



**INFLUÊNCIA DE COINFECÇÃO ENTRE MICRORGANISMOS E O
PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO DESENVOLVIMENTO DE
LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

**Joyce Kettlyn Andrade Amaral
Valdecir Asmar Neto**

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães

Trindade-GO
2023

Joyce Kettlyn Andrade Amaral

Valdecir Asmar Neto

**INFLUÊNCIA DE COINFEÇÃO ENTRE MICRORGANISMOS E O
PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO DESENVOLVIMENTO DE
LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário Goyazes como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, aprovada pela seguinte banca examinadora:

Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães
Centro Universitário Goyazes

Profa. Esp. Cássia Vieira Cintra
Centro Universitário Goyazes

Profa. Ma. Leonarda Silvestre Faria de Moraes
Faculdade de Farmácia / Universidade Federal de Goiás

Trindade - GO

12/06/2023

INFLUÊNCIA DE COINFEÇÃO ENTRE MICRORGANISMOS E O PAPILOMAVÍRUS HUMANO NO DESENVOLVIMENTO DE LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Joyce Kettlyn Andrade Amaral¹; Valdecir Asmar Neto¹; Juliana Cristina Magalhães²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer do colo do útero é causado pela infecção persistente por alguns tipos do HPV. **OBJETIVOS:** Demonstrar quais coinfeções entre microrganismos e o HPV podem influenciar no surgimento das lesões precursoras e na progressão do câncer do colo do útero. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com abordagem descritiva, por meio de um levantamento bibliográfico. **RESULTADOS:** Coinfeções instaladas no organismo facilitam a aquisição do HPV pois promove alterações no sistema imunológico e na microbiota vaginal. **CONCLUSÃO:** A presença de *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e HIV facilitam a infecção do HPV e o desenvolvimento de lesões precursoras.

PALAVRAS-CHAVES: Neoplasias do Colo do Útero; Papillomavirus Humano; Coinfecção; HIV; *Chlamydia trachomatis*

INFLUENCE OF COINFECTION BETWEEN MICROORGANISMS AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS ON THE DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER PRECURSOR LESIONS

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cervical cancer is caused by persistent infection by some types of HPV. **OBJECTIVES:** To demonstrate which co-infections between microorganisms and HPV can influence the appearance of precursor lesions and the progression of cervical cancer. **METHODOLOGY:** This is a narrative review of the literature, with a descriptive approach, through a bibliographic survey. **RESULTS:** Co-infections installed in the body facilitate the acquisition of HPV as it promotes changes in the immune system and in the vaginal microbiota. **CONCLUSION:** The presence of *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* and HIV facilitate HPV infection and the development of precursor lesions.

KEYWORDS: Uterine Cervical Neoplasms; Human Papillomavirus Viruses; Coinfection; HIV; *Chlamydia trachomatis*

¹ Acadêmico(a) do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Goyazes

² Orientadora; Doutora; Docente do Centro Universitário Goyazes

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU), também denominado câncer cervical, é uma neoplasia de desenvolvimento lento, passível de detecção precoce, causado pela infecção persistente por alguns tipos do Papilomavírus Humano (HPV), chamados de tipos oncogênicos (BRASIL, 2023).

O HPV é um vírus da família Papovaviridae, considerado uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) que causa lesões na pele e na mucosa. Acomete majoritariamente mulheres, homens trans e pessoas não binárias designadas mulheres ao nascer, sexualmente ativas (BRASIL, 2022).

Estima-se que cerca de 80% das mulheres com vida sexual ativa estão infectadas ou serão infectadas pelo HPV durante a vida, em torno de 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do vírus (CONTRERAS et al., 2015).

A maioria dos casos de infecção pelo HPV é transitória e regride espontaneamente de seis meses a dois anos, após a exposição ao mesmo (FENG et al 2017). Em sua minoria estão os casos de HPV persistente, dentre eles os subtipos oncogênicos que causam lesões, e os mais prováveis de evoluir para o câncer (BRASIL, 2022).

Os subtipos do HPV mais relacionados ao desenvolvimento de CCU são o HPV 16 e o 18. Em média 32% das mulheres que estão infectadas no mundo albergam um, outro ou ambos (MEI et al., 2023).

Os fatores de risco para o CCU vão além da infecção pelo HPV e incluem: a idade, a imunidade, o início precoce da vida sexual, a multiplicidade de parceiros sexuais, o uso de contraceptivos orais, múltiplas gestações, comportamento sexual do indivíduo e outras infecções sexualmente transmissíveis (CORADESCHI et al., 2023).

Diante desse fatores de risco e associado ao fato de mulheres jovens, em sua maioria, estarem mais susceptíveis à contrair o HPV assim como outros microrganismos é importante que estudos demonstrem quais coinfeções entre microrganismos e o HPV

podem influenciar no surgimento das lesões precursoras e na progressão do CCU, refletindo como um alerta para os profissionais de saúde e como uma possibilidade de contribuição para a redução da incidência e mortalidade por essa neoplasia.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão narrativa qualitativa entre os meses de janeiro a maio de 2023. Esta revisão apresenta-se como análise crítica e pessoal dos autores perante a influência de coinfeção entre microrganismos e o HPV no desenvolvimento de lesões precursoras do CCU.

Foi abordada a seguinte pergunta de pesquisa: Quais são os microrganismos que juntamente ao HPV podem influenciar no surgimento ou agravamento das lesões precursoras do CCU?

A pesquisa bibliográfica foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se como critérios de pesquisa: textos completos de acesso aberto, publicados nos últimos dez anos, nos idiomas inglês e português.

Foi realizada também busca manual nas referências dos artigos resultantes da pesquisa bibliográfica e, neste caso, não foi levado em consideração o ano de publicação, sendo considerada apenas a sua relevância.

Optou-se por utilizar os Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Os descritores abordados foram: Neoplasias do Colo do Útero; Papillomavirus Humano; Coinfecção; HIV; Chlamydia trachomatis; Herpes Genital; Infecções por Vírus Epstein-Barr; Trichomonas vaginalis; Leptothrix; Actinomyces; Candidíase Vulvovaginal.

Os artigos foram selecionados a partir da leitura de títulos, descritores e resumos, utilizando como critério de exclusão aqueles que não atendiam à pergunta de pesquisa. Foram incluídos nesta revisão 18 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Chlamydia trachomatis

Dentre as coinfeções que favorecem a entrada do HPV no organismo que foram encontradas neste estudo está a bactéria *Chlamydia trachomatis* (CT) (LU et al., 2023). A CT é um bacilo gram-negativo, intracelular obrigatório, que tem tropismo por células epiteliais (UTAGAWA, ARAUJO; 2021).

A associação foi evidenciada mediante o uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) e dos títulos de anticorpos, como uma medida da infecção por CT. Identificou-se que a maior prevalência de infecção por CT ocorria em amostras positivas para HPV, quando colocadas em comparação àquelas que testaram negativo para papilomavírus (BHATLA et al., 2013).

Pacientes mulheres infectadas com HPV e CT apresentam um risco elevado de CCU, tal risco é originado sugestivamente pelas alterações no sistema imunológico da região cervical e no habitat microbiano vaginal, que ambas as infecções se localizam (LIN, et al. 2022).

Outro aspecto importante sobre a correlação de HPV e CT é que a infecção pelo vírus do câncer de colo de útero está fortemente ligada à presença de uma infecção primária, sendo ela por CT, o que facilita o parasitismo celular do papilomavírus às células epiteliais cervicais, e assim desencadeando a patologia. (SERACENI, et al., 2014).

Na infecção por CT, há altos níveis de reação inflamatória mediada por citocinas que podem estar ligadas à fisiopatologia da fibrose, desregulação do reparo tecidual derivado da infecção, deposição de proteínas da matriz extracelular como colágenos I e III, fibronectina, elastina, fibrinas por miofibroblastos que podem levar à disfunção tecidual e causar transição epitélio mesenquimal (KUMARI et al., 2021).

Além disso, o impacto da coexistência de HPV e CT em uma célula-tronco pode ser prejudicial à integridade celular e genômica, promovendo assim o crescimento

neoplásico. CT e HPV geram respostas transcricionais e pós-traducionais únicas, resultando em reprogramação distinta dos processos da célula hospedeira (LU et al., 2023).

Um dos fatores que, associado à infecção pelo HPV, contribui para o CCU, é o início precoce da atividade sexual e a multiplicidade de parceiros (CONRADESQUE et al., 2023). Nesse sentido, o estudo de LU et al (2023), realizado na China, demonstrou que o início da atividade sexual na população estudantil adolescente está ocorrendo mais precocemente e em maior proporção, destacando que a compreensão da necessidade de autoproteção é inadequada, o que resulta em uma maior taxa de infecção de HPV e CT entre os jovens.

O estudo de Kumari et al (2021) também demonstrou dados sobre a incidência (4,8%) de HPV e CT por faixa etária. A maioria se encontrava nos intervalos de idades 25 a 39 anos (68,9%) e a minoria entre as idades de 40 a 49 anos (27,6%).

Vírus da Imunodeficiência Humana

De acordo com Mapanga et al (2018), a ocorrência da infecção pelo HPV é mais prevalente em mulheres que possuem o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), quando comparadas àquelas que não possuem, demonstrando que mulheres com HIV têm um risco de duas a doze vezes maior de desenvolver lesões cervicais pré-invasivas, quando comparadas àquelas cujo resultado é HIV negativo.

O que é corroborado pelo estudo de Feng et al (2021), no qual diz que 33,5% das mulheres possuíam HPV e HIV; além disso, relatou uma taxa de 9,1% de coinfeção do HPV. Ademais, tal estudo também pontuou que havia coinfeção por HPV em mulheres com HIV, cuja situação é associada, pelo próprio estudo, às lesões pré-cancerosas, podendo gerar alterações genéticas de diferenciação e desenvolvimento do tecido epitelial.

No estudo de Guthrie et al. (2020), realizado em Nairóbi (Quênia), entre 283 mulheres infectadas pelo HIV, a prevalência geral de HPV foi de 62% e, dessas, 132 (47%)

tinham genótipo de alto risco oncogênico detectado pelo DNA-HPV. De 268 mulheres com resultados de citologia cervical, 18 (7%) tinham lesões cervicais de alto grau ou mais graves, das quais 16 (89%) eram DNA-HPV-positivo em comparação com 82 (41%) de 199 mulheres com normal citologia ($p < 0,001$).

Tais dados podem ser complementados por outro trabalho, o de Sakdadech et al. (2021), que avaliou o risco de lesões cervicais histológicas de alto grau definidas como neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou pior (NIC2+) em mulheres com infecção pelo HIV que apresentavam lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) no rastreamento citológico cervical, em comparação com mulheres não infectadas pelo HIV que tinham citologia semelhante. Este estudo identificou que entre mulheres com LSIL na citologia cervical, o risco de NIC2+ subjacente em mulheres infectadas pelo HIV foi aproximadamente 2,5 vezes maior do que naquelas sem infecção pelo HIV.

Trichomonas vaginalis

Segundo o estudo de Raffone et al. (2021), a infecção por *Trichomonas vaginalis* (TV) pode elevar o risco de persistência do HPV, ao desencadear processo inflamatório no epitélio cervical, acometendo as células epiteliais vaginais, degradando o muco local e originando sucessivas clivagens de imunoglobulinas (IgA).

O estudo de Feng et al. (2018) demonstrou que, dentre 24.054 mulheres, 14,6% relataram infecção anterior por TV e, de 11.853 mulheres, 9,9% tinham infecção atual por TV. A prevalência respectiva de HPV e NIC2+ foi de 17,4% e 3,3%, respectivamente. As mulheres TV-positivas atuais tiveram um risco aumentado para infecção pelo HPV. Diante desses dados, pode-se notar que a ocorrência de ambas infecções estão interligadas, havendo influência sobre organismo da TV para HPV.

A pesquisa de Yang et al. (2020) demonstrou que pessoas com TV, estratificadas por diferentes tipos de infecção por HPV, apresentaram comportamentos diferentes. A TV aumentou o risco de ocorrência de neoplasia intraepitelial cervical graus 2 e 3 (NIC 2 e 3) quando a infecção era pelo subtipo HPV 16.

Diante disso, pode-se concluir que a presença de *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e HIV facilitam a infecção pelo HPV e, consequentemente, o desenvolvimento de lesões precursoras do CCU.

REFERÊNCIAS

BHATLA N, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia - a pilot study. **The Indian journal of medical research**. vol. 137,3: 533-9, 2013.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa de 2023. **Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro; 2023.

CORADESCHI, Pâmela Raquel, et al. Prevalência da infecção pelo HPV e lesões intraepiteliais cervicais em mulheres HIV positivas e negativas na cidade de Florianópolis. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 35, nov.2023.

FENG, Min, et al. Role of Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Coinfection in Cervical Intraepithelial Neoplasia in Chinese Women Living With HIV. **Frontiers in cellular and infection microbiology** vol. 11 703259. 7 Sep. 2021.

FENG, Rui-Mei et al. Risk of high-risk human papillomavirus infection and cervical precancerous lesions with past or current trichomonas infection: a pooled analysis of 25,054 women in rural China. **Journal of Clinical Virology**, v. 99, p. 84-90, 2018.

GUTHRIE, Brandon L, et al. Human papillomavirus and abnormal cervical lesions among HIV-infected women in HIV-discordant couples from Kenya. **Sexually transmitted infections**, v. 96, n. 6, p. 457-463, 2020.

KUMARI, Seema, et al. Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical intraepithelial neoplasia. **Microbial Pathogenesis**, v. 152, p. 104780, 2021.

LAZENBY, G.B., et al., 2014. An association between *Trichomonas vaginalis* and high risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. **Clinical Therapeutics**, 36 (1), 38–45, 2014.

LIN, Wen Yu, et al. Alterações da microbiota vaginal na infecção por HPV e neoplasia intraepitelia cervical: uma análise transversal. **Representante Científico**; 12 (1):2812, 2022.

LU, Zhe, et al. Analyses of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, and co-infections in a gynecology outpatient clinic in Haikou area, China. **BMC Women's Health** 23.1: 117, 2023.

MAGAÑA CONTRERAS, Mariana, et al. Prevalence of sexually transmitted pathogens

associated with HPV infection in cervical samples in a Mexican population. **Journal of medical virology** 87.12: 2098-2105, 2015.

MAPANGA, W, et al. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: A systematic review. **Syst. Rev**, 7, 198, 2018.

MEI, Xu Fang, et al. Association between the infections of *Trichomonas vaginalis* and uterine cervical human papillomavirus: a meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 43, n. 1, p. 2194986, 2023.

ONGEZIWE, T, et al. Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in HIVNegative and HIV-Positive Women with Cervical Intraepithelial Lesions in the Eastern Cape Province, South Africa. **Viruses**. 2021.

RAFFONE, A., et al., 2021. *Gardnerella vaginalis* and *Trichomonas vaginalis* infections as risk factors for persistence and progression of low-grade precancerous cervical lesions in HIV-1 positive women. **Pathology-Research and Practice**, 2021.

SAKDADECH N, et al. HIV-Infected Women with Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion on Cervical Cytology Have Higher Risk of Underlying High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. **International journal of environmental research and public health**. vol. 18,19 10211. Sep.2021

SERACENI Silva, et al. Alta prevalência de genótipos múltiplos do HPV em mulheres com infecção persistente por *Chlamydia trachomatis*. **Agentes Infecciosos de Câncer**. 2014.

UTAGAWA, M. L.; ARAUJO, I. M. C. Importância do diagnóstico precoce da *Chlamydia trachomatis*. **Rev. Bras. Anal. Clin**; 53(3): 239-244, 2021.

YANG, Mei et al. Co-infection with *trichomonas vaginalis* increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive females: a large population based study. **BMC infectious diseases** vol. 20,1 642. 1 Sep. 2020.