

# Infeção pelo Papilomavírus Humano durante a Gravidez: Relação com Achados Citológicos

Human Papillomavirus Infection in Pregnancy: Relationship with Cytological Findings

Eddie Fernando Candido Murta, Maria Azniv Hazarabedian de Souza  
Sheila Jorge Adad, Edward Araújo Júnior

## RESUMO

**Objetivo:** estudar um grupo de mulheres grávidas com infecção pelo papilomavírus humano (HPV), analisando a faixa etária, a idade gestacional, o número de gestações e os achados citológicos.

**Métodos:** no período de julho de 1993 a dezembro de 1998, 245 gestantes atendidas em nosso serviço apresentavam alterações citológicas compatíveis com infecção pelo HPV, associados ou não à neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) grau I. Foram colhidos dados clínicos relacionados à idade, período gestacional (primeira ou segunda metade), número de gestações e achado citológico de *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp.* e clue cells. O grupo controle foi constituído por 386 pacientes gestantes atendidas no mesmo período e sem achados citológicos de infecção pelo HPV. Na análise estatística utilizou-se o teste do  $\chi^2$  (qui-quadrado) com correção de Yates com nível de significância menor que 0,05.

**Resultados:** a infecção pelo HPV foi mais freqüente nas grávidas com idade inferior a 20 anos (45,3% versus 28,2%,  $p < 0,001$ ). O achado citológico mais freqüente nas grávidas com infecção pelo HPV, comparando-se com o controle, foi o de clue cells (21,6% versus 12,4%,  $p < 0,02$ ). O achado de clue cells foi mais freqüente nas gestantes com HPV com idade superior a 20 anos e na segunda metade da gestação (27% versus 12,2%,  $p < 0,01$ ). A diferença quanto ao número de gestações anteriores não foi significativa.

**Conclusões:** para o grupo estudado, a infecção pelo HPV foi mais freqüente em grávidas com idade inferior a 20 anos. Os achados citológicos de clue cells e de HPV foram mais freqüentes nas mulheres grávidas com idade superior a 20 anos e na segunda metade da gestação.

**PALAVRAS-CHAVE:** Papilomavírus humano. Clue cells. Citologia cérvico-vaginal. Infecções na gravidez.

## Introdução

A maior freqüência de infecção por papilomavírus humano (HPV) em gestantes em relação a não-gestantes sugere que a gravidez é um fator de risco para infecção pelo HPV<sup>1</sup>. Durante a gestação ocorreria a expressão clínica máxima da infecção genital pelo HPV, com rápida regressão durante o puerpério<sup>2</sup>. Este aumento de incidência

pode ser explicado pela modulação imunológica ou pela influência de fatores hormonais durante a gestação<sup>3</sup>. No entanto, alguns autores encontraram uma freqüência de infecção pelo HPV semelhante em gestantes e não-gestantes<sup>4,5</sup>.

Em relação à idade gestacional, Morrison et al.<sup>6</sup> demonstraram que a infecção é mais freqüente após 12 semanas de gestação. Meisels<sup>7</sup> relatou que a infecção por HPV é mais comum na segunda metade da gestação. Entretanto, Chang-Claude et al.<sup>4</sup> demonstraram que a incidência da infecção pelo HPV é independente da idade gestacional.

Em relação à paridade, Gopalkrishna et al.<sup>8</sup> relataram aumento da incidência desta infecção com aumento do número de gestações, porém Morrison et al.<sup>6</sup> demonstraram que a infecção é

Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba - MG, Brasil  
Correspondência  
Eddie Fernando Candido Murta  
Av. Alfên Paixão, 170, Apto 202 - Mercês  
38060-230 - Uberaba - MG  
Telefone: 55 21 34 3318 5326 - Fax: 55 21 34 3318 5342  
e-mail:eddiemurta@mednet.com.br

mais freqüente em mulheres com menos de 3 gestações.

Muitos processos infecciosos cêrvico-vaginais são decorrentes de um desequilíbrio da flora, como ocorre na gravidez<sup>9</sup>. Voog et al.<sup>10</sup>, estudando a presença de *Candida* sp por meio de cultura, encontraram nas pacientes com positividade de DNA-HPV uma prevalência de 26% comparado a 16% das pacientes negativas. Outros trabalhos não demonstraram que a história prévia de doença sexualmente transmissível é um fator de risco isolado para infecção por HPV, com exceção da infecção pela *Chlamydia trachomatis*<sup>11</sup>. Murta et al.<sup>12</sup> demonstraram que a *Gardnerella vaginalis* é o agente mais freqüente nas pacientes não-gestantes com sinais citológicos de infecção por HPV.

A infecção pelo HPV na gestação têm sido estudada e apresenta resultados discordantes. Poucos trabalhos têm se referido a achados citológicos e a presença da infecção pelo HPV em grávidas. Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar um grupo de mulheres grávidas com infecção pelo HPV, analisando a faixa etária de maior freqüência, a possível influência da idade gestacional e do número de gestações e os achados citológicos.

## Pacientes e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo dos casos atendidos entre julho de 1993 e dezembro de 1998, em um centro público de referência terciária. Verificou-se que 245 pacientes gestantes apresentavam, na citologia (coleta triplíce: endocervical, ectocervical e vaginal), infecção por HPV de acordo com os critérios de Schneider et al.<sup>13</sup>, associada ou não a neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) grau I. As pacientes com diagnóstico de NIC II ou NIC III foram excluídas desta análise.

Foram colhidos dados clínicos relacionados a idade, período gestacional (primeira ou segunda metade), número de gestações e achado citológico de *Trichomonas vaginalis*, *Candida* sp e *clue cells*. Para a determinação da idade gestacional foram utilizadas: data da última menstruação, altura uterina e ultra-sonografia. Os critérios de Schneider et al.<sup>13</sup> são baseados na presença de coilocitose clássica ou, pelo menos, na presença de seis dos nove critérios não-clássicos, quais sejam: coilocitose leve, disqueratose leve, clareamento citoplasmático, grânulos queratohialinos, estriação citoplasmática, células paraqueratóticas, hiperromasia celular, bi ou

multinucleação e halo perinuclear.

O grupo controle foi constituído por todas as gestantes sem sinais citológicos de infecção pelo HPV atendidas de agosto a outubro de 1993 e em janeiro e fevereiro dos anos de 1996 e 1998 (n = 386). Em ambos os grupos foi avaliada a presença dos mesmos microrganismos referidos anteriormente. Na análise estatística utilizou-se o teste do  $\chi^2$  (qui-quadrado) com correção de Yates, com nível de significância menor que 0,05.

## Resultados

Observa-se na Tabela 1 que os sinais citológicos de infecção por HPV são mais freqüentes nas mulheres grávidas com idade inferior a 20 anos (44,5% versus 28,5%, p<0,0001). Das gestantes com sinais citológicos da infecção pelo HPV, 129 (52,6%) estavam na primeira metade da gestação contra 163 (42,2%) do grupo controle (p<0,05).

**Tabela 1** - Comparação da faixa etária, idade gestacional e do número de gestações entre o grupo de mulheres grávidas com diagnóstico citológico de infecção por HPV (HPV+, n = 245) e o grupo de mulheres grávidas sem sinais citológicos de infecção por HPV (HPV -, n = 386).

Parâmetros avaliados	HPV +		HPV -	
	n	%	n	%
Idade (anos)				
<20*	109	44,5	110	28,5
≥20	136	55,5	276	71,5
Semanas de gestação				
1 - 20 **	129	52,6	163	42,2
21 - 42	116	47,4	223	57,8
Número de gestações				
≤3	199	81,2	314	81,3
≥4	46	18,8	72	18,7

\* p<0,0001; \*\* p<0,05

Na Tabela 2, observa-se a maior freqüência de *clue cells* (21,6% versus 12,4%, p<0,001) e a menor freqüência de *Candida* sp. (20% versus 29,8%, p<0,05) nas mulheres grávidas que apresentam sinais citológicos de infecção por HPV.

O achado de *clue cells* em relação à idade das pacientes e da gestação está na Tabela 3. A presença de *clue cells* foi mais freqüente nas gestantes com idade inferior a 20 anos e até a 20ª semana de gestação, com 22,4% dos casos. Nas Tabelas 4 e 5 está a distribuição dos achados de *clue cells* em relação à presença de infecção pelo HPV, idades das mulheres e da gestação. As ges-

tantes com idade superior a 20 anos na primeira metade da gestação e com infecção pelo HPV têm maior frequência de achado de *clue cells* que o controle (24,6% versus 15,2%, Tabela 4). Observa-se que o achado de *clue cells* é mais freqüente nas gestantes com idade superior a 20 anos na segunda metade de gestação e com infecção com HPV (27% versus 12,2%,  $p < 0,01$ , Tabela 5).

**Tabela 2** - Comparação dos achados citológicos entre o grupo de mulheres grávidas com diagnóstico citológico de infecção por HPV (HPV+) e o grupo de mulheres grávidas sem sinais citológicos de infecção por HPV (HPV-).

Achados citológicos	HPV+		HPV-	
	n	%	n	%
Trichomonas vaginalis	6	2,5	20	5,2
Candida sp*	49	20,0	115	29,8
Clue cells**	53	21,6	48	12,4
Trichomonas vaginalis + Candida sp	1	0,4	4	1,0
Clue cells + Candida sp	4	1,6	9	2,3
Trichomonas vaginalis + clue cells	1	0,4	1	0,3
Trichomonas vaginalis + Candida sp + clue cells	-	-	1	0,3
Sem alterações	131	53,5	188	48,7
Total	245	100	386	100

\*  $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,001$

**Tabela 3** - Distribuição da idade das mulheres e da idade gestacional em relação ao achado de *clue cells* (CC+).

	< 20 semanas				≥ 20 semanas				Total
	<20 anos		≥20 anos		<20 anos		≥20 anos		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
CC+	24	22,4	35	18,9	21	18,7	37	16,3	117
CC-	83	77,6	150	81,1	91	81,3	190	83,7	514
Total	107	100	185	100	112	100	227	100	631

p: não significante

**Tabela 4** - Comparação da idade das pacientes e dos achados de *clue cells* (CC+) no exame citológico entre o grupo de mulheres grávidas com diagnóstico citológico de infecção por HPV (HPV+) e o grupo de mulheres grávidas sem sinais citológicos de infecção por HPV (HPV-) com menos de 20 semanas de gestação.

	HPV+				HPV-				Total
	<20 anos		≥20 anos		<20 anos		≥20 anos		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
CC+	11	19,6	18	24,6	13	25,5	17	15,2	59
CC-	45	80,4	55	75,4	38	74,5	95	84,8	233
Total	56	100	73	100	51	100	112	100	292

p: não-significante

**Tabela 5** - Comparação da idade das pacientes e dos achados de *clue cells* (CC+) no exame citológico entre o grupo de mulheres grávidas com diagnóstico citológico de infecção por HPV (HPV+) e o grupo de mulheres grávidas sem sinais citológicos de infecção por HPV (HPV-) com mais de 21 semanas de gestação.

	HPV+				HPV-				Total
	<20 anos		≥20 anos*		<20 anos		≥20 anos		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
CC+	13	24,5	17	27,0	8	15,6	20	12,2	58
CC-	40	75,5	46	73,0	51	84,6	144	87,8	281
Total	53	100	63	100	59	100	164	100	339

\*  $p < 0,01$ , comparado com o grupo controle.

## Discussão

Observamos que houve maior frequência de diagnóstico citológico de infecção por HPV nas pacientes grávidas mais jovens. A frequência de infecção por HPV é maior nas pacientes jovens em relação às mulheres mais velhas, independente da presença ou não de gravidez<sup>4,14,15</sup>. A explicação para a maior incidência nas mulheres jovens pode ser pela maior exposição do epitélio colunar da endocérvice, que teria mais suscetibilidade a agentes físico-químicos e biológicos<sup>16</sup>. Entretanto, Karlsson et al.<sup>17</sup> não encontraram relação entre ectopia e infecção por HPV.

Em relação à idade gestacional, permanece muita discordância sobre o período no qual a infecção por HPV seria mais prevalente. Meisels<sup>7</sup>, analisando 29.153 citologias de mulheres grávidas, encontrou alterações citológicas compatíveis com infecção por HPV em 107 (7,3%) de 1.459 citologias obtidas na segunda metade da gestação, versus 850 (3%) de 27.694 citologias na primeira metade de gestação. Gopalkrishna et al.<sup>8</sup> estudando material citológico de mulheres grávidas por meio da hibridização do DNA-HPV, observaram positividade para o HPV em 31 (50%) de 62 mulheres na segunda metade da gestação e em 13 (34,2%) das 38 mulheres grávidas com idade gestacional inferior a 20 semanas. Estas diferenças podem ser explicadas pela diminuição de função do sistema de defesa imunológica, devida aos altos níveis de estrogênio e progesterona, o que pode interferir no sistema regulatório da replicação viral<sup>18</sup>.

Outros autores não encontraram diferença em relação ao período da gestação em que seria mais prevalente a infecção por HPV<sup>4,15</sup>. Chang-Claude et al.<sup>4</sup>, em um estudo que incluiu 108 mulheres grávidas com uso de hibridização do DNA-HPV, encontraram positividade para DNA-HPV em 4 (7,7%) de 52 gestantes no primeiro trimestre, em duas (2%) de 101 no segundo trimestre e em 7 (5,8%) de 121 no terceiro trimestre. Murta et al.<sup>15</sup>, estudando 93 mulheres grávidas

com sinais citológicos de infecção por HPV, demonstraram que 49 (52,7%) estavam na primeira metade da gestação e 44 (47,3%) na segunda metade. Por outro lado, de Roda Husman et al.<sup>19</sup>, estudando a prevalência de HPV com o uso de um método semiquantitativo por PCR de detecção do HPV 16/18 em mulheres gestantes com citologia normal, demonstraram que não houve diferença estatística de achados entre a primeira metade e a segunda metade da gestação. Entretanto, na primeira metade da gestação foi encontrado maior número de cópias virais em relação à segunda metade.

Em relação ao número de gestações anteriores, nossos resultados mostraram uma diminuição da frequência da infecção por HPV com a maior paridade, mas sem significância estatística. Estes achados estão de acordo com os descritos por Murta et al.<sup>15</sup> e Morrison et al.<sup>6</sup>. Estes dados, no entanto, divergem dos descritos por Gopalkrishna et al.<sup>8</sup>, que demonstraram maior frequência da infecção pelo vírus com o aumento do número de gestações. Este achado se justificaria pelo início precoce da vida reprodutiva. Outro fator é a multiparidade com curto intervalo entre os partos. Isto, segundo os autores, poderia facilitar a replicação do vírus com maior frequência e, conseqüentemente, perpetuando a infecção.

A presença de co-infecções genitais, transmitidas sexualmente ou não, pode ser de importância para a aparecimento dos condilomas genitais. Isto ocorre, provavelmente, devido a um aumento da umidade do meio vaginal, pelo aumento da secreção vaginal<sup>20</sup>. É também sabido que a gestação gera um desequilíbrio na flora vaginal, favorecendo o desenvolvimento tanto do HPV quanto de outros agentes infecciosos<sup>9</sup>. Carne e Dockerty<sup>21</sup> observaram a presença de co-infecções em 60 de 179 homens (34%) e em 91 de 168 mulheres (54%), sendo que em 80% dos homens e 51% das mulheres eram doença sexualmente transmissível (DST). Entretanto, alguns trabalhos não consideram história prévia de DST como fator de risco isolado para o HPV, com exceção da infecção por *Chlamydia trachomatis*<sup>11</sup>. Em nosso trabalho não analisamos a incidência de *Chlamydia*, por não ser a citologia o método mais indicado para seu diagnóstico, pela sensibilidade baixa<sup>22</sup>.

A frequência de *Candida* sp em gestantes sem sinais citológicos de infecção por HPV foi de 29,8%. A gravidez é um fator predisponente para a presença deste microrganismo<sup>23</sup>, mas nas mulheres que apresentam a infecção por HPV, a incidência está diminuída.

A incidência de vaginose bacteriana nas mulheres varia de 4% a 64%, dependendo da população estudada<sup>24</sup>. Nossos resultados, baseados na presença de *clue cells* em exame citológico de grávidas, mostraram uma frequência de 12,4% nas mulheres sem infecção por HPV contra 21,6% das que apre-

sentaram infecção por HPV. Se há uma interação sinérgica entre a infecção pelo HPV e as bactérias que levam ao achado de *clue cells*, isto poderá ser estabelecido com a realização de novas pesquisas. A vaginose bacteriana, juntamente com a infecção pelo HPV, está associada ao desenvolvimento da NIC<sup>25</sup>. Ressaltamos que o achado de *clue cells* é mais freqüente nas gestantes com infecção pelo HPV com mais de 20 anos de idade e na segunda metade da gestação, em comparação ao grupo controle.

Embora nosso estudo tenha utilizado critérios citológicos e não testes diagnósticos específicos, o exame citológico é largamente usado na prática clínica e pode trazer subsídios para propostas de novas pesquisas. A utilização dos critérios de Schneider et al.<sup>13</sup> em citologia triplíce pode identificar 84% das mulheres positivas para HPV e 92% das negativas, quando comparada com teste de hibridização do DNA-HPV.

Concluimos que o diagnóstico citológico de infecção por HPV apresentando ou não NIC I, predominou em gestantes com idade inferior a 20 anos. A maior porcentagem de mulheres com associação de infecção pelo HPV e *clue cells* encontrada neste trabalho merece investigação utilizando-se testes microbiológicos mais sensíveis.

---

## SUMMARY

*Purpose: to evaluate a group of pregnant women with human papillomavirus (HPV) infection, analyzing age, gestational age, number of gestations and cytological findings.*

*Methods: in the period from July 1993 to December 1998, 245 pregnant patients seen in our service presented cytological alterations compatible with HPV infection, associated or not with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade I. Clinical data were related to age, gestational period (first or second half), number of gestations and cytological finding of Trichomonas vaginalis, Candida sp and clue cells. The control group consisted of 386 pregnant patients seen during the same period and without cytological signs of HPV infection. In the statistical analysis,  $\chi^2$  (chi-square) test was used with Yates correction and a significance level lower than 0.05.*

*Results: HPV infection was more frequent among pregnant women younger than 20 years old (45.3% versus 28.2%,  $p < 0.001$ ). The most frequent cytological finding, among the pregnant women with HPV infection, was the presence of clue cells, compared to the controls (21.6% versus 12.4%,  $p < 0.02$ ). Clue cells were more frequent in pregnant women with HPV infection in the second half of gestation and older than 20 years (27% versus 12.2%,  $p < 0,01$ ). The difference regarding number of gestations was not significant.*

*Conclusion: HPV infection was more frequent among pregnant women younger than 20 years old. Clue cells and HPV were the most frequent cytological findings in pregnant women older than 20 years and in the second half of gestation.*

KEY WORDS: *Human papillomavirus. Clue cells. Cervicovaginal smear. Infection during pregnancy.*

## Referências

1. Fife KH, Katz BP, Roush J, Handy VD, Brown DR, Hansell R. Cancer-associated human papillomavirus types are selectively increased in the cervix of women in the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1487-93.
2. Garry R, Jones R. Relationship between cervical condylomata, pregnancy and subclinical papillomavirus infection. *J Reprod Med* 1985; 30:393-9.
3. Kiviat NB, Koustsky LA, Critchlow CW, et al. Comparison of Southern transfer hybridization and dot filter hybridization for detection of cervical human papillomavirus infection with types 6, 11, 16, 18, 31, 33 and 35. *Am J Clin Pathol* 1990; 94:561-5.
4. Chang-Claude J, Schneider A, Smith E, Blettner M, Wahrendorf J, Turek L. Longitudinal study of the effects of pregnancy and other factors on detection of HPV. *Gynecol Oncol* 1996; 60:355-62.
5. Smith EM, Johnson SR, Jiang D, et al. The association between pregnancy and human papillomavirus prevalence. *Cancer Detect Prev* 1991; 15:397-402.
6. Morrison EAB, Gammon MD, Goldberg GL, Vermund SH, Burk RD. Pregnancy and cervical infection with human papillomaviruses. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:125-30.
7. Meisels A. Cytologic diagnosis of human papillomavirus: influence of age and pregnancy stage. *Acta Cytol* 1992; 36:480-2.
8. Gopalkrishna V, Murthy NS, Sharma JK, et al. Increased human papillomavirus infection with the increasing number of pregnancies in Indian women. *J Infect Dis* 1995; 171:254-5.
9. Faro S. Bacterial vaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34:582-6.
10. Voog E, Bolmstedt A, Olofsson S, Ryd W, Lowhagen GB. Human papillomavirus infection among women attending an STD clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and abnormal cytology. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:75-8.
11. Gutman LT, Herman-Giddens ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993; 91:31-8.
12. Murta EFC, Souza MAH, Araújo Júnior E, Adad SJ. Incidence of *Gardnerella vaginalis*, *Candida* sp., and human papillomavirus in cytological smears. *São Paulo Med J* 2000; 118:105-8.
13. Schneider A, Meinhardt G, De-Villiers EM, Gissmann L. Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. *Diagn Cytopathol* 1987; 3:250-5.
14. Murta EFC, Souza MAH, Lombardi W, Borges LS. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo papilomavírus humano. *J Bras Ginecol* 1997; 107:95-9.
15. Murta EFC, Souza MAH, Adad SJ, Pires RA, Matthes AGZ. Influência da idade materna do período gestacional e do número de gestações na infecção pelo papilomavírus humano. *Rev Bras Ginecol Obstet* 1998; 20:33-5.
16. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 1988; 10:122-63.
17. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: a population based study. *Sex Transm Dis* 1995; 22:119-27.
18. Ponta H, Kennedy N, Skroch P, Hynes NE, Groner B. The hormonal response region in the mouse mammary tumor virus long terminal repeat can be dissociated from the proviral promoter and has enhancer properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:1020-4.
19. de Roda Husman AM, Walboomers JM, Hopman E, et al. HPV prevalence in cytomorphologically normal cervical scrapes of pregnant women as determined by PCR: the age-related pattern. *J Med Virol* 1995; 46:97-102.
20. Oriel JD. The natural history of genital warts. *Br J Vener Dis* 1971; 47:1-13.
21. Carne CA, Dockerty G. Genital warts: need to screen for coinfection. *BMJ* 1990; 300:459.
22. Rettig PJ. Perinatal infections with *Chlamydia trachomatis*. *Clin Perinatol* 1988; 15:321-50.
23. Sobel JD. Candidal vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:153-65.
24. Thomason JL, Gelbart SM, Scaglione NJ. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1210-7.
25. Platz-Christensen JJ, Sundstrom E, Larsson PG. Bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:586-8.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Serviço de Citopatologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.