

Artigos Originais

ACHADOS CITOLÓGICOS EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV) USUÁRIOS DE ANTICONCEPCIONAL ORAL

CYTOLOGICAL FINDINGS IN INFECTION BEARERS FOR THE HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) USERS OF ORAL CONTRACEPTIVE (OC)

CLÉBER SÉRGIO DA SILVA*, EDWARD ARAÚJO JÚNIOR**, SHEILA JORGE ADAD***, MARIA AZNIV HAZARABEDIAN SOUZA****, EDDIE FERNANDO CANDIDO MURTA*****

RESUMO

Objetivo: Estudar um grupo de mulheres usuárias de anticoncepcional oral (ACO) que apresentam infecção genital pelo HPV e descrever os achados citológicos anormais pela presença de infecção por *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* e *Gardnerella vaginalis*, correlacionando-a com a faixa etária de ocorrência.

Método: Análise retrospectiva de 1617 laudos de esfregaços citológicos corados pela técnica de Papanicolaou de mulheres de baixo nível socioeconômico de Uberaba e região, atendidas no ambulatório de Ginecologia da FMTM, no período de julho de 1993 a dezembro de 1998. Dessas, 743 mulheres (46%) apresentavam alterações citológicas compatíveis com infecção pelo HPV (critérios secundários de Schneider), associada ou não a neoplasia intraepitelial cervical grau I, sendo que 241 usavam ACO e 502 não; 874 (54%) mulheres não apresentavam infecção pelo HPV, das quais 321 usavam ACO e 553 não. Além do HPV, foram consideradas apenas alterações citológicas sugestivas de *Trichomonas vaginalis*, *Cândida sp* e *Gardnerella vaginalis*.

Conclusões: O uso de anticoncepcional oral não influenciou a ocorrência da infecção por HPV e a presença de infecções vaginais. Não houve relação entre a idade das pacientes e a ocorrência destas infecções.

Palavras-chave: HPV; Infecções por Papillomavirus/ patologia; Anticoncepcionais Urais; Esfregaço Vaginal; *Trichomonas vaginalis*; *Candida*; *Gardnerella vaginalis*

INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus transmitido sexualmente e que causa, aproximadamente, 30 milhões de novas infecções por ano no mundo¹. Em mulheres jovens, representa a infecção sexualmente transmissível mais freqüentemente encontrada². A infecção por HPV no trato genital inferior está associada a um espectro de doenças, incluindo o condiloma acuminado, também denominado verruga genital; lesões pré-cancerosas e carcinoma invasivo³.

Entre os vários fatores epidemiológicos já conhecidos da infecção pelo HPV, o uso de anticoncepcionais orais (ACO) é considerado por alguns autores um importante fator de risco para essa doença⁴. No entanto, essa relação não foi demonstrada em outros trabalhos^{5,6}. A associação entre o uso de ACO e infecção pelo HPV é também relacionada a maior incidência de câncer invasivo do colo uterino⁷. O uso de estrogênio e progesterona aumentaria a possibilidade de mutações oncogênicas e/ou facilitaria o crescimento de células cancerígenas devido a uma alteração fisiológica no meio vaginal por esses hormônios⁷.

Não obstante, outros autores não demonstraram a relação de uso de ACO e lesão intraepitelial cervical de baixo grau⁸, e ainda outros mostraram diminuição da freqüência da lesão intraepitelial cervical e de câncer invasivo em usuárias de ACO^{9,10}.

Os fatores que influenciam a dinâmica da flora genital feminina ainda não são completamente compreendidos. Os papéis dos hormônios sexuais não estão definitivamente estabelecidos¹¹. Vários processos infecciosos que ocorrem na vagina são resultado do desequilíbrio desse ecossistema¹².

Especula-se que a freqüência elevada de infecção pelo HPV possa ser encontrada em mulheres com a flora vaginal alterada pela presença de microrganismos transmitidos ou não sexualmente^{13,14}. Voog et al² demonstraram maior associação de infecção por *Candida* em pacientes com HPV. Silva et al¹⁵ demonstraram maior associação de infecção por HPV e vaginose bacteriana em mulheres gestantes. Platz-Christensen et al¹⁶ encontraram maior percentagem de vaginose bacteriana em mulheres com NIC, sugerindo que essa inflamação poderia agir como co-fator para o desenvolvimento do papilomavírus humano. Stoian et al¹⁷ encontraram *Trichomonas vaginalis* em 58% de pacientes com displasia cervical e câncer do colo uterino.

Como se observa acima, há indícios de que o uso de ACO pode levar a alterações no meio vaginal. A infecção pelo HPV e por outros agentes também está associada a alterações desse meio. Por isso o objetivo deste trabalho é estudar grupo de mulheres usuárias de ACO que apresentam infecção pelo HPV e descrever os achados citológicos anormais pela presença de infecção por *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* e *Gardnerella vaginalis*, correlacionando-a com a faixa etária de ocorrência.

* Professor substituto da disciplina de Ginecologia e Obstetria

** Aluno do curso de graduação em Medicina

*** Professor Adjunto da disciplina de Patologia Especial

**** Professor Adjunto da disciplina de Ginecologia e Obstetria

***** Professor Titular da disciplina de Ginecologia e Obstetria

Trabalho realizado na disciplina de Ginecologia e Obstetria e no setor de Citopatologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro – Uberaba (MG) – Brasil

Endereço para correspondência:

Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM),
Av. Getúlio Guaritá s/nº Bairro Abadia,
CEP 38025-440 Uberaba-MG, Brasil.
Telefone: 34 3318 5326 Fax: 55 34 3318 5342.
e-mail eddiemurta@mednet.com.br

Data de Submissão:

09/07/2004

Data de Aprovação:

07/03/2004

MATERIAIS E MÉTODO

Foram analisados retrospectivamente 1.617 laudos de esfregaços citológicos cérvico-vaginais corados pela técnica de Papanicolaou de pacientes atendidas no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, no período entre julho de 1993 e dezembro de 1998. Desses, 743 eram de mulheres que apresentavam alterações citológicas compatíveis com infecção por papilomavírus humano, segundo os critérios secundários de Schneider et al¹⁸, associada ou não a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau I (grupo HPV+); e 874 laudos eram de mulheres que não apresentavam evidência citológica dessa infecção (grupo HPV-). Esse ambulatório presta atendimento a mulheres de baixo nível socioeconômico de Uberaba e região.

Os critérios secundários de Schneider et al¹⁸ têm como base a presença de coilocitose clássica ou, pelo menos, na identificação na amostra de seis dos nove critérios não-clássicos: coilocitose leve, disqueratose leve, clareamento citoplasmático, grânulos querato-hialinos, estriação citoplasmática, células paraqueratóticas, hiper Cromassia celular, bi ou multinucleação e halo claro perinuclear.

Os resultados foram agrupados de acordo com a idade dos pacientes: abaixo de 19, entre 20 e 24, entre 25 e 29, entre 30 e 34, entre 35 e 39 e 40 ou mais anos. Foram avaliadas a faixa etária das pacientes e os achados citológicos anormais caracterizados pela infecção por *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* e *Gardnerella vaginalis*. Não faz parte da rotina do serviço a separação das espécies de *Candida sp*, uma vez que não são realizados exames de cultura. Outros achados citológicos anormais, como a presença de infecção por herpes vírus, *Actinomyces israeli* e *Chlamydia trachomatis*, não foram considerados em função do pequeno número diagnosticado na amostra.

Em relação à avaliação dos esfregaços vaginais, todos os exames de Papanicolaou foram vistos por médicos citopatologistas devidamente qualificados com o título de especialista. Quatro médicos fizeram a leitura de todas as lâminas de forma individual ou em microscópio compartilhado com médicos residentes em Patologia. Nenhuma lâmina foi vista somente por citotécnico ou foi emitido laudo sem a inspeção de, pelo menos, um desses citopatologistas, sendo rotina no serviço a discussão dos casos duvidosos por, pelo menos, dois médicos citopatologistas.

Os laudos desses exames foram todos dados por médicos citopatologistas que seguem os seguintes critérios para diagnóstico: a) *Trichomonas vaginalis*: presença de um organismo unicelular de forma redonda ou ovóide, com citoplasma cinza ou pálido. Esses organismos podem conter grânulos eosinofílicos no seu centro e um núcleo de forma vesicular corado pela hematoxilina; b) *Candida sp*: identificação de pseudo-hifas, fracamente coradas com eosina, ou algumas vezes, com hematoxilina e/ou a presença de pequenos esporos; c) *Gardnerella vaginalis*:

encontro de “*clue cells*”, que consiste no achado de células vaginais descamadas com depósito na sua superfície de numerosas bactérias tipo cocobacilos, que dão aspecto marcadamente pontilhado, diferindo das células normais, que se apresentam de forma mais clara e com citoplasma translúcido. As bordas das *clue cells* se mostram de forma borrada pela presença do microorganismo.

A análise estatística foi feita por meio do teste de X² (Qui-quadrado) com nível de significância menor que 0,05.

RESULTADOS

Do total de exames, 743 (46%) eram de mulheres que apresentavam alterações citológicas compatíveis com infecção por papilomavírus humano, associado ou não a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau I (grupo HPV+), sendo que 241 usavam anticoncepcional oral (ACO) e 502 não; 874 (54%) laudos eram de mulheres sem evidência citológica de infecção por HPV, das quais 321 eram usuárias de ACO e 553 não (Tabela 1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre esses dois grupos.

Tabela 1 - Distribuição das pacientes segundo o diagnóstico de infecção por HPV e utilização de contraceptivo oral

| | HPV + | HPV - | Total |
|-------|-------|-------|-------|
| ACO + | 241 | 321 | 562 |
| ACO - | 502 | 553 | 1055 |
| TOTAL | 743 | 874 | 1617 |

X²: P = 0,079

A análise da Tabela 2 mostra que, embora a presença de infecção por HPV tenha sido mais freqüente em mulheres com idade inferior a 20 anos, o uso de contraceptivo oral não influenciou a idade de ocorrência dessa infecção.

Tabela 2 - Distribuição das pacientes por faixa etária segundo a presença de infecção pelo HPV e uso de contraceptivo oral

| | * GRUPO ACO + | | * GRUPO ACO - | |
|-------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| | **HPV + n (%) | **HPV - n (%) | ***HPV + n (%) | **HPV - n (%) |
| ≤ 19 | 52 (21,6) | 44 (13,7) | 109 (21,7) | 75 (13,6) |
| 20-24 | 87 (36,1) | 100 (31,1) | 177 (35,3) | 171 (30,9) |
| 25-29 | 59 (24,5) | 93 (29,0) | 122 (24,3) | 160 (28,9) |
| 30-34 | 28 (11,5) | 44 (13,7) | 57 (11,3) | 75 (13,6) |
| 35-39 | 10 (4,1) | 23 (7,2) | 23 (4,6) | 40 (7,2) |
| ≥ 40 | 5 (2,1) | 17 (5,3) | 14 (2,8) | 32 (5,8) |
| TOTAL | 241 (100) | 321 (100) | 502 (100) | 553 (100) |

X²: * P não significante; ** e *** P < 0,05

Na Tabela 3, observa-se que o uso de contraceptivo oral não influenciou o achado de maiores percentagens de alterações citológicas inflamatórias nas pacientes HPV positivas.

Tabela 3 - Distribuição das pacientes segundo a presença de sinais citológicos de infecção por HPV em uso de contraceptivo oral e alterações citológicas inflamatórias por *Cândida sp*, *Gardnerella vaginalis* e *Trichomonas vaginalis* consideradas em conjunto

| | HPV + ACO (+) | HPV + ACO (-) | Total |
|--------------|---------------|---------------|-------|
| Inflamação + | 101 | 193 | 294 |
| Inflamação - | 140 | 309 | 449 |
| Total | 241 | 502 | 743 |

*P = 0,4103

A análise da Tabela 4 permite concluir que o uso de anticoncepcional oral nas portadoras de lesão de baixo grau não propiciou a maior incidência de infecção por *Trichomonas vaginalis*, *Cândida sp* e *Gardnerella vaginalis* (vaginose).

Tabela 4 - Distribuição das pacientes segundo à positividade para HPV e uso de contraceptivo oral e presença de alterações citológicas inflamatórias compatíveis com infecção por *Trichomonas vaginalis*, *Cândida sp* e *Gardnerella vaginalis* (vaginose).

| | HPV + ACO (+) | HPV + ACO (-) | Total |
|-------------|---------------|---------------|-------|
| Trichomonas | 2 | 11 | 13 |
| Cândida | 45 | 72 | 117 |
| Vaginose | 54 | 110 | 164 |
| Total | 101 | 193 | 294 |

X²: P não significante

DISCUSSÃO

Publicações prévias⁴ têm demonstrado um risco elevado para o desenvolvimento de infecção por HPV em usuárias de ACO. As hipóteses que têm sido descritas para essas observações incluem os efeitos hormonais dos ACO sobre o epitélio cervical e uma menor utilização dos métodos de barreira, facilitando a aquisição de doenças de transmissão sexual⁹. Alguns estudos relacionaram a duração do uso de contraceptivos orais com um aumento no risco de lesões de alto grau, mas não de baixo grau^{8,19}. Bosch et al⁴ relacionaram a infecção pelo HPV com o maior tempo de uso de contraceptivos orais. Muitos estudos têm avaliado a relação entre uso de anticoncepcionais orais, lesões intraepiteliais e câncer cervical. Por outro lado, Celantano et al¹⁰ demonstraram o efeito protetor de uso de contraceptivos orais na incidência de câncer cervical. Coker et al²⁰ mostraram o efeito protetor do uso de contraceptivos orais nas lesões de alto grau em mulheres da Carolina do Norte, apesar dessa relação não ter sido estatisticamente significativa após análise de múltiplos fatores. No entanto, os dados da literatura são contraditórios para afirmar um efeito protetor ou não do uso de ACO nas lesões neoplásicas do colo uterino. Contrariamente a esses estudos demonstramos nesse trabalho que o uso de contraceptivo oral não teve influência nem positiva e nem negativa em relação à infecção por HPV.

Observamos que as alterações citológicas compatíveis com infecção por HPV foram mais frequentes em pacien-

tes com idade inferior à 20 anos independente do uso de ACO. A maior incidência de HPV em mulheres jovens é descrita na literatura²¹. Um dos motivos da maior frequência nesta faixa etária é a baixa imunidade do hospedeiro ao vírus, que por sua vez facilitaria uma maior frequência, permanência por mais tempo e possibilidade aumentada de reinfecções²². Outra explicação de maior frequência em mulheres nesta idade é a imaturidade biológica da cérvix devido a maior exposição colunar da endocérvice²², embora, outros autores não encontraram relação entre ectopia e infecção por HPV²³. A alta incidência de infecção por HPV nas mulheres mais jovens pode ser também decorrente da atividade sexual. Mulheres com dois ou mais parceiros por mês em um ano ou com atividade sexual frequente tem alta prevalência de HPV²⁴. O não encontro de maior associação de infecção por HPV e utilização de contraceptivo oral nesse trabalho sugere que a maior prevalência de infecção por HPV em adolescentes descrita na literatura são eventos independentes.

Tem sido sugerido que a presença de outras doenças sexualmente transmitidas pode aumentar o risco para aquisição de HPV no trato genital. Esse raciocínio é feito para aqueles patógenos transmitidos sexualmente que promovem lesão inflamatória nas células do epitélio escamoso²². Os achados desse trabalho sugerem que o uso de contraceptivos oral em pacientes portadores de infecção por HPV não influencia o ecossistema vaginal a ponto de favorecer a instalação de processos inflamatórios de maneira geral.

Mesmo quando considerados os processos inflamatórios provocados por *Cândida sp*, *Gardnerella vaginalis* e *Trichomonas vaginalis* individualmente, não encontramos relação positiva com o uso de anticoncepcional oral. Esses achados diferem dos encontrados por Calzolari et al²⁵, que embora não tenham considerado a infecção por HPV, mostraram uma associação negativa entre usuárias de ACO e a presença de vaginose bacteriana. Diferem também de Voog et al² que, utilizando hibridização do DNA do HPV e cultura para *Candida sp*, obtiveram maior frequência de infecção por esse fungo que, segundo esses autores, ativaría infecções latentes do HPV explicando a maior frequência. Como citamos anteriormente, a infecção por *Trichomonas vaginalis* tem sido descrita associada à lesão intra-epitelial do colo uterino. No entanto, nossos resultados demonstraram que nas usuárias de ACO isto não aconteceu.

Provavelmente a associação entre HPV e processos inflamatórios deve ocorrer, entretanto, trata-se de fenômeno independente do uso de contraceptivo oral.

CONCLUSÃO

Concluímos que o uso de anticoncepcional oral não influenciou na idade de ocorrência da infecção por HPV e na presença de alterações citológicas sugestivas de infec-

ção vaginal por *Cândida sp*, *Gardnerella vaginalis* e *Trichomonas vaginalis*.

ABSTRACT

Objective: To study a group of women, users of oral contraceptives (OC) infected with genital human papilloma virus (HPV) and to describe the abnormal cytological findings due to other infections such as *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* and *Gardnerella vaginalis*.

Methods: A retrospective analysis was made of 1617 Pap smears of women of low socioeconomic level in Uberaba area, attended at gynecology clinics of Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro from July, 1993, to December, 1998.

Results: Low degree lesion (LSIL+) was detected in 743 (46%) patients; 241 used OC and 502 did not; A total of 874 (54%) women were HPV negative; 321 used OC and 553 did not. Besides HPV, cytological alterations due to *T. vaginalis*, *Candida sp* and *G. vaginalis* were found.

Conclusions: The use of OC did not affect the infection by HPV or microorganisms. No relation between age of the patients and infections was found.

Keywords: Papillomavirus Infections/ pathology; Contraceptives, Oral; Vaginal Smears; *Trichomonas vaginalis*; *Candida*; *Gardnerella vaginalis*.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à CAPES e ao CNPQ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Khanna J, Van Look PFA, Griffin PD. Reproductive health: a key to a brighter future: biennial report 1990-1991. Bull WHO 1992;70:1-171.
- 2- Voog E, Bolmstedt A, Olofsson S, Ryd W, Lowhagen GB. Human papilloma virus infection among women attending an STD clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and abnormal cytology. Acta Dermatol Venereol. 1995;75(1):75-8.
- 3- Franquemont DW, Ward BE, Andersen WA, Crum CP. Prediction of 'high-risk' cervical papillomavirus infection by biopsy morphology. Am J Clin Pathol. 1989; 92(5):577-82.
- 4- Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. Int J Cancer. 1992; 52(5):750-8.
- 5- Eluf-Neto J, Booth M, Munoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. Br J Cancer. 1994;69(1):114-9.
- 6- Davidson M, Schnitzer PG, Bulkow LR, Parkinson AJ, Schloss ML, et al. The prevalence of cervical infection with human papillomaviruses and cervical dysplasia in Alaska Native women. J Infect Dis. 1994;169(4):792-800.
- 7- Hildesheim A, Reeves WC, Brinton LA, Lavery C, Brenes M, De La Guardia ME, Godoy J, Rawls WE. Association of oral contraceptive use and human papillomaviruses in invasive cervical cancers. Int J Cancer. 1990; 45(5):860-4.
- 8- Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, Christen A, Guimont C, Penault F, Meisels A. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. Am J Epidemiol. 1994;140(8):700-10.
- 9- Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, Stidley CA, Parmenter CA, Dorin MH, et al. Contraceptive and reproductive risks for cervical dysplasia in southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. Int J Epidemiol. 1994;23(5):913-22.
- 10- Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenshein NB. The role of contraceptive use in cervical cancer: the Maryland Cervical Cancer Case-Control Study. Am J Epidemiol. 1987; 126(4):592-604.
- 11- Mehta PV. Vaginal flora. A dynamic ecosystem. J Reprod Med. 1982; 27(8):455-8.
- 12- Faro S. Bacterial vaginitis. Clin Obstet Gynecol. 1991; 34(3):582-6.
- 13- Fleury FJ. Adult vaginitis. Clin Obstet Gynecol. 1981; 24(2):407-38.
- 14- Hammill HA. Normal vaginal flora in relation to vaginitis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1989;16(2):329-36.
- 15- Silva CS, Murta, EFC, Adad SJ, Souza MAH, Sarreta AP, Barcelos ACM. Frequência de vaginose bacteriana, *Candida sp*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em mulheres grávidas portadoras de infecção por papilomavírus humano no trato genital inferior [dissertação]. Uberaba, MG: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro; 2001.
- 16- Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:586-8.
- 17- Stoian M, Repanovici R, Cornitescu F. Clinical and epidemiological correlations between the infection with HPV 16 and HPV 18 and female cervical lesions. Rom J Virol. 1995;46(3-4):161-70.
- 18- Schneider A, Meinhardt G, De-Villiers EM, Gissmann L. Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. Diagn Cytopathol. 1987;3(3):250-5.
- 19- Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Lannom L, Malley K, Brinton LA, Delgado G, Jones S, Tchabo JG, et al. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. Cancer Res. 1990;50(15):4670-5.
- 20- Coker AL, Rosenberg AJ, McCann MF, Hulka BS. Active and passive cigarette smoke exposure and cervical intraepithelial neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1992;1(5):349-56.
- 21- Murta EFC, Souza MAH, Lombardi W, Borges LS. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo papilomavírus humano. J Bras Ginecol. 1997;107:95-9.

**ACHADOS CITOLÓGICOS EM PORTADORAS DE INFECÇÃO PELO PAPILOMAVIRUS
HUMANO (HPV) USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAL ORAL (ACO)**

- 22- Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-63.
- 23- Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Boden E, Rylander E, Wadell G. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population-based study. *Sex Transm Dis.* 1995; 22 (2):119-27.

- 24- Figueroa JP, Ward E, Luthi TE, Vermund SH, Brathwaite AR, Burk RD. Prevalence of human papillomavirus among STD clinic attenders in Jamaica: association of younger age and increased sexual activity. *Sex Transm Dis.* 1995;22(2):114-8.
- 25- Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(3):341-6.