



RELAÇÃO DA INFECÇÃO POR HPV E *Trichomonas vaginalis* COM O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Aristócles Hitallo Bezerra¹; Anna Maria Moreira Ramos¹; Filipe José da Silva¹; Myllena Cristina Oliveira Tavares¹; Maine Virginia Alves Confessor²

¹Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM-CG), E-mail: hitallo95@gmail.com

² Docente/Orientador - Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM-CG). Mestre em Biologia pela Universidade de Coimbra, Portugal. Maine_alves@hotmail.com

Resumo: O câncer de colo útero (CCU) é responsável pela segunda maior causa de morte por câncer entre as mulheres, configurando-se como um problema de saúde pública. Tem sua etiologia associada à transformação das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (NICs) causadas pela infecção por papilomavírus humano (HPV) e coinfeções, como a tricomoníase que tem como agente etiológico o *Trichomonas vaginalis* (TV). Diante disso, o objetivo desse trabalho foi de revisar a literatura a respeito da relação entre a infecção por HPV e TV com o CCU. Para tanto, realizou-se um levantamento, entre fevereiro e abril, de periódicos indexados nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE, LILACS e na biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online (SciELO), aplicando os descritores: Neoplasias do Colo do Útero, Papillomavirus Humanos, *Trichomonas vaginalis*, e o correspondente de cada em inglês. Verificou-se que as neoplasias de colo de útero, possuem como fator preponderante a infecção por HPV, que embora necessária, não é “suficiente” para ocasionar o surgimento do CCU. Pôde-se observar, a partir das análises dos artigos, que existe uma relação significativa entre a infecção por HPV e TV. Assim, a tricomoníase é um fator resulta em aumento das chances de se desenvolver HPV, provavelmente por contribuir com a inflamação e induzir a perda da camada mucosa que protege a vagina, aumentando a virulência e a adesividade do HPV, intervindo, dessa maneira, na história natural dessa infecção, corroborando a transformação maligna de lesões precursoras. O CCU tem uma evolução lenta, favorecendo dessa forma o prognóstico das mulheres diagnosticadas precocemente com essa lesão, dessa maneira, o exame de Papanicolau, aliado a colposcopia e o exame histopatológico são ferramentas ideais para prevenção e diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero, Papilomavírus Humanos, *Trichomonas vaginalis*.

INTRODUÇÃO

O Câncer de Colo Útero (CCU) está entre os cânceres mais frequentes em mulheres e é a segunda causa de morte por câncer na população feminina. Levantamentos apontam, no Brasil, uma estimativa de cerca de 20 mil casos de CCU anualmente (INCA, 2015).

Tal neoplasia se caracteriza por uma replicação desordenada do epitélio que reveste o órgão e sua evolução pode invadir outros órgãos e estruturas, evidenciando múltiplas apresentações clínicas, dependendo da região afetada (BRASIL, 2013).

Pesquisas também têm demonstrado a relação entre infecção por papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical, evidenciando os tipos de HPV com potencial causador de infecção de colo e possíveis precursores de neoplasias malignas (LETO *et al.*, 2011; SANTOS; SOUZA, 2013; BRASIL 2016).

Dessa forma, de acordo com evidências epidemiológicas, o câncer cervical tem como



principal causa a infecção pelo HPV. No entanto, tal causa não é única e suficiente para o surgimento da neoplasia podendo estar associado a coinfeções, como a infecção por *Trichomonas vaginalis* (TV), tornando válido o estudo dessas coinfeções que corroboram o processo de carcinogênese (GHOSH *et al.*, 2017).

Publicações recentes mostraram, inclusive, que o *T. vaginalis* pode causar maior propensão à infecção por HPV. E estudos ainda mais recentes evidenciaram que metade das mulheres com resultado positivo para HPV tiveram citologia positiva para *T. Vaginalis* (LAZENBY, *et al.*, 2014; KONE, *et al.*, 2017).

Destarte, o objetivo deste estudo foi de revisar a literatura sobre a relação do HPV, a associação com *Trichomonas vaginalis* e o câncer do colo uterino, a fim de enfatizar a importância do exame citopatológico, a colposcopia e exame histopatológico como forma de prevenção e diagnóstico precoce que favorecem um melhor prognóstico aos indivíduos.

METODOLOGIA

O presente artigo é uma revisão de literatura realizada entre fevereiro e abril de 2017, a partir de periódicos indexados nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE, LILACS e na biblioteca virtual *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), aplicando os descritores: Neoplasias do Colo do Útero, Papilomavírus Humanos, *Trichomonas vaginalis*, e o correspondente de cada em inglês.

Durante a pesquisa eletrônica optou-se pelos artigos publicados nos últimos seis anos, disponíveis em inglês e português. Depois de uma ampla seleção, os artigos foram sistematicamente lidos, analisados e foram excluídos aqueles que, apesar de surgirem no resultado da busca, não abordavam o assunto de forma adequada com as variáveis de interesse deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Câncer de Colo Útero (CCU) figura entre os cânceres mais frequente entre as mulheres sendo a segunda causa de morte por câncer nas mulheres e o sexto mais frequente na população em geral, ao passo que, no Brasil, a cada ano, estima-se mais de 20 mil casos de CCU (INCA, 2015).

Essa neoplasia, a depender da origem, pode ser denominada carcinoma epidermoide,



de maior incidência, ou mais raramente adenocarcinoma, de tal modo que ambos podem afetar o estroma e metastizar (BRASIL, 2013; WRIGHT, 2017).

Entretanto, dentre todos os tipos de câncer, o CCU é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, apesar das lesões precursoras serem assintomáticas, apresenta etapas bem definidas, uma evolução lenta e são facilmente detectadas na fase inicial. Os sintomas no estágio invasor do CCU podem variar desde sangramentos vaginais espontâneos pós-coito ou esforço, leucorréia, até dor pélvicas e queixas urinárias e intestinais (BRASIL, 2013; BRITO-SILVA *et al.*, 2014).

As lesões no colo do útero podem admitir várias formas morfológicas (planas, exofíticas), variando também em quantidade (únicas, múltiplas), as neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) tem sua maior incidência entre a segunda e terceira década de vida, e pode ser classificada histologicamente como de baixo grau de malignidade (NIC I), ou de alto grau de malignidade (NIC II e III) (BRASIL, 2013; WRIGHT, 2017).

No Brasil, o rastreamento do CCU ocorre de forma predominantemente oportunista, visto que as mulheres realizam o exame na medida em que buscam os serviços de saúde por outros motivos. Por questões do contexto sociocultural de algumas mulheres, há, ainda, pouca adesão à realização do exame (BRASIL, 2016).

Uma excelente forma para a detecção precoce do CCU é o exame preventivo realizado com o intuito de identificar alterações celulares pré-malignas, esse exame citopatológico, também conhecido como Teste de Papanicolau (citologia oncológica), permite a visualização de tumoração, ulceração e necrose no colo do útero, nas células coletadas da região ao redor do orifício do colo do útero (ectocérvice) e no canal endocervical, e tais alterações são confirmadas pela colposcopia (técnica de magnificação) e exame histopatológico que contribuem para um diagnóstico rápido e preciso, para dar sequência a um tratamento adequado (BRITO-SILVA *et al.*, 2014; INCA, 2016; WRIGHT, 2017).

De acordo com Kone *et al.* (2017), a persistência da infecção pelo papilomavírus humano (HPV), bem como a inserção do DNA viral em células epiteliais, são os principais fatores que levam à displasia de alto grau com potencial de progressão para carcinoma *in situ* e câncer invasivo.

O HPV é um vírus bastante distribuído no mundo inteiro, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer – INCA (2015), aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que 32% são infectadas pelos tipos 16, 18 ou ambos.

Segundo Kone *et al.* (2017), a maioria das mulheres infectadas pelo vírus encontra-se



na faixa etária de 35 a 48 anos, sendo que a maior prevalência está em indivíduos na faixa etária compreendida entre 25 e 35 anos de idade.

Os tipos 16 e 18 do HPV são os mais relacionados com a gênese CCU, e vários estudos ratificam que certos tipos de HPV, ao causarem infecção cervical, tornam-se precursores da neoplasia de colo uterino (LETO *et al.* 2011; SANTOS; SOUZA, 2013; BRASIL 2016).

Nesse contexto, de surgimento das neoplasias de colo de útero, que possuem como fator preponderante a infecção por HPV, embora necessária, a infecção não é “suficiente” para ocasionar o surgimento do CCU (GHOSH *et al.* 2017). Sendo, em muitos casos, determinante para a evolução da doença, as coinfeções.

O *Trichomonas vaginalis* (TV) é um protozoário flagelado, que infecta o trato geniturinário e causa a doença sexualmente transmissível (DST) não viral, mais comum em todo o mundo, a tricomoníase, que geralmente é assintomática, permanecendo subdiagnosticada e acometendo, principalmente, mulheres (BERÇOT *et al.*, 2015; WHO, 2012).

O TV tem capacidade de degradar células imunes internalizando-as em seus vacúolos fagocitários, possui cisteínas-proteínases que degradam IgG, IgM e IgA vaginais, além de apresentar um mecanismo de evasão do sistema imune do hospedeiro ao se autorrevestir de proteínas plasmáticas (MENEZES; FRASSON; TASCA, 2016).

A tricomoníase pode resultar em vaginite, inflamação do útero, na região de colo ou como um todo e, inclusive, evoluir para processos hemorrágicos e necróticos do epitélio vaginal e do cérvix uterino, além de ser um fator de risco ao desenvolvimento de neoplasias malignas nessas regiões (AHADY *et al.*, 2016; MEHRIARDESTANI *et al.*, 2017).

O TV é associado ao CCU em diversos estudos e, em muitos deles, é indicada a relação de aumento das chances de se desenvolver HPV ao ter havido infecção pelo *Trichomonas*. Num estudo de Lazenby, *et al.* (2014) foi encontrado que mulheres infectadas com TV eram 6,5 mais propensas a terem HPV tipo 16 em comparação às possuidoras de HPV mas sem TV, além de comprovar, em diversas populações, que mais de um terço das mulheres infectadas com TV desenvolveram HPV (LAZENBY, *et al.*, 2014; GOSH *et al.*, 2017).

Essa coinfeção tem importância porque pode intervir na história natural da infecção pelo HPV e no desenvolvimento de lesões causadas pelo próprio vírus. Um estudo de Kone, *et al.* (2017) mostrou que metade das mulheres que tiveram resultado positivo para o HPV



tiveram citologia positiva para *Trichomonas Vaginalis*. (KONE, *et al.* 2017).

O desenvolvimento do CCU é um processo gradual em que muitos fatores são necessários para que ocorra a transformação maligna das células, segundo Kone et al. (2017) as coinfeções vaginais aumentaram em quase quatro vezes o desenvolvimento de metaplasia cervical, e a tricomoníase é um fator importante para provocar essa alteração pré-maligna, resultante da inflamação provocada pelo TV, porém quando associada a presença do HPV.

Dentre os principais genótipos do HPV associados ao *Trichomonas Vaginalis*, podem-se destacar os tipos 18, 45, 66 e 68. Nesse contexto, sabe-se que a imunidade gerada pelo mecanismo invasor, mediada por células, envolve o recrutamento de grande quantidade de leucócitos, que são achados na citologia de esfregaços. Ademais, o parasita pode absorver elementos nutritivos como ácidos e ferro por destruição dos glóbulos vermelhos do hospedeiro que é causada por substâncias citotóxicas semelhantes à tripsina chamadas Fator CDF e N-nitrosaminas liberadas durante a infecção, o que também promove atipia epitelial e displasia. (GHOSH, *et al.* 2016).

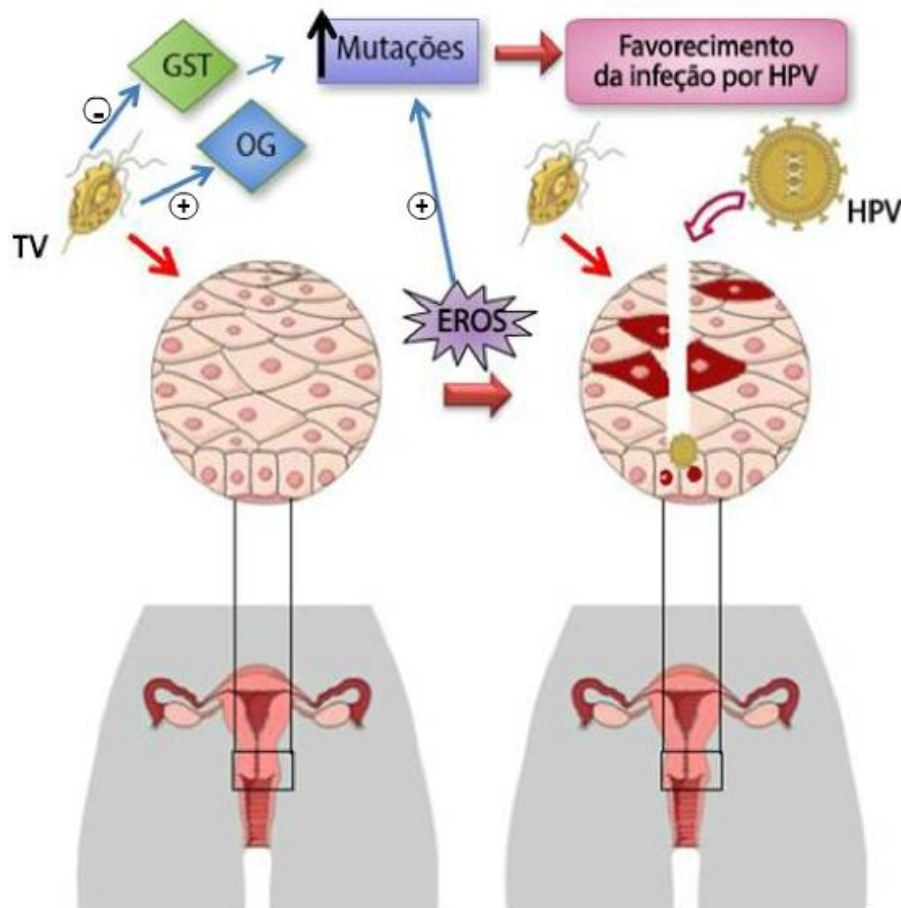
Tem sido sugerido, ainda, que adaptações celulares, como a metaplasia induzida por DSTs, como a referida Tricomoníase, podem elevar o risco de mutações das células cervicais, ao ativar oncogenes e/ou inativar genes supressores tumorais, especialmente ao estimular, como mecanismo de defesa do indivíduo, a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), que são citotóxicas, e podem causar instabilidade genética, ao provocar a desregulação do ciclo celular, deixando as células mais sensíveis a lesões induzidas por HPV, amplificando as possibilidades de desenvolvimento de CCU (Figura 1) (GOSH et al., 2017; KONE et al., 2017).

O tratamento das áreas de NIC geralmente é feito através da excisão da zona de transformação do colo uterino por meio de técnicas cirúrgicas de pouca morbidez. Já em relação ao CCU, a cirurgia e a radioterapia são os tratamentos mais comuns, dependendo de fatores como o estadiamento da doença e particularidades como a idade e vontade de ter filhos (VAN DER HEIJDEM *et al.*, 2015; WRIGHT, 2017).

Diante desses resultados, pode-se encontrar uma importante relação entre o desenvolvimento do HPV e as coinfeções, sobretudo por TV. Isso demonstra que infecções sexualmente transmissíveis podem auxiliar as células infectadas por HPV a desenvolverem CCU. Existem hipóteses que consideram que a liberação de enzimas líticas pelos protozoários leva à perda da camada mucosa que protege a vagina, aumentando a virulência e a adesividade do HPV e elevando, portanto, o risco de carcinogênese. Entretanto, foi

comprovado que essas infecções sozinhas não são tão relevantes para o desenvolvimento das metaplasias, precisando estar associadas ao HPV para aumentarem esse risco (KONE, *et al.* 2017).

Figura 1. Favorecimento da infecção por HPV por co-infecção de *Trichomonas vaginalis*. GST - Genes supressores de tumor; OG - Oncogenes; EROS - Espécies reativas de oxigênio.



CONCLUSÃO

Através da análise dos artigos, puderam-se observar significativas relações entre a infecção por HPV e *Trichomonas vaginalis* e o Câncer de Colo do Útero. Com isso, faz-se necessário que medidas de prevenção contra esses agentes sejam adotadas pelos órgãos governamentais. Além disto, é fato que o diagnóstico precoce é determinante para o bom prognóstico, assim, é fundamental o incentivo ao exame de rotina com a finalidade de reduzir a incidência deste câncer, que é responsável, todos os anos, pela morte de milhares de mulheres ao redor no mundo e, em especial, no Brasil.



REFERÊNCIAS

- AHADY, M. T. et al. Prevalence of Trichomoniasis among 18–48 Year-old Women in Northwest of Iran. **Iranian Journal of Parasitology**, Tehran, v.11, n.4, pp. 580-584, out.-dez. 2016.
- BERÇOT, B. et al. Assessment of coinfection of sexually transmitted pathogen microbes by use of the anyplex II STI-7 molecular kit. **Journal of clinical microbiology**, Washington, v.53, n.3, pp. 991-993, mar. 2015.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Caderno de Atenção Básica Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. 2. ed., nº 13. Brasília. 2013. Disponível em: <bvsmms.saude.gov.br/bvs/.../controle_canceres_colo_uterio_2013.pdf> Acesso em: 09. mar.2017.
- BRASIL. Instituto Nacional do Câncer, INCA. **Diretriz brasileira para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2016. 104p. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrigido.pdf> 09. mar. 2017.
- BRITO-SILVA, K. et al . Integralidade no cuidado ao câncer do colo do útero: avaliação do acesso. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 240-248, abr. 2014.
- DINIZ, A. S. et al. Assistência à saúde da mulher na atenção primária: prevenção do câncer do colo do útero. **Rev. APS.**, Juiz de Fora, v. 16, n. 3, p. 333-337. jul./set. 2013.
- GHOSH, I. et al. Association between high risk human papillomavirus infection and co infection with Candida spp. and Trichomonas vaginalis in women with cervical premalignant and malignant lesions. **Journal of clinical virology**, Amsterdã, v.87, n.1, p.43-48, fev. 2017.
- GHOSH, I.; MANDAL, R.; KUNDU, P.; BISWAS, J. Association of genital infections other than human papillomavirus with pre-invasive and invasive cervical neoplasia. **Journal of clinical and diagnostic research**. v.10, n.2, 2016.
- GONÇALVES, R. L. et al. Discurso e prática das agentes comunitárias de saúde na prevenção do câncer de colo uterino. **Rev. enferm. UFPE on line.**, Recife, v. 9, n. 4, p. 7221-7229. abr. 2015.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.



- KONE, E. S. et al. Vaginal Infections of Albanian women Infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by Pap test. **Journal of Cytology**, Calcutta, v.34, n.1, p. 16-21, jan.-mar. 2017.
- LAZEMBY, G.B.; TAYLOR, P.T.; BADMAN, B.S.; MCHAKI, E.; KORTE, J.E.; SOPER, D.E.; PIERCE, J.Y. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural tanzanian women undergoing cervical câncer screening. **Clinical Therapeutics**. v. 36, n.1, 2014.
- LETO, M. G. P. *et al* . Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 2, p. 306-317, abr. 2011 .
- MEHRIARDESTANI, M. et al. Medicinal plants and their isolated compounds showing anti-*Trichomonas vaginalis*- activity. **Biomed Pharmacother.**, Nova York, v.88, n.1, pp.885-893, abr. 2017.
- MENEZES, C. B., FRASSON, A. P., TASCA, T. Trichomoniasis - are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? **Microb Cell.**, v. 3, n. 9, p. 404-418. set. 2016.
- PAIVA, L. M. et al. Investigating precursor lesions of cancer of the uterine cervix in a town in Rio Grande do Norte. **Rev. pesqui. cuid. fundam. (Online)**., Rio de Janeiro, v. 5, n. 5, p. 131-140, dez. 2013.
- SANTOS, U. M., SOUZA, S. E. B. Papiloma vírus Humano, câncer do colo uterino e papanicolau: uma revisão de literatura. **Rev. Saúde Públ.**, Florianópolis, v. 6, n. 3, p. 80-90, jul./set. 2013.
- VAN DER HEIJDEM, E. et al. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, v. 1, n. 1, p. 1-24. 2015.
- WHO. Global Incidence and Prevalence of Selected Curable Sexually Transmitted Infections-2008, **World. Heal. Organ.** pp. 1–28. 2012.
- WRIGHT, J. D. **Cervical intraepithelial neoplasia: terminology, incidence, pathogenesis, and prevention**. 2017. Disponível em:
<<http://www.uptodate.com/contents/cervicalintraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesisand-prevention>> Acesso em: 24 abr. 2017