

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÕES OPORTUNISTAS E LESÕES PRECURSORAS DE NEOPLASIA CERVICAL EM PACIENTES ATENDIDAS NO AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA DA FAMED, UFPEL

**FRANCINE RODRIGUES PEDRA¹; MONIQUE GUADALUPE CASANOVA²;
ANGÉLICA DA SILVA MACHADO³; KELLEN CRIZEL DA ROCHA⁴;
GUILHERME LUCAS DE OLIVEIRA BICCA⁵; NATÁLIA BERNE PINHEIRO⁶**

¹Universidade Federal de Pelotas – francinepedra22@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – moniquecasanova983@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – angelicamachado2925@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – rch.kellen@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – gbicca@yahoo.com

⁶Universidade Federal de Pelotas– nbernevet@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O microbioma vaginal saudável é constituído por *Lactobacillus* spp. que são responsáveis pela manutenção do equilíbrio homeostático devido a produção de ácido lático, conferindo um ambiente ácido e hostil para a permanência de agentes oportunistas (LI *et al.*, 2020). A perda ou a diminuição dos *Lactobacillus* spp. é ocasionada pela mudança no comportamento, estresse, flutuações hormonais, diabetes mellitus, inflamação pélvica (KUMARI; BHOR, 2021). Essas alterações também são associadas a relação sexual desprotegida (LIN *et al.*, 2021), sendo veículo de aquisição de *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, vírus do herpes simples (HSV), vírus do papiloma humano (HPV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV), conforme descrito por KUMARI; BHOR, 2021. O desequilíbrio causado por estes agentes oportunistas alteram o metabolismo e comprometem a resposta imunológica visto que os patógenos rompem a barreira epitelial, ligam-se às células epiteliais que perdem a sua função e com isso não conseguem eliminá-los (AMEBEBE; ANUMBA, 2022). Estes patógenos se proliferam de forma acentuada causando uma inflamação crônica (KUMARI; BHOR, 2021). O avanço no quadro clínico aumenta a suscetibilidade para o desenvolvimento de neoplasia cervical (SIMS, COLBERT; KLOPP, 2021).

Existe uma estreita relação entre a disbiose polibacteriana cervicovaginal e a inflamação local crônica, sendo responsável pelo crescimento de casos de HPV. Cerca de 99.7% dos casos de HPV correspondem a cânceres cervicais, 70% carcinomas de células escamosas da vulva e 60% dos carcinomas de células escamosas da vagina (CHI *et al.*, 2017 apud SIMS, COLBERT; KLOPP, 2021).

O objetivo deste estudo foi investigar o microbioma vaginal a partir do exame ginecológico especular mediante a coleta de secreção vaginal e tecidual, com o intuito de identificar as prevalências de agentes etiológicos, bem como, realizar a rastreabilidade tecidual visando avaliar as alterações celulares causadas pelos agentes oportunistas frente aos fatores de risco associados ao desenvolvimento de neoplasias cervicais.

2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado no período entre os meses de junho de 2023 a agosto de 2024, em mulheres sintomáticas para infecções oportunistas genitourinárias atendidas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Saúde Materno Infantil da Faculdade de Medicina da UFPel. A

pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética sob o número de registro 6.209.574. As amostras de secreção vaginal foram coletadas durante o exame especular, com o qual foi realizado a extensão do material em lâmina e lamínula para observação em microscopia óptica nas objetivas 10x e 40x para a determinação do agente etiológico. As amostras teciduais referentes ao exame citológico, foram encaminhadas ao Centro de Anatomia Patológica para detectar alterações indicativas de infecções e neoplasias. Os resultados dos exames foram obtidos no sistema de saúde, foram tabelados no programa Excel e posteriormente foi realizada uma análise descritiva.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em sua totalidade, 223 mulheres foram contempladas neste estudo, todas participaram da coleta de amostras de secreção vaginal, contudo, apenas 108 pacientes realizaram a coleta de amostras teciduais obtidas no exame especular nos anos de 2023 e 2024. Nesta investigação observou-se, maior adesão ao exame citopatológico no ano de 2023, em que cerca de 50% (54/108) das mulheres realizaram a coleta e apresentavam um quadro inflamatório, 31.48% (17/54) atestaram normalidade no quadro clínico, 9.26% (5/54) apresentavam alterações celulares não neoplásicas, 7.41% (4/54) apresentavam lesões neoplásicas intraepiteliais e 5.56% (3/54) infecções por HPV. Em comparação ao ano de 2024, houve uma adesão relativamente menor de 46.96% (54/115) que participaram da coleta tecidual. Destas, 48.15% (26/54) apresentavam inflamação, 25.93% (14/54) desenvolveram alterações celulares pré-neoplásicas e neoplásicas, 22.22% (12/54) apresentavam normalidade no quadro clínico, 7.41% (4/54) alterações celulares não neoplásicas e 5.56% (3/54) infecções por HPV, o que sugere que 48.43% (108/223) das mulheres estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de quadros clínicos complexos devido a baixa adesão ao exame citopatológico preventivo, visto que os agentes oportunistas identificados em microscopia, promovem uma resposta inflamatória acentuada causando uma disfunção na barreira epitelial. Assim, a mucosa vaginal perde a capacidade de conter bactérias e vírus que são os principais responsáveis pela liberação de toxinas que causam alterações na resposta imunológica e promovem modificações no DNA do hospedeiro. Estima-se, que essas alterações, podem desencadear 15% das neoplasias malignas, como é o caso do carcinoma cervical ocasionado pelo papilomavírus humano (HPV), que representa 99.7% dos casos de maior risco oncogênico gerados pelos genótipos HPV-16 e HPV-18. As infecções mais predominantes acometem cerca de 85% a 90% das mulheres e podem ser facilmente tratadas, enquanto 10% a 15% consistem em infecções persistentes que possibilitam o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical, podendo progredir para carcinoma cervical invasivo (WALBOOMERS *et al.*, 1999 apud SCHWABE; JOBIN, 2013 apud SHAHANAVAJ *et al.*, 2015 apud SHULZHENKO *et al.*, 2014; VENTOLINI *et al.*, 2022).

Em 2023, foram constatadas as seguintes prevalências em amostras de secreção vaginal, 46.30% (25/54) para *Gardnerella vaginalis*, seguido de 12.96% (7/54) para *Candida Albicans*, 9.26% (5/54) para vaginite inespecífica e 5.56% (3/54) para *Trichomonas vaginalis*, enquanto nas amostras teciduais foram determinados os seguintes agentes, 35.19% (19/54) para *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus sp.*, 25.93% (14/54) para bactérias com forma de cocos e 1.85% (1/54) para *Trichomonas vaginalis*. Já em 2024, foram observadas em amostras de secreção vaginal, 44.44% (24/54) positivas para *Gardnerella vaginalis*, 18.52%

(10/54) positivas para *Candida Albicans* e vaginite inespecífica e 5.56% (3/54) para *Trichomonas vaginalis*. Em contrapartida, em amostras teciduais foi observado 33.33% (18/54) para *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus sp.*, 27.78% (15/54) para bactérias com forma de cocos e 1.85% (1/54) para *Candida Albicans*. As amostras teciduais positivas para *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus sp.* do presente estudo apresentavam coinfecção para lesões neoplásicas intraepiteliais e HPV, corroborando com o que foi descrito por BELFORT *et al.* (2021) e DA SILVA *et al.* (2021) que existe uma estreita relação entre protozoários, bactérias, fungos e a permanência do vírus do HPV no microbioma vaginal, devido a inflamação que predispõe a carcinogênese. Nestes estudos foram observados 73.8% (79/562) de mulheres positivas para *Trichomonas vaginalis*, seguido de 16.13% (10/62) para *Gardnerella vaginalis* e 9.68% (6/62) para *Candida Albicans* que apresentaram coinfecção para o HPV.

Conforme os dados divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer do colo do útero é o terceiro câncer mais incidente em mulheres no Brasil, com números estimados para o triénio de 2023 a 2025, correspondendo 17.010 o que representa um risco de 15.38 casos a cada 100 mil mulheres. Na região Sul é o quarto mais incidente com números condizentes a 14.55 por 100 mil mulheres.

4. CONCLUSÕES

Neste estudo foi possível atestar a importância do exame especular de amostras de secreção vaginal, associado a coleta tecidual do colo uterino como forma de controle e prevenção às infecções oportunistas e a progressão de neoplasias. Os desequilíbrios no microbioma vaginal prejudicam consideravelmente a integridade da barreira epitelial que comprometem as defesas imunológicas locais, aumentando a suscetibilidade à infecção por HPV e favorecendo a progressão de lesões pré-neoplásicas para o câncer.

Assim, a manutenção de um microbioma vaginal saudável pode ser uma estratégia preventiva importante na redução da incidência e progressão do câncer cervical, destacando a relevância de intervenções que promovam o equilíbrio microbiano como parte do cuidado integral à saúde feminina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMABEDE, Emmanuel; ANUMBA, Dilly OC. **Mechanistic insights into immune suppression and evasion in bacterial vaginosis**. Current Microbiology, v. 79, n. 3, p. 84, 2022. Acessado em: 04 set. 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00284-022-02771-2>

BELFORT, Ilka Kassandra Pereira; CUNHA, Ana Paula Almeida; MENDES, Francisco Pedro Belfort; GALVÃO MOREIRA, Leonardo Victor; LEMOS, Renata Gaspar; COSTA, Lucas Henrique de Lima; MONTEIRO, Pablo; FERREIRA, Mariele Borges; DOS SANTOS, Gerusinete Rodrigues Bastos; COSTA, Joyce Leal; FERREIRA, Alice de Sá; BRITO, Luiz Gustavo Oliveira; BRITO, Luciane Maria Oliveira; VIDAL, Flávia Castello Branco; MONTEIRO, Sally Cristina Moutinho. ***Trichomonas vaginalis* as a risk factor for human papillomavirus: a study with women undergoing cervical cancer screening in a northeast region of Brazil**. BMC Women's Health, v.21, p.174, 2021. Acessado em: 30 set 2024. Disponivel em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12905-021-01320-6>

DA SILVA, Adriely Ferreira; DA SILVA, Denise Macedo; DOS SANTOS, Israel Faustino; DE FREITAS, Paulo Pedro; DE MOURA, Edilson Leite; LIRA NETO, Abel Barbosa.; DOS SANTOS, Ana Caroline Melo; SILVA , Aline Cristine Pereira; DUARTE, Alysson Wagner Fernandes; VALE, Elaine de Lima; NASCIMENTO, Cristiane Araujo; FIGUEIREDO , Elaine Virginia Martins de Souza ;DE FARIAS, Karol Fireman. **Association of human papillomavirus (HPV) infection and potentially pathogenic vaginal microorganisms in women attending at primary care nursing gynecological consultation.** Research, Society and Development, v. 10, n. 1, p. e18010111486, 2021. Acessado em: 30 set 2024. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11486>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Acessado em: 30 set 2024. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

KUMARI, S.; BHOR, V.M. **Association of cervicovaginal dysbiosis mediated HPV infection with cervical intraepithelial neoplasia.** Microbial Pathogenesis, v. 152, p. 104780, 2021. Acessado em: 04 set. de 2024. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401021000528?casa_tk=en=FqOVCMe7E-QAAAAA:TAdMctxg355dsHo8Czth2MSQ2hUE1laJ0jNxaz1L-a5krEJXIU-6R5GUk64-wm6XiwSd9OXtDI

LIN, Huarong; ZANG, Yugin; WANG, Chen.; LI, Huivang ; FAN, Aiping; HAN, Cha.; XUE, Fengxia. **The interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment.** Frontiers in cellular and infection microbiology, v. 10, p. 609488, 2020. Acessado em: 04 set. de 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2020.609488/full>.

LI, Yen Pin; CHEN, Chun Wei; CHENG, Chao Min; SHEN, Ching Ju. **Vaginal pH value for clinical diagnosis and treatment of common vaginitis.** Diagnostics, v. 11, n. 11, p. 1996, 2021. Acessado em: 04 set. de 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/11/1996>.

SIMS, Travis T.; COLBERT, Lauren E.; KLOPP, Ann H. **The role of the cervicovaginal and gut microbiome in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.** Journal of Immunotherapy and Precision Oncology, v. 4, n. 2, p. 72-78, 2021. Acessado em: 04 set. de 2024. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/innovationsjournals-JIPO/article/4/2/72/443516/The-Role-of-the-Cervicovaginal-and-Gut-Microbiome>.

VENTOLINI, Gary; VIEIRA-BAPTISTA, Pedro; DE SETA, Francesco; VERSTRAELEN, Hans; LONNEE-HOFFMANN, Risa; LEV-SAGIE, Ahinoam. **The vaginal microbiome: IV. The role of vaginal microbiome in reproduction and in gynecologic cancers.** Journal of Lower Genital Tract Disease, v. 26, n. 1, p. 93-98, 2022. Acessado em: 30 set 2024. Disponível em: https://journals.lww.com/jlgtd/fulltext/2022/01000/The_Vaginal_Microbiome_IV_The_Role_of_Vaginal.18.aspx.