

Papillomavirus humano e coinfeções por *Chlamydia trachomatis* e *Gardnerella vaginalis* em mulheres atendidas em um laboratório particular na cidade de Aracaju-Sergipe, Brasil

Human papillomavirus and coinfections with *Chlamydia trachomatis* and *Gardnerella vaginalis* in women treated in a private laboratory in the city of Aracaju- Sergipe, Brazil

Virus del papiloma humano y coinfecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Gardnerella vaginalis* en mujeres atendidas en un laboratorio privado de la ciudad de Aracaju-Sergipe, Brasil

Recebido: 14/12/2023 | Revisado: 28/12/2023 | Aceitado: 29/12/2023 | Publicado: 05/01/2024

Rafaela Windy Farias dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-6126>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: rafaella.windy53@gmail.com

Odara Regina Menezes de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3899-0611>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: odaregina@gmail.com

Danielly Silva de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3910-1816>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: daniellyunit@gmail.com

Sinthia Regina dos Santos Lôz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2942-3756>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: sinthia_loz@hotmail.com

Juçara Santos de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5408-9559>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: jucara.smelo@gmail.com

Pâmela Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8257-6221>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: pamelasant35@gmail.com

Renata Cibelle Farias dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1287-6929>
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: cibellefrs@outlook.com

Resumo

O papillomavirus humano (HPV) está associado ao desenvolvimento do câncer de colo uterino, em que diferentes fatores podem estar associados com a persistência, potencialização e a progressão de lesões pré-cancerosas, um destes fatores são as coinfeções entre HPV, *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Gardnerella vaginalis* (GV). Assim, o objetivo do trabalho é verificar a incidência do HPV e as coinfeções por CT e GV em mulheres atendidas em um laboratório particular de Aracaju, localizada no estado de Sergipe. O estudo é do tipo descritivo, transversal e retrospectivo, sendo analisados os resultados dos exames para a genotipagem de HPV alto risco, pesquisa de CT e o exame citopatológico, que foram realizados no período entre janeiro à outubro de 2022. No período de estudo, 1.312 mulheres realizaram a coleta de secreção vaginal, sendo detectado outros genótipos de alto risco oncogênico do HPV que não 16 e/ou 18 em 80,65% (296/367) dos casos, seguido do HPV-16 com 8,71% (32/367) e HPV-18 com 3,82% (14/367). Dentre as pacientes infectadas por HPV, houve 30,7% (113/367) casos de coinfeções com 14,16% (16/113) por CT e 81,42% (92/113) por GV, além dos achados de tripla infecção, em 4,42% (5/113) dos casos. Assim, foi observado que houve uma maior incidência de outros genótipos do HPV que não 16 e/ou 18, além de ser encontrado casos de coinfeções duplas e triplas nas mulheres atendidas no laboratório.

Palavras-chave: Infecções por *Chlamydia*; Papillomavirus humano; Vaginose bacteriana.

Abstract

The human papillomavirus (HPV) is associated with the development of cervical cancer, in which different factors may be associated with the persistence and progression of precancerous lesions, one of these factors being co-infections between HPV, *Chlamydia trachomatis* (CT) and *Gardnerella vaginalis* (GV). Thus, the objective of the work is to verify the incidence of HPV and CT and GV co-infections in women treated in a private laboratory in Aracaju, located in the state of Sergipe. The study is descriptive, cross-sectional and retrospective, analyzing the results of high-risk HPV genotyping tests, tomographic research and cytopathological examination, carried out between January and October 2022. During the study period, 1,312 women underwent vaginal secretion collection, with other high oncogenic risk HPV genotypes other than 16 and/or 18 being detected in 80.65% (296/367) of cases, followed by HPV-16 with 8.71% (32/367) and HPV- 18 with 3.82% (14 /367). Among patients infected with HPV, there were 30.7% (113/367) cases of co-infections, 14.16% (16/113) by CT and 81.42% (92/113) by GV, in addition to triple findings. infection, in 4.42% (5/113) of cases. Thus, it was observed that there was a higher incidence of HPV genotypes different from 16 and/or 18, in addition to cases of double and triple co-infections being found in women treated in the laboratory.

Keywords: *Chlamydia* infections; Human papillomavirus; Bacterial vaginosis.

Resumen

El virus del papiloma humano (VPH) se asocia con el desarrollo de cáncer en el colon uterino, pero diferentes factores pueden estar asociados con la persistencia, intensificación y progresión de las lesiones precancerosas, siendo uno de estos factores las coinfecciones entre VPH, *Chlamydia trachomatis* (CT) *Gardnerella vaginalis* (GV). Así, el objetivo del trabajo es verificar la incidencia de VPH y coinfecciones por CT y GV en mujeres atendidas en el laboratorio privado de Aracaju, ubicado en el estado de Sergipe. El estudio es descriptivo, transversal y retrospectivo, analizando los resultados de dos pruebas de genotipado del VPH de alto riesgo, tamizaje tomográfico y examen citopatológico, realizados entre enero y octubre de 2022. Durante el período de estudio, 1.312 mujeres fueron sometidas a recolección de flujo vaginal. . , detectándose otros genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico distintos al 16 y/o 18 en el 80,65% (296/367) dos casos, seguido del VPH-16 con un 8,71% (32/367) y el VPH-18 con un 3,82% (14 /367). Entre los pacientes infectados por VPH, hubo un 30,7% (113/367) de casos de coinfecciones, un 14,16% (16/113) por CT y un 81,42% (92/113) por GV, excluyendo trillizos. infección, en el 4,42% (5/113) dos casos. Así, se observó que hubo mayor incidencia de genotipos de VPH distintos al 16 y/o 18, además de casos de coinfecciones dobles y triples en mujeres tratadas en laboratorio.

Palabras clave: Infecciones por *clamidia*; Virus del papiloma humano; Vaginosis bacteriana.

1. Introdução

O papillomavirus humano (HPV) é um vírus de ácido desoxirribonucléico (DNA) que possui a capacidade de infectar o epitélio cutâneo ou mucoso, sendo considerado umas das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais comuns entre homens e mulheres (Sun, et al., 2023). Existem mais de 220 tipos de HPV classificados em dois grupos, de acordo com seu potencial oncogênico, HPV de alto e baixo risco (Tognon, et al., 2020).

Uma proporção significativa dos infectados por HPV não apresentam sintomas e não identificam que estão com o vírus, sendo que a maioria dos indivíduos sexualmente ativos já teve contato com o HPV pelo menos uma vez na vida (Wierzbicka, et al., 2023). Isso acontece pois o sistema imune do hospedeiro consegue eliminar o vírus. Em alguns casos, a depender do genótipo oncogênico do HPV, a infecção viral pode persistir e evoluir para o câncer de colo uterino (CCU) (Ferrera, et al., 2023).

Existem diferentes cofatores, além da infecção por HPV, que podem favorecer a evolução para o câncer de colo uterino e um destes é a infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT), uma bactéria gram-negativa intracelular (Madeleine, et al., 2007; Jahnke, et al., 2022). Estudos demonstram que a infecção por CT está associada com a persistência do HPV, pois a bactéria causa um rompimento do epitélio e isso favorece a entrada do vírus na célula hospedeira, elevando o risco para o desenvolvimento do câncer cervical (Mosmann, et al., 2021).

Outro cofator associado a persistência viral e o desenvolvimento do câncer cervical são os casos de vaginoses bacterianas (VB), que é definida como um desequilíbrio da microbiota vaginal normal e pode causar em consequências para as mulheres como parto prematuro e doença inflamatória pélvica. Esse desequilíbrio na microbiota vaginal ocorre devido ao aumento excessivo de bactérias anaeróbias facultativas, como por exemplo a *Gardnerella vaginalis*, favorecendo com que os

indivíduos fiquem suscetíveis a contrair outras infecções, como o HPV (Kyrgiou & Moscicki, 2022; Romero-Morelos, et al. 2019).

O diagnóstico de microrganismos no canal vaginal pode ser realizado através de diferentes exames, entre eles está o exame citopatológico, que é uma técnica barata e de fácil execução sendo capaz de identificar o agente etiológico de infecções e inflamações vaginais (Anjos, et al., 2022). Além da utilização do exame para identificar o vírus HPV, este detecta o DNA viral, sendo utilizados para uma triagem mais eficiente de mulheres que apresentam resultados do exame citopatológico com anormalidades (Araujo, et al., 2021).

Assim, o objetivo do trabalho é verificar a incidência do Papillomavirus humano e os casos de coinfeções por *Chlamydia trachomatis* e *Gardnerella vaginalis* em mulheres atendidas em um laboratório particular na cidade de Aracaju, localizada no estado de Sergipe.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica do tipo transversal e retrospectiva. Sendo analisados os resultados dos exames de genotipagem para HPV alto risco oncogênico e pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, ambos através da metodologia Reação em Cadeia Polimerase em tempo real (qPCR), além do exame citopatológico realizado através da metodologia de citologia em meio líquido, das mulheres atendidas durante o período entre janeiro à outubro de 2022 em um laboratório particular na cidade de Aracaju, localizada no estado de Sergipe (Brasil).

Os dados coletados seguiram os seguintes critérios de inclusão: mulheres que realizaram os três exames dentro do período de estudo e com informações de cadastro completas. Os dados excluídos do estudo foram: região de coleta que não o colo uterino, exames pendentes, cadastros realizados fora do período de estudo, informações de cadastro incompletas e exames que não utilizaram a metodologia de qPCR. Os resultados foram obtidos através do *software* SMART e o programa estatístico utilizado para confecção das tabelas e análise de dados foi o *Microsoft Excel* 2013.

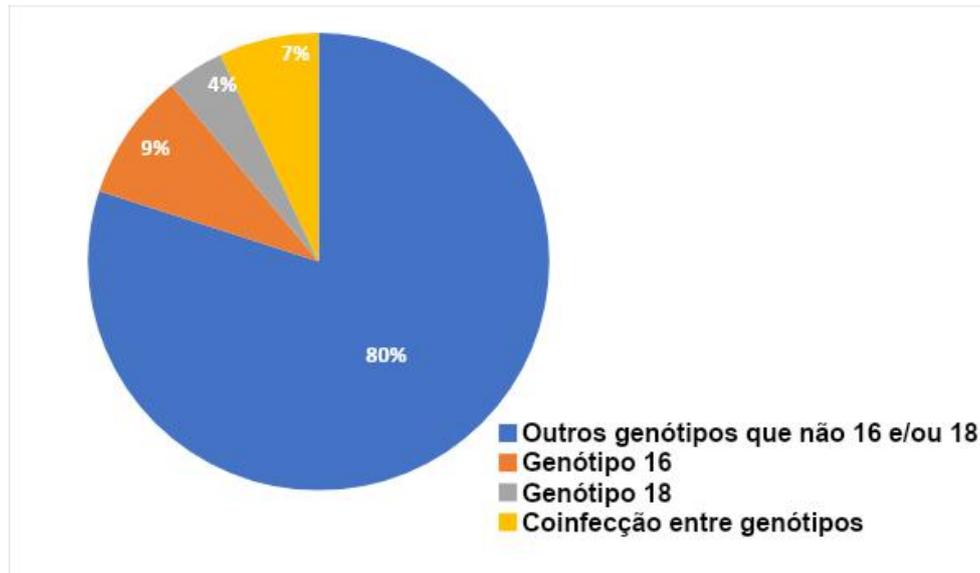
O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres da Universidade Tiradentes (CEP/UNIT) sob o número CAAE: 20423119.1.0000.5371.

3. Resultados e Discussão

No período de estudo, 1.312 mulheres realizaram a coleta de secreção vaginal para os exames de HPV alto risco, pesquisa de *Chlamydia trachomatis* e exame citopatológico, sendo que 27,9% (367/1.312) apresentaram o resultado detectável para o HPV de alto risco oncogênico.

Ao analisar os genótipos encontrados nas pacientes infectadas por HPV, outros genótipos de alto risco oncogênico do HPV que não 16 e/ou 18 foram os mais prevalentes com 80,65% (296/367) dos casos, seguido do genótipo HPV-16 com 8,71% (32/367) e o genótipo HPV-18 com 3,82% (14/367) casos. Além de ser encontrado a presença de coinfeção entre os genótipos do HPV alto risco, com 6,82% (25/367) dos casos (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Incidência dos genótipos de HPV alto risco oncogênico em mulheres atendidas em um laboratório particular na cidade de Aracaju, no período de estudo.



Fonte: Autoria própria.

O HPV pode ser classificado em dois grupos: alto risco e baixo risco oncogênico. Em indivíduos infectados pelos genótipos do HPV de baixo risco podem surgir verrugas genitais, já naqueles infectados por genótipos do HPV de alto risco podem surgir diferentes tipos de cânceres, inclusive o câncer cervical. Os genótipos de alto risco 16 e 18 estão associados a grande parte dos casos de cânceres relacionados ao HPV (Akakpo, et al., 2023).

No Brasil, a vacina para prevenção do HPV é a quadrivalente, ou seja, protege contra infecções causadas pelos genótipos HPV 6, 11, 16 e 18, sendo administrada de maneira gratuita em meninas com idade entre nove a 14 anos e nos meninos entre 11 a 14 anos de idade. (Moura et al., 2020). No presente estudo encontramos uma baixa incidência dos genótipos HPV-16 e HPV-18, isso pode ter ocorrido devido a administração dessa vacina quadrivalente. Porém, houve uma maior incidência de infecções por outros genótipos de alto risco oncogênico que não 16 e/ou 18 e que não fazem parte da cobertura vacinal.

Ao analisar a faixa etária das pacientes que apresentaram resultados detectáveis para qPCR-HPV, foi observado maior prevalência em mulheres com idade entre 30 a 49 anos com (228/367) dos casos, seguido por mulheres menores que 30 anos com (120/367) e as mulheres acima de 50 anos de idade observou-se menor prevalência, conforme Gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição dos casos detectáveis de PCR-HPV alto risco oncogênico de acordo com a faixa etária em mulheres atendidas em um laboratório particular na cidade de Aracaju, no período de janeiro a outubro de 2022.



Fonte: Autoria própria.

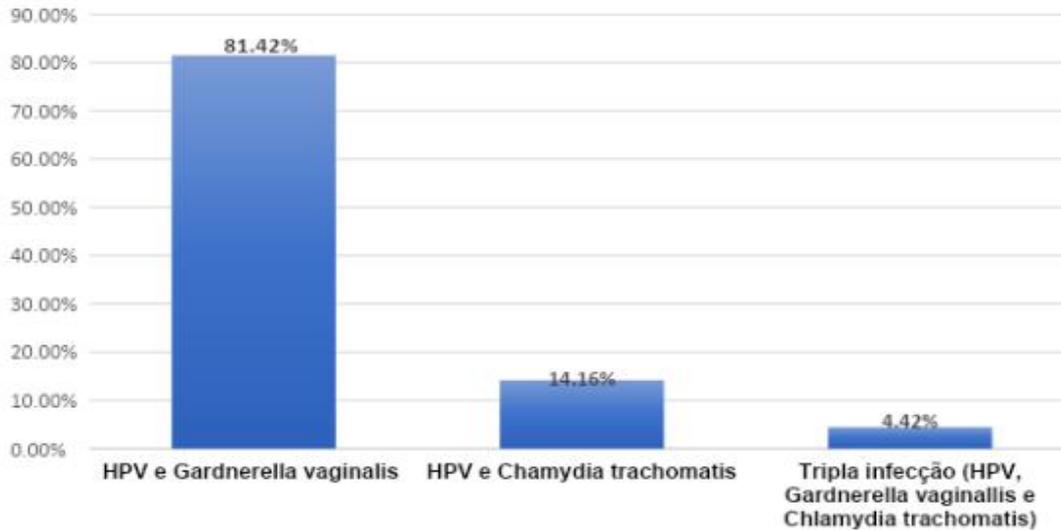
No estudo de Almeida e colaboradores (2014) observaram que as taxas de positividade para o HPV foram maiores em pacientes com idade até 25 anos, o que acontece pois é o período de atividade sexual mais intensa. Outra faixa em que ocorre grande frequência de detecção do HPV é entre 30 e 45 anos, pois pode ocorrer casos de reinfecção ou reativação de uma infecção anterior (Soohoo, et al., 2013).

No trabalho é possível observar a presença da infecção pelo HPV em uma baixa prevalência em mulheres com idades acima de 50 anos, entretanto não ocorre com as na faixa etária entre 30-40 anos, que possuem vida sexual mais ativa, onde apresentam cerca de 62% dos casos apresentados.

O percentual de detecção do vírus em mulheres com idade inferior aos 30 de idade foi o segundo maior, alguns fatores influenciam nesse resultado, o início da atividade sexual precocemente e múltiplos parceiros sexuais predispõe a infecção pelo vírus e conseqüentemente o desenvolvimento de atipias e lesões cervicais (Viñas-Sifontes & Chávez-Roque, 2020).

Dentre as pacientes infectadas por HPV, houve 30,7% (113/367) casos de coinfeções com outros patógenos apresentando a seguinte distribuição: 14,16% (16/113) estavam coinfectadas por *Chlamydia trachomatis* e 81,42% (92/113) por *Gardnerella vaginalis*, além dos achados de tripla infecção, ou seja, a presença do HPV, *Chlamydia trachomatis* e *Gardnerella vaginalis* em 4,42% (5/113) em mulheres que realizaram a coleta de secreção vaginal, conforme Gráfico 3.

Gráfico 3 - Incidência das coinfeções entre HPV, GV e CT em mulheres atendidas em um laboratório particular de Aracaju, no período de janeiro a outubro de 2022.



Fonte: Autoria própria.

Diferentes fatores podem favorecer a persistência do HPV no colo uterino e sua progressão para lesões cervicais, um destes fatores é a coinfeção entre o HPV e *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis* e *Trichomonas vaginalis*. A detecção desses microrganismos e sua relação com a infecção por HPV de alto risco oncogênico pode levar a potencialização da infecção por HPV elevando o risco da progressão para o câncer de colo uterino (Lugo, et al., 2018).

O órgão reprodutor feminino está propício a diversas infecções e essas infecções são geralmente causadas por protozoários, fungos, bactérias e vírus que causam aumento da secreção vaginal, irritação e prurido vulvar e muitas vezes mau cheiro (Oliveira & Soares, 2007). O equilíbrio vaginal saudável é conservado por influência mútua entre a microbiota vaginal, os produtos metabólicos dos microrganismos, o estado hormonal e pela resposta imune do hospedeiro (Giraldo, et al., 2005).

As infecções sexualmente transmissíveis precisam de atenção especial da saúde pública, já que estão entre as cinco primeiras categorias de infecções que acometem adultos de países em desenvolvimento a procurar ajuda clínica, geralmente devido a desconfortos causados pelos sintomas. Os danos de maior duração e mais graves aparecem nas mulheres, como doença inflamatória pélvica (DIP), câncer cervical, infertilidade, aborto espontâneo e gravidez ectópica, podendo levar ao óbito materno. Estas também aumentam em cerca de cinco vezes os riscos de se adquirir e transmitir o vírus da imunodeficiência humana (HIV), podendo a vaginose bacteriana ser um cofator à transmissão do mesmo, principalmente entre as mulheres jovens (Barcelos, et al., 2008).

4. Conclusão

Assim, no estudo foi observado que entre as mulheres que realizaram a coleta de secreção vaginal, houve uma maior incidência de outros genótipos de alto risco que não 16 e/ou 18 com 80,65% (296/367) dos casos. Além de ser relatado a presença de coinfeção entre os genótipos do HPV, com 6,82% (25/367) dos casos. Além de ser demonstrado casos de coinfeções duplas e triplas nas mulheres que realizaram o exame citopatológico, HPV PCR e pesquisa de *Chlamydia trachomatis*.

Os resultados demonstram a importância de estudos mais abrangentes nas mulheres, visando estabelecer medidas para aumentar a conscientização sobre os riscos de se infectar com patógenos sexualmente transmissíveis, assim como apoiar

estudos futuros para a introdução de vacinas contra o HPV com cobertura mais ampla de tipos virais como também indicam a necessidade de conscientização sobre os riscos das ISTs, incluindo o HPV e suas interações com outras infecções.

Além disso, foi observado uma necessidade de ampliação de estudos futuros para contribuir no desenvolvimento de vacinas com cobertura mais ampla contra o HPV, a fim de prevenir um espectro mais amplo de tipos virais.

Referências

- Almeida, F. G., et al. (2014) Molecular epidemiology of the human papillomavirus infection in self-collected samples from young women. *Journal of medical virology*, 86(2), 266-271.
- Anjos, K. M., et al. (2022). Prevalência de *Gardnerella vaginalis* em exames de colpocitologia no Município de Colméia–Tocantins, Brasil. *Research, Society and Development*, 11 (15), e260111537087-e260111537087, 2022
- Akakpo, P. K., et al. (2023). High-risk human papillomavirus genotype distribution among women living with HIV, implication for cervical cancer prevention in a resource limited setting. *Infectious Agents and Cancer*, 18(1), 1-13.
- Araújo, L. N. C. C., et al. (2021) Impactos biopsicossociais do diagnóstico positivo de HPV nos portadores. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(5), e7358-e7358.
- Barcelos, M. R. B., et al. (2008). Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 30, 349-354.
- Ferrera, L., et al. (2023). The association of *Chlamydia trachomatis* and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in south of Morocco. *Microbial Pathogenesis*, 175, 105971.
- Giraldo, P. C., et al. (2005). Influência da frequência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 27, 257-62.
- Jahnke, R., et al. (2022). *Chlamydia trachomatis* Cell-to-Cell Spread through Tunneling Nanotubes. *Microbiology Spectrum*, 10(6), e02817-22.
- Kyrgiou, M. & Moscicki, A. B. (2022). Vaginal microbiome and cervical cancer. In: *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press, 86, 189-198.
- Lugo, L. Z. A., et al. (2018). Human papillomavirus and coinfections with *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, and *Trichomonas vaginalis* in self-collected samples from female sex workers in the Central-Western region of Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 54, 46-51.
- Madeleine, M. M., et al. (2007). Risk of cervical cancer associated with *Chlamydia trachomatis* antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. *International journal of cancer*, 120 (3), 650-655.
- Moura, L. D. L., Codeço, C. T. & Luz, P. M. (2020). Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista brasileira de epidemiologia*, 24.
- Mosmann, J. P., et al. (2021) Human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* in oral and genital mucosa of women with normal and abnormal cervical cytology. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1-8.
- Oliveira, E. H. & Soares, L. F. (2007). Prevalência de vaginites infecciosas através da citologia clínica: um estudo no Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí. *RBAC*. 39(33).
- Romero-Morelos, P., et al. (2019). Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano. *Medicina Clínica*, 152(1), 1-5.
- Soohoo, M., et al. (2013). Cervical HPV infection in female sex workers: a global perspective. *The open AIDS journal*, 7(58).
- Sun, J. X., et al. (2023). The association between human papillomavirus and bladder cancer: Evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. *Journal of Medical Virology*, 95(1).
- Tognon, M., et al. (2020). Investigation on spontaneous abortion and human papillomavirus infection. *Vaccines*, 8(3), 473.
- Viñas-Sifontes, L. N., Chávez-Roque, M. & Calderón-Cruz, M. (2020). Papilomavírus humano em adolescentes e jovens com menos de 25 anos. *Revista Arquivo Médico Camagüey*, 24.
- Wierzbicka, M., et al. (2023) Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma—A review. *Reviews in medical virology*, 33(1), e2337.