

**Ministério da saúde**  
**COORDENAÇÃO DE ENSINO**  
**Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Especialização em**  
**Citopatologia**

**AMANDA GARCIA TRAJANO DE SÁ**

**Associação entre a microbiota do trato genital feminino com lesões de alto grau e  
câncer de colo uterino**

**Rio de Janeiro**

**2019**

**AMANDA GARCIA TRAJANO DE SÁ**

**Associação entre a microbiota do trato genital feminino com lesões de alto grau e  
câncer de colo uterino**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do(a) Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Especialização em Citopatologia.

Orientador: Daniela Alves Santana

Rio de Janeiro

2019

**AMANDA GARCIA TRAJANO DE SÁ**

**Associação entre a microbiota do trato genital feminino com lesões de alto grau e  
câncer de colo uterino**

Avaliado e Aprovado por:

Daniela Alves Santana

Ass. \_\_\_\_\_

Leandro Medrado

Ass. \_\_\_\_\_

Maria Inêz R. Moita

Ass. \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Rio de Janeiro

2019

## RESUMO

As lesões de alto grau e o câncer de colo de útero estão diretamente ligados à infecção por HPV, principalmente pelos tipos 16 e 18. A microbiota (MBV) do trato genital feminino (TGF) tem papel importante na saúde cervical. Por isso, essa revisão bibliográfica de livros e artigos científicos visa associar a composição do microambiente com o aparecimento e desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e câncer de colo de útero. Nesse sentido, as diferentes espécies de lactobacilos, a vaginose bacteriana e outras infecções do TGF podem causar um desequilíbrio da flora. Essa disbiose pode agravar lesões de alto grau (HSIL) até a progressão para o câncer de colo uterino, por meio de possíveis mecanismos de saúde e doença cervicais, como controle de pH e proteção da integridade física do tecido vaginal e cervical, gerados por esses microorganismos. Esse estudo concluiu que a microbiota tem um papel importante no aparecimento e desenvolvimento das lesões e câncer cervicais, vinculando principalmente a presença de *L. iners* (CST III), vaginose bacteriana (CST IV) e *Chlamydia trachomatis* com a permanência e progressão dessas. Porém, os mecanismos de como exatamente isso ocorre ainda precisam de mais estudos para esclarecer, com certeza, o papel protetor e/ou facilitador da microbiota com as lesões no TGF.

Palavras-chave: Microbiota; HPV.

## RESUMO

The high-grade lesions and cervical cancer are directly linked to HPV infection, particularly types 16 and 18. The microbiota (MBV) of the female genital tract (TGF) plays an important role in cervical health. Therefore, this bibliographic review of scientific books and articles aims to associate the composition of the microenvironment with the appearance and development of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and cervical cancer. Then, different species of lactobacilli, bacterial vaginosis and other infections of the TGF can cause an imbalance of the flora. This dysbiosis can aggravate high-grade lesions (HSIL) to progression to cervical cancer, through possible cervical health and disease mechanisms such as pH control and protection of the physical integrity of vaginal and cervical tissue generated by these microorganisms. This study concluded that the microbiota plays an important role in the appearance and development of cervical lesions and cancer, mainly involving the presence of *L. iners* (CST III), bacterial vaginosis (CST IV) and *Chlamydia trachomatis* with their permanence and progression. However, the mechanisms of exactly how this occurs still need further studies to clarify, with certainty, the protective role and / or facilitator of the microbiota with TGF lesions.

Key words: Microbiome; HPV.

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
2	<b>DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>02</b>
2.1.1	<i>LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS.....</i>	<i>02</i>
2.1.2	<i>Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL).....</i>	<i>02</i>
2.1.3	<i>Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL).....</i>	<i>04</i>
2.1.4	<i>Carcinoma de Células Escamosas.....</i>	<i>05</i>
2.2	<b>MICROBIOTA VAGINAL.....</b>	<b>07</b>
2.2.1	<i>Fatores de Variação.....</i>	<i>07</i>
2.2.2	<i>Lactobacilos.....</i>	<i>08</i>
2.2.3	<i>Vaginose Bacteriana.....</i>	<i>09</i>
2.2.4	<i>Outros Microorganismos.....</i>	<i>09</i>
2.3	<b>RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA E HPV.....</b>	<b>12</b>
2.3.1	<i>Mecanismos De Saúde E Doença Cervicais.....</i>	<i>13</i>
3	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>15</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>16</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O trato genital feminino é dividido em órgãos internos e externos. Os internos são a vagina, o útero, as tubas uterinas e os ovários, já os externos formam a vulva, a qual compreende os órgãos que vão desde o monte vênus até a região do períneo (CONSOLARO, 2012). O útero por sua vez é subdividido em quatro partes: corpo, colo, ístmo e fundo. A região do colo do útero apresenta uma porção interna chamada de endocérvice, e outra externa, ectocérvice (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Na endocérvice é encontrado o epitélio endocervical, onde encontram-se células colunares formando uma camada única. Já na ectocérvice, observa-se um epitélio estratificado não queratinizado formado por células dispostas em diferentes níveis de maturação. O local de encontro desses dois epitélios é chamado de Junção Escamocolunar (JEC) e ocorre, em geral, no orifício externo do colo do útero, podendo variar a localização de acordo com a idade, estímulo hormonal, gestação e uso de anticoncepcionais (KOSS, 2006).

Além disso, entre esses dois epitélios, pode ocorrer a formação do epitélio escamoso metaplásico, que caracteriza-se pela substituição do epitélio endocervical pelo epitélio escamoso (KOSS, 2006). Segundo Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (2012), é nessa zona de transformação em que ocorre a maioria das lesões precursoras do câncer de colo uterino.

Nesse cenário, essas lesões precursoras estão diretamente ligadas à presença do Papilomavirus Humano (HPV). Apesar de existirem tipos de HPV não-oncogênicos, por exemplo 6 e 11, de acordo com Mitra et.al. (2016), Kyrgiou (2017) e Huang (2018), cerca de 99% dos casos de câncer de colo de útero é causado pela infecção persistente dos tipos de HPV oncogênicos, sendo que 70% desses os responsáveis são o HPV 16 e 18. No entanto, as lesões podem ser detectadas no exame de Papanicolaou e classificadas de acordo com o Sistema Bethesda, antes que progridam para o câncer de colo de útero (NAYAR, 2018).

Segundo Mitra et. al. (2016), cerca de 90% das infecções por HPV são transitórias e a sua persistência ou regressão pode estar diretamente ligada com a microbiota vaginal da mulher. Ademais, na região cérvico-vaginal observa-se uma microbiota composta em sua maioria por espécies bacterianas, como por exemplo *Lactobacillus spp.*, que apresentam-se como um fator de manutenção da homeostasia do microambiente (CONSOLARO, 2012). Além disso, a composição

da microbiota varia de acordo com diversos fatores, como etnia, hábitos de higiene, níveis de hormônios sexuais e uso de anticoncepcionais (MITRA, 2015; KYRGIU, 2017 e HUANG, 2018).

Dessa maneira, esse estudo pretende descrever como as variações do microambiente do trato genital feminino podem ser relevantes para a persistência ou regressão do HPV, o qual está vinculado ao aparecimento e desenvolvimento de lesões de alto grau e câncer de colo uterino, principalmente se associadas à patógenos causadores de infecções no TGF.

Assim, a metodologia utilizada para tal estudo foi a de revisão bibliográfica de livros, e artigos científicos de bases de dados como PubMed e LILACS publicados no período de 2014 a 2018. Ademais, os descritores usados na busca desses artigos foram microbiota e HPV.

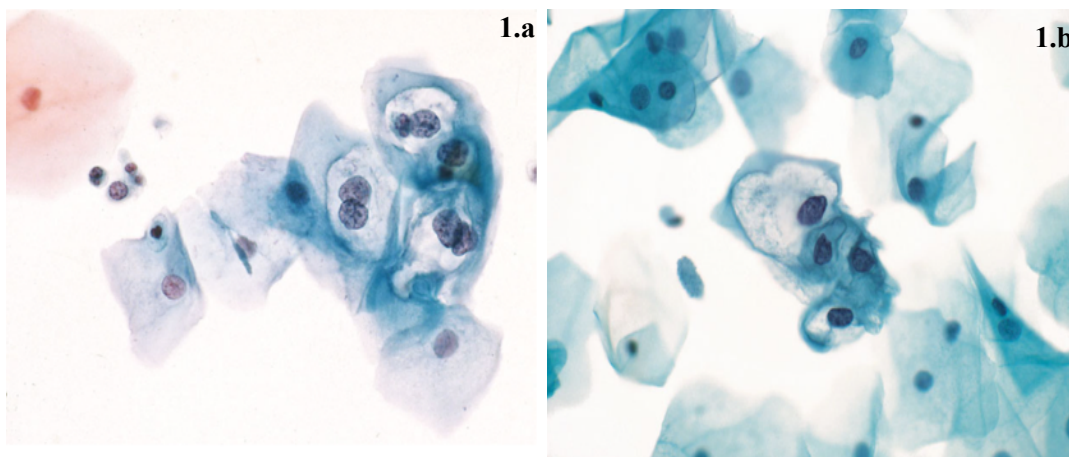
## **2. LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS**

Na citologia as lesões intraepiteliais escamosas são classificadas de acordo com o Sistema Bethesda desde 1988 (CIBAS, 2009). Nessa classificação é possível diferenciar por meio de critérios os diferentes grupos: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL), Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) e Carcinoma de células escamosas, o qual é o diagnóstico citológico condizente com o câncer de colo uterino (NAYAR, 2018).

### **2.1.LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL)**

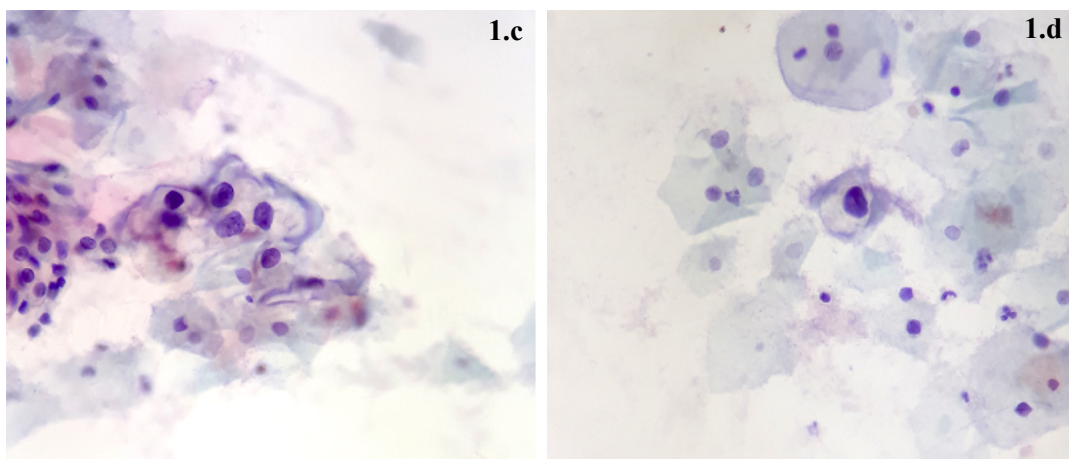
As lesões intraepiteliais de baixo grau estão relacionadas com a infecção por HPV, por tipos não-oncogênicos, 6 e 11 são os mais comuns. No exame citológico é possível visualizar uma alteração citopática viral característica chamada coilocitose (Figuras 1.a, 1.b, 1.c e 1.d). No entanto, essa não é somente o único critério de LSIL, sendo também caracterizada por presença de aumento nuclear acima de três vezes o de uma célula intermediária normal, presença de binucleações e multinucleações, núcleos geralmente hiper cromáticos (Figuras 2.a, 2.b e 2.c), entre outras. Essas lesões geralmente regredem ao longo de 1 a 2 anos (KOSS, 2006 e NAYAR, 2018).





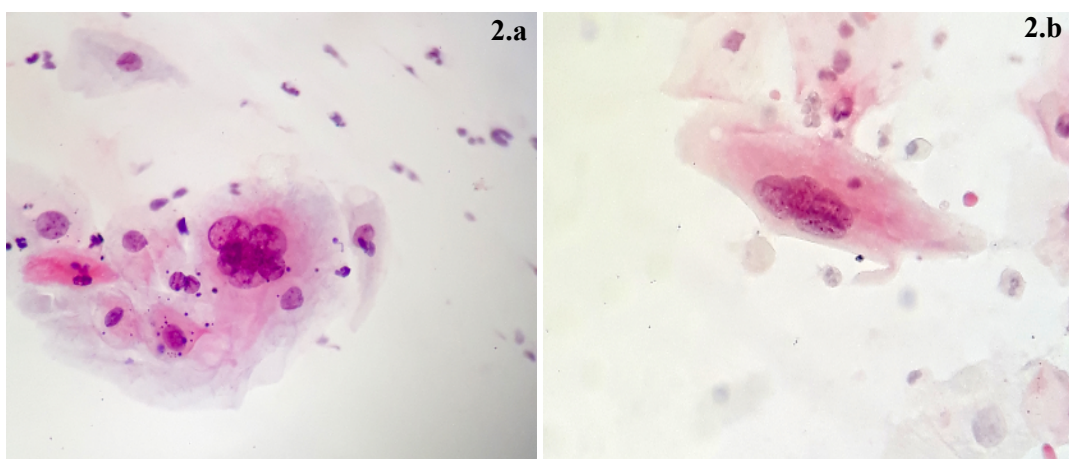
**Figuras 1.a e 1.b -** Coilocitos.

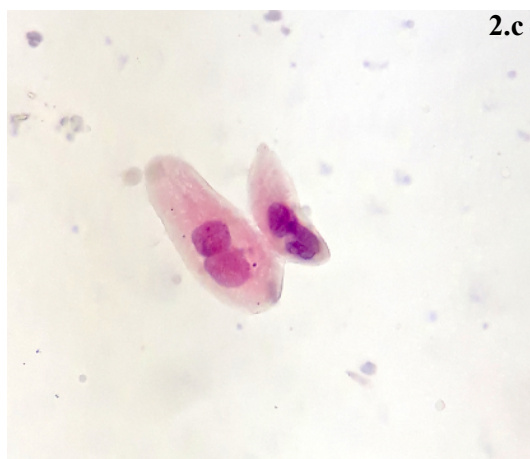
Fonte: NAYAR, Ritu; Wilbur, David. Sistema Bethesda Para Relato de Citologia Cervical. 3.ed. São Paulo: Livraria Livromed, 2018.



**Figuras 1.c e 1.d -** Coilocitos.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019.



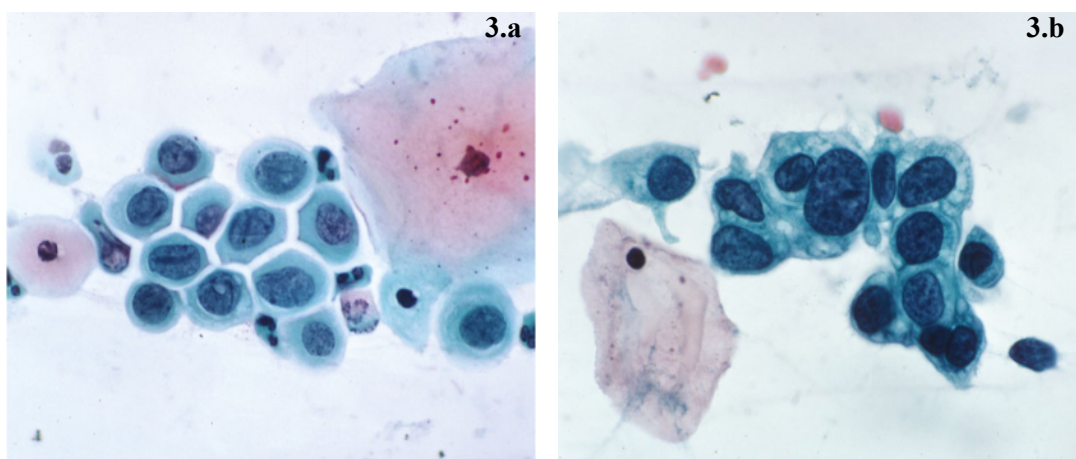


**Figura 2.a, 2.b e 2.c** - LSIL sem coilocitose.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019.

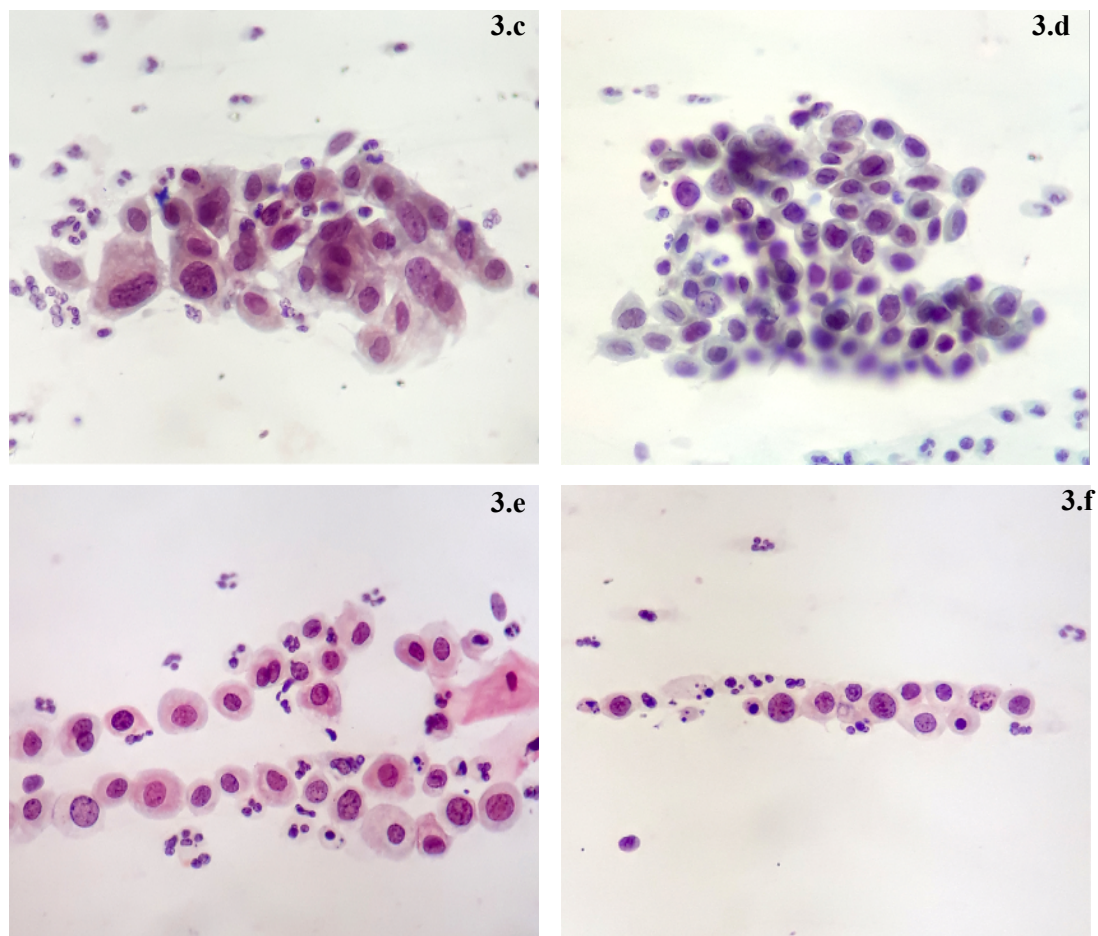
## 2.2. LESÃO INTRAEPITELIAL DE DE ALTO GRAU (HSIL)

As lesões escamosas de alto grau (HSIL) estão relacionadas com a infecção persistente pelos tipos de HPV oncogênicos, 16, 18, 31 e 33 são os mais comuns. Essas lesões ocorrem em células mais imaturas do que as que ocorrem em LSIL. No exame de Papanicolaou é possível observar células com núcleos bastante hipercromáticos e irregularidade de membrana nuclear, podem aparecer isoladas, em camadas ou em grupos; o citoplasma pode aparecer rendado e delicado ou denso, entre outros critérios (Figuras 3.a, 3.b, 3.c, 3.d, 3.e e 3.f) (BIBBO, 2015 e NAYAR, 2018).



**Figura 3.a e 3.b** - Células de HSIL.

Fonte: NAYAR, Ritu; Wilbur, David. Sistema Bethesda Para Relato de Citologia Cervical. 3.ed. São Paulo: Livraria Livromed, 2018

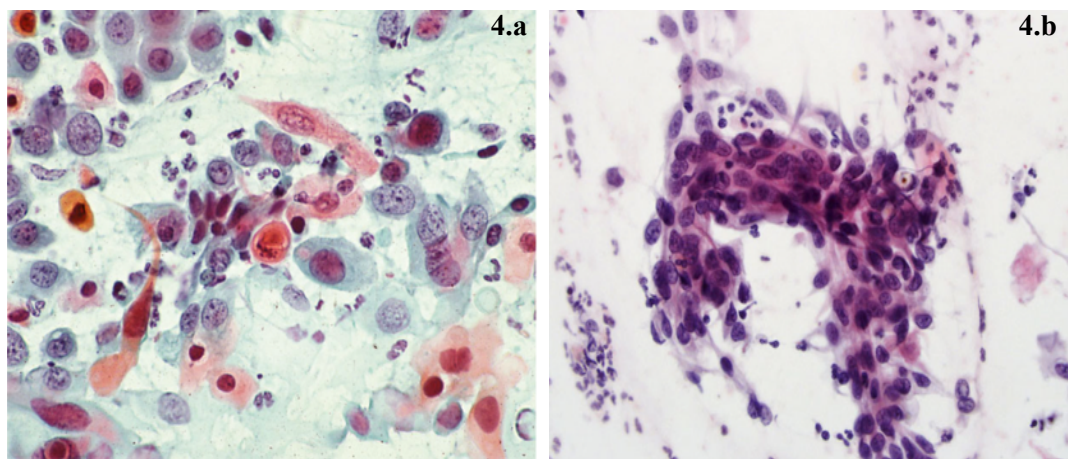


**Figura 3.c, 3.d, 3.e e 3.f** - Células de HSIL.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019.

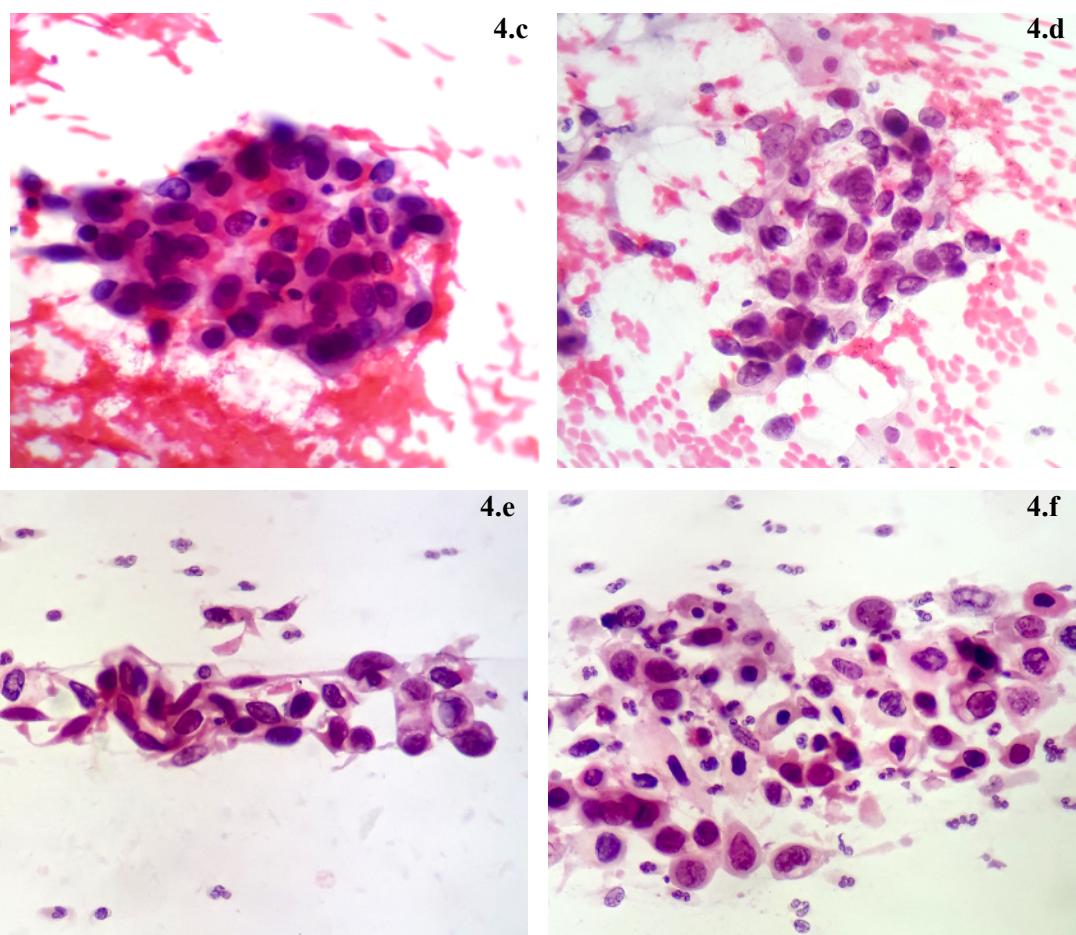
### **2.3. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS**

O carcinoma de células escamosas do colo do útero (Figuras 4.a e 4.b) é o termo citológico para definir o câncer de colo de útero. Esse, também, está diretamente ligado com a infecção persistente pelos tipos de HPV oncogênicos, principalmente o HPV 16 e 18 (KYRGIU, 2017). De acordo com Nayar (2018), no exame citológico essa lesão caracteriza-se com a presença de células com formatos diferentes, com citoplasma alaranjado ou não, denso; núcleos opacos e cromatina grosseira e má distribuída, além de que pode haver diátese tumoral (restos de tecido necrótico) (Figuras 4.c, 4.d, 4.e e 4.f).



**Figura 4.a e 4.b** - Carcinoma de células escamosas.

Fonte: NAYAR, Ritu; Wilbur, David. Sistema Bethesda Para Relato de Citologia Cervical. 3.ed. São Paulo: Livraria Livromed, 2018.



**Figura 4.c, 4.d, 4.e e 4.f** - Carcinoma de células escamosas.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019.

### 3. MICROBIOTA VAGINAL

De acordo com Mitra et. al. (2015) e Huang (2018), a microbiota vaginal (MBV) exerce a função de participar do sistema de defesa imunológica contra patógenos urogenitais, como infecções sexualmente transmissíveis (IST's), vaginose bacteriana e infecções do trato urinário.

Segundo Bibbo (2015), a microbiota vaginal apresenta bactérias tanto aeróbicas quanto anaeróbicas. As espécies mais comuns assintomáticas são de lactobacilos (*Lactobacillus sp.*), e cocos (*Streptococcus viridans* e *Staphylococcus epidermidis*). Também é possível identificar *Gardnerella vaginalis*, bactéria mais incidente causadora de vaginose bacteriana, em 50% das mulheres assintomáticas. Além disso, outros microorganismos podem estar presentes na MBV, causando infecções no TGF.

A saúde da flora vaginal é diretamente relacionada com a baixa diversidade de microorganismos que a colonizam e com a prevalência de algumas espécies de lactobacilos. A MBV saudável é dividida em cinco grupos distintos (CST - do inglês “community state type”), que são caracterizados pela espécie de lactobacilos prevalentes, compostos por *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii*, respectivamente são CST I, II, III e V. Há também o CST IV, porém esse é representado por uma flora heterogênea com diminuição de lactobacilos e presença de bactérias anaeróbicas, como a *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia*, e *Prevotella* (MITRA, 2015 e 2016; DI PAOLA, 2017; KYRGIU, 2017; HUANG, 2018).

#### 3.1. FATORES DE VARIAÇÃO

Segundo Mitra et. al. (2016), a composição da MBV pode variar de acordo com vários fatores, como: etnia, práticas de higiene e variação hormonal. As mulheres caucasianas e asiáticas apresentam maior prevalência de lactobacilos como componente principal da microbiota, quando comparadas com as mulheres hispânicas e negras. Essa variação pode ser explicada por fatores genéticos que influenciam a imunidade da mucosa vaginal ou vias metabólicas, as quais favorecem uma espécie em particular.

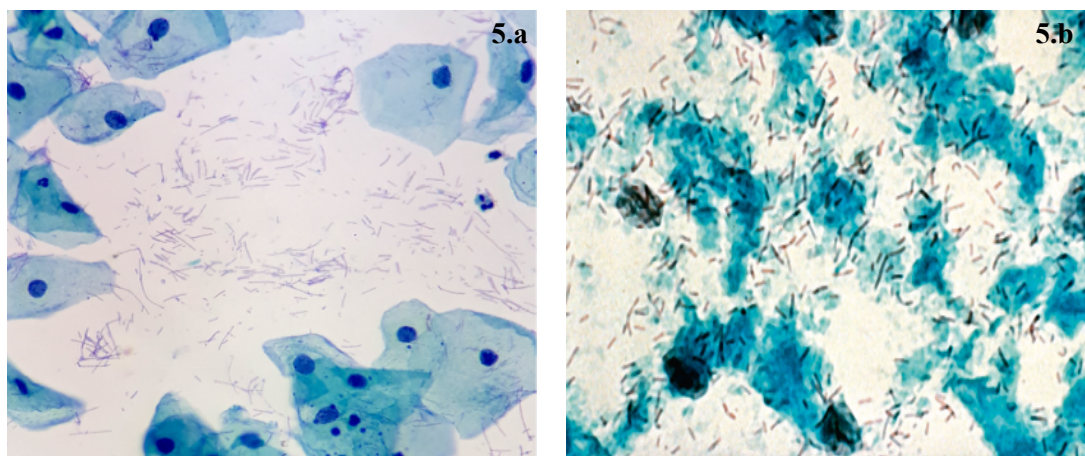
Além disso, os hábitos de higiene, que variam culturalmente e socialmente, dessas mulheres, é também uma variante importante. Nesse contexto, o uso de ducha ginecológica na higienização principalmente após a menstruação, parece aumentar o risco de vaginose bacteriana e de infecção por HPV de alto risco, pois pode estar relacionada com o aumento da diversidade microbiológica da MBV (MITRA, 2016).

Os hormônios femininos, estrogênio e progesterona, influenciam diretamente na composição e estabilidade da MBV. O aumento desses hormônios antes da menarca ocasiona a diminuição da diversidade da MBV e aumenta a abundância de lactobacilos. Nesse sentido, durante a vida reprodutiva da mulher a flora é variável de acordo com o ciclo menstrual, sendo observada maior diversidade e instabilidade na menstruação onde os hormônios estão em níveis menores (MITRA, 2015).

O período de maior estabilidade na composição da MBV é observado entre o pico de estrogênio e, posteriormente, o pico de progesterona. Aparentemente, o predomínio de lactobacilos na flora está diretamente ligado à maturação do epitélio vaginal, o que possibilita o acúmulo de glicogênio nas células, e assim, mantendo a colonização pelos lactobacilos (MITRA, 2015).

### 3.2. LACTOBACILOS

Os lactobacilos (Figuras 5.a e 5.b) são organismos comensais do Trato Genital Feminino (TGF), exercendo um papel fundamental na manutenção de uma flora vaginal saudável. Estão presentes em mulheres grávidas, em fase lútea, em uso de contraceptivos, na pré menarca e na menopausa. Essas bactérias são bastonetes Gram-positivos anaeróbios restritos ou facultativos, imóveis, que a partir da fermentação de glicogênio, produzem ácido láctico, possibilitando a manutenção do pH vaginal (CONSOLARO, 2012; KOSS, 2006). O glicogênio está presente no meio intracelular, principalmente das células intermediárias, e o consumo deste pelos lactobacilos gera um quadro fisiológico chamado de vaginose citolítica ou citólise, caracterizado por hiperplasticidade com debris celular e presença de núcleos soltos. Porém, quando excessiva, o quadro de citólise pode apresentar corrimento vaginal e leucorréia (BIBBO, 2015).

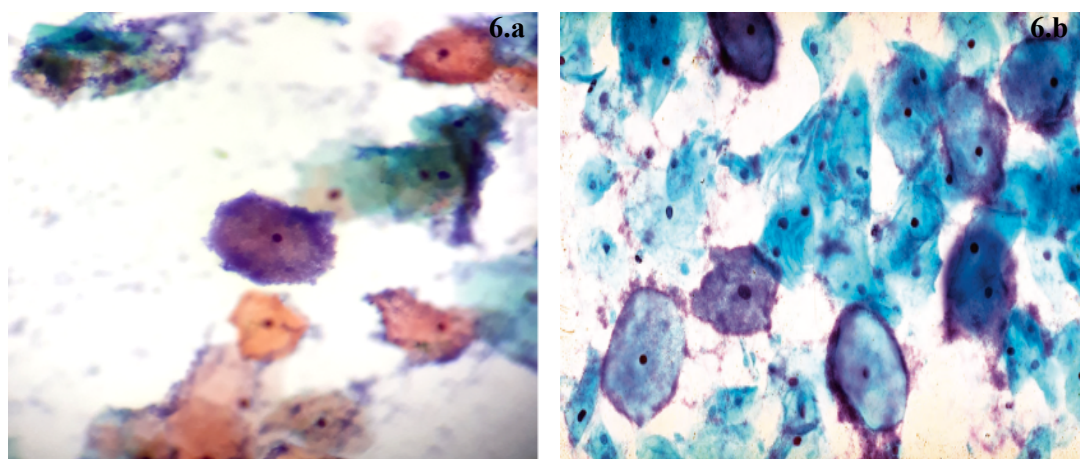


**Figura 5.a e 5.b** - Lactobacilos

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019 e BIBBO, Marluce; Wilbur, David. Comprehensive Cytolpathology. 4.ed. Londres: Elsevier Saunders, 2015.

### 3.3. VAGINOSE BACTERIANA

A *Gardnerella vaginalis* é a bactéria mais usual responsável pela mudança da flora vaginal na mulher, caracterizando um quadro de vaginose bacteriana. Morfologicamente, apresenta-se em bacilo ou cocobacilar, Gram-negativo ou Gram-variável, que dispõe-se sobrepostas às células, entapetando-as, formando as células-guia Figuras 6.a e 6.b), achado característico dessa inflamação (BIBBO, 2015). É a causa mais comum de corrimento vaginal, caracterizado por um odor forte de “peixe podre”, homogêneo e de cor branca ou acinzentado. Na vaginose bacteriana ocorre um aumento do pH vaginal, devido a falta do ácido láctico produzido pelos lactobacilos, assim essa inflamação pode facilitar a incidência de outra infecções, como *Clamidia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e HPV (DEMAY, 2012).



**Figura 6.a e 6.b** - Células-guia, característica de *Gardnerella vaginalis*

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019 e BIBBO, Marluce; Wilbur, David. Comprehensive Cytolpathology. 4.ed. Londres: Elsevier Saunders, 2015.

### 3.4. OUTROS MICROORGANISMOS

Além da flora mais comum, o TGF pode sofrer outras infecções, bacterianas como *Actinomyces sp.*, *Chlamydia trachomatis* e *Leptotrix sp.*; parasitárias, como *Trichomonas vaginalis*; e fúngicas, mais comum é a *Candida sp.*; e virais, por exemplo, Herpes simplex vírus (HSV) e o Papilomavírus humano (HPV) (BIBBO, 2015; CONSOLARO, 2012; CIBAS, 2009).

A infecção por *Actinomyces sp.* no TGF, está mais ligada ao uso de dispositivos intra-uterinos (DIU). Aproximadamente um quarto das mulheres usuárias de DIU podem apresentar essa infecção. É uma bactéria Gram-positiva que aparece, no exame de Papanicolau, disposta em conjuntos filamentosos. É encontrada comumente na cavidade oral, não sendo considerada um

organismo comensal do TGF, e que apesar de não ser classificada como IST, acredita-se que o risco de contágio aumente com o contato oro-genital e múltiplos parceiros (DEMAY, 2012). Os sintomas mais comuns nessas mulheres são dor pélvica, corrimento, sangramento vaginal e febre (BIBBO, 2015).

A *Chlamydia trachomatis* é uma IST que em 50% das mulheres pode ser assintomática. Apesar disso, é possível observar sintomas como infecção urinária, vaginite, cervicite, entre outras doenças no TGF, em mulher infectadas por essa bactéria. É um microorganismo intracelular, o qual normalmente infecta células metaplásicas e endocervicais, que apresentam inclusões coróides eosinofílicas em seu citoplasma (KOSS, 2006; BIBBO, 2015).

A *Leptotrix sp.*, assim com a *Actinomyces sp.* é uma bactéria filamentosa, longa e fina. De acordo com Koss (2006), Demay (2012) e Bibbo (2015), está associada principalmente à infecção por *Trichomonas vaginalis*.

Segundo Cibas (2009) Demay (2012), a infecção pelo protozoário *Trichomonas vaginalis* é uma IST que acomete tanto o TGF quanto o trato urinário. A mulher pode apresentar corrimento esverdeado com odor fétido e pequenas hemorragias no colo do útero e vagina. Além disso, o parasita flagelado apresenta-se, em sua maioria, em forma piriforme com núcleo excêntrico no exame citológico.

A principal infecção fúngica no TGF é causada pela *Candida sp.*, a qual geralmente infecta as regiões da vulva, vagina, e menos frequentemente, o colo do útero. Não é considerada uma IST, apesar de ser extremamente comum em mulheres com vida sexual ativa. A infecção pode ser assintomática ou apresentar corrimento esbranquiçado com sensação de ardência e intensa coceira. Esse fungo pode apresentar-se em duas morfologias distintas no esfregaço citológico: levedura e pseudo-hifas (DEMAY, 2012; BIBBO, 2015).

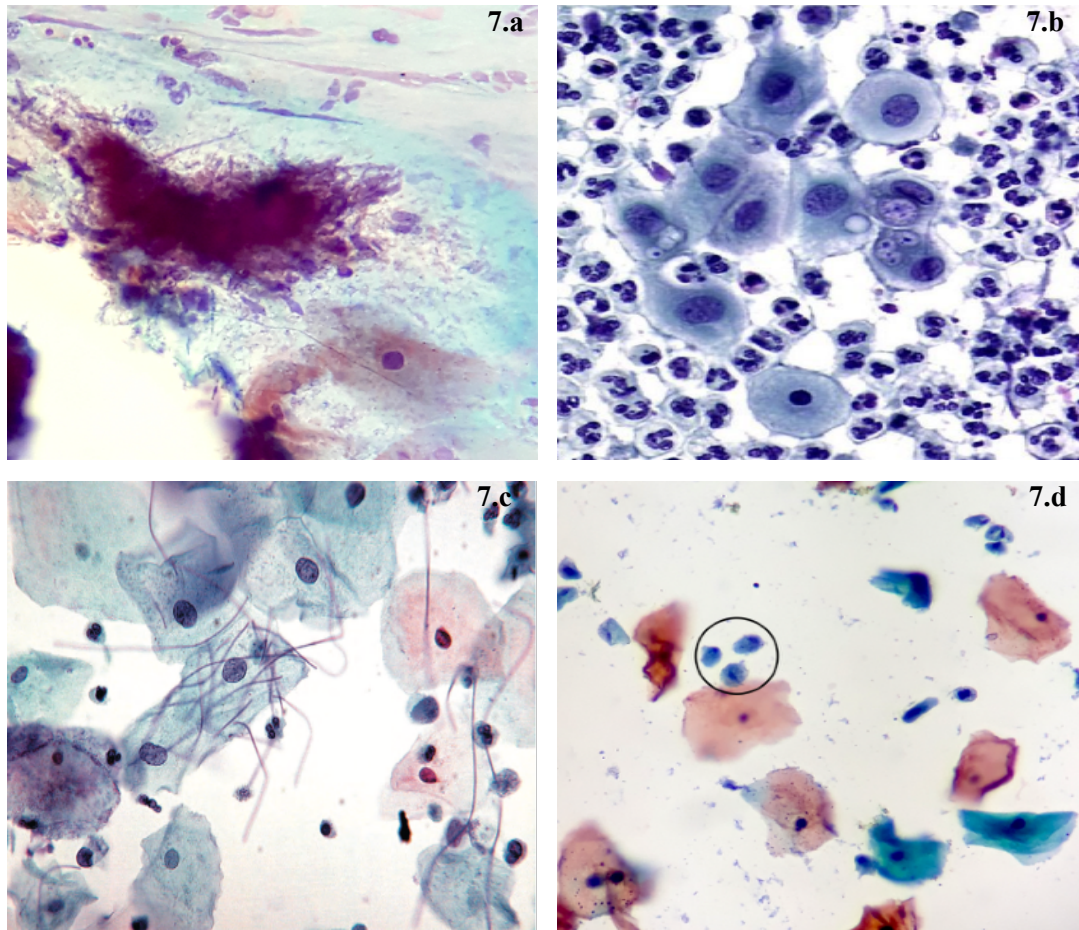
Segundo Bibbo (2015), as doenças virais são as que mais acometem o corpo humano. O HSV do tipo 2 é o agente etiológico da herpes genital, sendo essa uma IST. O vírus causa lesões vesiculares recorrentes na pele e na mucosa que causam dor, coceira e as vezes corrimento vaginal. Na citologia, é possível observar células com multinucleações opacas, caracterizando o aspecto de “vidro fosco” (KOSS, 2006).

O HPV é também uma IST e possui vários tipos diferentes que compõe dois grupos distintos: baixo risco ou não-oncogênicos (tipos 6 e 11) e alto risco ou oncogênicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, and 82). Os tipos não-oncogênicos são responsáveis pela lesão de baixo grau no TGF, e manifestam-se clinicamente pelo aparecimento de verrugas vulvares e cutâneas, denominadas condiloma acuminado. Já os tipos oncogênicos estão diretamente



associados ao aparecimento de lesões de alto grau e câncer no colo do útero (KOSS, 2006; CIBAS, 2009; DEMAY, 2012; BIBBO, 2015).

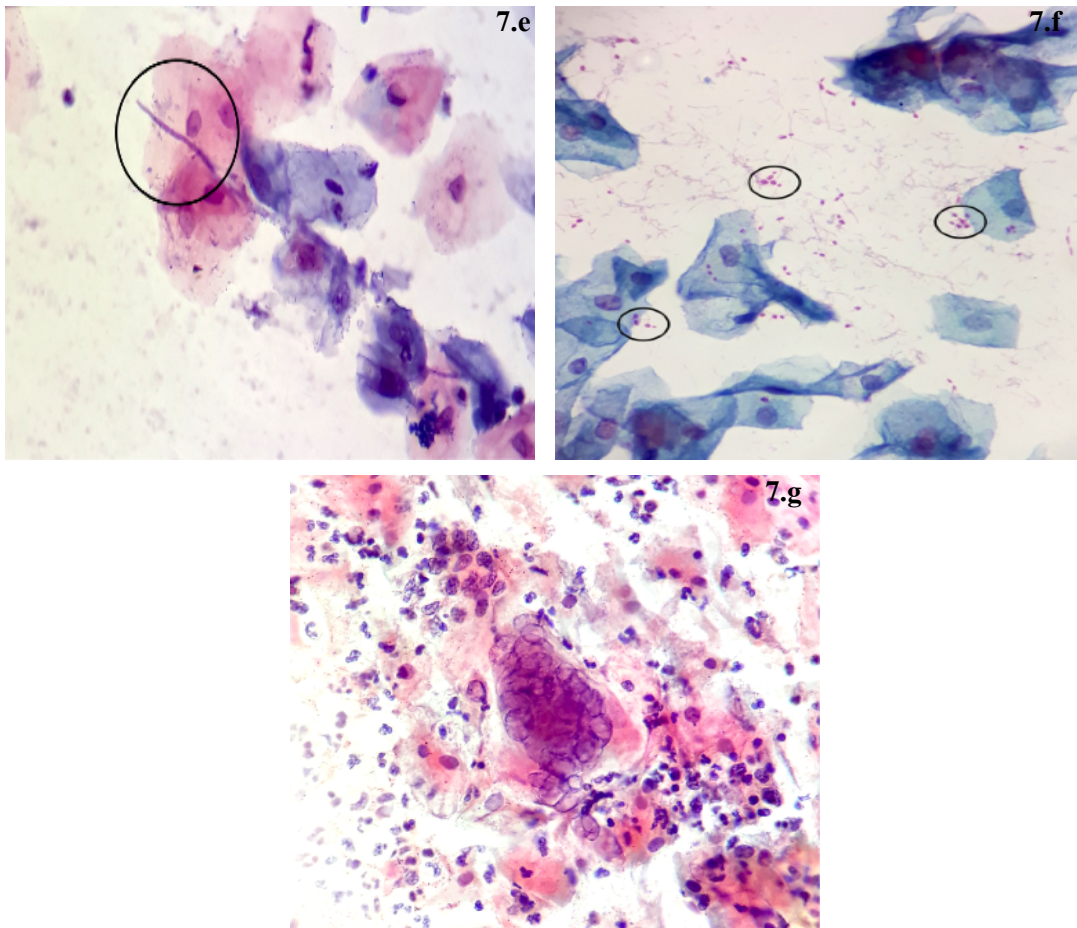
Ademais, todos esses microorganismos que podem ser observados na MBV por meio do exame citológico, precisam ser confirmados e identificados através de técnicas microbiológicas e/ou moleculares. Assim, mesmo que visível ao microscópio, somente é possível sugerir a presença desses microorganismos no TGF (DEMAY, 2012; BIBBO, 2015).



**Figura 7.a** - *Actinomyces sp.*; **7.b** - *Chlamydia trachomatis*; **7.c** - *Leptotrix sp.* e **7.d** - *Trichomonas vaginalis*.

Fonte: 7.a e 7.d: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019

7.b e 7.c: BIBBO, Marluce; Wilbur, David. Comprehensive Cytolpathology. 4.ed. Londres: Elsevier Saunders, 2015.



**Figura 7.e** - Pseudohifa de *Candida sp.*; **7.f** - Esporos de *Candida sp.*; **7.g** - Herpes simples vírus.

Fonte: Instituto Nacional do Câncer José de Alencar (INCA), 2019

#### 4. RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA E HPV

A composição da microbiota vaginal está diretamente ligada com a persistência ou regressão da infecção por HPV, e conseqüentemente com progressão das lesões intraepiteliais escamosas e do câncer de colo de útero. Os estudos feitos para associarem a MBV presentes nas mulheres com essas lesões correlacionaram os tipos de microbiota (CST) prevalentes (MITRA, 2016).

Os estudos de Brotman et al. (2014) com 32 mulheres sexualmente ativas demonstraram que as que eram CST III (*L. iners*) e CST IV (bactérias causadoras de vaginose bacteriana) são as que mais apresentaram infecção por HPV. Além disso, sugeriu que o grupo de mulheres CST II (*L. gasseri*) está mais associada ao desaparecimento rápido da infecção agora por HPV.

Nesse mesmo sentido, um estudo com 169 mulheres no Reino Unido constatou que a prevalência de CST IV em mulheres com câncer de colo de útero é quatro vezes maior do que em mulheres sem nenhuma lesão. Além disso, mulheres com HSIL apresentam mais cocos do que *L. jensenii* do que em mulheres com LSIL (MITRA, 2015 e KYRGIU, 2017).

Além desses estudos, Oh et al. (2015) e Audirac-Chalifour et al. (2016) concluíram que mulheres com lesões intraepiteliais escamosas possuem MBV mais diversificadas do que as mulheres sem lesão. Também observaram que a presença de bactérias, como a *Gardnerella vaginalis* concomitante à ausência de *L. crispatus*, é o cenário de maior risco para o desenvolvimento de lesões em mulheres HPV positivas.

Em um estudo na Itália com 1029 mulheres, sendo 55 HPV positivas, também concluiu que o grupo CST IV tem um papel importante na persistência da infecção por HPV. Segundo Di Paola (2017), esse papel pode ser explicado pelo processo inflamatório intenso causado pela vaginose bacteriana apesar de achar necessário mais estudos a respeito dessa relação.

No entanto, Piyathilake et al. (2016) em seu estudo com 340 mulheres com HSIL, todas HPV positivas, não encontrou correlação entre a microbiota do tipo CST IV com a lesão, mas sim do tipo CST III. Essa diferença com os outros estudos pode ser explicada pela diferença étnica das mulheres desse estudo com as dos outros realizados.

Além disso, os estudos também indicam a infecção por *Chlamydia trachomatis* como um fator no desenvolvimento e persistência da infecção pelo HPV. De acordo com Di Pietro (2018), esse fato pode ser explicado porque a presença de *C. trachomatis* causa uma intensa inflamação no TGF, que pode prejudicar na integridade do tecido epitelial, facilitando a infecção por HPV.

Dessa forma, os tipos de MBV mais associados à presença de HPV e desenvolvimento de lesões cervicais são CST IV e CST III. Além do que a presença de outras infecções no TGF concomitantes à essas MBV aparentam também ter um papel importante no surgimento e persistência da infecção por HPV. Assim, os estudos de Green (2015), Mitra et al. (2016) e Kyrgiou (2017), ressaltam a importância da microbiota vaginal e explicam alguns possíveis mecanismos envolvendo a MBV, as lesões cervicais e o câncer de colo de útero.

#### **4.1. MECANISMOS DE SAÚDE E DOENÇA CERVICAIS**

Segundo Mitra e al. (2016) e Kyrgiou (20), os mecanismos de saúde e doença cervicais podem ser: controle de pH vaginal, produção de bactericinas, integridade epitelial e estresse oxidativo.

O controle do pH vaginal é feito pelos lactobacilos que possuem enzimas capazes de fermentar os glicogênios presentes nas células, esse processo gera ácido lático que acidifica o microambiente vaginal. Nesse sentido, o meio ácido pode inibir o crescimento de bactérias causadoras da vaginose bacteriana (MITRA, 2016).

Entretanto, os lactobacilos dos grupos CST III e as bactérias de CST IV, produzem em maior quantidade um isômero molecular do ácido lático que pode alterar a integridade do tecido cervical e facilitar a entrada do HPV nas células mais profundas. Já o CST I, produz o outro isômero molecular, o qual faz com que aumente a viscosidade do muco vaginal, assim retendo as partículas virais, o que dificulta infecção pelo HPV (KYRGIU, 2017).

Ademais, o *L. iners* (CST III) é a espécie com menor capacidade de impedir o crescimento de bactérias anaeróbicas, fazendo com que ocorra a transição de CST III para CST IV (Tabela 1). Nesse sentido, a instabilidade do microambiente explica a sua associação com a infecção por HPV e as lesões intraepiteliais escamosas. Já o *L. crispatus* (CST I) consegue manter a flora mais estável e mais ácida, sendo as mulheres que o apresentam menos propensas à IST's (MITRA, 2015 e OH, 2015).

Segundo Mitra et. al. (2016), a produção de bactericidas e bacterioestáticos, principalmente por CST I e II (Tabela 1), podem impedir a adesão epitelial de bactérias como a *Gardnerella vaginalis*, além interromper a infiltração viral. No entanto, mais estudos são necessários para vincular diretamente esse processo à infecção por HPV.

A integridade do epitélio vaginal é conhecido como uma barreira importante contra infecções. O desequilíbrio da flora vaginal pode afetar essa integridade, diminuindo a produção de muco vaginal, assim expondo o epitélio. Além disso, essa disbiose gera um aumento de processos inflamatórios, o que pode levar a uma inflamação crônica, a qual é um fator conhecido no surgimento de câncer em vários tecidos (MITRA, 2016).

Tabela 1- Associação entre CST e HPV

CST I (L. crispatus)	CST II (L. gasseri)	CST III (L. iners)	CST IV (Vaginose bacteriana)	CST V (L. jensenii)
Aumenta a viscosidade do muco vaginal.	Regressão da infecção por HPV	Associado a infecção por HPV	Associado a infecção por HPV	
Mantém a flora mais ácida	Produz bactericidas e bacterioestáticos.	Afeta a integridade do tecido epitelial	Prevalência 4x maior em mulheres com câncer de colo de útero	–
Produz bactericidas e bacterioestáticos		Menor capacidade de impedir o crescimento de bactérias anaeróbicas	Afeta a integridade do tecido epitelial	

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, portanto, foi possível observar que a variação na microbiota do trato genital feminino tem papel importante na manutenção da saúde cervical. A homeostasia do microambiente está associada a estabilidade da composição da flora, sendo que fatores, como etnia e hábitos de higiene, podem ocasionar variações inerentes dessa composição.

Consequentemente, um desequilíbrio na MBV causado tanto pelas espécies de lactobacilos, quanto por bactérias anaeróbicas e outros microorganismos que podem infectar o TGF, influenciam no aparecimento e desenvolvimento de lesões vinculadas ao HPV. Apesar de haver tipos de HPV não oncogênicos, os quais causam somente condiloma acuminado, há os oncogênicos que estão vinculados tanto às lesões de alto grau quanto o câncer de colo de útero.

Nesse sentido, pode-se observar que os tipos CST III, CST IV e outros processos inflamatórios crônicos, que podem ser causados por microorganismos como *Chlamydia trachomatis*,

são componentes mais prevalentes da microbiota vaginal nas mulheres com lesões de alto grau e câncer de colo de útero.

Além disso, os mecanismos possíveis de como essa flora atua sobre o ciclo viral do HPV e o desenvolvimento dessas lesões no TGF, ainda que lógicos e importantes, necessitam de maior aprofundamento de como exatamente isso ocorre. Assim, a microbiota pode proteger o epitélio e/ou facilitar as infecções pelo HPV e outros microorganismos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUDIRAC-CHALIFOUR A, et. al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: a pilot study. **PLoS One**, 11(4):e0153274, 2016.

BIBBO, Marluce; Wilbur, David. **Comprehensive Cytolpathology**. 4.ed. Londres: Elsevier Saunders, 2015.

BRASIL. Ministério Da Saúde. **Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica**. Brasília, CEPESC, 2012.

BROTMAN RM. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. **Menopause**, 21(5):450–8, 2014.

CONSOLARO, Márcia; MARIA-ENGLER, Silvy. **Citologia Clínica Cérvico-vaginal: Texto e Atlas**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2012.

DEMAY, Richard M. **The Art & Science of Cytopathology**. 2ed. Chicago: American Society for Clinical Pathology, 2011.

DI PAOLA, M. et.al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk Human Papillomavirus infection. **Sci. Rep.**7: 10200, 2017.

DI PIETRO, M. et. al. HPV/*Chlamydia trachomatis* co-infection: metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women. **New Microbiologica**, 41, 1, 34-41, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama.** Inf Detecção Precoce. 2012 jan-mar;3(1):1-8

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** Rio de Janeiro: Inca, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Manual de elaboração e apresentação de trabalhos acadêmicos.** Rio de Janeiro: INCA, 2016.

HUANG, X. et. al. Cervicovaginal microbiota composition correlates with the acquisition of high-risk human papillomavirus types. **Int. J. Cancer**, 00, 00–00, 2018.

KOSS, Leopold; GOMPEL, Claude. **Introdução à Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas.** 1.ed. São Paulo: Roca, 2006.

KYRGIU, M; MITRA, A e MOSCICKI, A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer?. **Elsevier**, vl. 179, 2017.

MITRA A. et.al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. **Sci. Rep.** 5:16865, 2015.

MITRA A. et.al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?. **Microbiome**, 4:58, 2016.

NAYAR, Ritu; Wilbur, David. **Sistema Bethesda Para Relato de Citologia Cervical.** 3.ed. São Paulo: Livraria Livromed, 2018.

OH H.Y, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. **Clin Microbiol Infect**, 21:674. e1–e9, 2015.

PIYATHILAKE C.J, et. at. Cervical microbiota associated with risk of higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. **Cancer Prev Res (Phila)**, 9:357–66, 2016.