UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

Guilherme Ferrari Bevilacqua

Caracterização da microbiota vaginal em mulheres com lesões precursoras cervicais de alto grau submetidas à exérese em comparação com mulheres sem lesões e HPV não detectado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em (Patologia).

Orientador: Prof. Dr. Lucas Tadeu Bidinotto

Coorientadora: Profa. Assoc. Márcia Guimarães da Silva

Botucatu
2026

(Guilherme Ferrari Bevilacqua)

Caracterização da microbiota vaginal em mulheres com lesões precursoras cervicais de alto grau submetidas à exérese em comparação com mulheres sem lesões e HPV não detectado

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em (Patologia).

Orientador: Prof. Dr. Lucas Tadeu Bidinotto

Coorientador: Profa. Assoc. Márcia Guimarães da Silva

Botucatu

2026

B571c

Bevilacqua, Guilherme Ferrari
Caracterização da microbiota vaginal em mulheres com lesões precursoras cervicais de alto grau submetidas à exérese em comparação com mulheres sem lesões e HPV não detectado / Guilherme Ferrari Bevilacqua. -- Botucatu, 2026
53 f. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Lucas Tadeu Bidinotto
Coorientadora: Márcia Guimarães Da Silva

1. Prevenção. 2. HPV. 3. Microbiota. 4. Disbiose. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Este projeto investigou a relação entre o HPV e a microbiota vaginal no contexto do desenvolvimento de lesões cervicais, um campo em ascensão na comunidade cientifica e de grande relevância para a saúde da mulher. A caracterização da composição microbiana associada ao estado de infecção viral visou auxiliar o melhor esclarecimento dos potenciais mecanismos que podem influenciar a infecção pelo vírus do HPV, ampliando o entendimento sobre fatores não virais que podem participar do desenvolvimento da displasia cervical. Do ponto de vista científico, os resultados fortalecem a base de conhecimento necessária para futuras estratégias de prevenção e tratamento mais personalizadas, integrando parâmetros microbiológicos ao acompanhamento clínico. O Brasil está em processo de transição do rastreamento do câncer do colo do útero da citologia para o teste molecular de HPV no SUS, o que aumentará substancialmente a detecção de casos. Nesse novo cenário, compreender como a microbiota vaginal se relaciona com a evolução da infecção é fundamental para auxiliar na estratificação de risco, orientar condutas clínicas e reduzir intervenções desnecessárias. Assim, este estudo não apenas gera conhecimento, mas também se alinha às novas demandas do SUS, contribuindo para melhorar a qualidade do cuidado oferecido.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GUILHERME FERRARI BEVILACQUA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 26 de fevereiro de 2026, às 14h, no(a) Anfiteatro Prof. Emérito Antonio Carlos Cicogna (Bloco V) - Unipex - FM/Botucatu – Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GUILHERME FERRARI BEVILACQUA, intitulada "**Caracterização da microbiota vaginal em mulheres com lesões precursoras cervicais de alto grau submetidas à exérese em comparação com mulheres sem lesões e HPV não detectado**". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUCAS TADEU BIDINOTTO (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata, Profa. Dra. LARA TERMINI (Participação Virtual) do(a) Centro de Investigação Translacional em Oncologia / Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Profa. Dra. MICHELLE GARCIA DISCACCIATI DE CARVALHO (Participação Virtual) do(a) Departamento e Análises Clínicas e Toxicológicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final:_ _ _ **APROVADO** _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente
gov.br
LUCAS TADEU BIDINOTTO
Data: 03/03/2026 10:14:25-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. LUCAS TADEU BIDINOTTO

Este estudo foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil – Processo nº 2024/02324-2



AGRADECIMENTOS

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e incentivo à pesquisa científica, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Expresso minha profunda gratidão ao meu orientador, Prof. Dr. Lucas Tadeu Bidinotto e a pela minha co-orientadora, Profa. Assoc. Márcia Guimarães da Silva pela orientação dedicada, pelo rigor científico e pelas valiosas contribuições que guiaram cada etapa deste projeto e pelos ensinamentos e pelo apoio essencial ao longo desta trajetória acadêmica.

Aos meus familiares e amigos, agradeço pelo incentivo, pela compreensão e pelo suporte emocional que tornaram possível a conclusão deste meu mestrado.

Estendo meus agradecimentos ao Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular (CPOM) e ao NAP Prevenção do Hospital do Câncer de Barretos, pelo acolhimento e suporte técnico durante a execução deste estudo, bem como pela infraestrutura de excelência que possibilitou o desenvolvimento das inclusões e armazenamentos das amostras deste projeto. Agradeço ao Laboratório de Imunopatologia da Relação Materno-Fetal da UNIPEX, da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP), pelo apoio científico e pela colaboração indispensável nas etapas experimentais deste trabalho.

Por fim quero agradecer a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta pesquisa, deixo o meu mais sincero obrigado.

RESUMO

O câncer do colo do útero (CCU) permanece como uma das principais causas de mortalidade entre mulheres em todo o mundo, especialmente em países de baixa e média renda, onde o acesso à vacinação e aos programas de rastreamento ainda são limitados. A infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco, particularmente pelo genótipo 16, é reconhecida como o principal fator etiológico do CCU. Nesse cenário, a microbiota vaginal tem sido apontada como um fator modulador relevante da infecção e persistência do HPV, influenciando o risco de desenvolvimento de lesões cervicais precursoras. Em condições de eubiose, observa-se a predominância do gênero *Lactobacillus*, responsável pela produção de ácido láctico, manutenção do pH vaginal ácido e proteção do epitélio cervical. Por outro lado, a disbiose vaginal, caracterizada pela perda dessa dominância e pelo aumento da diversidade microbiana, com prevalência de bactérias anaeróbias está associada à inflamação crônica, maior suscetibilidade à infecção pelo HPV e à persistência viral. A classificação da microbiota vaginal em Community State Types (CSTs) consolidou o estudo dessas comunidades bacterianas. O objetivo desta dissertação foi comparar o perfil da microbiota vaginal de mulheres com lesões cervicais precursoras de alto grau, no momento do tratamento excisional, com o de mulheres sem lesões cervicais submetidas ao exame preventivo, atendidas no Hospital do Câncer do Barretos. Durante o exame especular, foram coletadas amostras de conteúdo vaginal para análise microbiológica por coloração de Gram, visando à classificação em eubiose ou disbiose, e para análise molecular da microbiota por meio do sequenciamento da região V3–V4 do gene 16S rRNA, com posterior determinação dos perfis em CSTs. Foram incluídas 59 participantes, sendo 37 mulheres com lesão cervical de alto grau e HPV detectado e 22 mulheres controle, sem lesão e com HPV não detectado. Observou-se elevada frequência de disbiose vaginal em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre os perfis de CSTs. Esses achados reforçam a relevância da microbiota vaginal no contexto da infecção pelo HPV e indicam a necessidade de estudos futuros com maior aprofundamento na análise de táxons bacterianos específicos.

Palavras-chave: câncer do colo do útero; HPV; microbiota vaginal; disbiose

ABSTRACT

Cervical cancer (CC) remains one of the leading causes of mortality among women worldwide, particularly in low- and middle-income countries, where access to vaccination and screening programs is still limited. Persistent infection with high-risk human papillomavirus (HPV), especially genotypes 16 and 18, is recognized as the main etiological factor for cervical cancer. In this context, vaginal microbiota has emerged as a relevant modulating factor in HPV infection and persistence, influencing the risk of developing cervical precancerous lesions. Under eubiotic conditions, the vaginal microbiota is predominantly composed of the genus *Lactobacillus*, which is responsible for lactic acid production, maintenance of an acidic vaginal pH, and protection of the cervical epithelium. In contrast, vaginal dysbiosis, characterized by the loss of *Lactobacillus* dominance and increased microbial diversity with a higher prevalence of anaerobic bacteria, is associated with chronic inflammation, increased susceptibility to HPV infection, and viral persistence. The classification of the vaginal microbiota into Community State Types (CSTs) has consolidated the study of these bacterial communities. The aim of this dissertation was to compare the vaginal microbiota profile of women with high-grade cervical precancerous lesions at the time of excisional treatment with that of women without cervical lesions undergoing routine screening, attended at Hospital do Câncer de Barretos. During speculum examination, vaginal samples were collected for microbiological analysis using Gram staining to classify eubiosis or dysbiosis, and for molecular analysis of the microbiota through sequencing of the V3–V4 region of the 16S rRNA gene, followed by the determination of CST profiles. A total of 59 participants were included, comprising 37 women with high-grade cervical lesions and detectable HPV infection and 22 control women without cervical lesions and with undetectable HPV. A high frequency of vaginal dysbiosis was observed in both groups, with no statistically significant differences between CST profiles. These findings reinforce the relevance of the vaginal microbiota in the context of HPV infection and highlight the need for future studies with deeper analysis of specific bacterial taxa.

Keywords: cervical cancer; HPV; vaginal microbiota; dysbiosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Revisão de Literatura

Figura 1 - Gráfico CCU global.....12
Figura 2 - Gráfico CCU Brasil.....13
Figura 3 - Desenvolvimento CCU.....16
Figura 4 - Neoplasia intraepitelial cervical.....19
Figura 5 - Mecanismos protetores dos Lactobacilos.....21
Figura 6 - Homeostase vaginal.....23

Artigo Científico

Figura 1 – Heatmap da abundância relativa.....44
Figura 2 - Alfa diversidade de Shannon.....45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados Sociodemográficos.....40
Tabela 2 - Dados Ginecológicos.....41
Tabela 3 - Resultados de Biópsia.....41
Tabela 4 - Resultados do Gram.....42
Tabela 5 - Community State Types (CSTs).....43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCU Câncer do Colo do Útero
INCA Instituto Nacional de Câncer
HPV *Human Papillomavirus*
OMS Organização Mundial da Saúde
ISTs Infecções Sexualmente Transmissíveis
VLP *Vírus-like Particles*
pRb Proteína do Retinoblastoma
CDKs *Cyclin-Dependent Kinases*
JEC Junção Escamo-colunar
CIN *Cervical Intraepithelial Neoplasia*
LSIL *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*
HSIL *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*
NIC Neoplasia Intraepitelial Cervical
CAF Cirurgia de Alta Frequência
LEEP Loop Electrosurgical Excision Procedure
LLETZ Large Loop Excision of the Transformation Zone
AMPs *Antimicrobial Peptides*
VB Vaginose Bacteriana
ROS *Reactive Oxygen Species*
rRNA *Ribosomal Ribonucleic Acid*
PCR *Polimerase Chain Reaction*
VA Vaginose Aeróbia
NGS *Next Generation Sequencing*
CSTs *Community State Types*

SUMÁRIO

1 **REVISÃO DE LITERATURA** 11
1.1 Referências Bibliográficas 26
2 **ARTIGO CIENTÍFICO** 30
2.1 RESUMO 31
2.2 INTRODUÇÃO 32
2.3 OBJETIVO 33
2.4 MÉTODOS 34
2.5 RESULTADOS 38
2.6 DISCUSSÃO 43
2.7 CONCLUSÃO 46
2.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 47
3 ANEXOS 51
3.1 ANEXO A – PARECER DO CEP HOSPITAL CÂNCER DE BARRETOS 51
3.2 ANEXO B – PARECER DO CEP FMB 52

1 REVISÃO DE LITERATURA

O câncer do colo do útero (CCU) representa um dos principais problemas de saúde pública mundial, sendo a quarta neoplasia mais comum e terceira mais mortal entre mulheres, atrás apenas do câncer de mama, colorretal e de pulmão (1) (**Figura 1**). Estimativas globais sugerem que a maior concentração permanece nos países de baixa e média renda, onde o acesso a programas de rastreamento e vacinação ainda é limitado (1,2).

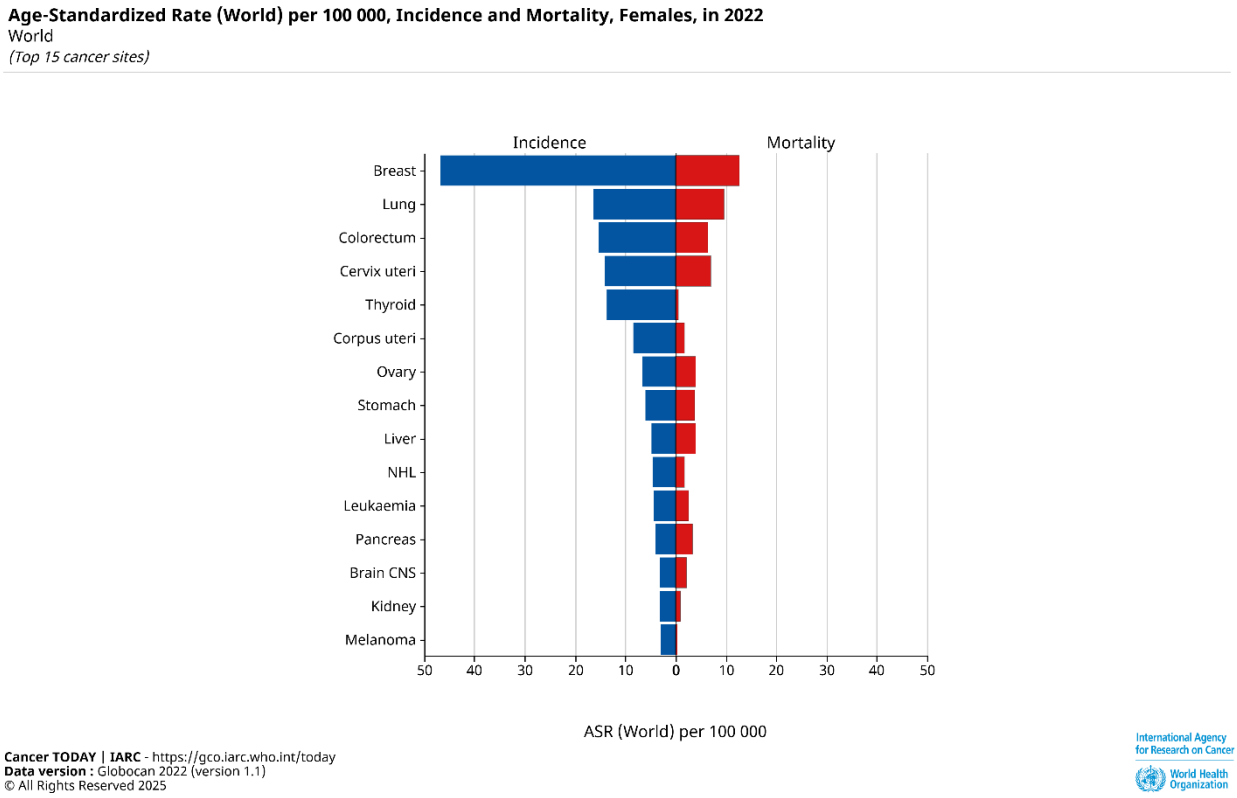


Figura 1: Incidência e a mortalidade mundial dos diferentes tipos de neoplasias em mulheres segundo a organização mundial da saúde. Fonte: Câncer Today – IARC (1)

No Brasil, o CCU está como a quarta neoplasia mais incidente e mortal entre mulheres, atrás apenas de mama, colorretal e tireoide (1) (**Figura 2**). Segundo as projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o triênio de 2023 a 2025, estimou-se a ocorrência de aproximadamente 17 mil novos casos anuais, com taxas mais elevadas nas regiões Norte e Nordeste, refletindo diferenças no acesso a políticas de prevenção, diagnóstico precoce, tratamento e vacinação (3,4).

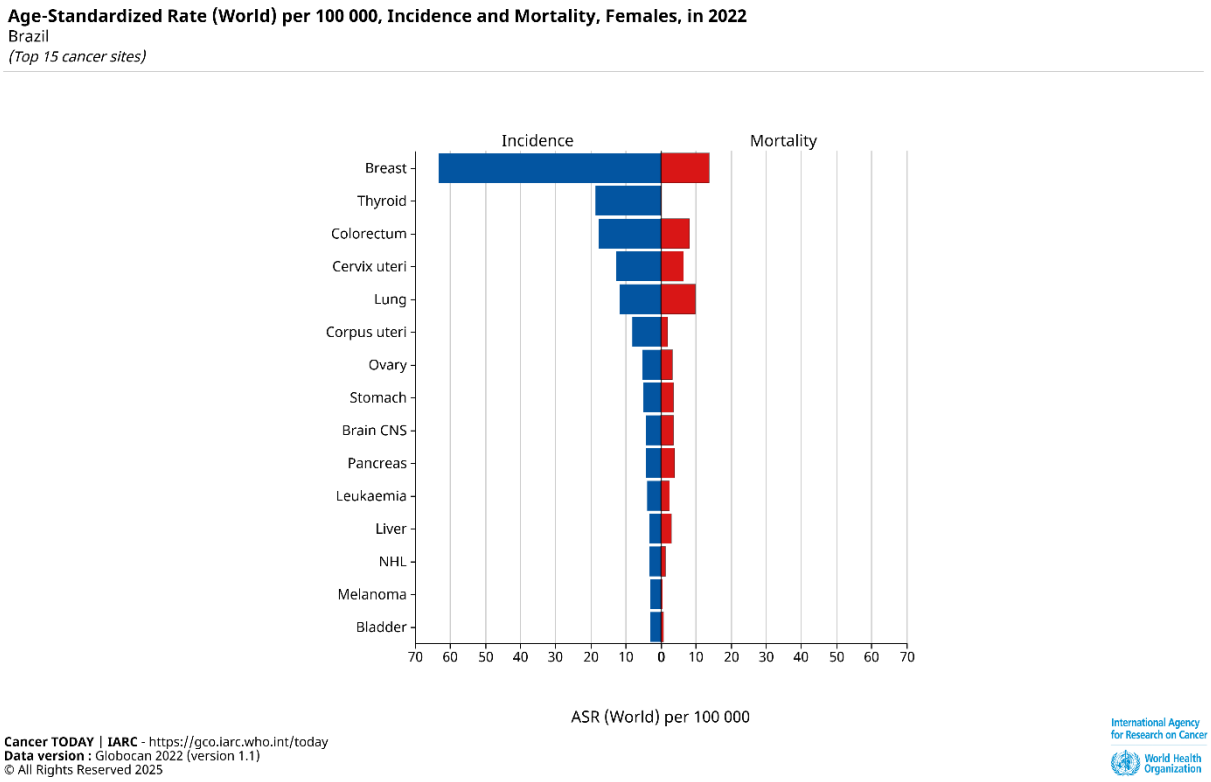


Figura 2: Incidência e mortalidade no Brasil dos diferentes tipos de neoplasias em mulheres segundo a organização mundial da saúde. Fonte: Câncer Today – IARC (1)

Um aspecto importante da epidemiologia do CCU é que se trata de uma neoplasia altamente prevenível, sendo que está diretamente relacionada à infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV) de alto risco, um fator de risco conhecido e passível de intervenção (3,5-7). Apesar disso, a doença ainda apresenta altos índices de incidência e mortalidade na população, o que demonstra falhas na implementação ou adesão às estratégias preventivas disponíveis, como vacinação e rastreamento (4,8). O diagnóstico muitas vezes ocorre em estágios avançados, o que reduz as chances de cura e aumenta a necessidade de tratamentos mais agressivos. Essa disparidade reforça que se trata de uma doença marcada por forte componente de desigualdade social e estrutural, sendo um tipo de câncer que pode ser prevenido com programas de vacinação bem estruturados como é visto em muitos países da Europa. No cenário internacional, países que conseguiram implementar programas de rastreamento organizados e vacinação em larga escala, têm apresentado queda consistente nas taxas de incidência e mortalidade. Esses exemplos evidenciam que

2.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Cancer Today [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 16]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=2&age_end=12&group_populations=1&types=0_1&sort_by=value1

2. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 28]. Available from: https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil

3. Brasil. Ministério da Saúde. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv. 2021 [cited 2025 Oct 2]. HPV. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hpv

4. Arroyo Mühr LS, Eklund C, Lagheden C, Correa RM, Fellner MD, Picconi MA, et al. The Human Papillomavirus (HPV) Laboratory e-Manual: A comprehensive guide for HPV testing and research. Journal of Clinical Virology. 2025 Aug 1;179.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (Diretriz Brasileira) [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 16]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/r/rastreamento-cancer-do-colo-do-utero/view

6. Gardella B, Pasquali MF, La Verde M, Cianci S, Torella M, Dominoni M. The Complex Interplay between Vaginal Microbiota, HPV Infection, and Immunological Microenvironment in Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Literature Review. Int J Mol Sci. 2022 Jun 28;23(13):7174.

7. Yu L, Majerciak V, Zheng ZM. HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.

8. Demarco M, Hyun N, Carter-Pokras O, Raine-Bennett TR, Cheung L, Chen X, et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. EClinicalMedicine. 2020 May 1;22.

9. Brouwer AF, Campredon LP, Walline HM, Marinelli BM, Goudsmit CM, Thomas TB, et al. Incidence and clearance of oral and cervicogenital HPV infection: longitudinal analysis of the MHOC cohort study. BMJ Open. 2022 Jan 3;12(1):e056502.

10. Brusselaers N, Shrestha S, van de Wijgert J, Verstraelen H. Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. Vol. 221, American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2019. p. 9-18.e8.

11. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? Translational Research. 2017 Jan;179:168–82.

12. Molina MA, Coenen BA, Leenders WPJ, Andralojc KM, Huynen MA, Melchers WJG. Assessing the Cervicovaginal Microbiota in the Context of hrHPV Infections: Temporal Dynamics and Therapeutic Strategies. Vol. 13, mBio. American Society for Microbiology; 2022.

13. Molina MA, Andralojc KM, Huynen MA, Leenders WPJ, Melchers WJG. In-depth insights into cervicovaginal microbial communities and hrHPV infections using high-resolution microbiome profiling. NPJ Biofilms Microbiomes. 2022 Sep 28;8(1):75.

14. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2020 Jan 17;127(2):171–80.

15. Wei B, Chen Y, Lu T, Cao W, Tang Z, Yang H. Correlation between vaginal microbiota and different progression stages of cervical cancer. Genet Mol Biol. 2022;45(2).

16. Wu S, Ding X, Kong Y, Acharya S, Wu H, Huang C, et al. The feature of cervical microbiota associated with the progression of cervical cancer among reproductive females. Gynecol Oncol. 2021 Nov;163(2):348–57.

17. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. PLoS One. 2016 Apr 26;11(4):e0153274.

18. Al Kassaa I, Hober D, Hamze M, Chihib NE, Drider D. Antiviral Potential of Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins. Probiotics Antimicrob Proteins. 2014 Dec 1;6(3–4):177–85.

19. Frąszczak K, Barczyński B, Kondracka A. Does Lactobacillus Exert a Protective Effect on the Development of Cervical and Endometrial Cancer in Women? Cancers (Basel). 2022 Oct 7;14(19):4909.

20. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011 Mar 15;108(supplement_1):4680–7.

21. Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep. 2015 Nov 17;5(1):16865.

22. Musa J, Maiga M, Green SJ, Magaji FA, Maryam AJ, Okolo M, et al. Vaginal microbiome community state types and high-risk human papillomaviruses in cervical precancer and cancer in North-central Nigeria. BMC Cancer. 2023 Jul 20;23(1):683.

23. Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. Cancer Prevention Research. 2016 May 1;9(5):357–66.

24. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. Interplay Between the Temporal Dynamics of the Vaginal Microbiota and Human Papillomavirus Detection. Journal of Infectious Diseases. 2014 Dec 1;210(11):1723–33.

25. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosh D, Sharma E, Mongodin EF, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. BMC Infect Dis. 2014 Dec 28;14(1):471.

26. Marconi C, et al. Characterization of the vaginal microbiome in women of reproductive age from 5 regions in Brazil. *Sex Transm Dis.* 2020;47(8):562–569.

27. Novak J, et al. Characteristics associated with *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota. *Sex Transm Infect.* 2022;98(5):353–359.

28. Nugent,' RP, Krohn MA, Hillier3 SL. Reliability of Diagnosing Bacterial Vaginosis Is Improved by a Standardized Method of Gram Stain Interpretation [Internet]. Vol. 29, JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. 1991. Available from: https://journals.asm.org/journal/jcm

29. Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(4):1245–9.

30. Dong M, et al. Aerobic vaginitis diagnosis criteria combining Gram stain with clinical features: an establishment and prospective validation study. Diagnostics. 2022;12(1):185.

31. Ison CA, Hay PE. Validation of a simplified grading of Gram-stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect.* 2002;78(6):413–415.

32. Wang Q, Cole JR. Updated RDP taxonomy and RDP Classifier for more accurate taxonomic classification. Microbiol Resour Announc. 2024 Apr 11;13(4).

33. France MT, Ma B, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB, et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. Microbiome. 2020 Dec 1;8(1).

34. Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. Nature Reviews Urology. Nature Research; 2020.

35. Mancilla V, Jimenez NR, Bishop NS, Flores M, Herbst-Kralovetz MM. The Vaginal Microbiota, Human Papillomavirus Infection, and Cervical Carcinogenesis: A Systematic Review in the Latina Population. J Epidemiol Glob Health. 2024 Jun 1;14(2):480–97.

36. Teka B, Yoshida-Court K, Firdawoke E, Chanyalew Z, Gizaw M, Addissie A, et al. Cervicovaginal Microbiota Profiles in Precancerous Lesions and Cervical Cancer among Ethiopian Women. Microorganisms. 2023 Mar 24;11(4):833.

37. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women [Internet]. Vol. 354, n engl j med. 2006. Available from: www.nejm.org

38. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Tadesse A, Kim E, et al. Combined oral contraceptive use increases HPV persistence but not new HPV detection in a cohort of women from Thailand. In: Journal of Infectious Diseases. 2011. p. 1505–13.

39. Green J, De Gonzalez AB, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. Br J Cancer. 2003 Jun 2;88(11):1713–20.

40. Akter T, Festin M, Dawson A. Hormonal contraceptive use and the risk of sexually transmitted infections: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2022 Dec 1;12(1).

41. Manhart LE, Koutsky LA. Do Condoms Prevent Genital HPV Infection, External Genital Warts, or Cervical Neoplasia? Sex Transm Dis. 2002 Nov;

42. Steiner RJ, Pampati S, Kortsmit KM, Liddon N, Swartzendruber A, Pazol K. Long-Acting Reversible Contraception, Condom Use, and Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 61, American Journal of Preventive Medicine. Elsevier Inc.; 2021. p. 750–60.

43. Harris TG, Miller L, Kulasingam SL, Feng Q, Kiviat NB, Schwartz SM, et al. Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive use and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(5):489.e1-489.e8.

44. Balle C, Happel AU, Heffron R, Jaspan HB. Contraceptive effects on the cervicovaginal microbiome: Recent evidence including randomized trials. Vol. 90, American Journal of Reproductive Immunology. John Wiley and Sons Inc; 2023.

45. Bovo AC, Pedrão PG, Guimarães YM, Godoy LR, Resende JCP, Longatto-Filho A, et al. Combined Oral Contraceptive Use and the Risk of Cervical Cancer: Literature Review. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia. 2023 Mar 17;45(12):E818–24.

46. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. Contraception. 2022 Mar 1;107:1–9.

47. King CC, Jamieson DJ, Wiener J, Cu-Uvin S, Klein RS, Rompalo AM, et al. Bacterial Vaginosis and the Natural History of Human Papillomavirus. Infect Dis Obstet Gynecol. 2011;2011:1–8.

48. Guo Y l, You K, Qiao J, Zhao Y m, Geng L. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. Int J STD AIDS. 2012 Aug 1;23(8):581–4.

49. Liu J, Luo M, Zhang Y, Cao G, Wang S. Association of high-risk human papillomavirus infection duration and cervical lesions with vaginal microbiota composition. Ann Transl Med. 2020 Sep;8(18):1161–1161.

50. Łaniewski P, Barnes D, Goulder A, Cui H, Roe DJ, Chase DM, et al. Linking cervicovaginal immune signatures, HPV and microbiota composition in cervical carcinogenesis in non-Hispanic and Hispanic women. Sci Rep. 2018 May 15;8(1):7593.

51. Di Paola M, Sani C, Clemente AM, Iossa A, Perissi E, Castronovo G, et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. Sci Rep. 2017 Aug 31;7(1):10200.

52. Chen Y, Qiu X, Wang W, Li D, Wu A, Hong Z, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort. BMC Infect Dis. 2020 Dec 26;20(1):629.

53. Shi W, Zhu H, Yuan L, Chen X, Huang X, Wang K, et al. Vaginal microbiota and HPV clearance: A longitudinal study. Front Oncol. 2022 Oct 24;12.