

ANÁLISE DA REGIÃO TELOMÉRICA DE CÉLULAS CERVICAIS E RELAÇÃO COM VAGINOSE BACTERIANA

**GREICE BOZZA^{1,2*}, PATRÍCIA LAVANDOSKI³, SILVANE NENE PORTELA⁴,
GIOVANA PAULA BONFANTTI DONATO⁴, IVANA LORAINÉ LINDEMANN⁴,
GUSTAVO OLSZANSKI ACRANI⁴, JOSSIMARA POLETTINI⁵**

1 Introdução

Uma importante alteração do padrão de microbiota vaginal é denominada Vaginose Bacteriana (VB), caracterizada pela substituição dos morfotipos lactobacilares por uma microbiota predominantemente cocácea ou de bacilos curtos. Comportamento sexual, práticas de duchas intravaginais, uso de anticoncepcionais, uso de antibióticos, raça, educação e idade são fatores associados à ocorrência de VB (Almeida *et al.*, 2021; Muzny *et al.*, 2022).

O comprimento de telômeros é um importante marcador de envelhecimento celular em resposta ao ambiente e a vários tipos de estressores, sendo responsável por mudanças na expressão gênica, com aumento da produção de mediadores inflamatórios e consequente disbiose vaginal. Em contrapartida, a manutenção do comprimento telomérico é um dos mecanismos de sobrevivência celular durante a carcinogênese (Shay, 2016; Tsatsakis *et al.*, 2023). Assim, a análise do comprimento dos telômeros em células cervicais e sua relação com a VB pode contribuir para melhor compreensão da fisiopatologia dessa alteração de microbiota.

2 Objetivos

Analisar o comprimento relativo dos telômeros de células cervicais e relacionar com a presença de Vaginose Bacteriana em mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde.

3 Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, realizado na cidade de Passo Fundo – RS, entre setembro de 2023 a agosto de 2024. O subprojeto é um recorte do estudo “Citologia cérvico-vaginal em meio líquido e detecção de Papilomavírus Humano (HPV), infecções sexualmente

1 Discente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS, greicebozza@hotmail.com

2 Grupo de Pesquisa: Inovação em Saúde Coletiva: políticas, saberes e práticas de promoção da saúde.

3 Discente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS.

4 Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS.

5 Docente do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Passo Fundo – RS. Orientadora.

transmissíveis (ISTs) e alteração de microbiota vaginal em mulheres atendidas no Sistema Único de Saúde (SUS)”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), sob parecer número 4.541.838.

A amostra, não probabilística, composta por conveniência, foi formada por mulheres com idade entre 18 e 64 anos, não gestantes, atendidas no Ambulatório de Ginecologia da UFFS, *campus* Passo Fundo – RS, e Ambulatório do SUS do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo – RS, encaminhadas ao exame citológico e/ou exame especular por queixa ginecológica.

As pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário padronizado, contendo informações acerca dos aspectos sociodemográficos e de saúde das pacientes. Amostras cérvico-vaginais foram coletadas do terço médio da parede vaginal para a confecção de esfregaços vaginais em lâminas de vidro, as quais foram utilizadas para realização do exame microscópico corado pela técnica de Gram e identificação do padrão de microbiota e da presença de VB, segundo critérios de Nugent (Nugent; Krohn; Hillier, 1991).

Uma alíquota do material cérvico-vaginal, coletado em meio líquido para exame Papanicolau, foi submetida à extração de DNA genômico e posterior determinação do comprimento telomérico. As reações de amplificação do gene de cópia única e das sequências teloméricas foram realizadas a partir da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR). Para o cálculo do tamanho relativo do telômero, foi utilizada a relação referente ao gene de cópia única (relação T/S) (Cawthon, 2002), segundo o cálculo do delta Ct [$Ct(\text{telômero})/Ct(\text{cópia simples})$].

Os dados dos questionários e os resultados da PCR foram digitados duplamente no software EpiData. A análise estatística descritiva consistiu na distribuição de frequências (prevalência das variáveis dependentes e proporções das variáveis independentes). Para a análise da relação dessas variáveis foi empregado o Teste Exato de Fisher, considerando o nível de significância estatística de 5%, através do software PSPP (distribuição livre).

4 Resultados e Discussão

Foram incluídas 200 mulheres, das quais 189 foram avaliadas para o padrão de microbiota vaginal e 110 tiveram o comprimento relativo dos telômeros determinado. Assim, obteve-se um n de 110 pacientes para esse estudo.

Observa-se um predomínio de pacientes entre 18 e 44 anos de idade (55,5%), brancas (69,7%), com 5 anos ou mais de estudo (59,4%), exercendo atividade remunerada (60%) e

com companheiro (89,1%) (Tabela 1). Analogamente, outros estudos demonstram que a maioria das participantes se encontram na faixa etária considerada como idade reprodutiva, de acordo com a faixa etária recomendada pelo Ministério da Saúde para rastreamento de câncer de colo de útero, são autodeclaradas, possuem maior escolaridade e possuem parceiro fixo (Felix *et al.*, 2020; Bardin *et al.*, 2022).

Constata-se que 82,8% das pacientes não fumam ou são ex-tabagistas, 72,3% relatam sexarca após os 16 anos de idade, 91,9% são sexualmente ativas, 89,9% tiveram apenas um parceiro sexual nos últimos 12 meses e 82,8% não têm o hábito de usar preservativo ou faz uso apenas algumas vezes (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica de uma amostra de mulheres atendidas em Ambulatório de Especialidades. Passo Fundo, RS. Novembro de 2020 a agosto de 2024. (n=110).

Variáveis	n	%
Faixa etária (anos completos)		
18-44	61	55,5
45-64	49	44,5
Cor da pele (n=109)		
Branca	76	69,7
Outra	33	30,3
Escolaridade (anos de estudo) (n= 101)		
≤ 4	41	40,6
≥ 5	60	59,4
Atividade remunerada		
Sim	66	60,0
Não/Aposentada/Pensionista	44	40,0
Situação Conjugal		
Tem companheiro	98	89,1
Não tem companheiro	12	10,9

Fonte: Própria (2024).

Tabela 2. Caracterização de saúde de uma amostra de mulheres atendidas em Ambulatório de Especialidades. Passo Fundo, RS. Novembro de 2020 a agosto de 2024. (n=110).

Variáveis	n	%
Tabagismo		
Sim	19	17,2
Não/Ex fumante	91	82,8
Sexarca (idade em anos) (n=105)		
≤ 15	29	27,7
≥ 16	76	72,3
Sexualmente ativa		
Sim	101	91,9
Não	9	8,1
Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses (n=109)		
Nenhum	9	8,3
1 parceiro	98	89,9
2 ou mais parceiros	2	1,8
Uso de preservativo (n=99)		
Sim, sempre	17	17,2
Algumas vezes/Não	82	82,8

Fonte: Própria (2024).

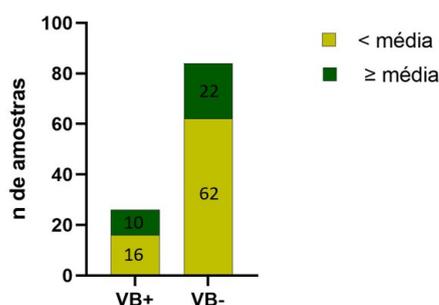
Em relação ao resultado de VB, observou-se 26 amostras positivas (23,6%). De acordo com a literatura, a prevalência de VB é altamente variável de acordo com a população estudada, afetando 23% a 29% das mulheres em idade reprodutiva (Almeida *et al.*, 2021).

Telômeros são estruturas essenciais para a manutenção da integridade genômica e têm papel fundamental na senescência e na carcinogênese, relacionando-se aos mecanismos de diversas doenças (Armanios; Blackburn, 2012). A literatura ainda é escassa sobre a influência do comprimento dos telômeros na microbiota, mas dados recentes demonstram que o encurtamento dos telômeros nas células cervicais foi relacionado ao menor risco de câncer cervical entre mulheres com positividade para Papilomavírus Humano (HPV) (Chen *et al.*, 2019).

No que diz respeito ao comprimento relativo dos telômeros, a média obtida para a razão T/S foi de 7,08 (DP ± 13,0). Dentre as amostras com razão T/S inferior à média, 16 (20,5%) possuem positividade para VB, enquanto as amostras com razão T/S superior à média, 10 (31,2%) são VB positivas (p= 0,322) (Figura 1). Apesar da não diferença estatística, observa-se maior frequência de amostras com telômeros acima do valor médio, o que pode sugerir a participação da VB como cofator da carcinogênese como previamente proposto, principalmente na coinfeção com o HPV (Lebeau *et al.*, 2022). Por outro lado, a presença de

VB pode estar relacionada à diminuição telomérica, uma vez que a produção de mediadores inflamatórios gerada pelas células senescentes, com telômeros encurtados, influencia a sobrevivência e/ou proliferação diferenciada de microrganismos no ambiente cérvico-vaginal.

Figura 1. Relação da positividade da VB com o comprimento telomérico. (n=110).



VB= Vaginose Bacteriana. Teste Exato de Fisher, $p= 0,322$.

Fonte: Própria (2024).

Os resultados do presente estudo podem ser explicados pelo n amostral ou mesmo pela limitação metodológica de não avaliação de possíveis vieses de interferência na medida dos telômeros. Invariavelmente, o estudo traz resultados inovadores na área, tendo em vista a ausência de dados relacionados à VB e comprimento telomérico.

5 Conclusão

Considerando a população estudada e metodologia empregada, conclui-se que não existe relação do comprimento relativo dos telômeros de células cervicais com a presença de VB. No entanto, novos estudos devem ser conduzidos e aprimorados para elucidação da VB e da influência do comprimento telomérico na microbiota vaginal.

Referências Bibliográficas

ALMEIDA, MARCELLE O. et al. Novel insights in bacterial vaginosis etiology through genomic approaches. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 93, n. 2, 2021.

ARMANIOS, Mary; BLACKBURN, Elizabeth H. The telomere syndromes. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 10, p. 693-704, 11 set. 2012.

BARDIN, Marcela Grigol et al. Habits of Genital Hygiene and Sexual Activity among Women with Bacterial Vaginosis and/or Vulvovaginal Candidiasis. **RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 44, n. 02, p. 169-177, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741536>. Acesso em: 14 ago. 2024.

CAWTHON, Richard M. Telomere measurement by quantitative PCR. **Nucleic Acids Research**, v. 30, n. 10, p. e47, 2002.

CHEN, Xiaojun et al. Telomere length in cervical exfoliated cells, interaction with HPV genotype, and cervical cancer occurrence among high-risk HPV-positive women. **Cancer Medicine**, v. 8, n. 10, p. 4845-4851, 26 jun. 2019.

FELIX, Thaís Chimati et al. Evaluation of Vulvovaginitis and Hygiene Habits of Women Attended in Primary Health Care Units of the Family. **International Journal of Women's Health**, Volume 12, p. 49-57, jan. 2020.

LEBEAU, Alizee et al. HPV infection alters vaginal microbiome through down-regulating host mucosal innate peptides used by Lactobacilli as amino acid sources. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, 28 fev. 2022.

MUZNY, Christina A. et al. Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 74, Supplement_2, p. S144—S151, 13 abr. 2022.

NUGENT, R. P.; KROHN, M. A.; HILLIER, S. L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 29, n. 2, p. 297-301, 1991.

SHAY, Jerry W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. **Cancer Discovery**, v. 6, n. 6, p. 584-593, 30 mar. 2016.

TSATSAKIS, Aristidis et al. Role of telomere length in human carcinogenesis (Review). **International Journal of Oncology**, v. 63, n. 1, 22 maio 2023.

Palavras-chave: Vaginose Bacteriana; Telômeros; PCR em Tempo Real; Papanicolau.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2023-0402

Financiamento: EDITAL Nº 73/GR/UFGS/2023: GRUPO 1 (Bolsas IC) - CNPQ