

Contracepção hormonal e lesões cervicais pelo Papilomavírus Humano: uma revisão de literatura

Hormonal contraception and cervical injuries by Human Papillomavirus: a literature review

DOI:10.34117/bjdv8n7-088

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Jefferson Bezerra Gomes

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro Acadêmico do Agreste - Campus Caruaru

Endereço: Avenida Marielle Franco, s/n, Km 59, Caruaru – PE, CEP: 55014-900

E-mail: jeffersonbezerragomes@gmail.com

Marcos Vinicius de Freitas Rêgo Montenegro

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Potiguar Unidade Salgado Filho (UnP)

Endereço: Av. Sen. Salgado Filho, 1610, Lagoa Nova, Natal - RN, CEP: 59056-000

E-mail: marcosvrego@hotmail.com

Ernaneskley Fernandes da Silva

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Centro Acadêmico do Agreste - Campus Caruaru

Endereço: Avenida Marielle Franco, s/n, Km 59, Caruaru – PE, CEP: 55014-900

E-mail: ernaneskleyfernandes@hotmail.com

Edivaldo Bezerra Mendes Filho

Doutorando em Inovação Terapêutica

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE, CEP: 50670-901

E-mail: edivaldobezerramendes@gmail.com

Larissa da Silva Casarotti

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais, CEP: 38444-128

E-mail: larissacasarotti@hotmail.com

Grégory Ióhanckson Duarte da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI
IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: gregoryduartedasilva10@gmail.com

Gabriel Marquez Bernardes

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI
IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: gabriel.bernardes@aluno.imepac.edu.br

Eduarda Cruz da Silva Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI
IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: eduarda1999cruz@gmail.com

Giovanna Amábile Xavier Borges Dorázio

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI
IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: Giovanna_amabile@hotmail.com

Humberto Borges Ribeiro Filho

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC) - Campus
Itumbiara

Endereço: Rua Adelina Alves Vilela, 393, Jardim Primavera, CEP: 75524-680
Itumbiara - GO

E-mail: humberto.filho@aluno.imepac.edu.br

Isabella Karoline Sousa Moraes

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI
IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: bbellamoraes1@gmail.com

Christiane Nery Freire Pirett

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: chris.nery@gmail.com

Caroline Caetano Rosa Abreu

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128

E-mail: caroline.abreu@aluno.imepac.edu.br

Rose Cristina Messias dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: rose15cmsantos@hotmail.com

Marília Gabriela Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN)

Endereço: Av. Bela Vista, 26, Jardim Esmeraldas, Goiânia - GO, CEP: 74905-020

E-mail: marilia_gabriela@hotmail.com

Tainá Rodrigues Toqueton

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Cidade de São Paulo (UNICID) - Campus Pinheiros

Endereço: Rua Butantã, 285, Pinheiros, São Paulo - SP, CEP: 05424-140

E-mail: tainatoqueton@hotmail.com

João Wilton Lucena Bessa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Endereço: Av. Washington Soares, 1321, Edson Queiroz, Fortaleza - CE,
CEP: 60811-905

E-mail: joaowiltonlb@gmail.com

Ranna Livia de Rezende Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV), campus Goianésia

Endereço: GO-438, km 01, Dona Fílica, Goianésia - GO, CEP: 76380-000

E-mail: rannalivia2016@gmail.com

Maiana Guiomar Alves Paes Ananias

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
Endereço: GO-438, Km 01, Dona Fíica, Goianésia - GO, CEP: 76380-000
E-mail: maianagapa@gmail.com

Diana Fernandes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia
Endereço: GO-438, km 01, Dona Fíica, Goianésia - GO, CEP: 76380-000
E-mail: dianafernandesss@hotmail.com

Eduarda Nascimento Gomides

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Presidente Antônio Carlos Palmas (ITPAC)
Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Bairro Plano
Diretor Sul, Palmas - TO, CEP: 77017-004
E-mail: eduarda-gomides1@hotmail.com

Lucas Rocha Fonseca

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi (UnirG)
Endereço: Avenida Rio de Janeiro, 1585, Centro, Gurupi - TO, CEP 77403-090
E-mail: lucas_rochafonseca@hotmail.com

Felipe Batista Rezende

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto Presidente Antônio Carlos Palmas (ITPAC)
Endereço: Avenida ACSU SO 70, Avenida NS1, S/N, Conj 02, Lote 03, Bairro Plano
Diretor Sul, Palmas – TO, CEP: 77017-004
E-mail: felipeb.rezende@hotmail.com

Carolina Rosa Godinho

Graduanda em Medicina

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (ARAGUARI
IMEPAC)
Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - Minas Gerais,
CEP: 38444-128
E-mail: carolinarosagodinho@hotmail.com

Clara Ferrari Pedro

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade das Dracenas
Endereço: R. Bahia, 332, Metr pole, Dracena - SP, CEP: 17900-000
E-mail: clarafpedro@hotmail.com

Isadora Silveira Rossetto

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade das Dracenas (Unifadra)

Endereço: R. Bahia, 332, Metr pole, Dracena - SP, CEP: 17900-000

E-mail: isadorarossetto@hotmail.com

Isabele Silveira Rossetto

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade das Dracenas (Unifadra)

Endereço: R. Bahia, 332, Metr pole, Dracena - SP, CEP: 17900-000

E-mail: isabelesilveira10@hotmail.com

Tamyres Karen Fagundes Machado

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Belo Horizonte (UniBH) - Campus Buritis

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Buritis, Belo Horizonte - MG,
CEP: 30575-180

E-mail: tamyresfmachado@hotmail.com

Júlia Assis Gonalves

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Belo Horizonte (UniBH) - Campus Buritis

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Buritis, Belo Horizonte - MG,
CEP: 30575-180

E-mail: goncajulia@gmail.com

 rika Goncalves Leitao

Graduada em Medicina

Instituição: Centro Universitário Tiradentes (UNIT)

Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 5017, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000

E-mail: erikagoncalvesl@outlook.com

RESUMO

Introduo: A infeco pelo papilomavírus humano (HPV)   a doena sexualmente transmissível (DST) mais comum, afetando 50% da populao mundial. Estima-se que entre 75 e 80% da de indivíduos sexualmente ativos adquirirão algum subtipo de HPV ao longo da vida. No Brasil, a taxa de prevalência de HPV varia de 13,7 a 54,3%, de acordo com a populao e as regiões estudadas. Assim, este artigo tem como objetivo analisar a associao entre os hormônios contracepo e o aparecimento de lesões induzidas por HPV em o colo uterino. Metodologia: O presente estudo foi elaborado por meio de uma pesquisa bibliográfica, realizada eletronicamente, procurando registros sobre o desenvolvimento de lesões induzidas por HPV em colo uterino e hormônios de contracepo. Objetivando com isso identificar através da literatura a associao entre os hormônios de contracepo e o aparecimento de lesões induzidas por HPV em colo uterino. Para a realizao do mesmo foram analisados artigos publicados em revistas científicas, utilizando as bases de dados da BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), como: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Electronic Library Online). Resultados: Após a seleo, restaram nove artigos para a discussão. Podemos observar os artigos escolhidos no quadro, composto pelos

autores, título, metodologia, resultados e conclusão que cada um encontrou. Em seguida foi realizada uma discussão acerca destes artigos. Conclusão: Muitos estudos relataram que os mecanismos envolvidos na persistência e incidência de lesões de HPV estão longe de ser esclarecidas, e que novos estudos são necessários para elucidar melhores abordagens em relação ao tipo de contracepção, via de administração e doses hormonal que não estão associadas a lesões induzidas por HPV.

Palavras-chave: HPV, lesões no colo uterino, hormônios contraceptivos.

ABSTRACT

Introduction: Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted disease (STD), affecting 50% of the world population. It is estimated that between 75 and 80% of sexually active individuals will acquire some subtype of HPV throughout their lives. In Brazil, the prevalence rate of HPV varies from 13.7 to 54.3% according to the population and the regions studied. Thus, this article aims to analyze the association between contraceptive hormones and the appearance of HPV-induced lesions in the cervix. **Methodology:** The present study was elaborated through a bibliographical research, carried out electronically, looking for records on the development of lesions induced by HPV in the cervix and contraceptive hormones. In order to identify, through the literature, the association between contraceptive hormones and the appearance of HPV-induced lesions in the cervix. For the accomplishment of the same, articles published in scientific journals were analyzed, using the databases of the VHL (Virtual Health Library), such as: Lilacs (Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences) and Scielo (Scientific Electronic Library Online). **Results:** After the selection, nine articles remained for the discussion. We can observe the chosen articles in the chart, composed of the authors, title, methodology, results, and conclusion that each one found. A discussion about these articles was then carried out. **Conclusion:** Many studies reported that the mechanisms involved in the persistence and incidence of HPV lesions are far from being clarified, and that further studies are needed to elucidate better approaches regarding the type of contraception, route of administration and hormone doses that are not associated with HPV-induced lesions.

Keywords: HPV, cervical lesions, contraceptive hormones.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o Ministério da Saúde lançou diversas campanhas para promover a prevenção de infecções sexualmente transmissíveis (IST). Esses eventos visam conscientizar homens e mulheres sobre o uso do preservativo, tendo em vista que relações sexuais desprotegidas podem levar a infecções. Existem diferentes bactérias e vírus nas membranas mucosas e áreas genitais do corpo humano que podem causar e causar uma série de patologias.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum, afetando 50% da população mundial. Estima-se que entre 75 e 80% da de indivíduos sexualmente ativos adquirirão algum subtipo de HPV ao

longo da vida. No Brasil, a taxa de prevalência de HPV varia de 13,7 a 54,3%, de acordo com a população e as regiões estudadas (COSER et al., 2016).

A maioria das infecções genitais são assintomáticas, mas suas formas clínicas são geralmente associadas a HPV oncogênico de baixo risco e tendem a ser benignas, enquanto as formas subclínicas podem incluir lesões benignas e/ou malignas e são geralmente causados por HPV oncogênico de alto risco (MARKS et al., 2011).

Entre os fatores associados com o aumento do HPV infecção são o número de parceiros sexuais, IST, multiparidade, idade de início da atividade sexual e do tabagismo. Não há consenso na literatura sobre a associação de contraceptivos hormonais com a prevalência e/ou persistência de lesões cervicais induzidas por HPV.

Inúmeras hipóteses procuram justificar a conexão entre o uso de contraceptivos hormonais e estes aspectos, tais como a possibilidade de esteroides exógenos atuando sobre o genoma do HPV, causando mutações e o surgimento do câncer cervical, e o fato de que a progesterona aumenta a transcrição de certos tipos de HPV, incluindo HPV-16, através de mediação por elementos sensíveis ao glicocorticoides que regulam a transcrição do vírus (MARTINS et al., 2019).

Além disso, as respostas imunes na mulher serão reguladas por hormônios endógeno e exógeno e apresentação de antígenos, produção de citocinas, produção e transporte de imunoglobulinas, e indução de a tolerância demonstrando influência por variações nos níveis de hormônios sexuais. Usuárias de hormônios orais combinados os contraceptivos (COCs) têm uma diminuição da imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG) durante a pausa nos esquemas cíclicos, proporcionando assim um período favorável ambiente para o aparecimento de lesões de HPV (MARTINS et al., 2019).

Devido às muitas divergências encontradas na literatura, é extremamente importante tentar esclarecer se existe uma relação entre estes fatores, a fim de permitir uma melhor orientação e informação para os usuários desta classe de medicamentos de forma a escolher a melhor opção contraceptiva. Assim, este artigo tem como objetivo analisar a associação entre os hormônios de contracepção e o aparecimento de lesões induzidas por HPV em colo uterino.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado por meio de uma pesquisa bibliográfica, realizada eletronicamente, procurando registros sobre o desenvolvimento de lesões induzidas por

HPV em colo uterino e hormônios de contracepção. Objetivando com isso identificar através da literatura a associação entre os hormônios de contracepção e o aparecimento de lesões induzidas por HPV em colo uterino.

Para a realização do mesmo foram analisados artigos publicados em revistas científicas, utilizando as bases de dados da BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), como: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (Scientific Electronic Library Online). As palavras-chave utilizadas foram: HPV; lesões no colo uterino; hormônios contraceptivos. Os artigos, fontes de informações foram coletados no período de abril a maio de 2022.

A pesquisa teve como retorno cerca de quinze artigos, dos quais posteriormente foram selecionados nove para adequação dos tópicos abordados no trabalho. Após a análise dos resultados retornados, quanto aos critérios de escolha, consideraram-se as publicações que atenderam a temática do estudo, publicadas na íntegra, com textos completos disponíveis, sendo artigos científicos ou tese que contemplassem o tema; disponíveis na íntegra em meio eletrônico; em idioma português e publicados entre 2018 e 2021. Como critérios de exclusão foram adotados a fuga da temática e os artigos em duplicidade.

A apresentação dos resultados e discussão dos dados obtidos foi realizada de forma descritiva, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão da literatura, fornecendo um modo organizado de rever as evidências sobre um tema.

Elaborou-se a seguinte questão norteadora para a pesquisa: qual a associação entre os hormônios contracepção e o aparecimento de lesões induzidas por HPV em o colo uterino?

Na expectativa de encontrar respostas, elaborou-se um formulário de coleta de dados que permitiu obter informações como nome da publicação, nome do autor, local e ano de publicação, objetivo do estudo, tipo do estudo, principais resultados e informações importantes do estudo.

3 RESULTADOS

Após a seleção, restaram nove artigos para a discussão. Podemos observar os artigos escolhidos no quadro, composto pelos autores, título, metodologia, resultados e conclusão que cada um encontrou. Em seguida foi realizada uma discussão acerca destes artigos.

AUTORES	TÍTULO	METODOLOGIA	RESULTADO	CONCLUSÃO
Volpato, L.; et al. (2018)	Associação entre a contracepção hormonal e lesões induzidas pelo vírus do papiloma humano no colo uterino	Estudo observacional do tipo caso-controle	Ao comparar-se a ocorrência das lesões pelo HPV em usuárias de contraceptivos orais combinados (COCs) com a em não usuárias, observou-se a associação com doses de 0.03 mg ou superiores de etinilestradiol (EE), na qual se identificou 1.9 vezes mais probabilidade destas desenvolverem lesões cervicais induzidas pelo HPV (p = 0.039); ao separar-se esses casos pelo grau da lesão, a probabilidade destas pacientes apresentarem lesão cervical de baixo grau foi 2.1 vezes maior (p = 0.036), porém sem impacto nas lesões cervicais de alto grau e na ocorrência de câncer invasor.	Embora os resultados encontrados no presente estudo sugiram maior probabilidade das usuárias de contraceptivo hormonal combinado, com concentração superior a 0.03 mg de EE, desenvolverem lesão cervical de baixo grau, mais estudos são necessários para concluir causalidade.
Nunes, R; Siqueira, I; Traebert, J (2017)	Associação entre contracepção oral com etinilestradiol e as lesões induzidas pelo HPV no colo uterino	Trata-se de um estudo caso-controle desenvolvido no serviço de ginecologia e obstetrícia do ambulatório médico de especialidades, da Universidade do Sul de Santa Catarina, no município de Palhoça, estado de Santa Catarina.	Entre as pacientes com lesão cervical, foram encontradas cinco (4,3%) com cervicite por HPV, 72 (62,1%) com NIC I, 22 (19,0%) com NIC II, 13 (11,2%) com NIC III e quatro (3,4%) com carcinoma invasivo.	Apesar de não ter havido evidência da associação entre utilizar ou não a contracepção oral com etinilestradiol e o aparecimento de lesões do colo uterino, a dose de 0,03mg mostrou maior risco de lesões do que a dose de 0,02mg, especialmente a lesão intra-epitelial cervical de grau I.
Marks, M Et al. (2011)	Aumenta o uso de contraceptivos orais combinados HPV Persistência mas não nova detecção de HPV em uma coorte de mulheres da Tailândia	Estimamos o risco de detecção e persistência do DNA do novo papilomavírus humano (HPV) entre 1135 mulheres com 20-37 anos de idade da Tailândia que foram seguidas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) por 18 meses a intervalos de 6 meses.	As mulheres que relataram o uso atual de COC durante o acompanhamento tinham menos probabilidade de eliminar a infecção por HPV em comparação com não usuárias, independente do comportamento sexual, e diagnóstico de teste de Papanicolaou (AHR: 0,67 [95% CI: .49-.93]). Associações similares não foram observadas entre as mulheres que relatam o uso atual do acetato de desproverdroxiprogesterona (DMPA). Nem o uso de COC nem DMPA foi significativamente	Estes dados não suportam a hipótese de que o uso de contraceptivos esteja associado ao câncer cervical. Risco através do aumento do risco de aquisição da HPV. O risco aumentado de persistência do HPV observado entre os COC atuais Os usuários sugerem uma possível influência dos hormônios sexuais femininos na resposta do hospedeiro à infecção por HPV.

			associado à detecção de DNA de novos HPV.	
Rosa, Larissa (2017)	Associação dos anticoncepcionais hormonais com o hpv na indução do Câncer de colo uterino	Revisão da literatura	Indicam que a exposição ao estrógeno está envolvida na transformação de células de reserva, por uma diminuição de pH que induz a metaplasia escamosa. A diminuição desse pH e a constante exposição ao estrógeno por meio dos anticoncepcionais pode estar envolvida não só na transformação de células metaplasicas, mas também em lesões neoplásicas.	
Bezerra, Saiwori (2007)	Fatores de risco para câncer de colo e lesões Cervicais por papilomavírus humano	Estudo de prevalência com abordagem quantitativa que incluiu 157 mulheres, no período de junho a setembro de 2006, em um centro de saúde do município de Fortaleza-CE.	A IVA, cervicografia e citologia obtiveram os seguintes percentuais de exames alterados: 43,3%, 10,19% e 3,2%, respectivamente. A cervicografia foi positiva em 20,5 % dos casos de IVA positiva e 100% das mulheres com citologia alterada. Quanto às características das lesões, a maioria da amostra (81%) apresentou alterações colorimétricas reativas ao ácido acético de coloração branco tênue (40%), branco médio (40%).	Houve maior frequência de alguns fatores de risco para o câncer de colo uterino em mulheres com lesão cervical, o que indica forte associação de tais fatores à ocorrência de lesões precursoras do câncer de colo uterino e à patologia propriamente dita. O conhecimento aqui exposto possibilita ao enfermeiro trabalhar em cada fator de predisposição e vulnerabilidade, intervindo em meios preventivos para esta doença.
Martins, B Et al. (2019)	Análise do risco de neoplasia intraepitelial cervical Com base na associação entre a microbiota local e Infecção pelo papilomavírus humano em cidade do Interior de minas gerais	Estudo transversal, retrospectivo e observacional com dados analisados por processamento estatístico de “software” (STATA 9.2)	O uso de anticoncepcional hormonal (RR=1,42), a presença de sinais clínicos sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis (RR=3,04) e de metaplasia escamosa do colo uterino (RR=5,85) foram mais frequentes entre as pacientes com citologia sugestiva de infecção por HPV.	Encontrou uma frequência de 2,5% de alterações colpocitopatológicas associadas ao efeito do HPV, com predomínio em pacientes mais jovens. Além disso, identificamos a presença de Lactobacillus sp como um fator protetor para o desenvolvimento de tais lesões, contrapondo a infecção por bacilos supracitoplasmáticos, que se mostrou um fator de risco.
Coser, J Et al. (2016)	Infecção pelo papilomavírus cervical humano e	Os pacientes foram entrevistados e	O HPV foi detectado em 47 (15,7%) mulheres. A infecção pelo HPV foi	A infecção por HPV estava associada a idade jovem (<30

	<p>persistência: um estudo baseado em clínica no campo do Sul do Brasil</p>	<p>foram submetidos a amostragem com escovas cervicais para detecção/tipagem de HPV-DNA através de um ensaio baseado em PCR e citológicos análise por teste de Papanicolau.</p>	<p>significativamente associado à idade jovem (<30 anos) e ao baixo status sócio-econômico. Dezesete (5,7%) mulheres apresentaram anormalidades citológicas, três delas com o precursor CC intraepitelial lesões. Um subgrupo de 79 mulheres havia sido previamente analisado e treze (16,4%) foram persistentemente infectados, dois com lesões intra-epiteliais CC precursoras e HPV de alto risco tipos de infecção (ambos sem anormalidades cervicais no primeiro exame).</p>	<p>anos) e baixa renda familiar; viral a persistência foi baixa (16,4%), mas relacionada a lesões precursoras de CC; e HPV-DNA de alto risco A detecção de tipos ajudaria a triagem de CC na população.</p>
<p>Marks,M; Klein,S; Gravitt,P (2011)</p>	<p>Contraceção hormonal e HPV: uma história de mecanismos diferentes e sobrepostos</p>	<p>Revisão Integrativa</p>	<p>A relação entre a contracepção hormonal e o HPV o risco de infecção e câncer cervical está longe de ser claro. Pelo menos três hipóteses distintas, não mutuamente exclusivas foram proposta para ação hormonal nos vários pontos finais relacionados para a história natural do HPV. Estas hipóteses incluem: (1) os hormônios esteróides sexuais mediam a ectopia cervical para uma melhor aquisição de HPV, (2) hormônios esteróides sexuais modulam a resposta imune do hospedeiro ao HPV, facilitando persistência viral e desenvolvimento de lesões pré-cancerosas, e (3) os hormônios esteróides sexuais aumentam o risco de desenvolvimento de lesões pré-cancerosas e progressão para o câncer invasivo.</p>	<p>Identificar mecanismos associados ao aumento da cervical risco de câncer continua sendo uma alta prioridade, especificamente porque eles podem sugerir alvos terapêuticos - neste caso, os moduladores de estrogênio. As pesquisas futuras devem reconhecer e acomodar a complexidade dos sistemas biológicos naturais, se quisermos ser eficaz na tradução de resultados para intervenções.</p>

4 DISCUSSÃO

Após uma leitura apurada dos artigos escolhidos, pode-se discorrer sobre o tema com maior propriedade.

Volpato et al. (2018), em seu estudo demonstraram, pela primeira vez que na população brasileira, a associação entre o uso de contraceptivos hormonais orais à base de EE na dose de 0,03 mg e o aparecimento de LSIL induzida por HPV no colo uterino. Ao analisar as variáveis sociodemográficas das pacientes nenhuma característica foi considerada significativa, seja para o desenvolvimento ou não das lesões.

Além disso, não houve diferença entre os grupos ao considerar as características dos pacientes observados em seus estudos, em relação à prevalência de uso, via de administração e tempo de uso de hormônios contraceptivos.

Finalmente, não foi encontrada nenhuma associação entre estas características do uso de contracepção hormonal e a presença de lesões cervicais, bem como nenhuma lesão significativa diferença entre o caso e os grupos de controle. Estas constatações são semelhantes aos de Westreich et al (2014), que analisou o impacto do uso de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), enantato de noretisterona (NET-EN) e COCs separadamente, sobre a incidência e a progressão das lesões cervicais, sem encontrar diferenças significativas.

Com relação ao tempo de uso de contraceptivos, não houve significância estatística, uma descoberta semelhante aos dos estudos de Westreich et al. (2014), e Green et al. (2003). Watson-Jones et al (2013), sugeriram que o uso de contraceptivos hormonais, tanto orais como intramusculares, por menos de quatro anos, serviria como um fator de proteção contra lesões de HPV quando comparado ao uso de preservativos.

Volpato et al. (2018), ainda observaram que não houve nenhuma associação entre lesões de HPV e os tipos de progesterona presentes nos contraceptivos, seja sozinho ou associado à EE. Abouzeid e El-Agwany (2016) chegaram a conclusões semelhantes em 2016 em um caso controle estudo, incluindo 200 usuários de contraceptivos contendo progesterona sozinha e 50 contraceptivos não-hormonais usuários, dados corroborados por Darwish et al (2004).

Já Nunes et al. (2017) relatam que em sua pesquisa, das 107 mulheres em uso de anticoncepcional oral de etinilestradiol, 40,2% utilizaram o hormônio na dose de 0,03 mg, que foi associada a 0,15 mg de levonorgestrel. Isso pode ser porque se trata de uma combinação fornecida gratuitamente pelo sistema público de saúde brasileiro. Este estudo não demonstrou associação significativa entre o uso de anticoncepcionais orais de etinilestradiol e a ocorrência de lesões cervicais induzidas pelo HPV.

Enquanto Marks et al (2011), houve associação entre novas lesões de HPV em mulheres em uso de anticoncepcional oral, mas foram incluídas outras preparações orais

além do etinilestradiol. Boulch et al (2009) relataram que o uso de qualquer anticoncepcional pode estar associado a uma chance 1,2 vezes maior de persistência do vírus causador do câncer em comparação com pacientes que não usaram o anticoncepcional. No entanto, alguns autores sugerem que a administração de hormônios contraceptivos pode ser um fator protetor para o desenvolvimento dessas lesões.

Como outros estudos demonstraram, não há significância estatística quanto à duração do uso de anticoncepcionais. Em um estudo de Marks et al (2011a), o uso prolongado de anticoncepcionais orais mostrou-se um fator protetor para o aparecimento de lesões cervicais. O estudo de Marks et al (2011a) mostrou que o uso contínuo de anticoncepcionais orais por mais de 6 anos foi significativamente associado ao aparecimento de lesões de HPV.

Ao comparar as doses de etinilestradiol, dividindo-as em doses de 0,03 mg e 0,02 mg, os resultados mostraram que a maior dose de estrogênio sintético aumentou a chance de desenvolver lesões. Este fato pode ser explicado pelo fato de que maiores concentrações de estrogênio levam a um aumento das concentrações e atividades de citocinas pró-inflamatórias (PARELLADA; CAMPANER,2017). No estudo de Harris et al (2009), o uso recente de etinilestradiol em doses superiores a 0,035 mg ao longo de dois anos não se mostrou associado a lesões cervicais de alto grau.

De acordo com a revisão de Marks et al (2011), é difícil demonstrar uma verdadeira associação entre a contracepção hormonal e as lesões causadas pelo HPV. A primeira é que os anticoncepcionais, além de alterarem o sistema imunológico, estimulam a ectópica cervical e promovem o desenvolvimento dessas lesões.

Além disso, Mitrani et al. (1989) e Gadducci et al. (2011) demonstraram que tanto o estrogênio quanto a progesterona podem afetar as células cervicais transcrevendo o mRNA do HPV e integrando-o ao DNA do hospedeiro. Além disso, os esteroides sexuais podem aumentar a expressão dos genes E6 e E7 do HPV, causando falha na apoptose e promovendo carcinogênese. No entanto, no estudo de Webster et al. (2001), os autores não conseguiram demonstrar que o estrogênio ou a progesterona poderiam interferir na apoptose do HPV.

Já Marks et al. (2011b) demonstraram limitações em sua pesquisa, inicialmente o estudo teve um intervalo de amostragem de 6 meses; assim, algumas mulheres podem ter infecções adquiridas ou eliminadas entre as visitas de estudo que poderia resultar em uma subestimação do número de incidentes infecções e uma superestimação da persistência viral. Entretanto, havia pelos autores o objetivo de avaliar o papel de uma exposição

específica (uso de contraceptivos hormonais) sobre o relativo, não absoluto, risco de liberação e nova detecção. Assumindo que a superestimação em duração da infecção é não diferenciada com respeito às categorias de uso de contraceptivos hormonais, deve haver um impacto mínimo deste viés nas estimativas de risco relativo.

Já em um segundo momento, os autores relatam o curto espaço de tempo (18 meses) para a realização, de forma que possuíam pouco poder para detectar uma diferença na folga do HPV entre as infecções por HPV incidentes versus as prevalentes. Enquanto o a relação de perigo ajustada para a liberação de HPV entre os usuários de COC foi reforçado, não atenuado, após ajuste para infecção (ou seja, prevalente vs incidente), será importante estimar risco de liberação entre os usuários do COC em um estudo maior após detecção inicial (MARKS et al., 2011b).

Em sequência, embora todos os esforços tenham sido feitos para controlar os efeitos potenciais do comportamento sexual (por exemplo, excluindo mulheres que relatam trabalho sexual comercial), não medido os comportamentos sexuais ainda podem estar confundindo as associações observadas. E por fim, o uso do preservativo foi significativamente maior entre o grupo de uso NHC em comparação com os usuários do COC ou DMPA. Porque os usuários de preservativos neste estudo eram mais propensos a relatar a inclusão de parceiros sexuais vitalícios (11,4% vs 5,2%; $P, .001$) de usuários de preservativos dentro da categoria de uso de NHC pode ter levado a uma subestimação da associação de contraceptivos hormonais uso com nova detecção de HPV. Entretanto, quando nós excluimos os usuários de contraceptivos tanto hormonais como não hormonais, as estimativas de pontos e o significado da associação do uso de contraceptivos hormonais com o uso de contraceptivos longitudinais os pontos finais da infecção por HPV não mudaram (os dados não mostrado) (MARKS et al., 2011b).

Segundo Da Rosa (2017), sua pesquisa sugere que a exposição ao estrogênio está envolvida na transformação de células de reserva, diminuindo o pH Induzir metaplasia escamosa. A diminuição do pH e a exposição contínua de estrogênio através das pílulas anticoncepcionais pode envolver mais do que apenas Transformação de células metaplásicas, também em lesões neoplásicas. Relata ainda que a pesquisa está em fase inicial demandando mais estudos.

Bezerra (2007) relatou que mulheres com lesões cervicais apresentam maior frequência de determinados fatores de risco para câncer do colo do útero, sugerindo que esses fatores estão intimamente relacionados com a ocorrência e patologia das lesões precursoras do colo do útero. Produziu resultados relevantes sobre o desenvolvimento do

câncer do colo do útero, revelando que alguns dos fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer abordados na literatura também foram reiterados por meio de avaliações parciais.

Algumas técnicas de rastreamento para detecção de doenças pré-cancerosas e diagnóstico precoce do câncer, quando aplicadas a populações de risco (pessoas assintomáticas com histórico de fatores de risco reconhecidos), têm se mostrado eficazes no controle do câncer e têm implicações epidemiológicas. Tanto a incidência quanto a mortalidade do câncer (BEZERRA,2007).

Os fatores de risco para o câncer do colo do útero são amplamente controláveis e, portanto, requerem esforços educativos adaptados à realidade sociocultural de cada indivíduo e controles específicos que respeitem as particularidades de cada indivíduo. Mudanças comportamentais individuais e coletivas devem ser promovidas para romper as cadeias de transmissão viral, fator necessário no desenvolvimento do câncer do colo do útero, enfatizando o envolvimento individual de cada fator de risco. Compreender alguns conceitos sobre a doença, seus aspectos biológicos e os fatores que influenciam seu aparecimento é o ponto de partida para a atuação de todo profissional de saúde (BEZERRA,2007).

Para Martins et al. (2019) a prevalência de alterações celulares neste estudo maior em grupos de Mulheres de 11 a 29 anos com probabilidade de serem causados por HPV. Uma possível explicação para isso é O fato das mulheres jovens serem biologicamente imaturas devido à exposição mais colunar do canal cervical.

Nos anos seguintes, foi verificado a menor incidência em um grupo feminino com idades entre 60 e 89 anos. Acredita-se que a redução da prevalência está relacionada, porque a medida que envelhecemos, as mudanças na vida podem levar a uma redução da vida sexual, o que reduzirá a exposição da mulher ao vírus (MARTINS et al., 2019).

No entanto, muitos estudos ainda relatam declínio da prevalência da infecção pelo HPV com o aumento da idade, mesmo em mulheres que mantêm atividade sexual contínua e intensa, sugerindo que a queda não tem nada a ver com comportamento sexual, mas relacionada ao desenvolvimento de uma Imunidade específica à infecção (MARTINS et al., 2019).

Para Coser et al. (2016) a pouca idade, ou jovialidade da paciente é um fator clássico independente associado à infecção por HPV e está bem relatada no relatório científico de literatura. Está relacionada com a atividade sexual mais intensa nesta época (que favorece a infecção), bem como a uma característica das mulheres jovens (ectopia

cervical) que expõe o epitélio colunar na ectocérvix, tornando-o mais vulneráveis a infecções patogênicas.

Também foi observada uma proporção significativamente maior de solteira, divorciada ou viúva do que mulheres casadas com HPV infecção na análise bivariada. No entanto, esta variável foi não incluída na análise multivariada porque o limitado dados disponíveis ($n = 99$, menos de um terço do total da amostra população). Outros estudos também encontraram esta associação, provavelmente porque as mulheres não casadas têm um comportamento de maior risco do que aqueles que vivem com um parceiro estável (COSER et al., 2016).

Além disso, foi encontrada uma proporção significativamente maior de mulheres infectadas por HPV com crianças do que aquelas sem filhos na análise bivariada. No entanto, esta associação foi não significativa na análise multivariada. Na literatura, alguns estudos encontraram uma associação positiva enquanto outros não relataram nenhuma relação significativa entre paridade e HPV infecção. Um elemento que não foi explorado na pesquisa em si foi o fato do uso de medicamentos anticoncepcionais e sua relação com o HPV (COSER et al., 2016).

Em um segundo estudo desenvolvido por Marks et al. (2011a), foi a relação entre a contracepção hormonal e o HPV, assim como O risco de infecção e câncer cervical está longe de ser claro. Pelo menos três hipóteses distintas, mutualmente exclusivas foram propostas para ação hormonal nos vários pontos finais relacionados para a história natural do HPV. Enquanto que o controle de casos estudos fazem um argumento convincente para o papel direto de hormônios esteróides sexuais sobre carcinogênese, outros caso-controle e estudos prospectivos, realiza de uso de contraceptivos hormonais com relação à infecção por HPV e os pontos finais pré-cancerosos, são inconsistentes.

Experimental modelos que medem o efeito direto dos hormônios esteróides sexuais sobre os processos de doenças relacionadas ao HPV têm se concentrado principalmente em os efeitos desses hormônios em únicas concentrações na formação de tumores e expressão do gene viral e não sobre infecção ou resposta do hospedeiro à infecção. Em face do crescente interesse pela medicina translacional, a colaboração entre investigadores clínicos, epidemiologistas e laboratórios cientistas são necessários para fazer avançar este campo (MARKS et al., 2011a).

A identificação do HPV como a causa necessária do câncer tem facilitado o desenvolvimento de uma vacina profilática e implementação de vacina secundária estratégias preventivas que utilizam ensaios de base molecular para a detecção de

infecção por HPV. Considerando que a vacinação é profilática e não eficaz no tratamento de HPV pré-existentes e que a detecção de DNA HPV em conjunto com os testes citológicos têm uma previsão positiva relativamente pobre valor, identificação de alvos terapêuticos para intervenções não cirúrgicas para tratar o carcinoma *in situ* e o câncer invasivo ainda continua sendo um objetivo importante. Isto é particularmente importante em países do mundo em desenvolvimento onde o fardo da doença é alto e o acesso a instalações apropriadas para cirurgia intervenções é baixa (MARKS et al., 2011a).

5 CONCLUSÃO

Esta pesquisa demonstrou que não existe um consenso exato acerca da problemática. Muitos estudos relataram que os mecanismos envolvidos na persistência e incidência de lesões de HPV estão longe de ser esclarecidas, e que novos estudos são necessários para elucidar melhores abordagens em relação ao tipo de contracepção, via de administração e doses hormonal que não estão associadas a lesões induzidas por HPV.

Identificar mecanismos associados ao aumento do cervical risco de câncer continua sendo uma alta prioridade, especificamente porque eles podem sugerir alvos terapêuticos - neste caso, os moduladores de estrogênio. As pesquisas futuras devem reconhecer e acomodar a complexidade dos sistemas biológicos naturais, se quisermos ser eficazes na tradução de resultados para futuras intervenções.

REFERÊNCIAS

ABOUZEID ZS, EL-AGWANY AS. Papanicolaou smear interpretation with progestin-only hormonal birth control methods. **J Reprod Contracept** 2016;27:25–40.

BEZERRA, Saiwori de Jesus. **Fatores de risco para câncer de colo e lesões Cervicais por papilomavírus humano**. 100f. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2007.

BOULCH DM, PLUMMER M, CASTLE PE et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. **Int. J. Cancer**. 2009; 126:684-91.

COSER, JANAINA et al. Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases** .2016, v. 20, n. 1, pp. 61-68.

DA ROSA, Larissa. Associação dos anticoncepcionais hormonais com o hpv na indução do câncer de colo uterino. **XVII Congresso Nacional de Iniciação científica**. São Paulo, 2017.

DARWISH A, LABEEB S, GALAL M, RASHAD H, HASSAN S. Cervical changes associated with progestagen-only contraceptives: a team approach. **Contraception** 2004;69(02):121–127.

GADDUCCI A, BARSOTTI C, COSIO S, DOMENICI L, GENAZZANI R. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. **Gynecol Endocrinol**. 2011; 27(8):1-8.

GREEN J, BERRINGTON DE GONZALEZ A, SMITH JS, et al. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. **Br J Cancer** 2003;88(11):1713–1720.

HARRIS TG, MILLER L, KULASINGAM SL et al. Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive use and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection. **Am J Obstet Gynecol**. 2009; 200(5):1-13.

MARKS MA, KLEIN SL, GRAVITT PE. Hormonal contraception and HPV: a tale of differing and overlapping mechanisms. **OAJC**. 2011; 2:161-74.

MARKS M, GRAVITT PE, GUPTA SB et al. Combined Oral Contraceptive Use Increases HPV Persistence but Not New HPV Detection in a Cohort of Women from Thailand. **JID**. 2011a; 204:1505-13.

MARKS M, GRAVITT PE, GUPTA SB et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. **Int J Cancer**. 2011b; 128:2962-70.

MARTINS, B et al. Análise do risco de neoplasia intraepitelial cervical com base na associação entre a microbiota local e infecção pelo papilomavírus humano em cidade do interior de Minas Gerais. **Rev Med Minas Gerais** 2019;29 (Supl 8): S06-S09

MITRANI-ROSENBAUM S, TSVIELI R, TUR-KASPA R. Oestrogen stimulates differential transcription of human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells. **J Gen Virol.** 1989; 70:2227-32.

NUNES, R; SIQUEIRA, I ; TRAEBERT, J. Associação entre contracepção oral com etinilestradiol e as lesões induzidas pelo HPV no colo uterino / Association between the oral contraception with etilestradiol and the HPV induced lesions in the cervix. **ACM arq. catarin. med** ; 46(4): 128-139, 2017.

PARELLADA CI, CAMPANER AB. Contracepção e terapia hormonal em mulheres infectadas. **Arq. Catarin Med.** 2017 out-dez; 46(4):128-139 138

VOLPATO, LIA KARINA et al. Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.** 2018, v. 40, n. 04, pp. 196-202.

WATSON-JONES D, BAISLEY K, BROWN J, et al. High prevalence and incidence of human papillomavirus in a cohort of healthy young African female subjects. **Sex Transm Infect** 2013;89(05):358–365

WEBSTER K, TAYLOR A, GASTON K. Oestrogen and progesterone increase the levels of apoptosis induced by the human papillomavirus type 16 E2 and E7 proteins. **JGV.** 2001; 82(1):201-13.

WESTREICH D, JAMAL N, SMITH JS, et al. Injectable and oral contraception and the incidence and progression of cervical disease in HIV-infected women in South Africa. **Contraception** 2014;89(04): 286–291.