

A microbiota vaginal e a persistência da infecção pelo papilomavírus humano

Vaginal microbiota and persistence of human papillomavirus infection

Microbiota vaginal y persistencia de la infección por el virus del papiloma humano

Recebido: 19/04/2022 | Revisado: 01/05/2022 | Aceito: 03/05/2022 | Publicado: 07/05/2022

Vivian Cavalca Scanagatta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2030-4311>
Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Palmas
E-mail: vivianscanagatta@gmail.com

Amanda Lopes Ferraz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6110-6923>
Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Palmas
E-mail: amandaferraz.lp@gmail.com

Handella Vitória Coelho Carneiro Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5422>
Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Palmas
E-mail: handellavc@hotmail.com

Ana Virginia Gama

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2694-6171>
Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Palmas
E-mail: anavgama@uol.com.br

Márcia Cristina Terra de Siqueira Peres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5774-6597>
Instituto Tocantinense Antônio Carlos, Palmas
E-mail: marciaterramed@gmail.com

Resumo

A microbiota vaginal é composta por uma diversidade de microrganismos que habitam a vagina, seja de forma permanente ou transitória. Muitas são as indagações acerca do que poderia causar uma ruptura no equilíbrio vaginal no que diz respeito à composição bacteriana, inflamação, alteração do pH e secreção de substâncias (citocinas e enzimas). Além disso, já está estabelecido que a vaginose bacteriana pode predispor à infecção pelo HPV, sua persistência e desenvolvimento de lesões precursoras de câncer de colo uterino. O objetivo desse estudo foi elucidar a correlação entre a microbiota vaginal e a persistência da infecção pelo HPV. Trata-se de uma revisão bibliográfica abrangente utilizando as Bases de Dados Medline/PubMed e Web of Science publicados no período de 2010 até 2021. Foi identificado que as bactérias relacionadas à Vaginose Bacteriana (CST IV) e o CST III, dominado por *L. iners*, tiveram uma maior dominância em mulheres HPV positivo e podem estar relacionados com aquisição e persistência do HPV. A presença da *Sneathia*, encontrada na microbiota vaginal de mulheres HPV positivas, sugere relação com persistência viral e à neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Palavras-chave: Vaginose bacteriana; Disbiose vaginal; Microbiota vaginal; Ecossistema vaginal; HPV; Papilomavírus humano; Ensino.

Abstract

The vaginal microbiota is composed of a diversity of microorganisms that inhabit the vagina, either permanently or transiently. There are many questions about what could cause a disruption in the vaginal balance with regard to bacterial composition, inflammation, pH change and secretion of substances (cytokines and enzymes). In addition, it is already established that bacterial vaginosis can predispose to HPV infection, its persistence and the development of precursor lesions of cervical cancer. The aim of this study was to elucidate the correlation between the vaginal microbiota and the persistence of HPV infection. This is a comprehensive literature review using the Medline/PubMed and Web of Science Databases published from 2010 to 2021. It was identified that bacteria related to Bacterial Vaginosis (CST IV) and CST III, dominated by *L. iners*, had a greater dominance in HPV-positive women and may be related to HPV acquisition and persistence. The presence of *Sneathia*, found in the vaginal microbiota of HPV-positive women, suggests a relationship with viral persistence and cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Keywords: Bacterial vaginosis; Vaginal dysbiosis; Vaginal microbiota; Vaginal ecosystem; HPV; Human papillomavirus; Teaching.

Resumen

La microbiota vaginal está compuesta por una diversidad de microorganismos que habitan en la vagina, ya sea de forma permanente o transitoria. Hay muchas preguntas sobre qué podría causar una alteración en el equilibrio vaginal

con respecto a la composición bacteriana, la inflamación, el cambio de pH y la secreción de sustancias (citoquinas y enzimas). Además, ya está establecido que la vaginosis bacteriana puede predisponer a la infección por HPV, su persistencia y el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer de cérvix. El objetivo de este estudio fue dilucidar la correlación entre la microbiota vaginal y la persistencia de la infección por HPV. Esta es una revisión exhaustiva de la literatura utilizando las bases de datos Medline/PubMed y Web of Science publicadas entre 2010 y 2021. Se identificó que las bacterias relacionadas con la vaginosis bacteriana (CST IV) y CST III, dominadas por *L. iners*, tenían una mayor dominancia en mujeres HPV positivas y puede estar relacionado con la adquisición y persistencia del HPV. La presencia de *Sneathia*, encontrada en la microbiota vaginal de mujeres HPV positivas, sugiere una relación con la persistencia viral y la neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Palabras clave: Vaginosis bacteriana; Disbiosis vaginal; Microbiota vaginal; Ecosistema vaginal; HPV; Virus del papiloma humano; Enseñanza.

1. Introdução

A microbiota vaginal é composta por uma diversidade de microrganismos que habitam a vagina, seja de forma permanente ou transitória. O ecossistema vaginal é dinâmico e sofre influência de diversos fatores: etnia, fase do ciclo menstrual, imunidade, gestação, comportamento sexual, contraceptivos, além de produtos e medicamentos de uso tópico. Na composição de um microambiente vaginal considerado saudável predominam diferentes espécies de lactobacilos, sendo que os mais comuns são o *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. gasseri*. Essas bactérias produzem peróxido de hidrogênio (H₂O₂), bacteriocinas e biosurfactantes que impedem a adesão e proliferação de agentes patogênicos (Martins, 2005).

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

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

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

Com o emprego das técnicas de sequenciamento de última geração, Ravel et al estudaram pioneiramente a flora vaginal de mulheres saudáveis com base na dominância de alguma espécie particular de Lactobacilos ou sua escassez. Eles propuseram 5 tipos diferentes de estado de comunidade vaginal (CSTs – Community state types): CST I, CST II, CST III e CST V com predomínio de *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, and *L. jensenii* respectivamente, e CST IV (bacterial vaginosis–associated bacteria) mostrando escassez de lactobacilos.

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

Compreender acerca da história natural do HPV é de suma importância no combate ao câncer de colo uterino, uma vez que já foi comprovado que não existe câncer cervical sem que o HPV esteja presente (PINTO et al., 2002; NICOLAU, 2003). Sabe-se também que são conhecidos mais de 200 tipos de vírus HPV e que, pelo menos 15 tipos, são considerados oncogênicos. Desses, os tipos 16 e 18 respondem por 70% dos casos.

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

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

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

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que segundo Souza (2010) “é conduzida de modo a identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto, contribuindo, pois, para uma possível repercussão benéfica na qualidade dos cuidados prestados ao paciente”. Portanto, essa metodologia foi escolhida a fim de levantar quais relações existem entre a disbiose vaginal e a persistência da infecção pelo HPV.

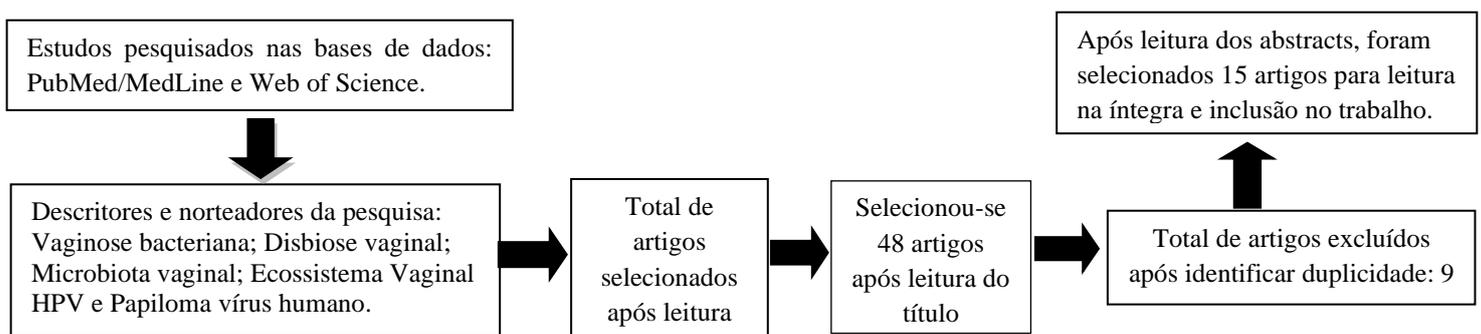
Foi empreendida uma busca nas Bases de Dados Medline/PubMed e Web of Science publicados no período de 2011 até 2021, em língua inglesa e portuguesa. Foram selecionados estudos clínicos, estudos clínicos controlados e estudos clínicos controlados randomizados. Para tanto, utilizou-se os seguintes descritores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

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

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

A investigação encontrou um total de 201 artigos nas bases de dados consultadas, dos quais 48 foram selecionados inicialmente após leitura do título. Nove artigos estavam em duplicidade nas bases de dados. Após leitura dos resumos (abstract), 15 artigos foram eleitos para leitura na íntegra. Além disso, da seleção inicial, 03 revisões sistemáticas foram adotadas visando a compreensão maior do tema proposto.

Figura 1 – fluxograma da seleção de artigos para o trabalho.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

Tabela 1: Resultados.

Artigo	Autor/ano	Amostra	Metodologia	Resultados relevantes
The cervical microbiota in reproductive-age South African women with and without human papillomavirus infection	Onywera, H. et al., 2019	87 mulheres negras sul-africana em idade reprodutiva 37 (42,5%) e 30 (34,5%) das mulheres tinham HPV prevalente e HPV de alto risco (HR), respectivamente	Sequenciamento genético 16s rRNA	A abundância relativa das famílias bacterianas Aerococcaceae, Pseudomonadaceae e fidobacteriaceae foram consideradas significativamente maior em mulheres com HR-HPV. Gardnerella, Sneathia, Atopobium, Aerococcus, e Pseudomonas foram identificadas como potenciais biomarcadores para HR-HPV. Das 87 mulheres, 56 apresentavam grande diversidade de espécies na microbiota, principalmente BVABs. A associação mais forte com infecção HR-HPV foi encontrada com <i>G. vaginalis</i>
Evaluation of the Associations Between Cervical Microbiota and HPV Infection, Clearance, and Persistence in Cytologically Normal Women	Ritu, W. et al., 2018	144 mulheres, sendo 90 HPV positivas e 43 HPV negativas.	Sequenciamento de microbiota 16s rDNA.	A riqueza da microbiota cervical de mulheres HPV-positivas foi maior do que para mulheres HPV-negativa. O <i>Ureaplasma parvum</i> foi associado a um risco significativamente aumentado com a infecção por HPV e do risco de citopatologia cervical anormal. A abundância de <i>Prevotella</i> e <i>Dialister</i> tornou mais difícil eliminar o HPV e elas, consequentemente desenvolvem com mais facilidade a persistência do HPV.
Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study	Gao, W. et al., 2013	70 mulheres saudáveis (32 HPV- e 38 HPV+) com citologia cervical normal e idade menor que 50 anos.	Extração de DNA genômico bacteriano total; Foi utilizada eletroforese em gel de gradiente desnaturante com reação em cadeia da polimerase.	A diversidade biológica foi significativamente maior em mulheres HPV+ do que em HPV-. O gênero predominante foi <i>Gardnerella vaginalis</i> (14/70, 20%), seguido por <i>Atopobium vaginae</i> (7/70, 10%). <i>L. gasseri</i> e a <i>Gardnerella vaginalis</i> foram isolados com mais frequência em mulheres HPV positivo do que em mulheres HPV negativo.
Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women	Cheng, L. et al., 2020	257 mulheres, sendo: 169 mulheres que visitaram a clínica para jovens, na qual a prevalência de qualquer HPV e HPV oncogênico foram 67,5% e 59,8%, respectivamente. E entre as 88 participantes que compareceram ao rastreamento cervical, a prevalência geral de HPV foi de 34,1%, com HPV56 (6,8%), HPV45 (4,5%) e HPV52 (4,5%) como os três tipos de HPV oncogênicos mais comuns.	Genotipagem do HPV e sequenciamento da microbiota	Mulheres infectadas com HPV foram caracterizadas por um maior número de bactérias associadas à vaginose bacteriana (BVAB), <i>Sneathia</i> , <i>Prevotella</i> , e <i>Megasphaera</i> . Mulheres jovens infectadas por HPV oncogênico apresentaram maior diversidade microbiana vaginal e mulheres infectadas com HPV 39, 42 e 56 tiveram uma diversidade significativamente maior. A partir da análise estatística da taxonomia da microbiota, foi observado que BVAB 1, BVAB 2, <i>Sneathia</i> , <i>Prevotella</i> , e <i>Megasphaera</i> eram significativamente mais prevalentes entre mulheres infectadas por HPV do que mulheres não infectadas por HPV. Encontrou-se uma forte relação entre a infecção por HPV e a diversidade bacteriana; Há uma correlação da <i>Sneathia</i> com neoplasia cervical. <i>Prevotella</i> contribui para a infecção persistente por HPV 25, 29 e 30.
Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection	Di Paola, M. et al., 2017	1.029 mulheres, em idade de 24 a 64 anos. Sendo, 55 amostras cervico-vaginais de HPV positivas e 17 amostras de mulheres HPV negativas usadas no controle.	Genotipagem de HPV PCR quantitativo em tempo real do gene que codifica a sialidase da <i>Gardnerella vaginalis</i>	A biodiversidade foi maior no grupo de mulheres HPV+, em especial no grupo de mulheres com persistência da infecção. O CST IV-BV desempenha um papel na persistência da infecção viral. <i>Sneathia</i> , <i>Megasphaera</i> , e <i>Pseudomonas</i> e também <i>Pediococcus</i> e <i>Brevibacterium</i> eram dominantes no grupo de mulheres HR-HPV + em comparação com HPV- controles. HPV+ teve enriquecimento em <i>Atopobium</i> . O gene que codifica a sialidase de <i>G. vaginalis</i> é um potencial marcador de persistência viral. A prevalência do CST IV-BV sugere que a produção de sialidase por cepas de <i>G. vaginalis</i> estão provavelmente envolvidas na formação de patobiontes anaeróbicos aprisionando biofilme, como <i>Prevotella</i> e <i>Atopobium</i> , que podem contribuir para a persistência viral.
Association of high-risk human papillomavirus infection duration and cervical lesions with vaginal microbiota composition	Liu, J. et al., 2020	91 pacientes com infecção por HPV de alto risco, incluindo 48 infecções persistentes e 43 transitórias, e 31 casos como controles negativos	Sequenciamento de 16s rRNA	A infecção por HPV diminuiu o nível de probióticos, incluindo <i>Shuttleworthia</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Lactobacillus</i> , e <i>Sneathia</i> , enquanto aumenta o nível de bactérias patogênicas, incluindo <i>Dispar</i> , <i>Streptophyta</i> , e <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> . A Bifidobacteriaceae aumentou substancialmente quanto a duração da infecção por HPV e o grau patológico de CIN aumentou, ou seja, a Bifidobacteriaceae pode desempenhar um papel fundamental na progressão do câncer. Bifidobacteriaceae, outras famílias de bactérias, como <i>Corynebacterium</i> , <i>Aerococcus</i> , e <i>Oscillospira</i> , também foram muito afetados pela duração da infecção por HPV. <i>Sneathia</i> indica importância na oncogenicidade do colo do útero.

Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection	Lv, P. et al., 2019	826 mulheres em idade de 20 e 70 anos, sendo 254 HPV-HR e 572 HPV negativo.	Teste de HPV-DNA Detecção da Vaginose bacteriana, Trichomonas vaginalis e Candida spp Detecção de DNA Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum e Chlamydia trachomati	A microbiota das mulheres HPV positivo, foram compostas por: UP: 51,6% // UU: 15,4% // CT: 15,7% // Candida spp: 11% // TV: 3,1% // VB: 20,5%. A prevalência de UP, UU, CT, TV e VB no grupo HR-HPV-positivo foi maior do que no grupo HPV-negativo. Os micróbios UU, UP, CT, BV e TV podem induzir inflamação cervical crônica que danificaria a barreira mucosa e proteção imunológica para promover a infecção de HPV
Depiction of Vaginal Microbiota in Women With High-Risk Human Papillomavirus Infection	Wei, Z. et al., 2020	60 mulheres; Três amostras de swab foram coletadas de cada participante. Sendo, HPV positivo: 30 e HPV negativo: 30.	Sequenciamento de DNA bacteriano	Lactobacillus, Sporolactobacillus, Atopobium, Veillonella, e Sneathia foram diminuídos na microbiota vaginal de mulheres HPV-positivas, em comparação com mulheres HPV-negativas. Bactérias relacionadas a VB, como Gardnerella, Prevotella, Dialister, Slackia, Actinomyces, Porphyromonas, Peptoniphilus, Anaerococcus, Peptostreptococcus, Streptococcus, Ureaplasma, Megasphaera, e Mycoplasma, foram mais abundantes em mulheres HPV-positivas.
Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection	Brotman, R. et al., 2014	32 mulheres que coletaram em média 2 esfregaços semanais por 16 semanas, resultando em 937 amostras. Dessas, 27 mulheres eram HPV positivo.	Sequenciamento gene 16s rRNA	Durante as 16 semanas: 5 mulheres sempre foram HPV negativas, 2 foram positivas para 1 subtipo de HPV durante o período de acompanhamento e 25 foram positivas para 2 ou mais HPV subtipos. Em mulheres com microbiota vaginal dominada por L. gasseri (CST II) foi obtido uma taxa de eliminação mais rápida de HPV detectável. No CST IV ou no CST III, que foram dominados por L. iners, tiveram a maior proporção relativa de amostras positivas para HPV, sugerindo que esses 2 estados podem representar um ambiente que aumenta o risco de aquisição e /ou persistência de HPV.
Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis	Kwasniewski, W. et al., 2018	250 mulheres. Pacientes que eram HPV (+) foram incluídos no grupo analisado (n = 180), enquanto as mulheres HPV (-) foram incluídas no grupo de controle (n = 70)	A citologia e o status do HPV foram usados para classificar os pacientes nos três grupos a seguir: Grupo controle [n = 70]; HPV (-); Mulheres com lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau [LSIL; n = 95; HPV (-)] e Mulheres com lesões intraepiteliais escamosas de alto grau [HSIL; n = 85; HPV (+)].	As análises sugerem uma associação entre infecção por HPV e diminuição da abundância de Lactobacillus. A disbiose bacteriana, caracterizada pelo predomínio de Gardnerella vaginalis e uma escassez concomitante de Lactobacillus crispatus, Lactobacillus iners e Lactobacillus taiwanensis, pode ser um Co-fator dependente de HPV para o desenvolvimento de NIC.
Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota	Shannon, B. et al., 2017	65 mulheres, sendo 36 HPV negativo e 23 HPV positivo.	Extração de DNA e amplificação e sequenciamento do gene 16s rRNA	Inclinação para a CST-IV vaginal, caracterizada por uma escassez de Lactobacillus spp., em participantes com infecção prevalente por HPV. A infecção por HPV foi associada à alterações na composição e estrutura da microbiota vaginal e com elevações locais nas quimiocinas IP-10 e MIG.
Factors associated with the composition and diversity of the cervical microbiota of reproductive-age Black South African women: a retrospective cross-sectional study	Onywere, W. et al., 2019	62 mulheres em idade reprodutiva e idade entre 18 e 44 anos.	Primeira amostra foi para esfregaço de Papanicolaou. E a segunda amostra do colo do útero foi para genotipagem e tipagem do HPV	Microbiota cervical foi associada a achados sugestivos de VB, e pode ser um fator contribuinte para a alta carga de infecções por HIV e HPV entre mulheres negras.
Association of the Vaginal Microbiota with Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort	Lee, J. et al., 2013	68 gêmeas infectadas ou não infectadas com HPV e suas famílias; Sendo, 23 indivíduos HPV-positivos e 45 HPV-negativos	Coleta de amostras, triagem de HPV, extração de DNA, amplificação por PCR de rRNA 16S e purificação para análise de sequência usando QIIME e associação entre microbiota vaginal e fenótipo por análise LEfSe	Mulheres HPV-positivas tinham diversidade microbiana maior. Fusobactérias, incluindo Sneathia spp., foram identificados como possíveis marcadores microbiológicos associados à infecção por HPV, sendo a infecção fortemente associada à abundância de várias espécies da microbiota vaginal, particularmente a Fusobacteria. Sneathia spp. foi identificada como marcador microbiológico de infecção por HPV de alto risco, sendo mais de três vezes mais frequente entre as mulheres do grupo de HPV de alto risco.

Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity	Mitra, A. et al., 2015	169 mulheres no estudo, que foram classificadas em 4 grupos; normal (n = 20), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) (n = 52), lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (n = 92) e ICC (n = 5).	Sequenciamento Illumina MiSeq de amplicons do gene 16S rRna.	Alta diversidade e baixos níveis de <i>Lactobacillus</i> spp. (estado da comunidade tipo-CST IV) estão relacionados com aumento da gravidade da doença, independentemente do status de HPV. O HSIL foi caracterizado por níveis mais elevados de <i>Sneathia sanguinegens</i> , <i>Anaerococcus tetradius</i> e níveis mais baixos de <i>Lactobacillus jensenii</i> . Taxas mais altas de CST IV foram associados ao aumento da gravidade da doença. Também identificamos 5 tipos de estado de comunidade que podem ajudar a diferenciar doenças de baixo e alto grau e, com pesquisas adicionais, podem melhorar nossa compreensão do papel do microambiente bacteriano na persistência do HPV, desenvolvimento de NIC e progressão para câncer.
Features of the cervicovaginal microenvironment drive cancer biomarker signatures in patients across cervical carcinogenesis	Laniewski, P. et al., 2019	78 mulheres na pré-menopausa foram classificadas em cinco grupos: controles HPV-negativos saudáveis (Ctrl HPV -; n = 18), controles HPV-positivos (Ctrl HPV +; n = 11), mulheres com diagnóstico de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL; n = 12), lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL; n = 27) e ICC (n = 10)	Genotipagem de HPV, sequenciamento de rRNA 16S e análise multiplex de imunomediadores. Medição de biomarcadores de câncer	Biomarcadores específicos de câncer discriminaram pacientes com características do microambiente cervicovaginal, como inflamação genital elevada, pH vaginal elevado e disbiótico não <i>Lactobacillus-VMB</i> dominante, que tem sido associado à persistência do HPV, displasia e progressão para carcinoma cervical invasivo. Níveis elevados de vários biomarcadores, incluindo citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF α), proteínas relacionadas à apoptose (sFas, sFasL, TRAIL), hormônios (leptina, prolactina), fatores de crescimento e angiogênese (HGF, SCF, VEGF), citoqueratinas (CYFRA 21-1) e outros (AFP, OPN), foram achados apenas no colo do útero de pacientes com câncer. Os grupos associados ao câncer e de alta diversidade / inflamação foram caracterizados por baixos níveis de <i>Lactobacillus</i> dominância, pH vaginal elevado e inflamação genital elevada e níveis elevados de biomarcadores de câncer, conhecidos por estarem associados à persistência do HPV, desenvolvimento de displasia e progressão para câncer.

Fonte: Autores.

A partir da leitura detalhada dos 15 estudos foi possível identificar que uma maior diversidade microbiológica vaginal facilitaria a infecção pelo HPV. Ou seja, na maioria dos artigos chegou-se à conclusão de que a riqueza e variedade microbiana cervical eram superiores em mulheres HPV positivas quando comparadas àquelas não infectadas pelo vírus. (Onywera, 2019; Ritu, 2018; Gao, 2013; Cheng, 2020; Di Paola, 2017; Lee, 2013; Mitra, 2015)

Os resultados confirmam uma relação entre bactérias associadas à vaginose bacteriana (BVAB), principalmente *Gardnerella vaginalis*, com a infecção pelo HPV. Esses achados vão de encontro às duas metanálises que correlacionaram positivamente a vaginose bacteriana com a infecção pelo HPV (Gillet et al, 2011; Liang et al, 2019). Os autores propuseram que uma redução dos níveis do inibidor da protease de leucócitos (bloqueador do HPV in vitro), bem como a maior degradação de mucinas no fluido vaginal em mulheres com VB, aliado a uma possível ruptura do equilíbrio imunológico cervical com estímulo para produção de citocinas (interleucinas 1beta e 10) colaboram para essa interação. (Gillet, et al, 2011).

Dos estudos encontrados, o CST IV, caracterizado por uma escassez de *Lactobacillus* spp desempenha um papel importante na persistência da infecção viral, independentemente do status de HPV, corroborando para o aumento da gravidade da doença (Shannon, B. et al., 2017; Mitra, A. et al., 2015). Relacionado a isso, o CST IV, dominado por bactérias estritamente anaeróbicas como *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* e *Prevotella*, e o CST III, dominado por *Linera*s, tiveram uma maior dominância em mulheres HPV positivo, sugerindo que esses dois estados representam um ambiente em que há uma chance maior de aquisição e persistência do HPV. Em contrapartida, o CST II, dominado por *L. gasseri*, está relacionado a uma taxa de eliminação mais rápida do HPV detectável. Por outro lado, associado a uma lenta eliminação do HPV, aparece o uso de contraceptivos hormonais, o que sugere uma possível influência dos hormônios sexuais femininos na resposta do hospedeiro à infecção por HPV (Brotman, R. et al., 2014). Em um estudo, houve correlação da *Prevotella* e *Dialister* implicados na dificuldade de eliminar o HPV, ou seja, demonstrando persistência da infecção (Ritu, W. et al., 2018).

Foi encontrado nos resultados que o *Atopobium* é o segundo gênero predominante na diversidade da microbiota vaginal (Gao, W. et al., 2013). E que em mulheres HPV positivas, há uma grande abundância dessa bactéria, que em associação com a *Prevotella*, contribuem para a persistência viral. Em contrapartida, um único artigo, no qual foi concluído que na microbiota vaginal de mulheres HPV positivas em comparação com mulheres HPV negativas, há uma diminuição da presença

do *Atopobium*, assim como dos *Lactobacillus*, *Sporolactobacillus*, *Veillonella* e *Sneathia*, (Wei, Z. et al., 2020).

Observou-se que a *Gardnerella vaginalis* foi uma das bactérias encontradas em maior abundância nas mulheres HPV positivo e ela foi fortemente associada com a infecção de HPV de alto risco (Onywera, W. et al., 2019), podendo também ser um co-fator dependente de HPV para o desenvolvimento de neoplasia cervical (Kwasniewski, W. et al., 2018).

Em um único estudo o *Ureaplasma parvum* foi associado a um risco significativo de infecção por HPV e risco de citopatologia cervical anormal (Ritu, W. et al., 2018). Esse resultado está em consonância com uma metanálise que concluiu que a vaginose bacteriana, clamídia tracomatis, ureaplasma e a redução dos lactobacilos da flora vaginal estão relacionados ao aumento da infecção pelo HPV e o desenvolvimento da NIC. (Liang et al, 2019).

A *Sneathia* é uma bactéria gram negativa, que foi citada em vários estudos, como sendo um marcador microbiológico de infecção por HPV de alto risco, em associação com *Anaerococcus tetradius* e níveis mais baixos de *Lactobacillus jensenni* (Mitra, A. et al., 2015; Lee, J. et al., 2013). Além disso, a *Sneathia* também foi citada como tendo um papel importante na oncogenicidade do colo do útero, podendo atuar como fator predisponente para o desenvolvimento da neoplasia cervical (Liu, 2020; Cheng, L., 2020). Também foi aventada a presença de *Sneathia*, *Prevotella* e *Megasphaera* incluindo também *Pediococcus* e *Bravibacterium* relacionados com maior prevalência tanto do HPV de baixo risco, como de HPV de alto risco, em relação às mulheres não infectadas por HPV. (Cheng, L. et al., 2020; Di Paola, M. et al., 2017).

A abundância da família bacteriana das *Bifidobacteriaceae*, incluindo a *Pseudomonadaceae*, *aerococcaceae* e *fidobacteriaceae*, foi maior em mulher com HPV de alto risco, aumentando também a duração da infecção do HPV e o grau patológico de NIC, demonstrando que a *Bifidobacteriaceae* pode desempenhar um papel fundamental na progressão do câncer (Di Paola, M. et al., 2017). Da mesma forma, outras bactérias da mesma família como *Corynebacterium*, *Aerococcus* e *Oscillospira*, também foram citadas (Onywera, H. et al., 2019).

4. Conclusão

A microbiota vaginal saudável tem um papel protetor contra as infecções HPV induzidas, contra a aquisição de HPV oncogênico, contra a persistência viral e evolução para lesões precursoras de câncer cervical.

Existem inúmeras evidências de que as bactérias relacionadas à Vaginose Bacteriana (CST IV) predisõem à infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Também foi apreendido que a presença da *Sneathia* na microbiota vaginal de mulheres HPV positivas, está ligada a persistência viral e à neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Espécies *Prevotella* e *Dialister* também foram implicados na persistência da infecção ao serem identificados na microbiota de mulheres infectadas pelo HPV. A família *Bifidobacteriaceae* que comporta os gêneros *Bifidobacterium* (32 espécies de *Bifidobacterium bifidum*) e *Gardnerella*, (apenas a espécie *Gardnerella vaginalis*) está relacionada com maior duração da infecção HPV e maior grau de neoplasia intraepitelial. *Gardnerella*, *Sneathia*, *Atopobium*, *Aerococcus*, *Pseudomonas*, *Prevotella*, *Dialister*, *Megasphaera* foram considerados biomarcadores de HPV de alto risco nos estudos selecionados

Contudo, observou-se que a heterogeneidade metodológica dos estudos se torna uma fragilidade, visto que não há uma padronização deles. Recentemente é que estão sendo empregadas técnicas de sequenciamento genético das espécies bacterianas presentes na microbiota vaginal. Além disso, as amostragens, com mulheres de diferentes faixas etárias traz uma variabilidade que interfere na análise dos resultados e as amostras de microbiotas são pequenas, o que dificulta a generalização dos resultados. Outrossim, o presente estudo demonstrou que as comunidades bacterianas na microbiota vaginal são mais complexas do que era exposto anteriormente, visto que não houve um consenso entre os estudos sobre a quantidade dos tipos de estado de comunidades (CST) que existem na microbiota vaginal, fortalecendo a premissa de que são necessárias maiores investigações para a uniformidade dessas informações.

Portanto, ainda se faz necessário que mais estudos sejam realizados no sentido de elucidar o mecanismo pelo qual a disbiose da microbiota vaginal leva algumas mulheres à desenvolverem uma persistência do HPV.

Referências

- Aguiar, P. V. (2017). *O ecossistema vaginal*. Orientador: Dr. Joaquim Silva Neves. (2017). Trabalho final mestrado integrado em Medicina (Mestrado em Medicina) - Universidade de Lisboa.
- Almeida, A. C. G.; Sakama, A. T. & Campos, R. G. (2006). A correlação do câncer do colo uterino com o Papilomavirus Humano. *Revista APS*, 2006; 9(2): 128-135
- Brotman, R. M., Shardell, M. D., Gajer, P., Tracy, J. K., Zenilman, J. M., Ravel, J., & Gravitt, P. E. (2014). Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. *Journal of Infectious Diseases*, 210(11), 1723–1733. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu330>
- Carvalho, N. S. de, Silva, R. J. de C. da, Val, I. C. do, Bazzo, M. L., & Silveira, M. F. da. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecção pelo papilomavírus humano (HPV). *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, 30(spe1). <https://doi.org/10.1590/s1679-4974202100014.esp1>
- Castanheira, C., Sallas, M., Nunes, R., Lorenzi, N., & Termini, L. (2020). Microbiome and Cervical Cancer. *Pathobiology*, 88(2), 187–197. <https://doi.org/10.1159/000511477>
- Cheng, L., Norenhaag, J., Hu, Y. O. O., Brusselaers, N., Fransson, E., Ährlund-Richter, A., Guðnadóttir, U., Angelidou, P., Zha, Y., Hamsten, M., Schuppe-Koistinen, I., Olovsson, M., Engstrand, L., & Du, J. (2020). Vaginal microbiota and human papillomavirus infection among young Swedish women. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 6(1), 39. <https://doi.org/10.1038/s41522-020-00146-8>
- de Sanjosé, S., Brotons, M., & Pavón, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 47, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015>
- Di Paola, M., Sani, C., Clemente, A. M., Iossa, A., Perissi, E., Castronovo, G., Tanturli, M., Rivero, D., Cozzolino, F., Cavalieri, D., Carozzi, F., De Filippo, C., & Torcia, M. G. (2017). Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09842-6>
- Fedrizzi, E. (2011). Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres HIV-Positivo de Florianópolis, Santa Catarina. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 23(4), 205–209. <https://doi.org/10.5533/2177-8264-201123410>
- Gao, W., Weng, J., Gao, Y., & Chen, X. (2013). Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-271>
- Gillet, E., Meys, J. F., Verstraelen, H., Bosire, C., De Sutter, P., Temmerman, M., & Broeck, D. V. (2011). Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10>
- Kyrgiou, M., Mitra, A., & Moscicki, A.-B. (2017). Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Translational Research*, 179, 168–182. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.004>
- Kwasniewski, W., Wolun-Cholewa, M., Kotarski, J., Warchol, W., Kuzma, D., Kwasniewska, A., & Gozdzicka-Jozefiak, A. (2018). Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9509>
- Kovachev, S. M. (2019). Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Archives of Microbiology*. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01747-4>
- Łaniewski, P., Barnes, D., Goulder, A., Cui, H., Roe, D. J., Chase, D. M., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2018). Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. *Scientific Reports*, 8(1), 7593. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25879-7>
- Lee, J. E., Lee, S., Lee, H., Song, Y.-M., Lee, K., Han, M. J., Sung, J., & Ko, G. (2013). Association of the Vaginal Microbiota with Human Papillomavirus Infection in a Korean Twin Cohort. *PLoS ONE*, 8(5), e63514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063514>
- Liang, Y., Chen, M., Qin, L., Wan, B., & Wang, H. (2019). A meta-analysis of the relationship between vaginal microecology, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Infectious Agents and Cancer*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0243-8>
- Linhares, I. M., Giraldo, P. C., & Baracat, E. C. (2010). Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 56(3), 370–374. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000300026>
- Liu, J., Luo, M., Zhang, Y., Cao, G., & Wang, S. (2020). Association of high-risk human papillomavirus infection duration and cervical lesions with vaginal microbiota composition. *Annals of Translational Medicine*, 8(18), 1161–1161. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5832>
- Lv, P., Zhao, F., Xu, X., Xu, J., Wang, Q., & Zhao, Z. (2019). Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2019, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2019/9678104>
- Mitra, A., MacIntyre, D. A., Lee, Y. S., Smith, A., Marchesi, J. R., Lehne, B., Bhatia, R., Lyons, D., Paraskevaidis, E., Li, J. V., Holmes, E., Nicholson, J. K., Bennett, P. R., & Kyrgiou, M. (2015). Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Scientific Reports*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/srep16865>
- Nelson Valente Martins, & Julisa C L Ribalta. (2005). *Patologia do trato genital inferior diagnóstico e tratamento, colposcopia, cito-histopatologia, Biologia molecular*, CAF-LASER. São Paulo Roca.

- Norenhag, J., Du, J., Olovsson, M., Verstraelen, H., Engstrand, L., & Brusselsaers, N. (2019). The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(2), 171–180. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15854>
- Onywere, H., Williamson, A.-L., Mbulawa, Z. Z. A., Coetzee, D., & Meiring, T. L. (2019). Factors associated with the composition and diversity of the cervical microbiota of reproductive-age Black South African women: a retrospective cross-sectional study. *PeerJ*, 7, e7488. <https://doi.org/10.7717/peerj.7488>
- Onywere, H., Williamson, A.-L., Mbulawa, Z. Z. A., Coetzee, D., & Meiring, T. L. (2019). The cervical microbiota in reproductive-age South African women with and without human papillomavirus infection. *Papillomavirus Research*. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.04.006>
- Ramos de Lima, Y. A., & Costa Alves, M. de F. (2009). O sistema imune da mucosa do trato genital feminino e o impacto das doenças sexualmente transmissíveis. *Revista de Patologia Tropical*, 37(4). <https://doi.org/10.5216/rpt.v37i4.5661>
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2010). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement_1), 4680–4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- Redelinghuys, M. J., Geldenhuys, J., Jung, H., & Kock, M. M. (2020). Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>
- Ritu, W., Enqi, W., Zheng, S., Wang, J., Ling, Y., & Wang, Y. (2018). Evaluation of the Associations Between Cervical Microbiota and HPV Infection, Clearance, and Persistence in Cytologically Normal Women. *Cancer Prevention Research*, 12(1), 43–56. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-18-0233>
- Shannon, B., Yi, T. J., Perusini, S., Gajer, P., Ma, B., Humphrys, M. S., Thomas-Pavanel, J., Chieza, L., Janakiram, P., Saunders, M., Tharao, W., Huibner, S., Shahabi, K., Ravel, J., Rebbapragada, A., & Kaul, R. (2017). Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunology*, 10(5), 1310–1319. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.129>
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Vespero, E. C., Azevedo, E. M. M. de, Pelisson, M., & Perugini, M. R. E. (1999). Correlação entre critérios clínicos e critérios laboratoriais no diagnóstico de vaginose bacteriana. *Semina: Ciências Biológicas E Da Saúde*, 20(2), 57. <https://doi.org/10.5433/1679-0367.1999v20n2p57>
- Wei, Z.-T., Chen, H.-L., Wang, C.-F., Yang, G.-L., Han, S.-M., & Zhang, S.-L. (2021). Depiction of Vaginal Microbiota in Women With High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Frontiers in Public Health*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.587298>