+, transitório, NILM: 4	HPV -, NILM: 5	21 a 65 anos	—	—	Swab cervical
Usyk <i>et al.</i> , 2020	Costa Rica	V1: hrHPV+, persistente, NILM: 170; Progressão para NIC: 33; V2: hrHPV+, persistente, NILM: 164; Progressão para NIC: 33	V1: hrHPV+, transitório, NILM: 70; V2: hrHPV+, transitório, NILM: 69	18 a 25 anos	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59	PCR de amplo espectro (SPF10)	Escovado cervical

Tabela 1 B – Parâmetros analisados nos estudos incluídos na revisão

Autor, ano	CSTs Casos (n, %)	CST controle (n, %)	Perfil <i>Lactobacillus</i> caso	Perfil <i>Lactobacillus</i> controle	Diversidade Alfa	Diversidade Beta
Banila <i>et al.</i> , 2025	1) hrHPV+, persistente, NILM: CST I (19/45, 42%); CST II (2/45, 4,5%); CST III (7/45, 15,5%); CST IV (13/45, 28,9%); CST V (4/45, 8,9%) 2) NIC3, doença progressiva: 2.1) Fase pré-NIC: CST I (10/30, 33,4%); CST II (3/30, 10%); CST III (8/30, 26,6%); CST IV (8/30, 26,6%); CST V (1/30, 3,4%) 2.2) Fase NIC3: CST I (6/30, 20%); CST II (6/30, 20%); CST III (8/30, 26,6%); CST IV (10/30, 33,4%); CST V (0/30, 0%) 2.3) Fase pós-NIC3: CST I (8/30, 26,6%); CST II (7/30, 23,3%); CST III (10/30, 33,4%); CST IV (3/30, 10%); CST V (2/30, 6,7%)	CST I (10/41, 23,8%) CST II (2/42, 4,8%) CST III (21/42, 50%) CST IV (8/42, 19%) CST V (1/42, 2,4%)	hrHPV+, persistente, NILM: <i>Lactobacillus crispatus</i> (42%); Fase Pré-NIC3: Predomínio de <i>L. crispatus</i> (33,4%), mas com sinais iniciais de aumento da diversidade. Fase NIC3: Disbiose acentuada, com alta diversidade e depleção de <i>Lactobacillus</i> protetores (CST IV atingindo 33,4%). Fase Pós-NIC3: Recuperação da estabilidade da microbiota, com predomínio de <i>L. iners</i> (33,4%) e redução significativa das bactérias associadas à disbiose (CST IV cai para 10%)	<i>L.iners</i> dominante (50%)	(Shannon e Simpson) ↑CST IV vs. CST I-III: $P < 0.0001$; ↑OTUs no grupo NIC3 vs. saudável ($p < 0.05$); ↓Diversidade pós-LEEP vs. NIC3 ($p < 0.05$).	(PCA) ↔ Grupo C (progressores) e Grupo A (controle): $p < 0.05$; ↓Redução do perfil CST IV no agrupamento pós-LEEP ($p < 0.05$)
Shen <i>et al.</i> , 2025	–	–	<i>Lactobacillus</i> foi o gênero mais abundante nos três grupos, seguido por <i>Gardnerella</i> .	–	(OTUs) ↑HSIL vs. LSIL: $p = 0.0042$, ↑HSIL vs. NILM: $p = 0.0182$, ↔LSIL vs. NILM: $p = 0.8391$	(PCoA) ↑HSIL vs. NILM ($p = 0.001$) ↑HSIL vs. LSIL ($p = 0.001$) ↔NILM vs. LSIL ($p = 0.7190$).
Fan <i>et al.</i> , 2024	–	–	Grupo hrHPV persistente: <i>Lactobacillus</i> 57,4%. Comparado ao grupo CC, apresenta maior abundância de <i>Lactobacillus</i> e menor de <i>Dialister</i> . Grupo NIC 2/3: <i>Lactobacillus</i> 53,8%. Comparado ao grupo CC, apresenta maior abundância de <i>Lactobacillus</i> e menor de <i>Dialister</i> e <i>Peptoniphilus</i> . Grupo CC: <i>Lactobacillus</i> (33,6% - redução significativa). Apresenta aumento significativo de <i>Dialister</i> e <i>Peptoniphilus</i> .	Abundância de <i>Lactobacillus</i> de 48,9%	(Shannon) ↔ hrHPV persistente vs. controle: $p > 0,05$; ↔ NIC 2/3 vs. hrHPV persistente: $p > 0,05$; ↑ CC vs. controle: $p < 0,05$; ↑ CC vs. hrHPV persistente: $p < 0,05$; ↑ CCU vs. NIC 2/3: $p < 0,05$ (Chao e OTUs) ↔ hrHPV persistente vs. controle: $p > 0,05$; ↔ NIC 2/3 vs. hrHPV persistente: $p > 0,05$; ↔ CC vs. controle: $p > 0,05$; ↔ CC vs. NIC 2/3: $p > 0,05$	–
Yang X <i>et al.</i> , 2024	CST III 47%; CST II 6%; <i>Lactobacillus</i> 29%; Táxons ambíguos ou bactérias não cultivadas 18%	CST III 22%; CST II 11%, Táxons ambíguos ou bactérias não cultivadas 56%; <i>Streptococcus agalactiae</i> 11%	Dominância de <i>L. iners</i> (~47%)	Menor presença de <i>L. iners</i> (~22%)	(Chao) ↓hrHPV18 persistente vs. controle ($p < 0.01$)	PCoA ($p < 0.05$)

Yang Y <i>et al.</i> , 2024	–	–	Grupo hrHPV persistente: Dominado por <i>Lactobacillus</i> e <i>Gardnerella</i>. Mudança na diversidade não é significativa. Tem mais <i>Lactobacillus</i> e menos <i>Gardnerella</i> que o grupo CC. LSIL: Tendência de queda em <i>Lactobacillus</i> e alta em <i>Gardnerella</i>, mas de forma menos intensa que no CC. HSIL: Mantém muito mais <i>Lactobacillus</i> do que o grupo CC. CC: Queda drástica de <i>Lactobacillus</i> e alta acentuada de <i>Gardnerella</i>. Maior diversidade e riqueza de espécies entre todos os grupos.	Fortemente dominado por <i>Lactobacillus</i> . Apresenta a menor diversidade e riqueza de espécies em comparação aos grupos com lesões e, principalmente, ao grupo de câncer.	(Shannon e OTUs): ↑ CCU vs. controle: $p < 0,001$; ↑ CC vs. HPV+: $p < 0,001$; ↔ HSIL vs. LSIL: $p > 0,05$.	(PCoA): ↑ CC vs. controle: $p = 0,001$; ↑ CC vs. HPV+: $p = 0,001$; ↔ HPV+ vs. LSIL vs. HSIL: $p > 0,05$
Gonçalves-Nobre <i>et al.</i> , 2024	hrHPV persistente: CST I: 61,5% (8/13); CST II: 0,0% (0/13); CST III: 0,0% (0/13); CST IV-A: 15,4% (2/13); CST IV-B: 23,1% (3/13) ASC-US: CST I: 28,6% (6/21); CST II: 0,0% (0/21); CST III: 38,1% (8/21); CST IV-A: 4,8% (1/21); CST IV-B: 23,8% (5/21); CST V: 4,8% (1/21) LSIL: CST I: 25,0% (3/12); CST II: 0,0% (0/12); CST III: 25,0% (3/12); CST IV-A: 8,3% (1/12); CST IV-B: 33,3% (4/12); CST V: 8,3% (1/12).	CST I: 62% (49/79); CST III: 1,3% (1/79); CST IV-A: 16,5% (13/79); CST IV-B: 20,3% (16/79)	hrHPV persistente: Manutenção da carga de <i>Lactobacillus</i>; predomínio de <i>L. crispatus</i>; presença de <i>L. gasseri</i>; ausência total de <i>L. iners</i> e <i>L. jensenii</i>. ASC-US: Redução significativa na carga de <i>Lactobacillus</i> protetores; substituição por <i>L. iners</i> (títulos elevados); presença residual de <i>L. crispatus</i> e <i>L. jensenii</i>; ausência de <i>L. gasseri</i>. LSIL: Redução severa na carga total de <i>Lactobacillus</i>; perda de dominância de <i>L. crispatus</i>; co-presença de <i>L. iners</i> e <i>L. jensenii</i> em baixos títulos; ausência de <i>L. gasseri</i>.	Elevada carga total de <i>Lactobacillus</i> ; forte predomínio de <i>L. crispatus</i> ; presença moderada de <i>L. gasseri</i> e <i>L. jensenii</i> ; presença residual de <i>L. iners</i> .	–	–
Zhang Y <i>et al.</i> , 2024	CST I: 10% (17/175 amostras). CST III: 34% (59/175 amostras). CST IV: 56% (99/175 amostras).	–	Persistência: maior abundância de <i>Lactobacillus</i> em relação aos grupos de progressão e regressão. Regressão: <i>Lactobacillus</i> spp. atua como biomarcador preditivo de regressão da NIC; porém, sua diminuição no estágio 3 associa-se à recorrência em cerca de metade das pacientes. Progressão: redução de <i>Lactobacillus</i>	–	Shannon;	$p < 0,001$ (PCoA; índice Unifrac não ponderado)
Dong <i>et al.</i> , 2022	–	–	hrHPV+, NIC+: <i>Lactobacillus</i> = 61,03 %; hrHPV+, transitório, HPV 16: <i>Lactobacillus</i> = 87,45%; hrHPV+, persistente, HPV 16: <i>Lactobacillus</i> = 51,71%; hrHPV+, transitório, HPV 9: <i>Lactobacillus</i> = 78,77%; hrHPV, persistente HPV 9: <i>Lactobacillus</i> = 48,6%	Maior abundância de <i>Lactobacillus</i> = 88,8%	hrHPV transitório vs. ↑ NIC+: (Shannon) $p=0,090$; ↓(Chao) $p=0,008$; (OTUs)	$p = 0,017$ (PCoA)

Qingqing <i>et al.</i> , 2020	—	—	hrHPV+, transitório: <i>Lactobacillus</i> = 87,00%, maior abundância de <i>L. iners</i> ; hrHPV, persistente: <i>Lactobacillus</i> = 52,54%;	Maior abundância de <i>Lactobacillus</i> (90,01%)	hrHPV transitório vs. hrHPV persistente p = 0,006; controle vs. ↑ hrHPV persistente p = 0,0246 (Chao) hrHPV transitório vs. hrHPV persistente p = 0,0018; controle vs. ↑ hrHPV persistente p = 0,0046 (Shannon) (OTUs; Simpson; ACE.)	—
Usyk <i>et al.</i> , 2020	CST dominado por <i>L. iners</i> : 26,5% (143/539); CST dominado por <i>L. crispatus</i> : 15,4% (83/539); CST dominado por <i>Gardnerella vaginalis</i> : 17,4% (94/539); CST de Alta Diversidade (Polimicrobiano): 40,6% (219/539).	—	Progressão para NIC2+: baixa abundância de <i>Lactobacillus</i> e aumento da diversidade bacteriana	Maior abundância de <i>L. iners</i> em V1	p = 0,33 (OTUs); V1 - Chao; p = 0,52 (Shannon). V2 - Chao; p = 0,024 (Shannon).	—

Legenda: CST: Tipo de Estado da Comunidade (*Community State Type*); NILM: Negativo para Lesão Intraepitelial ou Malignidade; LSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau; HSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau; ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado; LEEP: Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Alça; OTUs: *Operational Taxonomic Units*; NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical; CC: câncer cervical; ↑: Aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$); ↓: Diminuição estatisticamente significativa ($p < 0,05$); ↔: Sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Fonte: produzido pelas próprias autoras, 2026.

DISCUSSÃO

Infecção Persistente por hrHPV e o Perfil de *Lactobacillus*

A literatura demonstra que a infecção persistente por hrHPV parece estar associada a um perfil vaginal menos estável e a uma baixa abundância de *Lactobacillus*, especialmente quando comparada a quadros de infecção transitória ou a mulheres sem infecção (Dong *et al.*, 2022; Gonçalves-Nobre *et al.*, 2024; Qingqing *et al.*, 2020). Em mulheres sem infecção, a dominância de *Lactobacillus* atinge níveis mais elevados, sendo progressivamente reduzida na presença do vírus e ainda mais acentuadamente nos casos de câncer cervical (Yang Y *et al.*, 2024).

Nessa perspectiva, a identidade das espécies presentes desempenha um papel crucial. Observa-se um padrão recorrente de substituição de cepas conhecidas como protetoras, como o *Lactobacillus crispatus*, por espécies como o *Lactobacillus iners* em mulheres positivas para hrHPV (Sehn *et al.*, 2025; Yang X *et al.*, 2024). Esse movimento é corroborado por evidências que posicionam o *Lactobacillus iners* como um biomarcador significativamente enriquecido após a infecção (Yang X *et al.*, 2024).

Contudo, esse cenário não é linear, alguns achados contrastantes mostram a predominância de *Lactobacillus crispatus* mesmo em grupos com infecção persistente, indicando que a relação entre espécies específicas e a permanência do vírus pode sofrer variações conforme a população estudada (Banila *et al.*, 2025). No entanto, os achados de Banila *et al.* (2025) corroboram com os achados de Fan *et al.* (2024), Gonçalves-Nobre *et al.* (2024), Dong *et al.* (2022) e Qingqing *et al.* (2020), ao demonstrar que, à medida que a progressão para lesões de alto grau (NIC3) é observada, tem-se um quadro de disbiose acentuada, com depleção significativa dos *Lactobacillus* protetores, incluindo o próprio *Lactobacillus crispatus*. Esse cenário reforça a necessidade de maior aprofundamento e esclarecimento sobre essa associação.

De modo geral, as pesquisas indicam que a redução da carga global de *Lactobacillus* é um marcador consistente de persistência do HPV e evolução para lesões cervicais (Dong *et al.*, 2022; Qingqing *et al.*, 2020). Mulheres sem infecção ou com infecção transitória apresentam níveis elevados de *Lactobacillus*, enquanto aquelas com infecção persistente e lesões cervicais apresentam níveis significativamente mais baixos (Dong *et al.*, 2022). Essa redução contribui para a instalação de um estado de disbiose, marcado pelo aumento de bactérias potencialmente patogênicas, que apresentam correlação inversa com os *Lactobacillus* (Yang Y *et al.*, 2024; Zhang Y *et al.*, 2024).

Nesse sentido, mulheres que apresentam alta diversidade e baixa dominância de *Lactobacillus* estão frequentemente associadas à falha no *clearance* do vírus, reforçando o papel protetor desse gênero na homeostase vaginal (Gonçalves-Nobre *et al.*, 2024). Entretanto, alguns estudos indicam que o gênero *Lactobacillus* ainda permanece predominante, mesmo em contextos de infecção persistente por HPV de alto risco, embora com variações importantes na composição específica e na abundância relativa (Fan *et al.*, 2024; Shen *et al.*, 2025).

Portanto, observa-se que o risco de progressão da doença é modulado por um equilíbrio do microbioma, em que uma abundância basal elevada de *Lactobacillus* reduz a chance de lesões intraepiteliais (Usyk *et al.*, 2020). Por outro lado, a substituição de *Lactobacillus* por espécies menos eficazes e a consequente perda de dominância configuram os elementos centrais para a cronicidade do hrHPV (Gonçalves-Nobre *et al.*, 2024; Qingqing *et al.*, 2020). A heterogeneidade dos achados, contudo, ressalta que o papel das diferentes espécies de *Lactobacillus*, bem como sua interação com o microambiente cervical, ainda não está completamente elucidado, demandando novos estudos que considerem características populacionais e metodológicas específicas.

Infecção Persistente por hrHPV e *Community State Types*

Inicialmente, é importante destacar que, dos dez estudos incluídos nesta revisão, apenas cinco (50%) avaliaram a microbiota vaginal por meio da classificação em *Community State Types* (CSTs). O uso desta metodologia mostra que a persistência do hrHPV e a progressão para lesões intraepiteliais são influenciadas pela configuração do ecossistema bacteriano, sendo o CST IV (caracterizado pela alta diversidade microbiana e a depleção de *Lactobacillus*) um dos principais biomarcadores de risco (Usyk *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2024).

De acordo com Banila *et al.* (2025), em mulheres com infecção persistente e citologia normal (NILM), o CST I ainda permanece dominante (42%), porém, com a progressão para a fase de NIC3, observa-se um declínio deste perfil para 20%, enquanto o CST IV ascende para 33,4%. No período pós-tratamento de NIC3, o CST IV regride drasticamente para 10%, sugerindo que a eliminação cirúrgica ou terapêutica da lesão reduz a carga viral e o estado inflamatório, o que potencialmente remove os estímulos de disbiose e favorece a restauração do microambiente vaginal saudável. Essa tendência de agravamento da disbiose é corroborada por Gonçalves-Nobre *et al.* (2024), que demonstraram uma queda drástica na dominância de *Lactobacilos crispatus* (CST I) de 61,5%, infecção persistente pelo hrHPV sem o

desenvolvimento de lesões intraepiteliais, para apenas 25% em casos de LSIL, acompanhada por um aumento expressivo do CST IV-B, que atingiu 33,3% nesse subgrupo.

Embora o CST I seja tradicionalmente associado à proteção, os achados de Gonçalves-Nobre *et al.* (2024) indicam que a persistência do hrHPV pode ocorrer mesmo em ambientes dominados por este tipo de estado, com taxas de prevalência semelhantes entre grupos saudáveis e persistentes. Paralelamente, o papel do CST III (*L. iners*) apresenta dualidade na literatura. Enquanto Banila *et al.* (2025) o associaram a amostras negativas para a infecção por HPV, Yang X *et al.* (2024) identificaram um aumento significativo de *L. iners* após a infecção por tipos oncogênicos. Essa ambiguidade é reforçada por Usyk *et al.* (2020), que apontam o *L. iners* como o biomarcador mais fortemente ligado ao *clearance* viral.

Assim, esses dados demonstram que a transição de estados de eubiose para perfis de alta diversidade e riqueza bacteriana pode interromper os mecanismos de defesa locais, atuando como um componente fundamental para compreender a história natural da carcinogênese cervical. Além disso, ressalta-se a necessidade de realizar novos estudos que utilizem a classificação proposta por Ravel *et al.* (2010) para uma melhor compreensão desses mecanismos.

Infecção Persistente por hrHPV e Diversidade Alfa e Beta

Estudos demonstram que, enquanto ambientes saudáveis são tipicamente caracterizados por uma baixa diversidade alfa e predomínio de *Lactobacillus* (CST I, II, III e V), estados disbióticos, como o CST IV, exibem uma diversidade significativamente maior (Banila *et al.*, 2025; Gonçalves-Nobre *et al.*, 2024). Essa maior diversidade em CST IV, rica em bactérias anaeróbias, foi significativa quando comparada a todos os outros CST dominados por *Lactobacillus* ($P < 0,0001$) (Banila *et al.*, 2025). Nesse contexto, mulheres com infecção persistente por hrHPV, NIC e câncer de colo do útero tendem a apresentar aumento da diversidade alfa, sugerindo uma comunidade microbiana mais heterogênea e menos estável, possivelmente relacionada à disbiose e à manutenção do processo inflamatório local (Dong *et al.*, 2022; Fan *et al.*, 2024; Qingqing *et al.*, 2020; Yang Y *et al.*, 2024;).

A dinâmica da diversidade alfa ao longo da carcinogênese, no entanto, sugere uma trajetória complexa. Uma redução inicial e não significativa na diversidade alfa pode ser observada na transição de um estado citológico normal (NILM) para lesões de baixo grau (LSIL), seguida por um aumento abrupto e expressivo em lesões de alto grau (HSIL), sugerindo que modificações mais acentuadas da microbiota podem ocorrer principalmente em lesões de

alto grau (Shen *et al.*, 2025). Essa tendência de aumento se consolida em estágios invasivos, nos quais pacientes com CCU apresentam uma riqueza de espécies consistentemente superior à de grupos com infecção por HPV ou NIC (Fan *et al.*, 2024; Yang Y *et al.*, 2024). Este ganho de diversidade parece ser um evento crítico, pois estudos longitudinais revelam que uma menor diversidade alfa está associada à regressão da NIC, enquanto o seu aumento ao longo do tempo se correlaciona com a recorrência e a progressão da doença (Zhang Y *et al.*, 2024).

Em contrapartida, alguns estudos avaliam essa relação entre diversidade e gravidade das lesões. Dong *et al.* (2022) observaram que mulheres com infecção transitória por hrHPV e lesão cervical apresentaram um índice de Chao1 significativamente maior que controles saudáveis, mas sem diferença no índice de Shannon, indicando que a infecção por HPV de alto risco pode estar associada principalmente a alterações na riqueza de espécies, sem necessariamente impactar a diversidade global ou a uniformidade da comunidade microbiana. Qingqing *et al.* (2020) verificaram que mulheres com infecção persistente por hrHPV exibiram diversidade e riqueza significativamente superiores tanto no índice Chao1 quanto no índice Shannon, em comparação com infecções transitórias e controles saudáveis. Esses achados aparentemente divergentes podem estar relacionados à heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo diferenças no delineamento amostral, nos critérios de classificação dos grupos clínicos e nos índices de diversidade empregados, indicando que a diversidade alfa deve ser interpretada com cautela como marcador da progressão das lesões cervicais.

Em relação à diversidade beta, os estudos convergem de forma mais consistente ao demonstrar separação entre as microbiotas de mulheres saudáveis e aquelas com infecção persistente por hrHPV, NIC ou câncer cervical, evidenciando alterações qualitativas na estrutura da comunidade microbiana ao longo da progressão da doença. Essas diferenças composicionais foram observadas por PCoA baseadas em métricas como Bray-Curtis e Jaccard, que demonstraram separação significativa entre grupos controle, lesões de baixo e alto grau e câncer cervical (Shen *et al.*, 2025; Yang Y *et al.*, 2024; Yang X *et al.*, 2024). Além disso, Zhang Y *et al.* (2024) observaram que essas alterações na microbiota cervicovaginal podem preceder o próprio diagnóstico histopatológico de NIC, sugerindo que mudanças microbianas constituem eventos precoces na progressão cervical. Entre os microrganismos diferencialmente associados a esse cenário, destacam-se *Sneathia*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Gardnerella* e *Atopobium*, ao passo que espécies de *Lactobacillus*, como *L. gasseri*, *L. helveticus* e *L. vaginalis*, aparecem mais relacionadas a perfis protetores ou à eliminação viral em determinados contextos (Banila *et al.*, 2025; Dong *et al.*, 2022; Yang X *et al.*, 2024).

Dessa forma, em conjunto, esses achados reforçam que a diversidade da microbiota cervicovaginal não deve ser interpretada de forma isolada, mas em associação com a composição taxonômica e com o estágio clínico da infecção. Tanto a diversidade alfa quanto a beta parecem refletir a transição entre um ambiente dominado por *Lactobacillus* e um estado de disbiose, com potencial participação na persistência do HPV e na progressão para lesões precursoras e câncer cervical (Banila *et al.*, 2025; Qingqing *et al.*, 2020; Zhang Y *et al.*, 2024;).

Infecção Persistente por hrHPV, Microrganismos Anaeróbios e Biomarcadores de Progressão

A infecção persistente por hrHPV e a progressão para LSIL, HSIL e câncer cervical estão associadas à depleção de *Lactobacillus* e à colonização por um ecossistema bacteriano complexo e anaeróbio (Shen *et al.*, 2025; Yang X *et al.*, 2024). Bactérias patogênicas como *Prevotella*, *Gardnerella*, *Atopobium* e *Sneathia* aparecem como biomarcadores nesse processo de progressão. A abundância relativa de *Gardnerella* e *Prevotella* está relacionada à diminuição de *Lactobacillus*, refletindo um desequilíbrio que favorece a persistência viral (Dong *et al.*, 2022; Zhang Y *et al.*, 2024).

Estudos indicam que a *Gardnerella* atua como o gênero mais prevalente em casos de disbiose, sendo identificada como um preditor de progressão para NIC2+ ao induzir o aumento da diversidade microbiana ao longo do tempo (Shen *et al.*, 2025; Usyk *et al.*, 2020). Da mesma forma, *Sneathia amnii* e *Atopobium* têm sido destacadas como biomarcadores específicos para o desenvolvimento de NIC3 e infecção persistente por hrHPV, com *Sneathia* apresentando uma sobre-representação significativa no momento do diagnóstico da lesão, em comparação ao período pós-tratamento (Banila *et al.*, 2025; Zhang Y *et al.*, 2024). Além destes, o gênero *Saccharopolyspora* foi identificado como um biomarcador específico no grupo hrHPV, indicando que táxons menos abundantes também podem servir como indicadores da presença do vírus na microbiota cervical (Fan *et al.*; Yang Y *et al.*, 2024).

Outra observação importante diz respeito ao grupo com câncer cervical, que apresenta a redução mais substancial de *Lactobacillus* e o aumento mais acentuado de *Gardnerella* e outros microrganismos anaeróbios (Yang Y *et al.*, 2024). Além disso, a *Prevotella* foi associada com a persistência dos genótipos HPV16 e 18, e positivamente correlacionada com a ativação de vias inflamatórias e oncogênicas no hospedeiro, como a sinalização de *p53* e *NF-κB*, além do aumento da produção de sialidase, que compromete a integridade da mucosa (Dong *et al.*, 2022).

As alterações na composição da microbiota, como o enriquecimento por *Proteobacteria* e a redução de *Firmicutes*, parecem preceder o diagnóstico histopatológico de NIC, sugerindo que a disbiose não é apenas uma consequência da lesão, mas um determinante do seu desenvolvimento (Qingqing *et al.*, 2020; Zhang Y *et al.*, 2024). A persistência de hrHPV é reforçada por um microambiente pró-inflamatório e imunossupressor, onde a presença de bactérias como *Anaerococcus* e *Megasphaera* coexiste com níveis elevados de citocinas como IL-6 e TNF- α (Qingqing *et al.*, 2020; Usyk *et al.*, 2020). Em contrapartida, a eliminação do vírus e a regressão das lesões estão associadas à restauração da dominância de *Lactobacillus*, evidenciando que a recuperação da homeostase vaginal é fundamental para o *clearence* viral e a prevenção da progressão neoplásica (Banila *et al.*, 2025; Gonçalves-Nobre *et al.*, 2024).

Pontos Positivos e Limitações

Este estudo apresenta alguns diferenciais importantes, incluindo uma revisão atual e abrangente da literatura conduzida em estrita conformidade com as diretrizes PRISMA. A inclusão de estudos publicados nos últimos cinco anos, de 2020 a 2025, oferece uma visão geral completa e atualizada do cenário de pesquisa em evolução sobre o papel do microbioma cervicovaginal e da infecção persistente por hrHPV. Além disso, o tamanho da amostra de pacientes incluídas aumenta ainda mais a abrangência desta revisão.

No entanto, algumas limitações são identificadas, uma vez que o estudo se limitou a resumir as principais características da literatura existente e disponível nos bancos de dados consultados. Entre essas limitações, destaca-se o fato de que aproximadamente 70% dos estudos incluídos foram conduzidos na China, o que pode restringir a generalização dos achados para outras populações com diferentes composições étnicas, comportamentais e ambientais. A variabilidade nos tipos de amostra e métodos de coleta entre os estudos incluídos, juntamente com o número relativamente pequeno de estudos focados em elementos específicos, como CSTs e perfis de *Lactobacillus*, restringe a capacidade de realizar avaliações estatísticas robustas de associações.

Adicionalmente, observou-se heterogeneidade quanto à região do gene alvo 16S rRNA empregada no sequenciamento, pois enquanto alguns estudos utilizaram as regiões V3-V4, outros empregaram apenas a região V4, dificultando a comparabilidade direta dos perfis microbianos entre as pesquisas. Essa limitação é agravada por diferenças no local anatômico da coleta e no tipo de amostra coletada (por exemplo, swabs vaginais, cervicais ou endocervicais), bem como pelo fato de que metade dos estudos analisados se restringiu exclusivamente à

classificação em CSTs, sem explorar adequadamente outras dimensões da comunidade microbiana.

A complexidade inerente da relação microbioma-infecção persistente por hrHPV complica ainda mais o estabelecimento de conexões definitivas. Além disso, fatores ambientais, como intervenções de tratamento e progressão da doença, podem introduzir variáveis de confusão, exigindo uma interpretação cautelosa dos resultados. A diversidade na composição microbiana e nas respostas específicas de cada patógeno aumenta ainda mais a complexidade da análise, destacando a necessidade crucial de metodologias padronizadas e estudos em maior escala para elucidar definitivamente essas relações.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu evidenciar que o microbioma cervicovaginal atua como um cofator importante na história natural da infecção pelo hrHPV. Os dados indicam que a estabilidade do microambiente vaginal, conferida pela dominância de *Lactobacillus crispatus* (CST I), exerce um papel protetor fundamental, favorecendo o *clearance* da infecção viral e a manutenção da homeostase epitelial.

Em contrapartida, a transição para estados de disbiose, representados majoritariamente pelo CST IV, configura-se como um biomarcador de risco. A depleção de *Lactobacillus* associada ao enriquecimento por táxons anaeróbios, notadamente *Gardnerella*, *Atopobium*, *Sneathia* e *Prevotella*, promove um microambiente inflamatório e imunossupressor. Este cenário não apenas facilita a persistência da infecção por hrHPV, como também impulsiona a progressão para lesões intraepiteliais de alto grau (NIC2 e NIC3) e, em última instância, para o câncer cervical.

O aumento das diversidades alfa e beta atua como um indicador da perda de estabilidade da mucosa, precedendo, em muitos casos, o próprio diagnóstico histopatológico. Por outro lado, o papel dos *Lactobacillus iners* (CST III) ainda não está claro, consolidando-se como um perfil de transição que requer monitoramento por sua associação tanto com a eliminação viral quanto com estados de instabilidade microbiológica.

Conclui-se que a caracterização do microbioma cervicovaginal pode ser uma ferramenta valiosa para a prevenção da carcinogênese cervical. Contudo, a heterogeneidade metodológica observada reforça a necessidade de maior padronização nos estudos futuros, utilizando a classificação de Ravel *et al.* (2010), para que esses perfis microbiológicos possam ser avaliados

e integrados à prática clínica como biomarcadores na triagem e no acompanhamento personalizado de mulheres em risco.

REFERÊNCIAS

BANILA, C. *et al.* A longitudinal pilot study in pre-menopausal women links cervicovaginal microbiome to CIN3 progression and recovery. **Communications Biology**, v. 8, n. 1, 6 jun. 2025.

BOWDEN, S. *et al.* Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. **BMC Medicine**, v. 21, n. 1, 27 jul. 2023.

BRAY, F. *et al.* Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A cancer journal for clinicians**, v. 74, n. 3, p. 229–263, 4 abr. 2024.

BRUSSELAERS, 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**, v. 221, n. 1, p. 9-18.e8, jul. 2019.

DONG, B. *et al.* Prevotella as the hub of the cervicovaginal microbiota affects the occurrence of persistent human papillomavirus infection and cervical lesions in women of childbearing age via host NF- κ B/C-myc. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 11, p. 5519–5534, 30 jul. 2022.

EGAWA, N. *et al.* Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. **Viruses**, v. 7, n. 7, p. 3863–3890, 16 jul. 2015.

FAN, Z. *et al.* Analysis of the correlation between cervical HPV infection, cervical lesions and vaginal microecology. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, 16 ago. 2024.

FENG, T. *et al.* Outcome and associated factors of high-risk human papillomavirus infection without cervical lesions. **BMC Women's Health**, v. 23, n. 1, 14 nov. 2023.

GONÇALVES-NOBRE, J. *et al.* The interplay between HPV, other Sexually Transmissible Infections and genital microbiome on cervical microenvironment (MicroCervixHPV study). **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, 12 mar. 2024.

GREENBAUM, S. *et al.* Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 4, p. 324–335, abr. 2019.

HAN, M. *et al.* Vaginal and tumor microbiomes in gynecological cancer (Review). **Oncology Letters**, v. 25, n. 4, 3 mar. 2023.

INCOGNITO, G. G. *et al.* The Interplay Between Cervicovaginal Microbiota Diversity, Lactobacillus Profiles and Human Papillomavirus in Cervical Cancer: A Systematic Review. **Healthcare**, v. 13, n. 6, p. 599, 10 mar. 2025.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**; 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>

KOBAYASHI, O. *et al.* Carcinogenesis and epidemiology of cervical cancer: The hallmark of human papillomavirus-associated cancer. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 50 Suppl 1, p. 25–30, out. 2024.

KOSHIOL, J. *et al.* Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 2, p. 123–137, 15 maio 2008.

KROON, S. J. *et al.* Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 3, p. 327–336, 1 ago. 2018.

ŁANIEWSKI, P. *et al.* The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. **Nature Reviews Urology**, v. 17, n. 4, p. 232–250, 18 fev. 2020.

LIANG, Y. *et al.* A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. **Infectious Agents and Cancer**, v. 14, n. 1, 26 out. 2019.

LIN, S. *et al.* Dysbiosis of Cervical and Vaginal Microbiota Associated With Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, 14 fev. 2022.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, B. *et al.* HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7616–7616, 11 jul. 2024.

NORENHAG, J. *et al.* The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 127, n. 2, p. 171–180, 17 jul. 2019.

QINGQING, B. *et al.* Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection. **Microbial Pathogenesis**, v. 152, p. 104617, 15 nov. 2020.

RAVEL, J. *et al.* Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. Supplement_1, p. 4680–4687, 3 jun. 2010.

ROSENDO-CHALMA, P. *et al.* The Hallmarks of Cervical Cancer: Molecular Mechanisms Induced by Human Papillomavirus. **Biology**, v. 13, n. 2, p. 77, 1 fev. 2024.

SARAF, V. S. *et al.* Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 7, p. 3793–3802, 13 jun. 2021.

SHEN, S. *et al.* Metabolomic and microbiota profiles in cervicovaginal lavage fluid of women with high-risk human papillomavirus infection. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, 4 jan. 2025.

TRIFANESCU, O. G. *et al.* The Female Reproductive Tract Microbiome and Cancerogenesis: A Review Story of Bacteria, Hormones, and Disease. **Diagnostics**, v. 13, n. 5, p. 877, 1 jan. 2023.

USYK, M. *et al.* Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. **PLOS Pathogens**, v. 16, n. 3, p. e1008376, 26 mar. 2020.

WALBOOMERS, J. M. M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, v. 189, n. 1, p. 12–19, set. 1999.

WEI, W. *et al.* The role of vaginal microecology in the cervical cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 48, n. 9, p. 2237–2254, 11 jul. 2022.

WŁOSZEK, E. *et al.* HPV and Cervical Cancer—Biology, Prevention, and Treatment Updates. **Current Oncology**, v. 32, n. 3, p. 122–122, 22 fev. 2025.

YANG, X. *et al.* A Crosstalk Analysis of high-risk human papillomavirus, microbiota and vaginal metabolome in cervicovaginal microenvironment. **Microbial Pathogenesis**, v. 194, p. 106826, 26 jul. 2024.

YANG, Y. *et al.* Altered vaginal cervical microbiota diversity contributes to HPV-induced cervical cancer via inflammation regulation. **PeerJ**, v. 12, p. e17415, 12 jun. 2024.

ZHANG, Y. *et al.* HPV-associated cervicovaginal microbiome and host metabolome characteristics. **BMC Microbiology**, v. 24, n. 1, 22 mar. 2024.