



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU**  
**CURSO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

**TAÍS RAQUEL BATISOCO DINHANI**

**ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS CERVICAIS ASSOCIADAS AO  
USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Biociências, Campus  
de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de  
Bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Guimarães  
da Silva

Coorientadora: Dra. Maria Luiza Cotrim  
Sartor de Oliveira

BOTUCATU - SP  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Dinhani, Taís Raquel Batisoco.

Alterações citopatológicas cervicais associadas ao uso  
de métodos contraceptivos / Taís Raquel Batisoco Dinhani.  
- Botucatu, 2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências  
Biomédicas ) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de  
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Márcia Guimarães da Silva

Coorientador: Maria Luiza Cotrim Sartor de Oliveira

Capes: 40000001

1. Dispositivos intrauterinos. 2. Anticoncepcionais  
orais. 3. Anticoncepção. 4. Colo uterino - Exames.

Palavras-chave: Alterações citopatológicas cervicais;  
Contraceptivo oral; Dispositivo intrauterino; Métodos  
contraceptivos.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais, Tânia e Alberto, por todo o apoio oferecido durante a minha vida, minha trajetória nos estudos e, principalmente, durante a realização do presente trabalho. Sou grata por todo o esforço e confiança empregados para criar e educar eu e minhas irmãs, batalhando para que nós conseguíssemos obter uma educação de qualidade e excelência. Muito obrigada por me proporcionarem uma vida leve e feliz, repleta de amor, carinho e respeito. Vocês são o meu exemplo de pessoas batalhadoras, inteligentes, educadas e esforçadas.

Agradeço também às minhas irmãs, Tamires e Tainá, pelo incentivo, paciência e companheirismo oferecidos durante minha vida e enquanto eu me dedicava à realização deste trabalho. Sou grata também ao meu namorado, Emmanuel, que sempre esteve ao meu lado, pelo amor e pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva, e à minha coorientadora, Dra. Maria Luiza Cotrim Sartor de Oliveira, por todos os ensinamentos, auxílio e orientação oferecidos para a realização deste trabalho de grande importância para mim. Fico muito grata por ter tido a possibilidade de ser orientada por duas profissionais exemplares, detentoras de profissionalismo, educação e inteligência inspiradores.

Agradeço à Universidade Estadual Paulista e ao Instituto de Biociências de Botucatu, pelo fornecimento de uma educação pública de excelência, contribuindo para minha formação como profissional biomédica. Sou grata também a todos os professores que de alguma forma contribuíram durante a minha jornada em busca de conhecimento ao longo desses quatro anos na faculdade.

Por fim, agradeço a todas as pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

*“Aprender é a única coisa que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”*

*Leonardo da Vinci*

## RESUMO

O desenvolvimento de métodos contraceptivos cada vez mais eficazes e seguros beneficiou diversas esferas da sociedade, influenciando em questões que pertencem tanto ao âmbito da saúde pública e reprodutiva, quanto aos âmbitos social, econômico e político. Como consequência dessas vantagens, observa-se um aumento na adesão das mulheres ao uso de tais estratégias, sendo os contraceptivos orais (CO) e os dispositivos intrauterinos (DIU) duas das mais utilizadas. Entretanto, questiona-se a potencialidade desses métodos causarem alterações na citologia cervical de suas usuárias, uma vez que estudos prévios demonstraram possíveis associações do seu uso com alterações epiteliais cervicais benignas e malignas. Essas modificações são questões imprescindíveis a serem estudadas, visto que fornecem informações valiosas para a prática clínica e para a saúde reprodutiva feminina. Nesse sentido, o presente trabalho buscou reunir o conhecimento sobre os efeitos desses métodos sobre a citopatologia do colo uterino, analisando sua associação com achados benignos e com o desenvolvimento de lesões precursoras e malignas. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica com o intuito de selecionar artigos científicos e afins, em bancos de dados nacionais e internacionais. Após a leitura e análise dos 15 artigos selecionados, evidenciou-se que o uso de métodos contraceptivos está associado a repercussões malignas e benignas no esfregaço citopatológico cervical. Enquanto que o uso de CO foi significativamente relacionado com o desenvolvimento de displasia e câncer cervical, a associação do uso de DIU com tal fenótipo maligno permanece inconclusiva. Além disso, tais contraceptivos, principalmente o DIU, foram associados com achados citopatológicos reativos e degenerativos, assim como variações na microbiota vaginal, aumentando a susceptibilidade de suas usuárias a infecções e disbioses vaginais, como a actinomicose e a vaginose bacteriana. Portanto, os resultados obtidos com o presente trabalho fornecem informações relevantes para o manejo clínico, para a saúde pública e para a população feminina, auxiliando na compreensão sobre o uso dos métodos contraceptivos e suas consequências para a saúde das mulheres.

**Palavras-Chave:** métodos contraceptivos; alterações citopatológicas cervicais; contraceptivo oral; dispositivo intrauterino.

## ABSTRACT

The development of increasingly effective and safe contraceptive methods has benefited different spheres of society, influencing issues that belong both to the public and reproductive health, as well as to the social, economic and political spheres. As a result of these advantages, more and more women adhere to the use of such strategies, with oral contraceptives and intrauterine devices (IUDs) being two of the most used. However, the potentiality of these methods to cause alterations in the cervical cytology of their users is questioned, since previous studies have shown possible associations of their use with benign and malignant cervical epithelial alterations. These modifications are essential issues to be studied, since they provide valuable information for clinical practice and for female reproductive health. In this sense, the present study sought to gather knowledge about the effects of these methods on the cytopathology of the uterine cervix, analyzing its association with benign findings and with the development of precursor and malignant lesions. For that, a bibliographic review was carried out in order to select scientific and related articles, in national and international databases. After reading and analyzing the 15 selected articles, it became clear that the use of contraceptive methods is associated with malignant and benign repercussions on the cervical cytopathological smear. While OC use was significantly related to the development of dysplasia and cervical cancer, the association of IUD use with such a malignant phenotype remains inconclusive. In addition, such contraceptives, mainly the IUD, were associated with reactive and degenerative cytopathological findings, as well as variations in the physiological vaginal microbiota, increasing the susceptibility of their users to vaginal infections and dysbiosis such as actinomycosis and bacterial vaginosis. Therefore, the results obtained from this study provide relevant information for clinical management, for public health and for the female population, helping to understand the use of contraceptive methods and their consequences for women's health.

**Key-words:** contraceptive methods; cervical cytopathological changes; oral contraceptive; intrauterine device.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
1.1 SISTEMA REPRODUTOR FEMININO .....	10
1.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E CITOLÓGICAS DO COLO UTERINO..	10
<b>1.2.1 Ectocérvice</b> .....	11
<b>1.2.2 Endocérvice</b> .....	12
1.3 MICROBIOTA VAGINAL .....	13
1.4 MICROBIOTA PATOGÊNICA.....	14
1.5 ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DEGENERATIVAS E REATIVAS .....	15
1.6 ATIPIAS E ANORMALIDADES CITOLÓGICAS CERVICAIS .....	16
1.7 OS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.....	18
<b>1.7.1 Contraceptivos orais (CO)</b> .....	18
<b>1.7.2 Dispositivos intrauterinos (DIU)</b> .....	18
1.8 JUSTIFICATIVA .....	19
1.9 OBJETIVO .....	19
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	19
<b>3 RESULTADOS</b> .....	21
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	24
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	29
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	30

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de métodos contraceptivos possibilitou uma variedade de resultados positivos que beneficiam diversas esferas da sociedade, repercutindo em questões que pertencem tanto ao âmbito da saúde pública e reprodutiva, quanto aos âmbitos social, econômico e político. Dentre os benefícios para à saúde, observa-se, por exemplo, a prevenção de gravidez indesejada e de infecções sexualmente transmissíveis, a redução de mortalidade materna e de abortos provocados. Nos demais cenários, esses métodos auxiliam no controle da natalidade, atenuando o crescimento populacional e possibilitando o avanço econômico e social. Além disso, a contracepção é um passo fundamental para a igualdade de gênero, garantindo à mulher um papel efetivo no planejamento familiar e no controle do seu direito reprodutivo (CLELAND et al., 2012).

Nesse sentido, as vantagens proporcionadas por tais métodos impulsionam cada vez mais a adesão dos indivíduos ao seu uso. Segundo estudo realizado pela Organização das Nações Unidas (ONU), mais de 840 milhões de mulheres, mundialmente, usam algum tipo de método contraceptivo moderno, representando cerca de 42% da população mundial feminina em idade reprodutiva. Dentre os métodos mais utilizados pelos casais, destaca-se o preservativo masculino (21%), os contraceptivos orais (OC) (16%) e os dispositivos intrauterinos (DIU) (17%). No Brasil, estima-se que mais de 65% das mulheres em idade reprodutiva usam algum método contraceptivo, sendo o contraceptivo oral o mais prevalente (29,7%) (UNITED NATIONS, 2019).

Apesar dos benefícios fornecidos, tais estratégias farmacológicas estão associadas com a ocorrência de determinados efeitos adversos, como o aumento do risco de eventos trombóticos, dores pélvicas e/ou abdominais, alterações no ciclo menstrual, enxaquecas, entre outros (TEAL; EDELMAN, 2021). Na área de citologia cervical, estudos questionam a potencialidade desses métodos estarem associados com alterações nos padrões citológicos cervicais e nas características fisiológicas da microbiota vaginal, modificações que variam desde achados benignos e processos infecciosos ao desenvolvimento de lesões precursoras e malignas cervicais (DA SILVA et al., 2006; GADDUCCI et al., 2011; MORENO et al., 2002; PILLAY; GREGORY; SUBBIAH, 1994).

Com relação aos achados benignos cervicais, estudos demonstraram que o uso de contraceptivos, como o DIU e o CO, está associado com cenários inflamatórios e alterações epiteliais reparativas e degenerativas (DA SILVA et al., 2006; PILLAY; GREGORY;

SUBBIAH, 1994). Além disso, observou-se que usuárias de DIU possuem maior predisposição às alterações na microbiota vaginal, representados por quadros de vaginose bacteriana e actinomicose genital (DA SILVA et al., 2006; HODOGLUGIL; ASLAN; BERTAN, 2000; KALAICHELVAN; MAW; SINGH, 2006; KEEBLER; CHATWANI; SCHWARTZ, 1983).

A influência desses métodos sobre a carcinogênese do câncer cervical também é alvo de diversos estudos. Esse câncer é o quarto mais comum entre as mulheres no mundo, com estimativa de mais de 340.000 mil mortes em 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Atualmente, sabe-se que o principal fator de risco necessário para a sua gênese é a infecção persistente pelos genótipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV), principalmente o HPV-16 e o HPV-18 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021; WALBOOMERS et al., 1999; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Somado à isso, a existência de determinados fatores associados à infecção pelo HPV, como, por exemplo, o tabagismo, múltiplos parceiros, estado de imunossupressão e o uso prolongado de contraceptivos orais está envolvida com a predisposição ao desenvolvimento desta neoplasia (GADDUCCI et al., 2011; INCA, 2021; MORENO et al., 2002).

Enquanto que o uso de anticoncepcional oral e seu papel como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer cervical é melhor abordado pelos estudos existentes, a associação do uso do DIU com tal condição patológica ainda não está bem elucidada. Nesse cenário, os estudos demonstram resultados controversos, uma vez que, ao passo que uns concluem trata-se de um fator de risco para desenvolvimento de lesão cervical maligna, outros concluem que não há associação entre os dois ou que há possivelmente associação protetora, diminuindo o risco do desenvolvimento do fenótipo maligno (CASTELLSAGUÉ et al., 2011; CORTESSIS et al., 2017; DA SILVA et al., 2006; LOOPIK et al., 2020; MORENO et al., 2002; ROURA et al., 2016).

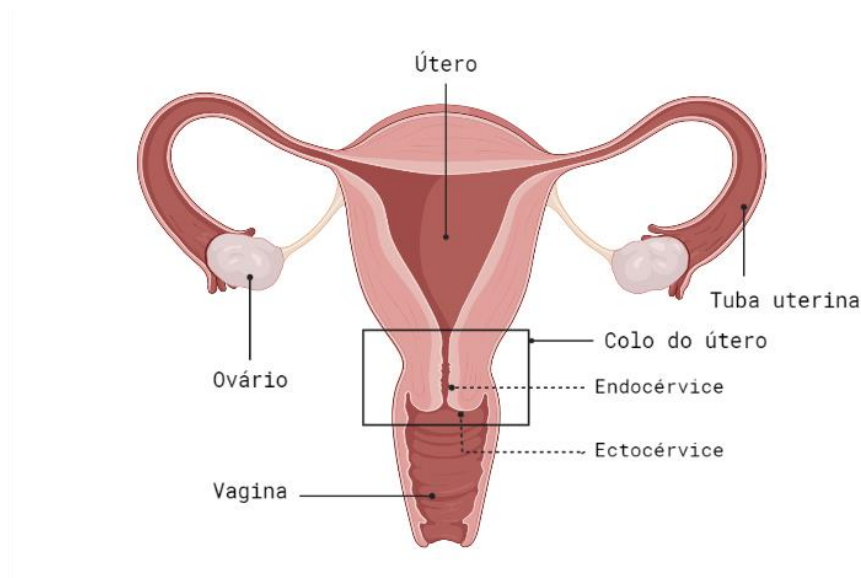
As lesões precursoras do câncer do colo uterino, bem como o câncer, podem ser identificadas por meio do exame citológico cervical, conhecido pela população como o exame de Papanicolaou. Através dessa técnica citopatológica, possibilita-se a triagem de lesões pré-cancerosas e malignas do colo uterino de forma simples, barata e eficaz. Nesse estudo, a visualização dos padrões citológicos do colo uterino além de possibilitar a identificação de possíveis anormalidades celulares e a detecção precoce de lesões malignas cervicais, também permite o reconhecimento e a avaliação de condições inflamatórias e reativas oriundas da ação de diversos agentes (BRASIL, 2012).

## 1.1 SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

O sistema reprodutor feminino é formado por dois ovários, duas tubas uterinas, o útero, a vagina e a genitália externa (Figura 1). Esse conjunto de órgãos possui como função principal a reprodução feminina, atuando na produção dos gametas, na produção de hormônios sexuais e na promoção de condições apropriadas para o desenvolvimento completo do oócito fecundado ao longo das fases embrionárias e fetal até o nascimento (BRASIL, 2012; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

O útero é um órgão fibromuscular dividido em 4 regiões: corpo, istmo, fundo e colo do útero. O colo uterino é a porção cilíndrica e mais baixa do útero, sendo formado por duas regiões, a endocérvice e a ectocérvice. Essa região é delimitada por dois orifícios, o óstio interno, que se encontra em contato com o istmo do útero, e o óstio externo, que se liga com o canal vaginal (BRASIL, 2012; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

**Figura 1 – Representação esquemática da anatomia do sistema reprodutor feminino**



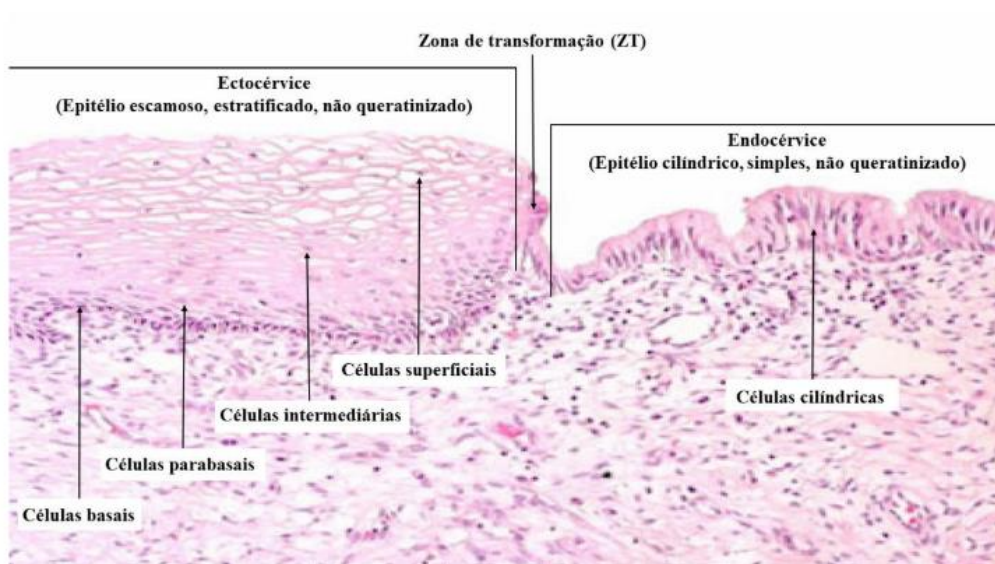
Fonte: Adaptado de BioRender.com

## 1.2 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS E CITOLÓGICAS DO COLO UTERINO

As duas regiões que compõem o colo do útero são revestidas por dois tipos diferentes de epitélios (Figura 2). A endocérvice é constituída por um epitélio colunar simples mucossecretor, responsável pela produção do muco cervical, enquanto a ectocérvice é constituída por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, similar ao encontrado na

vagina. A região de transição entre esses dois epitélios é denominada junção escamocolunar (JEC), a qual varia de localização de acordo com fatores como o estado hormonal, idade da mulher, entre outros (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; BRASIL, 2012).

**Figura 2 – Epitélios que revestem a cérvix uterina.**



Fonte: Miranda (2019).

### 1.2.1 Ectocérvice

O epitélio escamoso estratificado não queratinizado ectocervical é influenciado por diversos estímulos, principalmente pelos hormônios estrógeno e progesterona. Esses hormônios ovarianos interferem ativamente nas características citológicas desse epitélio ao longo do ciclo menstrual. Nesse cenário, a maturação máxima desse epitélio é atingida sob ação dos estrógenos, enquanto que sua atrofia é observada em casos de deficiência estrogênica. Durante a fase proliferativa, o epitélio ectocervical apresenta quatro camadas celulares diferentes: basal, parabasal, intermediária e superficial (Figura 2) (BRASIL, 2012).

A camada basal, ou germinativa, é a mais profunda e situa-se logo acima da membrana basal, sendo responsável pela regeneração tecidual em condições fisiológicas. As células dessa camada são raras nos esfregaços cervicais, sendo encontradas somente em situações de atrofia intensa ou ulceração da mucosa cervical. As células da camada parabasal (Figura 3A) são maiores que as células basais, são arredondadas ou ovais, apresentando citoplasma relativamente escasso, denso e cianofílico (ou seja, corado em azul ou verde). Além disso, é caracterizada pela presença de um núcleo oval, cromatina regular e um nucléolo não evidente.

Essas células são encontradas em esfregaços cervicais em mulheres com deficiência estrogênica e em casos de erosão ou ulceração da mucosa cervical ((BRASIL, 2012; NAYAR; WILBUR, 2015).

A camada intermediária é composta por células com citoplasma abundante, poligonal, translúcido e cianofílico (Figura 3B). Possuem núcleos ovais ou redondos, centrais, com padrão de cromatina fino e uniforme. Por ação da progesterona, essas células são as mais comuns na fase pós-ovulatória do ciclo menstrual, durante a gravidez e o início da menopausa (BRASIL, 2012; MIRANDA, 2019; NAYAR; WILBUR, 2015).

As células superficiais (Figura 3C) são derivadas da camada mais externa do epitélio escamoso cervical, sendo as mais comuns nos esfregaços cervicais de mulheres na fase proliferativa do ciclo menstrual devido à ação estrogênica. Apresentam citoplasma poligonal, abundante, translúcido e eosinofílico. Seu núcleo é pequeno, redondo ou oval, centralizado e picnótico, sendo caracterizado pela condensação da cromatina, característica que se apresenta como evidência morfológica da atividade estrogênica (BRASIL, 2012; NAYAR; WILBUR, 2015).

### **1.2.2 Endocérvice**

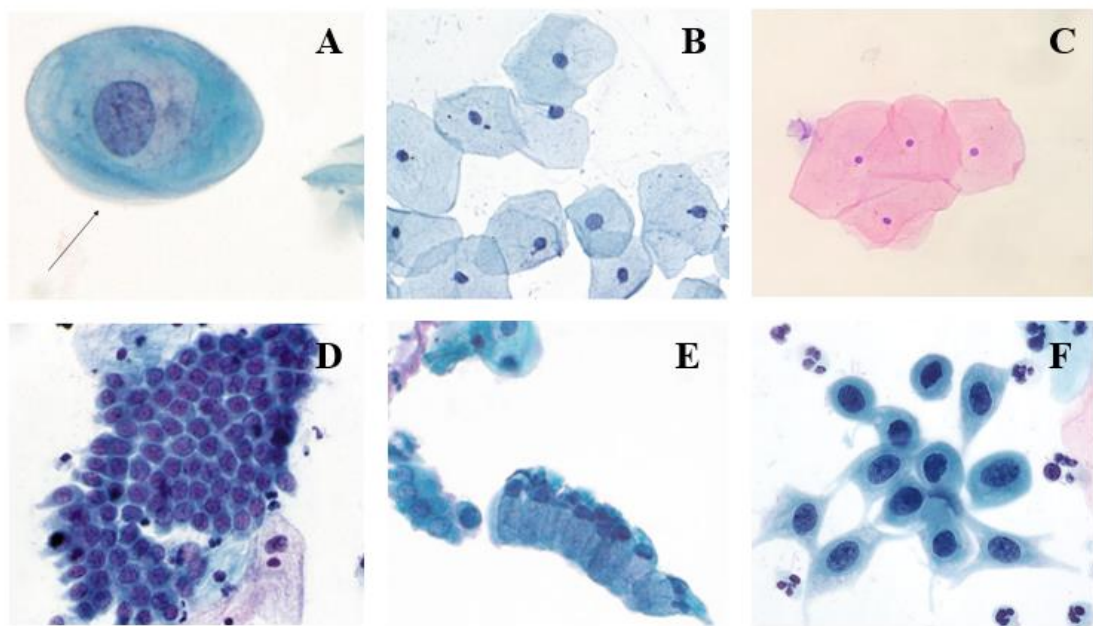
O epitélio colunar simples mucossecretor encontrado na região da endocérvice é formado por células glandulares colunares altas, com citoplasma delicado, semitransparente, cianofílico e finamente vacuolizado, sendo raramente observado a presença de cílios. Seus núcleos são vesiculares, basais, com cromatina finamente granular e uniformemente distribuída, podendo ser observados nucléolos pequenos. Nos esfregaços, essas células podem ser observadas em agrupamentos monoestratificados quando vistos de frente (lembrando um “favo de mel”) (Figura 3D) ou podem se apresentar em arranjos em “paliçada” quando vistas lateralmente (Figura 3E) (BRASIL, 2012; NAYAR; WILBUR, 2015).

O processo de metaplasia escamosa representa a substituição do epitélio endocervical pelo epitélio escamoso como mecanismo adaptativo protetor. Nesse processo fisiológico, ocorrem modificações no fenótipo das células de reserva da camada basal do epitélio endocervical, que se diferenciam de célula parabasal imatura até próximo das características de células intermediárias e superficiais maduras, dando origem às células metaplásicas. A região da cérvice uterina em que ocorreu a alteração metaplásica é denominada zona de transformação

(ZT), região na qual se desenvolvem a grande maioria das lesões pré-cancerosas e o carcinoma cervical (BRASIL, 2012; NAYAR; WILBUR, 2015).

Nos esfregaços, as células metaplásicas possuem núcleo redondo ou oval, com cromatina fina e distribuída uniformemente, apresentando um tamanho nuclear próximo ao de uma célula parabasal. Em preparações convencionais, células com projeções citoplasmáticas chamadas de “células aranha” podem ser vistas (Figura 3F) (MIRANDA, 2019; NAYAR; WILBUR, 2015).

**Figura 3 - Citologia cervical**



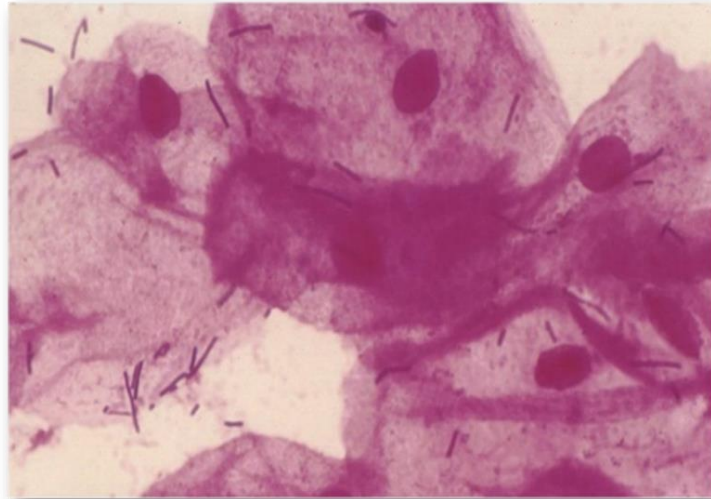
Na figura acima, são representadas as células que constituem o epitélio ectocervical e endocervical. A) Células escamosas parabasais. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015). B) Células escamosas intermediárias. Fonte: adaptado de Miranda (2019). C) Células escamosas superficiais. Fonte: arquivo da autora (2022). D) Células endocervicais em aspecto de “favo de mel”. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015). E) Células endocervicais dispostas em “paliçada”. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015). F) Células metaplásicas escamosas. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015).

### 1.3 MICROBIOTA VAGINAL

Segundo a literatura, a microbiota vaginal considerada fisiológica é aquela que apresenta predominância das espécies bacterianas do gênero *Lactobacillus* (Figura 4), uma vez que atuam na manutenção do equilíbrio e na proteção do microambiente vaginal. Essas espécies bacterianas são capazes de sintetizar isômeros L e D do ácido lático a partir da metabolização do glicogênio produzido pelas células epiteliais vaginais, substância a qual é responsável por

acidificar o ambiente vaginal, fazendo com que esse microambiente se torne hostil para outros táxons bacterianos. Além disso, grande parte das linhagens de *Lactobacillus spp* é capaz de liberar substâncias como o peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, conferindo-lhe uma capacidade antimicrobiana (BRASIL, 2012; NOVAK, 2019).

**Figura 4 – *Lactobacillus spp.***



Exame microscópico do conteúdo vaginal corado pelo Método de Gram, observando-se células epiteliais superficiais e predomínio de morfotipos lactobacilares. Aumento 100X. Fonte: arquivo Profa. Márcia Guimarães da Silva.

A ação das enzimas desses bacilos sobre as células escamosas intermediárias induz a sua destruição proteolítica e consequente lise celular (citólise). Nos esfregaços cervicais, a citólise possui como padrão citológico característico a presença de fragmentos citoplasmáticos e núcleos desnudos (BRASIL, 2012; MIRANDA, 2019).

#### 1.4 MICROBIOTA PATOGÊNICA

Por conta de sua localização anatômica, a região cérvico-vaginal está em contato direto com o ambiente externo, situação que a torna mais vulnerável para o estabelecimento de processos infecciosos. Em consonância, a desregulação da microbiota normal por fatores como, falta de higiene, alterações hormonais, exposição sexual e outros, também favorecem o desenvolvimento de disbioses e infecções. Associando-se a esses quadros, é possível observar alguns sintomas como conteúdo vaginal anormal, prurido, alteração de odor, entre outros. Dentre as disbioses e infecções mais prevalentes, destaca-se a vaginose bacteriana, candidíase,

tricomóníase, actinomicose e endocervicite clamidiana (BRASIL, 2012; BRAZ, 2021; CHAN; RIBEIRO, 2018).

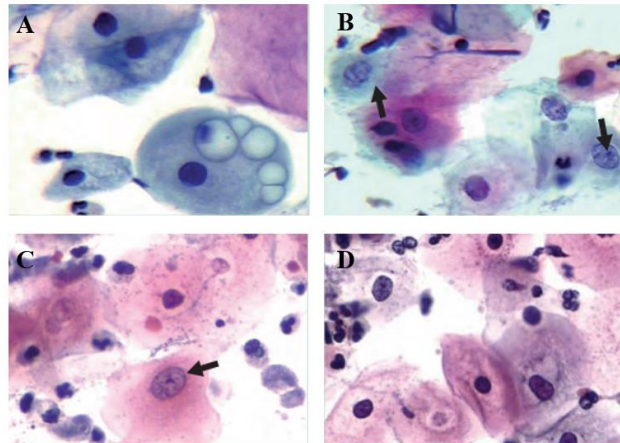
### 1.5 ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DEGENERATIVAS E REATIVAS

Dentre um dos fatores que interferem na citologia observada nos esfregaços ginecológicos tem-se a atividade geral celular. Dependendo do seu tipo e da sua intensidade, ela proporcionará características citoplasmáticas e nucleares próprias. Essa atividade é classificada em quatro categorias, euplasia, proplasia, neoplasia maligna e retroplasia, sendo essa última o foco deste tópico (BRASIL, 2012).

A retroplasia consiste em processos celulares regressivos caracterizados pela redução das atividades metabólica e funcional da célula, podendo estar associada com o envelhecimento fisiológico celular ou surgir como uma resposta frente à agressão. Essas alterações afetam tanto o citoplasma, quanto o núcleo celular. As características observadas nesse quadro são o aumento de tamanho celular, vacuolização, palidez citoplasmática, halos perinucleares e bordas citoplasmáticas irregulares. Em determinadas situações, a membrana celular pode se romper, e a perda de conteúdo citoplasmático leva ao aumento da relação núcleo-citoplasmática. Em casos de lise citoplasmática completa, observa-se o aparecimento de núcleos desnudos. No núcleo, esses processos regressivos são identificados pela diminuição ou aumento do seu volume, o enrugamento da membrana nuclear (podendo ser visto no microscópio óptico como um pregueamento da borda nuclear), vacuolização, entre outros (Figura 5) (BRASIL, 2012).

Nos processos inflamatórios, são observadas alterações reativas como a hipercromasia, o espessamento uniforme da borda nuclear, presença de uma cromatina com granulação mais grosseira, nucléolo algumas vezes proeminente e bi ou multinucleação (BRASIL, 2012).

**Figura 5 – Alterações degenerativas e reativas**



Em **A**, observa-se uma célula com vacuolização citoplasmática, enquanto em **B** as setas indicam núcleos tumefeitos com pregueamento nas bordas nucleares. Em **C**, a seta sinaliza um núcleo aumentado, com cromocentros e borda nuclear espessada, representando alterações reativas. Já em **D** tem-se a presença de halos perinucleares. Fonte: Adaptado de Ministério da Saúde (2012).

## 1.6 ATIPIAS E ANORMALIDADES CITOLÓGICAS CERVICAIS

Dentre as alterações citológicas observadas na citopatologia cervical, tem-se, além das alterações degenerativas e reativas, as atipias e as anormalidades citológicas cervicais (Figura 6). Tais achados são classificados nas seguintes categoriais: células escamosas atípicas, lesões pré-cancerosas, carcinoma escamoso invasivo, células endocervicais atípicas e adenocarcinoma endocervical (BRASIL, 2012; MIRANDA, 2019; NAYAR; WILBUR, 2015).

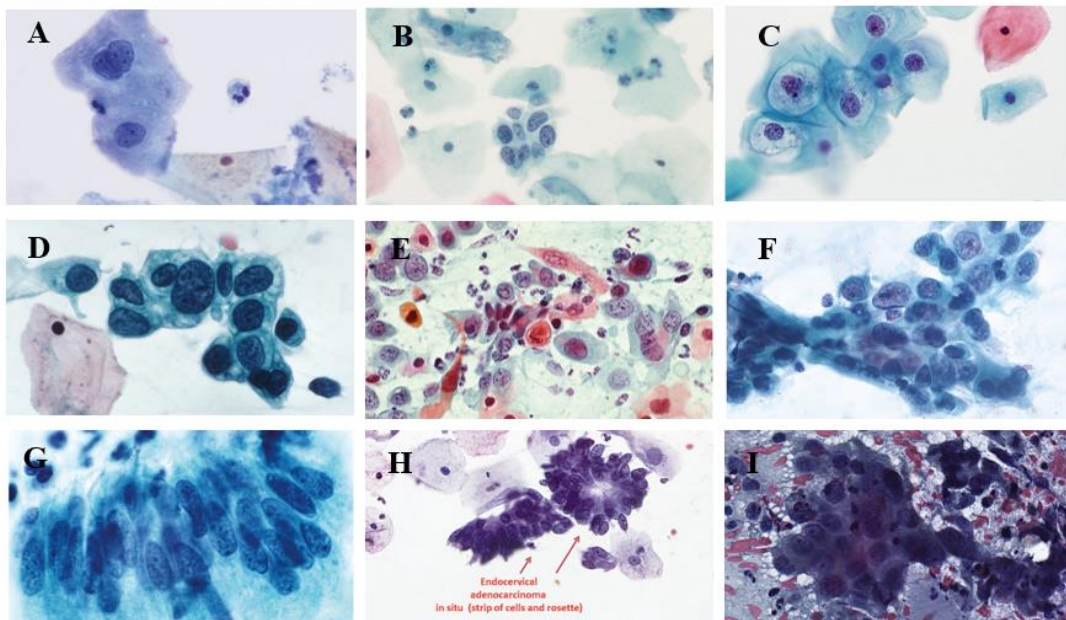
As atipias de células escamosas referem-se a alterações citológicas sugestivas de Lesão Intraepitelial Escamosa, mas que são qualitativamente ou quantitativamente insuficientes para definir como tal. A classificação como células escamosas atípicas (ASC) é subdividida atualmente em duas categorias: atipia de células escamosas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e atipia de células escamosas em que não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H) (BRASIL, 2012; NAYAR; WILBUR, 2015).

Além disso, as anormalidades em células escamosas incluem também o espectro de lesões epiteliais cervicais não invasivas associadas com o Papilomavírus Humano (HPV) e ao carcinoma escamoso invasivo, sendo que essas primeiras variam desde alterações celulares associadas à infecção transitória por tal vírus até aquelas que representam lesões de alto grau.

São divididas em lesões intraepiteliais escamosas de baixo ou alto grau (LSIL e HSIL, respectivamente) e carcinoma de células escamosas (NAYAR; WILBUR, 2015).

As células endocervicais atípicas são aquelas que apresentam uma atipia nuclear que excede a interpretação de alterações reparativas ou reativas, mas não apresentam características inequívocas de adenocarcinoma endocervical *in situ* ou um adenocarcinoma invasivo. Essas atipias podem ser classificadas em duas categorias: células endocervicais atípicas sem outra especificação e células endocervicais atípicas provavelmente. Já com relação às lesões malignas na endocérvice, tem-se o adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS) e o adenocarcinoma invasor, em que o primeiro é uma lesão não invasiva de origem glandular endocervical de alto grau, enquanto o segundo possui características que se sobrepõem as do AIS, porém com o indicativo de invasão (MIRANDA, 2019; NAYAR; WILBUR, 2015).

**Figura 6 – Atipias e anormalidades citológicas cervicais**



A) ASC-US. Fonte: NAYAR; WILBUR (2015). B) ASC-H. Fonte: NAYAR.; WILBUR, (2015). C) LSIL com presença de coilocitose. Fonte: adaptado de NAYAR.; WILBUR (2015). D) HSIL. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015). E) Carcinoma de células escamosas. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015). F) Células endocervicais atípicas sem outras especificações. Fonte: adaptado de NAYAR.; WILBUR (2015). G) Células endocervicais atípicas provavelmente neoplásicas. Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR (2015) H) Adenocarcinoma endocervical *in situ*. Fonte: adaptado de NAYAR, R.; WILBUR (2015) I) Adenocarcinoma invasor. Fonte: adaptado de Miranda (2019).

## 1.7 OS MÉTODOS CONTRACEPTIVOS

### 1.7.1 Contraceptivos orais (CO)

Os contraceptivos orais (CO) são formulados com combinações de estrógenos e progestágenos ou apenas progestágenos. Os preparados combinados exercem seus efeitos contraceptivos principalmente por meio dos efeitos de *feedback* negativo sobre a adenohipófise, ao inibirem a secreção do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), impedindo a ovulação. Estes preparados podem também inibir a gravidez por alterar as características do muco cervical, a receptividade endometrial e o peristaltismo tubário, impedindo, em conjunto, o transporte apropriado do oócito e dos espermatozoides. A contracepção oral apenas com progestágenos altera a frequência dos pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e diminuem a responsividade da adenohipófise ao GnRH, além de seus efeitos sobre o muco cervical e a motilidade tubária (COSTANZO, 2018; GOLAN et al., 2012).

### 1.7.2 Dispositivos intrauterinos (DIU)

Os dispositivos intrauterinos são métodos contraceptivos reversíveis de longa duração, eficazes e seguros para a prevenção da gravidez, sendo uns dos principais métodos utilizados mundialmente (DINEHART; LATHI; AGHAJANOVA, 2020).

O DIU de cobre possui como mecanismo de ação a liberação de íons de cobre nos fluidos luminiais dos órgãos do sistema reprodutor feminino, os quais se acumulam e acabam impedindo a fertilização. Além disso, a presença de um corpo estranho na região interna uterina realça a resposta inflamatória local. Os íons de cobre, juntamente com produtos derivados da reação inflamatória, são tóxicos para os espermatozoides e oócitos, alterando sua viabilidade e impedindo o encontro de gametas saudáveis, diminuindo, com isso, as chances de formação de embriões viáveis. Entretanto, esse método não interfere no desenvolvimento folicular e na ovulação (DINEHART; LATHI; AGHAJANOVA, 2020; ORTIZ; CROXATTO, 2007).

O DIU hormonal, por sua vez, é constituído de levonorgestrel, uma progestina de segunda geração utilizada também na formulação de contraceptivos orais. Esse método exerce a sua função contraceptiva através, principalmente, do espessamento do muco cervical, comprometendo a capacidade do espermatozoide de fecundar o oócito devido à diminuição de

sua motilidade. O mecanismo secundário de ação desse dispositivo consiste na decidualização do endométrio causada pelo uso dessa progestina, quadro que pode reduzir ou suprimir o fluxo menstrual. Além desses mecanismos, observa-se a alteração na motilidade da tuba uterina, reduzindo as chances de fertilização de um oócito; e também o aumento da apoptose de oócitos e blastocistos devido à indução de uma resposta inflamatória pela presença de um corpo estranho na região intrauterina. Ademais, essa resposta inflamatória pode interferir no processo de capacitação dos espermatozoides (DINEHART; LATHI; AGHAJANOVA, 2020; GRANDI et al., 2018; ORTIZ; CROXATTO, 2007).

## 1.8 JUSTIFICATIVA

Com o aumento do uso de estratégias contraceptivas pelas mulheres em idade reprodutiva e o surgimento na literatura de possíveis associações do seu uso com alterações epiteliais cervicais benignas e malignas, questiona-se a potencialidade desses métodos causarem alterações na citologia cervical de suas usuárias. Portanto, considerando a importância da saúde reprodutiva para a qualidade de vida e o bem-estar da mulher, o entendimento sobre os efeitos desses métodos sobre a citopatologia do colo uterino, analisando sua associação com achados benignos e com o desenvolvimento de lesões precursoras e malignas, é fundamental para fornecer informações relevantes para o manejo clínico, para a saúde pública e para a população feminina.

## 1.9 OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo analisar, a partir da realização de uma revisão bibliográfica, as possíveis alterações na citopatologia cervical relacionadas com o uso de DIU (hormonal e de cobre) e do contraceptivo oral, compreendendo, com isso, alguns dos métodos contraceptivos com maiores taxas de uso mundialmente.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo adotou como estratégia metodológica a revisão bibliográfica a respeito das alterações citopatológicas cervicais associadas ao uso de métodos contraceptivos.

A pesquisa e seleção dos artigos científicos foi realizada no período de junho a outubro de 2022. Para tanto, foram consultadas as bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) e o Google Acadêmico. Os descritores utilizados nessas plataformas durante esse processo estão listados na Figura 7. Além disso, foram consultadas as listas de referências dos artigos que atendiam aos critérios de inclusão para publicações adicionais que poderiam ser incluídas nesta revisão. Durante a pesquisa, foi empregado um filtro para selecionar os artigos com data de publicação inferior ou igual a 10 anos.

**Figura 7 - Descritores utilizados para pesquisa na base de dados**

BASES DE DADOS	DESCRITORES
PubMed EMBASE Google acadêmico	<pre> ((((cervical smear) OR (Pap smear)) OR (papanicolaou smear)) OR (cervical cytology)) OR (cervico-vaginal cytology)) AND (((((((contraceptive method) OR (intrauterine device)) OR (intrauterine contraceptive device)) OR (oral contraceptive)) OR (copper intrauterine device)) OR (Copper-Releasing IUDs)) OR (Hormone-Releasing IUDs)) OR (levonorgestrel releasing intrauterine device))) AND (((((((cervical cancer) OR (cervical neoplasm)) OR (cervical alteration)) OR (precancerous cervical lesions)) OR (cervical infeccions)) OR (reactional changes)) OR (actinomyces)) OR (cervical cytomorphological changing)) OR (Cytological Abnormalities))           </pre>

Fonte: elaborada pela autora (2022).

Após a pesquisa com os descritores nas bases de dados, os artigos resultados dessa busca foram submetidos a um *screening* inicial, em que o título e os resumos dos trabalhos foram avaliados a fim de verificar se eram relevantes para o presente estudo. Em seguida, foi verificado se esses artigos obedeciam aos seguintes critérios de inclusão:

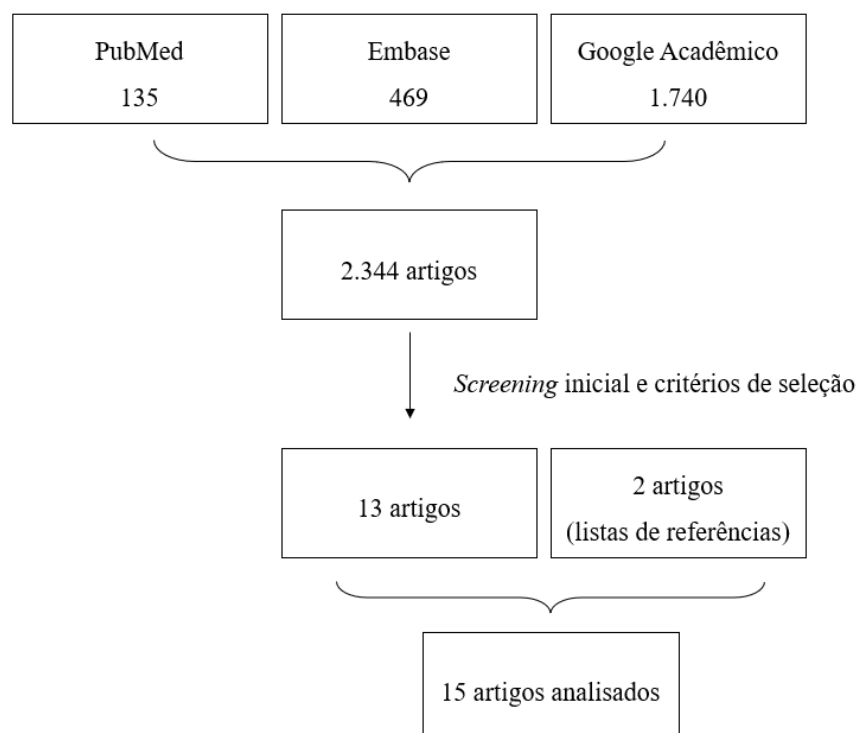
1. População de estudo constituída por mulheres usuárias de contraceptivos hormonais orais e/ou dispositivos intrauterinos hormonais/cobre;
2. Publicações no idioma inglês e português;
3. Artigos com data de publicação igual ou inferior a 10 anos;
4. Estudos observacionais e/ou experimentais referentes à associação dos métodos contraceptivos com alterações na citopatologia cervical.

Após a identificação e a localização do material requerido por meio do *screening* inicial, deu-se início à sua leitura seguindo o proposto por Gil (2019). Primeiramente, foi feita uma leitura exploratória de todo o material selecionado, a fim de verificar se o artigo consultado é de interesse para o trabalho. Posteriormente, realizou-se uma leitura seletiva, buscando selecionar as partes do texto que são de mais interesse para a pesquisa. Por fim, foi empregada uma leitura interpretativa e analítica, para organizar as informações contidas nessas fontes, de forma que possibilitem a obtenção de respostas ao objetivo da presente pesquisa.

### 3 RESULTADOS

A pesquisa com os descritores nas bases de dados retornou 2.344 artigos, dos quais apenas 13 se encontravam dentro dos critérios de seleção estabelecidos. Foram identificados e incluídos mais 2 artigos das listas de referências dos estudos selecionados (Figura 8). Portanto, 15 artigos foram analisados no presente trabalho.

**Figura 8 – Fluxograma de pesquisa**



Fonte: elaborada pela autora (2022).

Dos 15 estudos selecionados, 5 são da Turquia (BARIŞ; KARAKAYA, 2013; ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; EROL et al., 2014; FINDIK et al., 2013), 2 são do Brasil (ELEUTERIO JUNIOR et al., 2020; GIRALDO et al., 2019), 2 são da Índia (GARG et al.; 2017; BAGCHI; SAH; AGRAWAL, 2016), 1 da Holanda (LOOPIK et al., 2020), 1 da Dinamarca (SKORSTENGAARD et al., 2021), 1 dos Estados Unidos (LEKOVICH et al., 2015), 1 da Coreia do Sul (KIM et al., 2014), 1 da Nigéria (AJAH et al., 2016) e 1 do Egito (ABOUZEID; EL-AGWANY, 2016).

Enquanto que 12 trabalhos incluíram a avaliação da associação do uso de CO e/ou DIU com o desenvolvimento de lesões precursoras cervicais e câncer cervical (ABOUZEID; EL-AGWANY, 2016; AJAH et al., 2016; BAGCHI; SAH; AGRAWAL, 2016; BARIŞ; KARAKAYA, 2013; ELEUTERIO JUNIOR et al., 2020; ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; EROL et al., 2014; GARG et al., 2017; LEKOVICH et al., 2015; LOOPIK et al., 2020; SKORSTENGAARD et al., 2021), 3 investigaram exclusivamente sua relação com achados benignos referentes a cenários inflamatórios e reativos (GIRALDO et al., 2019; FINDIK et al., 2013; KIM et al., 2014). Dos 12 estudos que investigaram a presença de anormalidades citológicas cervicais, 6 avaliaram exclusivamente usuárias de DIU (AJAH et al., 2016; ELEUTERIO JUNIOR et al., 2020; ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; EROL et al., 2014; LEKOVICH et al., 2015) e os outros 6 avaliaram os efeitos tanto de DIU, como de CO (ABOUZEID; EL-AGWANY, 2016; BAGCHI; SAH; AGRAWAL, 2016; BARIŞ; KARAKAYA, 2013; GARG et al., 2017; LOOPIK et al., 2020; SKORSTENGAARD et al., 2021).

Entre os 12 estudos que buscaram entender a relação dos contraceptivos com anormalidades citopatológicas, três estudos indicaram alguma associação desses métodos com o desenvolvimento de displasia e câncer cervical (BAGCHI; SAH; AGRAWAL, 2016; LOOPIK et al., 2020; SKORSTENGAARD et al., 2021). Loopik et al. (2020) ao avaliar os resultados da citologia e histologia cervical de 702.037 mulheres rastreadas pelo Programa Nacional Holandês de Rastreamento do Câncer de Colo do Útero, demonstrou que as mulheres usuárias de CO e DIU apresentaram risco aumentado de desenvolver displasia cervical de grau III (NIC3), lesão precursora de alto risco do câncer cervical. Entretanto, quando comparado esses dois grupos, as mulheres usuárias de CO apresentam maior risco do que aquelas usuárias de DIU. Além disso, somente as mulheres usuárias de DIU com mais de 30 anos foram associadas com esse risco significativamente maior de desenvolver NIC3. Em consonância, Skorstengaard et al. (2021) ao compararem os achados citológicos e histológicos presentes no

Registro Nacional de Patologia da Dinamarca de mulheres usuárias de CO, DIU hormonal e de cobre entre si, revelaram que as usuárias dos dispositivos intrauterinos possuem menor risco de apresentarem displasia cervical do que as de CO. Por outro lado, Bagchi, Sah e Agrawal (2016), relatam que usuárias de DIU não apresentaram risco significativo de desenvolvimento de displasia ou câncer cervical, enquanto que as que utilizam outros contraceptivos, como o CO, apresentaram aumento da incidência de LSIL, lesão precursora correspondente à displasia cervical leve no Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical mais atualizado (NAYAR; WILBUR, 2015).

Apesar de não apresentar associação estatisticamente significativa do uso de DIU hormonal e de cobre com o desenvolvimento de anormalidades citológicas, o estudo realizado por Lekovich et al. (2015) evidenciou que as usuárias desses métodos possuem diferenças significativas com relação ao *clearance* do HPV. Nesse cenário, as usuárias de DIU hormonal apresentaram diminuição na taxa de *clearance* da infecção por HPV de alto risco quando comparadas às usuárias de DIU de cobre.

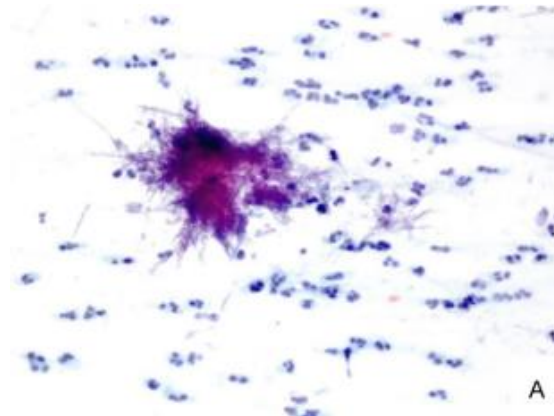
Em nove dos estudos analisados, demonstrou-se também que o uso de CO e DIU está relacionado com alterações benignas reativas e inflamatórias, assim como mudanças na constituição da microbiota vaginal (BARIŞ; KARAKAYA, 2013; ELEUTERIO JUNIOR et al., 2020; ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; EROL et al., 2014; FINDIK et al., 2013; GARG et al., 2017; GIRALDO et al., 2019; KIM et al., 2014). Nesses trabalhos, o aumento do cenário inflamatório e da incidência de infecções e disbioses vaginais destacaram-se como as alterações mais relacionadas com tais estratégias contraceptivas.

Eleuterio Junior et al. (2020) compararam os resultados de citologia cervical de um grupo controle, composto por não usuárias de contraceptivos, e dois grupos estudos, um composto por usuárias de DIU hormonal e outro por usuárias de DIU de cobre. Os autores evidenciaram maior frequência de infiltrados inflamatórios sem a identificação de patógeno específico nos grupos estudos em relação ao grupo controle. Além disso, ao compararem os grupos estudos entre si e com o grupo controle, os autores demonstraram que as usuárias de DIU hormonal possuíam uma frequência maior de infecção por organismos morfológicamente consistentes com *Candida spp.* e achados de citólise, enquanto que as usuárias de DIU de cobre apresentavam frequência maior de vaginose bacteriana e de organismos morfológicamente consistentes com *Actinomyces spp.* Todos esses achados nos grupos estudos se tornaram ainda mais frequentes após o uso prolongado dos dispositivos.

Ao comparar as alterações citológicas cervicais de usuárias de DIU e de CO, Findik et al. (2013) relataram prevalência significativamente maior de vaginose bacteriana e de organismos como *Actinomyces spp.* e *Candida spp.* no grupo portador do dispositivo intrauterino, enquanto que as usuárias de contraceptivo oral estavam com taxas significativamente mais altas de processos inflamatórios inespecíficos.

Ainda com relação à perturbação da microbiota vaginal e o uso de DIU, um dos agentes microbiológicos mais frequentemente observado em suas usuárias foi o *Actinomyces spp.* (Figura 9) (ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; KIM et al., 2014). Kim et al. (2014) demonstraram que dos 52 esfregaços diagnosticados com a presença de *Actinomyces spp.* no seu estudo, 42 mulheres eram portadoras de DIU (80,8%).

**Figura 9 – Organismos morfológicamente compatíveis com *Actinomyces spp.***



Fonte: Erhan et al. (2016).

#### **4 DISCUSSÃO**

As características do epitélio cervical e a composição da microbiota vaginal são influenciadas por diversos fatores fisiológicos, patológicos e comportamentais. A influência de tais aspectos sobre o padrão citológico do colo uterino pode ser avaliada, por exemplo, através do exame de citologia cervical, que, de forma rápida, barata e eficiente, permite a identificação de diversas alterações benignas e malignas que acometem essa região (BRASIL, 2012).

Na atual conjuntura, os métodos contraceptivos vêm sendo estudados como um dos possíveis fatores que proporcionam modificações citopatológicas no colo uterino, investigando a sua associação com achados benignos e o seu papel como um fator de risco para o

desenvolvimento de lesões precursoras e malignas (DA SILVA et al., 2006; GADDUCCI et al., 2011; MORENO et al., 2002; PILLAY; GREGORY; SUBBIAH, 1994). Dessa forma, o presente trabalho avaliou os resultados de artigos selecionados a respeito das alterações citopatológicas cervicais associadas ao uso de métodos contraceptivos.

No contexto epidemiológico nacional, o câncer cervical destaca-se como um problema de saúde pública, correspondendo à terceira neoplasia maligna mais frequente na população feminina e à quarta causa de morte de mulheres por câncer no país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a). A existência de infecção persistente pelos genótipos oncogênicos do HPV é considerada a principal causa necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento de tal condição clínica. Somado aos aspectos relacionados à própria infecção por tal vírus (como o genótipo e carga viral, infecção única ou múltipla), outros fatores ligados às características genéticas, ao comportamento sexual e à imunidade da mulher aparentam influenciar os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b; INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2007, 2009).

Nesse cenário, o uso de contraceptivos orais é considerado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) um dos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero (INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2007). Supõe-se que essa relação é devido ao aumento da expressão das oncoproteínas E6 e E7 do vírus HPV induzido pelos hormônios esteroides. Essas moléculas atuam interagindo com duas proteínas envolvidas no controle do ciclo celular da célula hospedeira, a p53 e a proteína do retinoblastoma (pRB), estimulando a proliferação e a transformação dessas células, cooperando sinergicamente para a ocorrência de defeitos apoptóticos e carcinogênicos. Nesse processo, a E7 é capaz de se ligar eficientemente com a pRB e propiciar a liberação de fatores de transcrição que estimulam a proliferação celular. Paralelamente, a proteína E6 complementa o papel desempenhado por E7, evitando a indução de apoptose e a correção de possíveis erros que aparecem durante o processo de replicação do DNA através da degradação proteolítica da p53 (BARIŞ; KARAKAYA, 2013; MOODLEY et al., 2003; SOUZA et al., 2015).

No que diz respeito à associação do DIU e o risco de desenvolvimento de câncer cervical, a literatura apresenta resultados conflitantes e inconclusivos. Duas metanálises que incluíram principalmente estudos de caso-controle sobre tal relação revelaram associação

inversa entre o uso do dispositivo intrauterino e a incidência e o risco de câncer cervical, sugerindo que tal estratégia contraceptiva pode atuar como um possível co-fator protetor na carcinogênese cervical (CASTELLSAGUÉ et al., 2011; CORTESSIS et al., 2017). Nesses estudos, entretanto, houve comparação somente entre usuárias (que usam ou já usaram alguma vez) e não usuárias de DIU. Como o grupo de não usuárias é heterogêneo, incluindo mulheres que não usam nenhum tipo de método contraceptivo e mulheres que usam outros tipos de métodos (como o contraceptivo oral), torna-se difícil interpretar os resultados e dizer que esses achados indicam um verdadeiro efeito protetor do uso do DIU.

Um dos possíveis mecanismos pelos quais o DIU pode exercer esse efeito protetor mencionado é através da indução de resposta inflamatória crônica, reativa e de baixo grau no endométrio, na endocérvice e na ectocérvice, que pode modificar a persistência da infecção pelo HPV através da alteração do estado imunológico da mucosa local (CASTELLSAGUÉ et al., 2011). Considerando que durante a inserção ou remoção do dispositivo intrauterino ocorre a manipulação do tecido subjacente à zona de transformação no colo uterino e que nessa região se desenvolvem a grande maioria das lesões pré-cancerosas e o carcinoma escamoso do colo, mais duas hipóteses são abordadas na literatura. Uma delas é que o trauma local causado no tecido cervical durante a inserção ou remoção do dispositivo intrauterino pode induzir pequenos focos inflamatórios locais e gerar uma resposta imune duradoura que pode eliminar as infecções por HPV e as lesões precursoras. Por fim, a outra possível explicação é a remoção mecânica de lesões precursoras cervicais durante a inserção ou remoção do DIU pela manipulação dessa região cervical (CASTELLSAGUÉ et al., 2011; CORTESSIS et al., 2017; LIMA et al., 2012).

Em contrapartida com os achados acima, dois estudos analisados nesta revisão demonstraram maior risco de desenvolvimento de displasia e câncer cervical em usuárias de DIU (LOOPIK et al., 2020; SKORSTENGAARD et al., 2021). No entanto, a falta de informação sobre dados comportamentais, como, por exemplo, comportamento sexual e tabagismo, pode ter influenciado esses resultados e ter causado um viés de confusão, uma vez que essas questões também são consideradas co-fatores para predisposição ao desenvolvimento neoplasia cervical (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b). Além disso, não foram abordados possíveis mecanismos pelos quais esses métodos contraceptivos possam aumentar o risco de desenvolvimento desse fenótipo maligno cervical.

É importante ressaltar que de todos os 15 artigos analisados, somente 1 avaliou a existência de infecção por HPV nas usuárias dos métodos contraceptivos analisados (LEKOVICH et al., 2015). Dessa forma, considerando o HPV como causa necessária para o

desenvolvimento de neoplasia maligna cervical, análises incluindo alguma medida da infecção por tal vírus são necessárias em estudos futuros.

As infecções pelo HPV na maioria das vezes são transitórias e assintomáticas, tornando-se, no geral, indetectáveis dentro de um a dois anos. Nesse cenário, apenas uma pequena fração das mulheres com infecções persistentes por HPV irão, eventualmente, desenvolver lesões precursoras e câncer cervical. Entretanto, alguns fatores podem interferir na taxa de eliminação do HPV, como, por exemplo, idade, genótipo do HPV, estado imunológico, entre outros (CRUZ; MELO, 2010; MUÑOZ et al., 2009; SCHIFFMAN; KJAER, 2003). Um estudo realizado por Lekovich et al. (2015) demonstrou que os dispositivos intrauterinos podem influenciar o *clearance* viral, observando que uma proporção significativamente menor das usuárias de DIU hormonal eliminou a infecção por HPV de alto risco quando comparadas com as usuárias de DIU de cobre, implicando que o DIU composto por levonorgestrel pode ser prejudicial para mulheres que já possuem infecção por HPV de alto risco.

Sabe-se que o nível de inflamação estromal e epitelial cervical está inversamente relacionado com a persistência da infecção pelo HPV e a progressão para lesões precursoras malignas e o câncer cervical (KOVACIC et al., 2008). Todos os tipos de DIU estão associados com algum nível de reação inflamatória no ambiente endometrial e cervical. Enquanto o DIU de cobre associa-se com a promoção de resposta inflamatória crônica pelo aumento dos níveis de prostaglandinas e glóbulos brancos nos fluidos uterino e tubários, o DIU hormonal está relacionado com a supressão da imunidade local cervical e uterina através da diminuição da produção de prostaglandinas (FUKUYAMA et al., 2012; GUTTINGER; CRITCHLEY, 2007; HAGENFELDT; JOHANNISSON; BRENNER, 1972; LEKOVICH et al., 2015; ORTIZ; CROXATTO, 2007). Com isso, Lekovich et al. (2015) supõe que as diferenças observadas em seu estudo com relação à taxa de eliminação viral devem-se pelo fato de que ao mesmo tempo que o DIU de cobre é capaz de gerar uma resposta inflamatória crônica que facilita o processo de *clearance* do HPV em suas usuárias, o DIU hormonal possui propriedades imunossupressoras locais que estão relacionadas com menor *clearance* viral e maior risco de desenvolvimento de infecções persistentes pelo HPV.

Entre os achados benignos cervicais mais comumente associados com o uso de métodos contraceptivos, destaca-se as alterações reativas e degenerativas, assim como variações na microbiota vaginal. O aumento do cenário inflamatório na citologia cervical foi umas das principais repercussões encontradas nos artigos avaliados no presente trabalho, especialmente em mulheres usuárias de DIU (ELEUTERIO JUNIOR et al., 2020; ERHAN et al., 2016; EROL

et al., 2014; FINDIK et al., 2013; GIRALDO et al., 2019). Isso ocorre devido à deflagração de resposta inflamatória crônica pela presença de um corpo estranho na região intrauterina, proporcionando alterações citológicas benignas (como, por exemplo, vacuolização citoplasmática e alterações nucleares) e o aumento da inflamação local, evidenciado nos esfregaços citológicos pela infiltração neutrofílica acentuada (ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; LIMA et al., 2012; ORTIZ; CROXATTO, 2007).

Apesar de seus diversos benefícios, as estratégias contraceptivas analisadas no presente trabalho estão associadas com disbioses, ocasionando o aumento de infecções genitais em suas usuárias (DA SILVA et al., 2006; HODOGLUGIL; ASLAN; BERTAN, 2000; KALAICHELVAN; MAW; SINGH, 2006; KLEEBER; CHATWANI; SCHWARTZ, 1983). Em consonância com a literatura, os artigos avaliados no presente estudo demonstraram que as usuárias de DIU apresentavam incidência maior de infecções e disbioses vaginais como a vaginose bacteriana, actinomicose pélvica e candidíase (ELEUTERIO JUNIOR et al., 2020; ERDOGAN-DURMUS et al., 2022; ERHAN et al., 2016; EROL et al., 2014; FINDIK et al., 2013; KIM et al., 2014)

A presença do DIU na região intrauterina fornece uma superfície sólida para fixação bacteriana e para a formação de biofilmes, criando um ambiente favorável para o desequilíbrio do microbioma local (KALITERNA et al., 2011). Um dos principais microrganismos encontrados no exame citológico de usuárias de DIU é o *Actinomyces spp*, bactérias filamentosas, gram-positivas e anaeróbicas que habitam comumente a cavidade oral e o trato gastrointestinal. Nos esfregaços citopatológicos, aparecem como aglomerados filamentosos (“bolas de algodão”), podendo apresentar algumas vezes ramificações (LIMA et al., 2012; MIRANDA, 2019; NAYAR; WILBUR, 2015). Uma das características desse microrganismo é a capacidade de colonizar esses dispositivos formando biofilmes, se organizando de forma estruturada em camadas compostas por microrganismos e células do hospedeiro, envoltas por uma matriz polissacarídica (MARTINS et al., 2016). Além disso, o uso a longo prazo do DIU propicia o desequilíbrio da microbiota vaginal, possibilitando a proliferação de microrganismos aeróbios e anaeróbios, predispondo suas usuárias ao surgimento de vaginose bacteriana (DA SILVA et al., 2006; MARTINS et al., 2016).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados obtidos no presente estudo demonstram que o uso de métodos contraceptivos, particularmente o contraceptivo oral e os dispositivos intrauterinos, estão associados a repercussões malignas e benignas no esfregaço citopatológico cervical.

Com relação às alterações malignas, o uso de CO demonstrou-se estar significativamente associado com o desenvolvimento de lesões precursoras e malignas cervicais, uma vez que os hormônios esteroides presentes em sua fórmula podem influenciar os processos biológicos e moleculares envolvidos na carcinogênese cervical. Em contrapartida, a relação do DIU com tal condição clínica permanece inconclusiva. Embora esteja bem estabelecido que esses dispositivos são estratégias contraceptivas de longo prazo altamente eficazes e reversíveis, o seu impacto na saúde das mulheres deve ser melhor compreendido. Logo, ainda há a necessidade de estudos recentes mais rígidos e esclarecedores sobre a associação de tais métodos com a displasia e o câncer cervical.

No que diz respeito aos achados benignos, tais contraceptivos, especialmente o DIU, estão relacionados tanto com alterações reativas e degenerativas, com ênfase no aumento do cenário inflamatório cervical, assim como variações na microbiota vaginal, aumentando a susceptibilidade de suas usuárias a infecções do trato genital inferior e disbioses.

Portanto, considerando a importância da saúde reprodutiva para a qualidade de vida e o bem-estar da mulher, assim como a relevância epidemiológica do câncer cervical, o maior entendimento sobre os efeitos dos métodos contraceptivos sobre os desfechos citopatológicos cervicais são essenciais para a prática clínica, para a saúde pública e para a população feminina. Nesse cenário, os achados citopatológicos demonstrados no presente trabalho fornecem informações valiosas para nortear a conduta médica no aconselhamento das pacientes sobre as estratégias contraceptivas a serem escolhidas de acordo com o perfil clínico de cada mulher.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOUZEID, Z. S.; EL-AGWANY, A. S. Papanicolaou smear interpretation with progestin-only hormonal birth control methods. **Journal of Reproduction & Contraception**, v. 27, n. 1, p. 25–40, 2016.
- AJAH, L. O. et al. Association of Intrauterine Device (IUD) and Cervical Neoplasia - A Study in a Poor Nigerian Population. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 6, p. 5–8, 2016.
- BAGCHI, S.; SAH, S.; AGRAWAL, T. Effect of intrauterine copper device on cervical cytology and its comparison with other contraceptive methods. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology**, v. 5, n. 8, p. 2795–2798, 2016.
- BARIŞ, I. I.; KARAKAYA, Y. A. Effects of contraception on cervical cytology: data from mardin city. **Turkish Journal of Pathology**, v. 29, n. 2, p. 117–121, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Técnico em citopatologia: caderno de referência 1: citopatologia ginecológica**. 2012. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico\\_citopatologia\\_caderno\\_referencia\\_1.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf)>. Acesso em: 1 dez. 2022.
- BRAZ, A. P. C. **Prevalência de microrganismos da microbiota cérvico-vaginal a partir do exame de Papanicolaou**. Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Faculdade Maria Milza. Governador Mangabeira, Bahia: p. 64. 2021.
- CASTELLSAGUÉ, X. et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 12, n. 11, p. 1023–1031, 1 out. 2011.
- CHAN, S. A. C.; RIBEIRO, A. A. Prevalência dos agentes microbológicos estratificados por faixa etária no laboratório de análises clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (LC PUC GOIÁS). **Revista EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde**, v. 45, n. 1, p. 80–86, 29 out. 2018.
- CLELAND, J. et al. Contraception and health. **The Lancet**, v. 380, n. 9837, p. 149–156, jul. 2012.
- CORTESSIS, V. K. et al. Intrauterine Device Use and Cervical Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 6, p. 1226–1236, dez. 2017.
- COSTANZO, L. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
- CRUZ, F. J.; MELO, V. H. Fatores associados à persistência da infecção pelo HPV na cérvix uterina. **FEMINA**, v. 38, n. 8, p. 5, 2010.
- DA SILVA, F. C. et al. Avaliação da influência do uso de métodos contraceptivos sobre os resultados dos esfregaços de Papanicolaou. **Acta Scientiarum. Health Science**, v. 28, n. 1, p. 65–70, 13 mar. 2006.

DINEHART, E.; LATHI, R. B.; AGHAJANOVA, L. Levonorgestrel IUD: is there a long-lasting effect on return to fertility? **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 37, n. 1, p. 45–52, jan. 2020.

ELEUTERIO JUNIOR, J. et al. Liquid-based cervical cytology and microbiological analyses in women using cooper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 255, p. 20–24, dez. 2020.

ERDOGAN-DURMUS, S. et al. The effects of intrauterine device on cervico-vaginal smears with liquid-based cytology technique: A North-Eastern Anatolia region study in Turkey. **African Journal of Reproductive Health January**, v. 26, n. 1, p. 47–52, 2022.

ERHAN, S. S. et al. Effect of intrauterine device on cervicovaginal smears and its association with calcified bodies: a retrospective study. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 9, n. 9, p. 9372–9379, 2016.

EROL, O. et al. The impact of copper-containing and levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptives on cervicovaginal cytology and microbiological flora: A prospective study. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care**, v. 19, n. 3, p. 187–193, jun. 2014.

FINDIK, R. B. et al. Evaluation of nonneoplastic findings on vaginal smears with comparison of intrauterine devices and oral contraceptive pill effects. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 43, p. 299–303, 1 jan. 2013.

FUKUYAMA, A. et al. Anti-inflammatory effect of proteoglycan and progesterone on human uterine cervical fibroblasts. **Life Sciences**, v. 90, n. 13–14, p. 484–488, abr. 2012.

GADDUCCI, A. et al. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. **Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. 8, p. 597–604, ago. 2011.

GARG, K. et al. Effects of Different Contraceptive Methods on Cervico-Vaginal Cytology. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 11, n. 7, p. 9–11, 2017.

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 7. ed. São Paulo: Grupo GEN, 2019.

GIRALDO, P. C. et al. Reactional changes in short-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (Ing-ius) use. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 65, n. 6, p. 857–863, jun. 2019.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2012.

GRANDI, G. et al. Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 7, p. 677–686, 3 maio 2018.

GUTTINGER, A.; CRITCHLEY, H. O. D. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. **Contraception**, v. 75, n. 6, p. S93–S98, jun. 2007.

HAGENFELDT, K.; JOHANNISSON, E.; BRENNER, P. Intrauterine contraception with the Copper-T device. **Contraception**, v. 6, n. 3, p. 207–218, set. 1972.

HODOGLUGIL, N. N. S.; ASLAN, D.; BERTAN, M. Intrauterine device use and some issues related to sexually transmitted disease screening and occurrence. **Contraception**, v. 61, n. 6, p. 359–364, jun. 2000.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer do colo do útero - versão para Profissionais de Saúde**. 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude>>. Acesso em: 22 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **A mulher e o câncer do colo do útero**. 2022a. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/centrais-de-conteudo/exposicoes/a-mulher-e-o-cancer-do-colo-do-utero/a-mulher-e-o-cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 19 nov. 2022a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Informações sobre os fatores de risco para Câncer do Colo do Útero**. 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/fatores-de-risco>>. Acesso em: 17 nov. 2022.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16 573 women with cervical cancer and 35 509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. **The Lancet**, v. 370, n. 9599, p. 1609–1621, nov. 2007.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Cervical Carcinoma and Sexual Behavior: Collaborative Reanalysis of Individual Data on 15,461 Women with Cervical Carcinoma and 29,164 Women without Cervical Carcinoma from 21 Epidemiological Studies. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 18, n. 4, p. 1060–1069, 1 abr. 2009.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.

KALACHELVAN, V.; MAW, A. A.; SINGH, K. Actinomyces in cervical smears of women using the intrauterine device in Singapore. **Contraception**, v. 73, n. 4, p. 352–355, abr. 2006.

KALITERNA, V. et al. An intrauterine device as a possible cause of change in the microbial flora of the female genital system: Intrauterine device and cervical flora. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 37, n. 8, p. 1035–1040, ago. 2011.

KEEBLER, C.; CHATWANI, A.; SCHWARTZ, R. Actinomycosis infection associated with intrauterine contraceptive devices. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 145, n. 5, p. 596–599, mar. 1983.

KIM, Y. J. et al. Actinomyces-like organisms in cervical smears: the association with intrauterine device and pelvic inflammatory diseases. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 57, n. 5, p. 393–396, 2014.

KOVACIC, M. B. et al. Epidemiologic analysis of histologic cervical inflammation: relationship to human papillomavirus infections. **Human Pathology**, v. 39, n. 7, p. 1088–1095, jul. 2008.

LEKOVICH, J. P. et al. Comparison of Human Papillomavirus Infection and Cervical Cytology in Women Using Copper-Containing and Levonorgestrel-Containing Intrauterine Devices. **Obstetrics & Gynecology**, v. 125, n. 5, p. 1101–1105, maio 2015.

LOOPIK, D. L. et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. **European Journal of Cancer**, v. 124, p. 102–109, 1 jan. 2020.

MARTINS, G. G. et al. The risk of genital infections in women using intrauterine device. **Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 2, p. 31–63, 2016.

MIRANDA, R. S. **ATLAS DIGITAL DE CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL: UM E-BOOK COMO FERRAMENTA DE APOIO DIAGNÓSTICO NO TESTE DE PAPANICOLAU**. Monografia (Programa de Aprimoramento Profissional e Especialização em Ciências da Saúde)—Botucatu: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, 2019.

MOODLEY, M. et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: A review. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 13, n. 2, p. 103–110, mar. 2003.

MORENO, V. et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. **The Lancet**, v. 359, n. 9312, p. 1085–1092, mar. 2002.

MUÑOZ, N. et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. **British Journal of Cancer**, v. 100, n. 7, p. 1184–1190, 7 abr. 2009.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. (EDS.). **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes**. Cham, Suíça: Springer International Publishing, 2015.

NOVAK, J. **Estudo da associação entre o microbioma vaginal com variáveis sociodemográficas e de hábitos comportamentais de mulheres brasileiras em idade reprodutiva**. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu, p. 50. 2019.

ORTIZ, M. E.; CROXATTO, H. B. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. **Contraception**, v. 75, n. 6, p. S16–S30, jun. 2007.

PILLAY, B.; GREGORY, A. R.; SUBBIAH, M. Cytopathologic changes associated with intrauterine contraceptive devices. A review of cervico-vaginal smears in 350 women. **The Medical journal of Malaysia**, v. 49, n. 1, p. 74–77, 1 mar. 1994.

ROURA, E. et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1–17, 25 jan. 2016.

SCHIFFMAN, M.; KJAER, S. K. Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. **JNCI Monographs**, v. 2003, n. 31, p. 14–19, 1 jun. 2003.

SKORSTENGAARD, M. et al. Risk of precancerous cervical lesions in women using a hormone-containing intrauterine device and other contraceptives: a register-based cohort study from Denmark. **Human Reproduction**, v. 36, n. 7, p. 1796–1807, 18 jun. 2021.

SOUZA, G. C. S. et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, v. 43, n. 4, p. 189–192, 2015.

TEAL, S.; EDELMAN, A. Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. **JAMA**, v. 326, n. 24, p. 2507, 28 dez. 2021.

UNITED NATIONS. **Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet**. [s.l.] UN, 2019.

WALBOOMERS, J. M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, v. 189, n. 1, p. 12–19, set. 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cervical cancer**. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>>. Acesso em: 15 jun. 2022.