

Danielle Christinne Soares Egypto de Brito

**Atipia cervical e ocorrência da infecção
pelo papiloma vírus humano em
pacientes portadoras de Artrite
Reumatóide no Hospital das Clínicas da
UFPE**

**Recife
2008**

Danielle Christinne Soares Egypto de Brito

**Atipia cervical e ocorrência da infecção
pelo papiloma vírus humano em
pacientes portadoras de Artrite
Reumatóide no Hospital das Clínicas da
UFPE**

Dissertação apresentada ao Colegiado do
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco para
obtenção do título de Mestre.

Orientadora

Prof.ª. Dra. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

Professora Titular de Reumatologia do Departamento de Medicina Clínica do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

Co-orientadora

Dra. Angelina Maia

Médica Colposcopista do Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

**Recife
2008**

Brito, Danielle Christinne Soares Egypto de
Atipia cervical e ocorrência da infecção pelo
papiloma vírus humano em pacientes portadores de
Artrite Reumatóide no Hospital das Clínicas da UFPE
/ Danielle Christinne Soares Egypto de Brito. – Recife:
O Autor, 2008.
xx, 87 folhas: il., fig., gráf., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal
de Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2008.

Inclui bibliografia, anexos e apêndices.

1. Artrite Reumatóide. 2. HPV. 3. Atipia cervical.
I.Título.

616-002.77
616.722 7

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

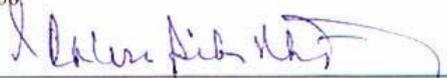
UFPE
CCS2008-130



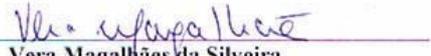
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE DANIELLE CHRISTINNE SOARES EGYPTO DE BRITO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2006 (DOIS MIL E SEIS)

Às nove horas, do dia onze de março de dois mil e oito, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, o trabalho de Defesa de Dissertação, da mestranda Danielle Christinne Soares Egypto de Brito, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto**, na qualidade de Presidente, do Departamento Materno-Infantil da UFPE, **Dr. Samuel Kosminsky** do Departamento Medicina Clínica da UFPE e **Dr. Vera Magalhães da Silveira**, do Departamento de Medicina Tropical da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "Prevalência da infecção pelo papiloma virus humano em pacientes portadores de artrite reumatóide no Hospital das Clínicas da UFPE", tendo como orientadora a Prof. Dr. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pelo candidato, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pelo candidato. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: "Aprovado". Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 11 de março de 2008.


Prof. Dr. João Sabino de Lima Pinho Neto (Presidente)


Prof. Dr. Samuel Kosminsky


Prof. Dr. Vera Magalhães da Silveira

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**REITOR**Prof.^o. Amaro Henrique Pessoa Lins**VICE-REITOR**Prof.^o. Gilson Edmar Gonçalves e Silva**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**Prof.^o. Anísio Brasileiro**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****DIRETOR**Prof.^o. José Thadeu Pinheiro**HOSPITAL DAS CLÍNICAS****DIRETORA SUPERINTENDENTE**Prof.^o. George Telles**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**Prof.^o. Jocelene Tenório Albuquerque Madruga Godoi**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE****COORDENADOR**Prof.^o. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto**VICE-COORDENADORA**Prof.^o. Ana Lúcia Coutinho Domingues**CORPO DOCENTE**Prof.^a. Ana Lúcia Coutinho DominguesProf.^a. Ângela Luzia Branco Pinto DuarteProf.^o. Antônio Roberto Leite CampeloProf.^o. Arméle de Fátima de AndradeProf.^o. Brivaldo Markman FilhoProf.^o. Edgar Guimarães VictorProf.^o. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes NetoProf.^o. Eliane Ribeiro de VasconcelosProf.^o. Heloísa Ramos Lacerda de MeloProf.^o. Jair Carneiro LeãoProf.^o. José Ângelo RizzoProf.^o. José Ricardo Barros PernambucoProf.^o. Luciane Soares de LimaProf.^o. Lúcio Vilar Rabelo FilhoProf.^o. Lurildo Cleano Ribeiro SaraivaProf.^a. Magdala de Araújo NovaisProf.^a. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

DEDICATÓRIA

Aos meus pais **Evandro** e **Graça** pelo incentivo constante e pelo amor dispensado em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo **Ricardo**, que mesmo com toda distância gerada pela realização desse sonho, esteve sempre ao meu lado e torcendo por mim.

Aos meus irmãos **André Gustavo** e **Ana Karina** pelo companheirismo e amizade do dia a dia.

Aos meus sobrinhos **Maria Laura** e **Álvaro José** que me trazem tamanha felicidade e vontade de crescer cada vez mais.

Aos meus avós **Antônio** e **Antônia** que estão sempre torcendo por mim e por serem exemplo de companheirismo e união.

A minha tia **Ceni** pela dedicação durante toda a minha vida.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por estar sempre presente na minha vida, me guiando e iluminando os meus passos e todo o meu saber.

A **Prof. Ângela Duarte**, profissional e amiga que admiro muito, e que é, e foi, bem mais que uma orientadora; representa a grande responsável pela minha formação profissional como Reumatologista. Nunca esquecerei seus ensinamentos e tentarei sempre seguir os seus passos, especialmente, sua dedicação aos pacientes.

A **Dr^a. Angelina Maia**, profissional competente e um exemplo de dedicação ao que faz, transmitindo com amor e atenção seus ensinamentos para nós alunos e para os seus pacientes.

A **Dr^a. Maria de Fátima Gaspar Pinheiro**, pela simpatia, carinho e atenção com que me recebeu no Serviço de Colposcopia do HC da UFPE.

Aos **pacientes**, pois sem eles nada teria sentido. Eles são o objetivo maior da razão do meu estudo contínuo.

Aos residentes e especializandos do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, **Juliana, Roberta, Evaldo, Andréia, Thiago, Alexandre, Roberto, Elaine e Rui**, por estarem sempre aptos a me ajudar na seleção dos pacientes.

As funcionárias do Serviço de Colposcopia, **Eliane, Isabel, Ivete e Juliana** pela boa vontade e desempenho na preparação das lâminas e na solicitação dos prontuários.

A **Profª. Maria de Fátima Menezes**, por me receber de braços abertos no ambulatório de Artrite Reumatóide do HC da UFPE e por sempre esclarecer minhas dúvidas com interesse e gentileza.

Ao **Profº. Fernando Cavalcanti**, pelo estímulo constante.

Ao **Profº. Edmilson Mazza**, pela análise estatística dos dados e pelos ensinamentos.

Ao **Profº. Edmundo Lopes e a Profª. Ana Lúcia Coutinho**, pela dedicação e empenho na coordenação do Mestrado.

Aos meus **Professores do Mestrado**, pelos ensinamentos transmitidos, tão importantes para que eu consiga realizar o meu desejo de ser docente.

Às funcionárias do Mestrado em Ciências da Saúde, **Andréa Oliveira** e **Esmeralda Dantas**, por estarem sempre disponíveis para nos ajudar.

As minhas tias **Elizabeth**, **Evalda**, **Eliane** e **Evanilda**, que sempre torceram e rezaram por mim. E a minha tia **Eliane**, em particular, pelo auxílio na solicitação dos artigos científicos.

A minha prima **Rita de Cássia**, que se empenhou com tamanha boa vontade em me orientar na análise estatística e na correção de Português e de Inglês.

Aos meus primos **Romel** e **Racknelly** pela gentileza em me auxiliar na parte de informática.

A minhas secretárias **Rosângela** e **Andréia**, por estarem sempre disponíveis e prontas a me ajudar.

Aos **Meus Familiares - tios, primos e aos Meus Amigos**, que sempre me incentivaram a ser perseverante com os meus objetivos.

A **Minha Turma do Mestrado**, onde encontrei pessoas amigas, alegres e que muito me apoiaram nessa jornada.

A **Todos** que de uma forma ou de outra contribuíram para realização desse grande sonho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS.....	XIII
LISTA DE GRÁFICOS.....	XIV
LISTA DE FIGURAS.....	XV
INTRODUÇÃO.....	XVI
Apresentação.....	XVII
Justificativa.....	XIX
 ARTIGO 1	
 PAPILOMA VÍRUS HUMANO E NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL NOS PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS AUTO- IMUNES.....	2
Resumo.....	3
Abstract.....	4
Introdução.....	5

O papiloma vírus humano (HPV).....	5
Neoplasia intra-epitelial cervical (NIC).....	9
HPV, NIC e Artrite Reumatóide.....	12
HPV, NIC e Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	14
Referências.....	18

ARTIGO 2

ATIPIA CERVICAL E OCORRÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO EM PACIENTES PORTADORAS DE ARTRITE REUMATÓIDE.....	26
Resumo.....	27
Abstract.....	28
Introdução.....	29
Pacientes e Métodos.....	32
Desenho do estudo.....	32
Características da amostra.....	35
Análise estatística.....	44
Resultados.....	45
Discussão.....	53
Conclusão.....	58
Referências.....	59

APÊNDICES.....	65
APÊNDICE 1.....	66
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Caso.....	66
APÊNDICE 2.....	69
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Controle.....	69
APÊNDICE 3.....	72
Protocolo de Coleta de Dados / Questionário – Caso.....	72
APÊNDICE 4.....	80
Protocolo de Coleta de Dados / Questionário – Controle.....	80
ANEXOS.....	85
ANEXO 1.....	86
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco.....	86
ANEXO 2.....	87
Normas de publicação da Revista Brasileira de Reumatologia – ISSN 0482-50084.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS

AR	artrite reumatóide
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ACO	anticoncepcional oral
ACGO	Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia
ASC	atipia de célula escamosa
ASCUS	células atípicas de significado indeterminado
ASG	atipia de célula glandular
ASGUS	células do epitélio glandular com significado indeterminado
AZA	azatioprina
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CDAI	Índice de Atividade de Doença Clínico
CH	captura de híbridos
CLQ	cloroquina
DNA	ácido desoxiribonucléico
DMARD	droga anti-reumática modificadora de doença
DST	doença sexualmente transmissível
FGF	fator de crescimento de fibroblastos
HC	Hospital das Clínicas
HIV	vírus da imunodeficiência humana

HPV	vírus do papiloma humano
HSIL	lesão intra-epitelial cervical de alto grau
ICAM	molécula de adesão intercelular
IL	interleucina
LFA	fator de ativação de linfócitos
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LEFLU	leflunomida
LSIL	lesão intra-epitelial cervical de baixo grau
MHC	complexo maior de histocompatibilidade
Mo-CSF	fator de estimulação de colônia de monócitos
MTX	metotrexate
NIC	neoplasia intra-epitelial cervical
PCR	reação em cadeia da polimerase
PDGF	fator de crescimento derivado de plaquetas
P53	proteína 53
Rb	reticuloblastoma
RNA_m	ácido ribonucléico mensageiro
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SM	salário mínimo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF	fator de necrose tumoral
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 2

Tabela 1 - Análise das características epidemiológicas e sócio-demográficas dos grupos AR e controle

Tabela 2 - Análise das características epidemiológicas e sócio-demográficas dos grupos AR e controle

Tabela 3 – Características da história ginecológica dos grupos AR e controle

Tabela 4 - Características quanto ao tabagismo dos grupos AR e controle

Tabela 5 - Avaliação da ocorrência de HPV e NIC nos grupos AR e controle

Tabela 6 – Análise do exame de vulvoscopia nos grupos AR e controle

Tabela 7 - Análise dos resultados da citologia oncótica nos grupos AR e controle

Tabela 8 - Associação do HPV com o tempo de diagnóstico da doença, NIC, CDAI, endocervite clínica, uso de corticóide prévio e atual, dose do corticóide atual e uso de imunossupressores no grupo AR

Tabela 9 - Associação da NIC com o tempo de diagnóstico da doença, CDAI, endocervite clínica, uso e dose do corticóide e uso de imunossupressor no grupo AR

LISTA DE GRÁFICOS

ARTIGO 2

Gráfico 1 - Avaliação em percentual dos critérios do ACR para diagnóstico de artrite reumatóide

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 2

Figura 1 – Inspeção visual e vulvoscopia mostrando placa de hiperqueratose

Figura 2 - Placa de hiperqueratose na vulvoscopia / Histopatológico identifica HPV

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo, crônica, auto-imune, algumas vezes deformante e incapacitante, que pode gerar graves conseqüências físicas, emocionais e econômicas.

A AR pode afetar múltiplos órgãos e sistemas, e está associada a elevadas taxas de comorbidades, como infecções, malignidades, doenças cardiovasculares e morte prematura. As infecções contribuem para o aumento da atividade inflamatória, podendo levar a uma piora do estado da doença, como também limitar o seu tratamento.

O tratamento eficaz da AR é necessário não somente para melhorar as condições físicas e emocionais dos pacientes, mas, principalmente, para reduzir a mortalidade associada à doença. Os modernos protocolos e estratégias para o tratamento da AR envolvem o diagnóstico precoce e o controle agressivo da inflamação. As drogas anti-reumáticas modificadoras de doenças (DMARDs) e a terapia biológica contra o fator de necrose tumoral (TNF), devem ser introduzidas o mais rápido possível, isoladamente ou em associações, para o controle da inflamação. Essas drogas determinam imunossupressão, com um risco maior de desenvolvimento de infecções e suas complicações.

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é a mais freqüentemente transmitida por via sexual e é responsável pela mais prevalente das doenças sexualmente transmissíveis. A associação entre o HPV e o desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) está bem estabelecida, sendo o HPV descrito como co-fator necessário para a ocorrência do câncer do colo do útero.

É sabido que os pacientes imunodeprimidos apresentam uma predisposição ao desenvolvimento de infecções, tanto virais quanto bacterianas, e que a infecção pelo HPV tem sido descrita com maior frequência nesses pacientes. Trabalhos mostram uma ocorrência maior do HPV nos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e em pacientes transplantados que utilizam drogas imunossupressoras. São poucos os estudos de prevalência do HPV nos pacientes portadores de doenças auto-imunes. Existem algumas séries de casos mostrando a frequência desse vírus no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), não tendo sido encontrados estudos junto a pacientes com AR.

A presente dissertação compõe-se de dois artigos a serem publicados em revistas científicas, uma da área de Reumatologia e a outra da Ginecologia e Obstetrícia, catalogadas na base de dados do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde (BIREME), e indexadas através do Scielo.

No primeiro artigo faz-se uma revisão da literatura nacional e internacional sobre o HPV e a neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) nos pacientes com doenças reumáticas auto-imunes, especialmente no LES e na AR. São apresentados os dados sobre o HPV e a NIC, bem como sobre os estudos que evidenciam essas alterações nas pacientes com doenças reumáticas auto-imunes.

O segundo artigo é um estudo observacional, transversal, de base hospitalar, prospectivo, realizado com 68 pacientes portadoras de AR e 48 pacientes controles, e desenvolvido no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Nele é avaliada a ocorrência do HPV e é identificada a presença de atipia cervical nos dois grupos. São descritos os tipos de lesões genitais pelo HPV e é

verificada a associação entre esse vírus, o tempo de diagnóstico da doença, a atividade da doença detectada pelo Índice de Atividade de Doença Clínico (CDAI), bem como a dose e o tempo de uso de corticóides e de imunossupressores.

Para todas as pacientes foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 1). O protocolo de coleta dos dados foi composto de uma ficha clínica e de uma ficha para descrição do exame colposcópico e citológico (Apêndice 2).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE, conforme determina a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e a Declaração de Helsinque VI, promulgada em Edimburgo, na Escócia, em outubro de 2000 (Anexo 1).

Os artigos foram elaborados segundo as normas da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Artigo 1 – Artigo de Revisão) e da Revista Brasileira de Reumatologia (Artigo 2 – Artigo Original), respectivamente (Anexo 2 e 3).

JUSTIFICATIVA

A associação entre infecção pelo HPV e AR é um tema não abordado em pesquisas médicas, não havendo, na literatura pesquisada, trabalhos mostrando essa correlação. Por ser a AR, uma doença auto-imune, na qual ocorre uma desregulação do sistema imunológico, requerendo o uso de corticóides e de drogas imunossupressoras para o seu adequado controle, é de fundamental importância a exclusão de todas as formas de infecções passíveis de acometimento pelos pacientes, entre elas a infecção

pelo HPV, na tentativa de minimizar complicações indesejáveis decorrentes desta imunossupressão.

A pesquisa, o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz dessa infecção promove um melhor controle da atividade da AR e uma melhor qualidade de vida para as pacientes, além de poder reduzir a incidência de NIC e de câncer do colo uterino.

Na grande maioria dos Serviços de Reumatologia, não existem protocolos adotados para a triagem de infecções, e a avaliação ginecológica periódica das pacientes é, por vezes, esquecida. Os profissionais que tratam das mulheres com AR devem ser alertados para a existência de infecção pelo HPV nessas pacientes e para a necessidade da solicitação periódica de exames preventivos – citologia oncótica e colposcopia.

ARTIGO 1

ARTIGO DE REVISÃO

REVIEW ARTICLE

Papiloma vírus humano e neoplasia intra-epitelial cervical nos pacientes com doenças reumáticas auto-imunes (*)

Human papilloma virus and cervical intra-epithelial neoplasia in patients with auto-immune rheumatic disease

Danielle Christinne Soares Egypto de Brito ⁽¹⁾, Ângela Luzia Branco Pinto Duarte ⁽²⁾,
Angelina Maia ⁽³⁾, Evandro José Pinheiro do Egypto ⁽⁴⁾.

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia e no Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

1.Mestranda em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da UFPE e Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) do Centro de Ciências Médicas (CCM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB);

2.Professora Titular e Chefe do Serviço de Reumatologia do HC do CCS da UFPE;

3.Médica Colposcopista do Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do HC da UFPE;

4.Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Reumatologia do HULW do CCM da UFPB.

Endereço para correspondência: Dr^a. Danielle C. S. Egypto de Brito.
Av. Ministro José Américo de Almeida, 73, Torre. CEP: 58040.300. João Pessoa-PB.
E-mail: daniellebrito.jp@bol.com.br

* Artigo Original submetido para publicação e formatado de acordo com as normas da Revista Brasileira de Reumatologia – sbre@terra.com.br - ANEXO 2

RESUMO

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é altamente prevalente, sendo detectada em, aproximadamente, 20% a 40% da população sexualmente ativa, com idade entre 15 e 49 anos^(1,2). É considerada problema de saúde pública por ser agente etiológico na patogenia de lesões precursoras e do próprio câncer do colo uterino. Acredita-se que mais de 90% das neoplasias cervicais apresentem associação com o HPV, porém mais importante que a simples infecção pelo HPV é a persistência viral na determinação da transformação neoplásica. A imunidade pessoal, o tipo do vírus e outros fatores são determinantes desta evolução. A relação entre doenças auto-imunes, imunossupressores e neoplasias tem sido reportada por vários estudos. Pacientes portadores de doenças reumáticas auto-imunes apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento de certas malignidades, podendo ser elas decorrentes da alteração do sistema imunológico determinado pela própria doença ou secundárias ao uso de drogas imunossupressoras⁽³⁾. Trabalhos demonstram que nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e com artrite reumatóide (AR), há um aumento no risco relativo para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas, especialmente linfoma não Hodgkin e leucemias, além de câncer de mama, colo uterino e pulmões⁽⁴⁾. Este artigo tem como objetivo revisar os dados da literatura a respeito da infecção pelo HPV e da ocorrência de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) nas pacientes com doenças reumáticas auto-imunes, especialmente o LES e a AR.

Palavras-Chave: papiloma vírus humano, neoplasia intra-epitelial cervical, doenças reumáticas auto-imunes

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) infection is highly prevalent and detected in approximately 20-40% of the sexually active population from 15 to 49 years of age ^(1,2). HPV is considered as a public health problem because it is an etiologic agent in the pathogeny of lesions precursory of the uterine colon cancer. It is believed that over 90% of cervical neoplasia present association with HPV; however, the viral persistence is even more important than the simple HPV infection in the determination of the neoplastic transformation. Personal immunity, type of virus and others are among factors that determine this evolution. The relationship between self-immune diseases, immunosuppressive agents and neoplasia has been reported. Patients with self-immune rheumatic diseases present increased risk of developing some malignancies, which could be a result of alterations on the immune system due to the disease itself or due to the use of immunosuppressive drugs ⁽³⁾. Researchs show that patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and with rheumatoid arthritis (RA) present increased relative risk of developing hematological neoplasia, especially Hodgkin's disease and leukemia, besides breast, lung and uterine colon cancer ⁽⁴⁾. The objective of this paper is to review the literature data in relation to HPV infection and the occurrence of cervical intra-epithelial neoplasia (NIC) in female patients with self-immune rheumatic diseases, especially SLE and RA.

Keywords: human papilloma virus (HPV), intra-epithelial cervical neoplasia, self-immune rheumatic disease

INTRODUÇÃO

O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

O papilomavírus é um vírus DNA que pertence à família *Papoviridae* e possui forma icosaédrica não envelopada, com 72 capsômeros; seu genoma é circular composto por dupla fita de DNA, com comprimento de 7.900 kilobases e massa molecular de 5×10^6 daltons. É classificado primeiramente como uma espécie de hospedeiro natural (humano, bovino, vírus de *Shope*) e sub-classificado, em tipos, de acordo com a organização das seqüências de nucleotídeos do DNA⁽⁵⁾.

Até o momento, mais de 120 tipos do HPV foram descritos, sendo 35 deles capazes de infectar o Trato Ano-genital⁽⁵⁻⁷⁾. Os subtipos podem agrupar-se na pele e/ou em mucosas, dependendo do seu tropismo. Os de tropismo genital são classificados em vírus de alto e baixo risco para o desenvolvimento do câncer cervical uterino. Os tipos cutâneos são os encontrados na população geral, em forma de verrugas simples. Os subtipos 6 e 11, de baixo risco, são detectados nas verrugas genitais. Os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 68, 73, 82 e 83 são classificados como de médio e alto risco e podem ser encontrados em 80% das NICs, sendo que, em metade dos casos predomina o subtipo 16⁽⁸⁾.

O vírus penetra no hospedeiro através de microtraumas ou pelo epitélio metaplásico imaturo, e o seu genoma é transportado para o núcleo das células basais, onde irá ocorrer a tradução e a transcrição viral⁽⁹⁾. Acreditava-se que o período de incubação era de 2 ou 3 semanas a 8 meses, mas, hoje sabe-se que o vírus pode ficar incubado por toda a vida, dependendo do estado imunológico do hospedeiro. Após o contato com o HPV, inicia-se a resposta imune adquirida que pode conter a infecção (fase de regressão) ou ser insuficiente para eliminá-la (fase de expressão ativa)⁽¹⁰⁾.

A fase essencial para o desenvolvimento de lesões genitais pelo HPV é a interação do DNA viral com o DNA das células hospedeiras, quando os genes do vírus manipulam o ciclo celular para promover sua persistência e replicação⁽¹¹⁻¹³⁾. Ocorrendo a duplicação celular, o genoma viral também é replicado⁽⁸⁾.

As proteínas E6 e E7 são as principais responsáveis pelo poder oncogênico do HPV; elas agem inativando as proteínas de supressão tumoral, o p53 e a forma ativa de proteínas de reticuloblastoma (Rb). A proteína E6 de subtipos virais de alto risco atua degradando o gene de supressão tumoral p53 e interage com vários outros fatores celulares, resultando em bloqueio da apoptose, alteração da transcrição celular, distúrbio de sinalização inter-celular e aumento da meia vida celular, com conseqüente contribuição para a transformação maligna. A E7 mostra ligação com a Rb, que é controladora da reprodução celular⁽⁸⁾.

A imunidade celular exerce papel fundamental na defesa contra o vírus. Em indivíduos com deficiência da função dos linfócitos T, a fase de regressão não é observada e a resposta imunológica não é capaz de impedir a perpetuação da infecção pelo HPV. Os linfócitos B também atuam, porém parecem ter menor importância. A deficiência ou inadequação da resposta imunológica é evidenciada pela alta frequência de infecção pelo HPV em indivíduos transplantados e em imunossuprimidos, além da maior gravidade e potencial de recidivas nos pacientes infectados pelo HIV⁽¹⁰⁾.

Portanto, a prevalência, incidência e evolução das lesões genitais por HPV estão correlacionadas com o grau de imunodepressão. A alteração nos linfócitos T com conseqüente depleção da resposta imune celular pode explicar a freqüente perda no controle da infecção pelo HPV e suas complicações oncológicas, ou seja, o risco

aumentado de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) observado nos pacientes com HIV e nos submetidos a transplantes renais⁽¹⁴⁾.

A infecção pelo HPV é considerada uma doença sexualmente transmissível. Entre as pessoas sexualmente ativas, 70 a 80% irão infectar-se pelo HPV ao longo da vida⁽¹⁵⁾. Estima-se que até 44% da população mundial feminina tenham infecção pelo HPV. Fatores como múltiplos parceiros e início precoce da atividade sexual aumentam a probabilidade de infecção⁽¹⁰⁾. Em um estudo realizado no Rio de Janeiro, entre 788 mulheres com idade média de 29,6 anos, a prevalência do HPV foi de 50,1%, sendo que 25% das mulheres com citologia negativa eram portadoras do HPV⁽¹⁶⁾. Apesar de a aquisição do HPV ser freqüente após a iniciação sexual, a grande maioria das mulheres infectadas não desenvolve lesões cervicais. Especialmente nas populações jovens, o índice de desaparecimento da infecção pelo HPV é alto, chegando a 80% após 18 meses da aquisição^(1,17); por outro lado, muitas apresentam a forma latente ou sub-clínica da doença, o que dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente, favorece a transmissão⁽¹⁸⁾.

Alguns co-fatores, como início precoce da atividade sexual, uso de anticoncepcionais orais, paridade, tabagismo e exposição prévia a DSTs, podem influenciar na persistência da infecção e na progressão das lesões cervicais, ao passo que o maior número de parceiros sexuais estaria mais relacionado com a infecção pelo vírus⁽¹⁹⁾. Pereira et al, em um estudo de caso-controle com 201 mulheres, identificaram uma prevalência da infecção pelo HPV em 91,7% dos casos, sendo o HPV 16 responsável por 53,3% destes. Entre os pacientes com HPV 16 que apresentavam lesão intra-epitelial cervical de alto grau (HSIL), os co-fatores implicados em um maior risco para o desenvolvimento de lesões neoplásicas foram a idade da priméria relação sexual, com um *odds ratio* de 7,10; a faixa etária (OR = 6,7), a história de aborto (OR = 4,80),

o tabagismo (OR = 3,83) e o número de gestações (OR = 3,05). E, entre os mediadores que afetam a progressão das HSIL para o câncer cervical, o nível educacional foi o mais importante (OR = 4,20)⁽²⁰⁾.

Os métodos diagnósticos das lesões induzidas pelo HPV são morfológicos e incluem o exame clínico, a citologia oncótica, a colposcopia e a histologia. A identificação da infecção por HPV propriamente dita inclui os métodos biológicos, tais como as hibridizações moleculares de ácidos nucleicos, do tipo *Souther Blot*, Captura de Híbridos (CH), Hibridização “*in situ*” e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)⁽¹¹⁾.

Existe uma forte correlação entre as anormalidades detectadas pelo exame citológico e a detecção do HPV. Embora aproximadamente 11% das mulheres com citologia normal apresentem HPV detectável, esta proporção atinge 73% entre aquelas cujos exames mostram alguma alteração⁽²¹⁾. A associação entre a citologia e a biologia molecular pode elevar a sensibilidade e o valor preditivo negativo da infecção pelo HPV para cerca de 100%. Não se deve esquecer que a infecção pelo HPV é transitória em 80% dos casos e que apenas 20% das mulheres com um teste de HPV positivo desenvolverão NIC⁽²¹⁾.

Pouco se conhece em relação ao impacto psicológico e emocional de uma mulher ao se descobrir portadora de uma infecção por HPV, doença sexualmente transmissível com potencial efeito carcinogênico.

A educação e o uso de métodos de barreira para a prevenção da infecção viral continua sendo a melhor maneira de prevenir uma possível lesão neoplásica, apesar de todo o conhecimento a respeito do HPV e do desenvolvimento de novas técnicas para a sua identificação e prevenção.

No ano de 2006, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a licença de uma vacina recombinante⁽²²⁾ quadrivalente efetiva contra os subtipos 6 e 11 (responsáveis pela maioria dos condilomas) e 16 e 18 (causadores da maioria dos carcinomas cervicais) do HPV, em regime de 3 doses, e indicada para a prevenção do câncer de colo uterino em mulheres com idade entre 9 e 26 anos. A vacinação é bem tolerada e induz títulos de anticorpos neutralizadores cerca de 50 a 100 vezes mais elevados que uma infecção natural. Sua eficiência está estimada em 70%, na população normal⁽²³⁾. Essa já está aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e é comercializada no Brasil. Em fevereiro deste ano, foi também aprovada pela ANVISA no Brasil, a comercialização de uma outra vacina contra os subtipos de alto risco 16, 18, 31 e 45, indicada para mulheres com idade entre 10 e 25 anos. Ela encontra-se em fase de ajuste de preço para início da sua comercialização.

NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL (NIC)

Na década de 70, zur Hausen⁽²⁴⁾ sugeriu a associação entre o HPV e o câncer cervical. Vários estudos epidemiológicos, clínico-patológicos e moleculares se seguiram, confirmando o papel do HPV na patogênese do câncer cervical e em suas lesões precursoras^(25,26). O HPV tipo 16 foi o primeiro a ser isolado em um câncer cervical, em 1983⁽²⁷⁾. Subseqüentemente, genomas do HPV passaram a ser identificados em praticamente todos os casos de câncer cervical e na maior parte das lesões precursoras do câncer, a NIC⁽²⁸⁾.

O HPV está presente em praticamente 99% dos casos de câncer do colo uterino⁽²⁹⁾ e, segundo o Estudo Biológico Internacional para o Câncer Cervical, as HSIL com HPV negativo, se existirem, têm um baixo potencial de malignidade^(28,30).

Ylitalo⁽³¹⁾ e colaboradores, em estudo de caso-controle, demonstraram que entre as mulheres com alta carga de HPV 16, o risco de evoluir para NIC 3 é mais elevado quando comparadas a mulheres nas quais o HPV 16 não foi detectado.

Em todo o mundo, a cada ano, meio milhão de mulheres são acometidas pelo câncer de colo uterino e cerca de metade delas morrem devido a esta doença⁽³²⁾. Na América Latina, trata-se da segunda neoplasia mais freqüente e também a segunda causa de morte por câncer em mulheres e os estudos mostram que houve pouca ou nenhuma redução da incidência dessa doença desde a década de 60. Das novas ocorrências por ano, 78% incidem em países em desenvolvimento, evidenciando a convergência entre as condições sócio-econômicas sub-ótimas e a precariedade do acesso ao diagnóstico e tratamento das lesões precursoras⁽³³⁾. No Brasil, o câncer de colo do útero ainda é um dos maiores problemas de saúde pública, com morbimortalidade elevada, gerando um custo anual importante e sérias implicações na vida de inúmeras mulheres. A incidência varia conforme a região, sendo, 26,7/ 100.000 e 43,5/ 100.000 no sul e norte do país, respectivamente⁽³⁴⁾.

Os programas de controle do câncer do colo uterino continuam baseados na citologia em todo o mundo⁽³⁵⁾. O exame citológico de Papanicolaou ou colpocitologia oncológica é uma das estratégias mais bem sucedidas para a prevenção de câncer; sendo necessária infra-estrutura complexa e bem organizada para a obtenção de resultados satisfatórios. Os testes citológicos envolvem a coleta de células esfoliadas do colo do útero e o exame microscópico destas células após coloração⁽³⁶⁾. É consenso que a coleta da colpocitologia seja preconizada em mulheres sexualmente ativas ou com idade igual ou superior a 25 anos, com repetição em 1 ano caso o resultado seja normal, e, a seguir, trienal⁽³⁷⁾.

A nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais contempla aspectos similares ao sistema de Bethesda⁽³⁸⁾, que segue a normativa do Instituto Nacional Americano do Câncer de 1988, modificado em 1991 e 2001. As atipias celulares, tanto de células escamosas (ASC) como de células glandulares (ASG), incluem as atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS), lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), lesão intra-epitelial de alto grau não podendo excluir micro-invasão, carcinoma epidermóide invasor, adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma invasor e outras neoplasias.

As ASC de significado indeterminado incluem as de significado indeterminado (ASC-US) e aquelas em que não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau (ASC-H). Sua proporção varia entre os serviços e é responsável por quase dois terços dos resultados citológicos alterados⁽³⁹⁾. De 5 a 17% das mulheres com estas atipias apresentam NIC 2 ou 3 quando submetidas a avaliação histológica^(40,41).

As atipias de células glandulares são descritas como possivelmente não neoplásicas ou não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau. É diagnóstico incomum, porém mais de 50% das mulheres apresentam alguma lesão histológica significativa⁽⁴²⁾.

Uma LSIL no exame citopatológico não é necessariamente sinônimo de NIC 1, uma vez que cerca de 15 a 30% destas mulheres terão NIC 2 ou 3 na avaliação histológica⁽⁴¹⁾. Por outro lado, muitas mulheres cujo exame citológico mostra LSIL têm colposcopia satisfatória e normal. Este é o método que tem a maior probabilidade de afastar NIC 2 ou 3 histológico⁽³⁷⁾.

As alterações citológicas classificadas como HSIL são mais raras, correspondem a cerca de 1 a 2% dos esfregaços⁽³⁵⁾ e estão associadas a lesões histológicas em mais de

70% dos casos⁽³⁹⁾. Todas as mulheres com HSIL devem ser imediatamente referidas para a colposcopia⁽⁴³⁾.

O câncer do colo uterino é uma doença passível de prevenção primária, e a detecção e o tratamento adequado das lesões precursoras são a base para o seu controle.

HPV, NIC e ARTRITE REUMATÓIDE

Após uma exaustiva pesquisa bibliográfica na base de dados do Medline e do Scielo, e no Pubmed, a partir de palavras chaves como artrite reumatóide (rheumatoid arthritis) x neoplasia intra-epitelial cervical (intraepithelial cervical neoplasia) ou lesão intra-epitelial escamosa (squamous intraepithelial lesions) ou displasia cervical (cervical dysplasia) ou câncer do colo uterino (cervix uteri cancer) x HPV (human papillomavirus), não encontramos nenhum artigo científico que trate especificamente deste tema.

Alguns estudos pesquisaram a ocorrência de neoplasias em geral em pacientes com AR e, através destes, podemos avaliar a ocorrência de NIC nesses pacientes.

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, inflamatória, crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica e, geralmente, simétrica, que pode levar à erosão do osso e da cartilagem, com conseqüente deformidade e destruição das articulações. Acomete cerca de 1% a 3% da população adulta mundial, com pico de incidência por volta dos 35 aos 45 anos, sendo as mulheres duas e meia mais vezes acometidas que os homens⁽⁴⁾.

Em 1976, Lewis⁽⁴⁴⁾ et al, em um estudo retrospectivo, evidenciaram neoplasias em 4% de pacientes lúpicas (18/ 484), em 0,6% de pacientes com AR (17/ 2.867) e em

1,36% (44/ 3.295) de pacientes controles, sendo que, das 17 pacientes com AR que desenvolveram câncer, 23,5% foram de colo uterino.

Mellemkjaer⁽⁴⁵⁾ et al, em uma coorte com 20.699 pacientes, sendo 14.647 do sexo feminino, acompanhados por um período médio de 7 anos, encontraram um risco relativo de desenvolvimento de câncer do colo do útero de 1,1 nas pacientes com AR (o número absoluto de casos esperados era de 36,9 e o encontrado foi de 40).

Cibere⁽⁴⁶⁾ et al, em um estudo de coorte prospectivo, com 862 pacientes com AR, acompanhados por cerca de 35 anos, com uma média de 17,4 anos, observaram um risco relativo de 0,49 para o desenvolvimento de neoplasia cervical.

Restrepo⁽³⁾ e colaboradores, em um estudo retrospectivo descritivo, com 98 pacientes, sendo 44 portadores de LES e 54 de AR, mostraram uma ocorrência de câncer em 8,2% dos casos; das oito neoplasias encontradas nos pacientes com AR (8/54), foi identificada uma NIC 3.

Em um estudo observacional transversal, realizado no HC da UFPE com 68 pacientes portadoras de AR e 48 pacientes controles, sem doenças auto-imunes e sem o uso de drogas imunossupressoras, observou-se a ocorrência de HPV em 7,35% das pacientes com AR e em 4,2% das controles; a atipia celular significativa foi encontrada em 5,9% e 4,2% das pacientes, respectivamente. Nesse estudo, das 68 pacientes portadoras de AR, 11,8% apresentaram alterações na colpocitologia oncótica, sendo 4 pacientes com ASCUS, uma com lesão intra-epitelial cervical de baixo grau - NIC 1, duas com NIC 3 e uma com adenocarcinoma.

HPV, NIC e LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O LES é uma doença auto-imune, crônica, de etiologia desconhecida, com maior incidência em adultos jovens do sexo feminino.

Em 2001, Samaratunga⁽⁴⁷⁾ et al descreveram o caso de uma mulher lúpica, com 31 anos de idade e 13 anos de diagnóstico, que desenvolveu vulvite granulomatosa associada à infecção cervicovulvovaginal por HPV. Os subtipos virais identificados por hibridização, em todos os locais, foram o 6 e o 11. Após nove anos, foi identificado carcinoma de células escamosas no colo do útero.

Em 1999, na França, Berthier⁽⁴⁸⁾ et al observaram freqüência de displasia cervical seis vezes maior em lúpicas que na população geral, e a prevalência do HPV na biópsia das pacientes foi de 37,5%, em comparação à 14,7% de mulheres não lúpicas.

Tam⁽⁴⁹⁾ et al (2004), em um estudo transversal realizado em Hong Kong, relataram infecção por HPV em 11,8% (10/ 85) de pacientes lúpicas e em 7,3% (152/ 2.080) dos controles. A infecção por múltiplos subtipos do HPV foi mais freqüente nas lúpicas que nas controles, com taxas de 4,7% e 1,1%, respectivamente. Os subtipos do HPV considerados de alto risco foram encontrados em 10,6% das lúpicas e em 4,2% dos controles. A relação das alterações citológicas com o uso de drogas imunossupressoras não pôde ser estabelecida, pois a maioria das pacientes fazia uso de prednisona.

Mendonça⁽⁵⁰⁾ e colaboradores, em 2005, estudaram 35 pacientes portadoras de LES, avaliadas através da citologia oncótica e da colposcopia. Em 20% dos casos (7/ 35), foram encontradas lesões genitais no colo uterino associadas ao HPV. A limitação

deste estudo foi a não existência de um grupo de comparação, porém os resultados mostraram uma elevada ocorrência do HPV nessas pacientes.

Em relação a NIC no lúpus, os primeiros relatos datam de 1974, quando Canoso & Cohen⁽⁵¹⁾, em uma coorte prospectiva com 70 pacientes lúpicas e média de *follow-up* de 6 anos e 8 meses, encontraram malignidades em 8 pacientes (11,4%), sendo que, destas 8 malignidades, 5 eram do colo uterino (3 carcinoma *in situ* e 2 carcinoma de células escamosas com invasão estromal). O risco esperado para a ocorrência de câncer cervical, levando-se em consideração os três maiores estudos populacionais, era de 1,3 a 2, e nesta coorte, foi de 5. A grande limitação deste estudo foi a não existência de um grupo controle, porém os casos foram comparados aos de uma população hipotética de mesma idade, sexo e raça, através do cálculo do risco estimado para o câncer cervical.

Em 1976, Lewis⁽⁴⁴⁾ et al, em um estudo retrospectivo, evidenciaram neoplasias em 4% de pacientes lúpicas (18/ 484), em 0,6% de pacientes com AR (17/ 2.867) e em 1,36% (3.295) de pacientes controles, sendo que, das 18 pacientes com LES que desenvolveram câncer, 33,3% foram de colo uterino.

Em um estudo retrospectivo, realizado por Nyberg⁽⁵²⁾ e colaboradores (1981), a ocorrência de atipia cervical uterina em mulheres lúpicas (19/ 80), quando comparada a controles (9/ 80), apresentou diferença significativa e não sofreu influência da duração da doença. Esta observação foi maior nas pacientes com história de uso atual ou pregresso de drogas imunossupressoras, sendo a azatioprina o citotóxico mais relacionado.

Blumenfeld⁽⁵³⁾ et al, em 1994, em um estudo prospectivo, encontraram atipia cervical em 35,9% (14/ 39) de pacientes lúpicas e em 5% (6/ 122) de controles. Em 21,4% (3/ 14) das pacientes com atipia cervical, a biópsia evidenciou NIC 1 e 2. Os

autores observaram que a duração e severidade da doença, a idade das pacientes e os tratamentos utilizados não influenciaram a ocorrência da atipia cervical.

Em 2001, Cibere⁽⁵⁴⁾ e colaboradores, observando uma coorte de 297 pacientes com LES, identificaram a ocorrência de 3 casos de neoplasia cervical, quando o esperado era de 0,36. Em 2001, Dhar⁽⁵⁵⁾ et al publicaram os resultados de uma coorte retrospectiva de citologia oncótica cervical uterina de 29 pacientes lúpicas afro-americanas residentes em área urbana, comparando-o aos de uma população controle. Das 29 pacientes, 76% (22) tiveram citologia normal, 20,6% (6) tiveram NIC de baixo grau e 3,4% (1) tiveram NIC de alto grau. No grupo controle de 747 mulheres, 85,4% (638) tiveram citologia normal; 8,4% (63), NIC de baixo grau; 4,1% (31), atipia celular de significado indeterminado; e 1,2% (9), NIC de alto grau. Este estudo mostrou que os achados foram significativamente maiores no grupo das pacientes lúpicas.

Estudo transversal realizado em Hong Kong, com 85 mulheres lúpicas e 2.080 controles, evidenciou aumento da incidência de alterações da citologia oncótica cervical nos casos comparados a de pacientes controles (16,5% x 5,7%, respectivamente). NIC de baixo grau foi encontrada em 8,2% das pacientes com LES e em 1,5% dos controles, e NIC de alto grau em 3,5% e 0,5%, respectivamente⁽⁴⁹⁾.

Em uma coorte de 1.015 mulheres lúpicas acompanhadas em Montreal, Chigaco e na Grã-Bretanha, foram identificadas 134 pacientes com teste de Papanicolaou alterado (13,3%) e os fatores de risco para a ocorrência destas alterações foram avaliados. Histórias de DST e uso de contraceptivos orais (ACO) estiveram significativamente associada à presença de displasia cervical, e a exposição a drogas imunossupressoras determinou um risco maior para esta ocorrência⁽⁵⁶⁾.

Em 2004, Ognenovski⁽⁵⁷⁾ et al avaliaram 61 pacientes lúpicas tratadas com ciclofosfamida endovenosa, em forma de pulsoterapia, objetivando determinar a incidência de neoplasia intra-epitelial cervical nestas pacientes. Após três anos de seguimento de um total de 7 anos, a incidência de NIC foi de 9,8%. Através de uma análise estratificada do grupo, observou-se que a incidência da NIC foi de 0% (0/ 23) no grupo de pacientes tratadas com prednisona, 0% (0/ 4) no grupo com azatioprina, 15% (4/ 26) no grupo com ciclofosfamida, azatioprina e prednisona, e 25% (2/ 8) no grupo com ciclofosfamida endovenosa.

Barros⁽⁵⁸⁾ e colaboradores, em um estudo sobre a prevalência de alterações no exame citológico do colo do útero em pacientes com lúpus, identificaram 9,4% de alterações, comparando-as a 1,2% nos controles ($p = 0,03$). Não foi encontrada associação com o tempo de doença e com o uso de agentes imunossupressores.

Mendonça⁽⁵⁰⁾ et al avaliaram 35 pacientes lúpicas e identificaram a ocorrência de NIC em 4 delas (11,4%), sendo que três tinham NIC 1 e uma tinha NIC 3.

Concluindo, a imunodeficiência presente nas pacientes com doenças reumáticas auto-ímmunes, especialmente AR e LES, além do uso de drogas imunossupressoras, predispõem esses indivíduos a infecções virais que podem funcionar como gatilho para o início da diferenciação celular anormal e o conseqüente surgimento de neoplasias cervicais. O protocolo do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG)⁽⁵⁹⁾ recomenda que as pacientes infectadas pelo vírus HIV e as que recebem drogas imunossupressoras, o que inclui as com AR e LES, devem ser avaliadas anualmente para a detecção do câncer cervical.

REFERÊNCIAS

1. Baseman JG, Koutsky LA: The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 32 (1): 16-24, 2005.
2. Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, et al.: The epidemiology of genital human papillomavirus infections. *Rev Prat* 15 (56): 1877-81, 2006.
3. Restrepo BB, Arias X, González JFC, Villegas J, et al.: Enfermedad autoinmune y neoplasias. *Ces Med* 20 (2): 27-34, 2006.
4. Askling J: Malignancy and rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 9 (5): 421-6, 2007.
5. Pereyra EAG, Parellada CI: Entendendo melhor a infecção pelo papilomavírus humano. *Artsmed*, São Paulo, 2003.
6. Maciag PC, Villa LL: Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer. *Braz J Med Biol Res* 32 (7): 915-22, 1999.
7. Noronha V, et al.: Papiloma vírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop* 32 (3): 235-40, 1999.
8. Scheurer ME, Tortolero LG, Adler-Schorthz K: Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 15 (1): 727-46, 2005.
9. Sonnex C: Human papillomavirus infection with particular reference to genital disease. *Journal Clinical of Pathology* 51: 643-48, 1998.
10. Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC: Epidemiologia e patogenia do papiloma vírus humano (HPV). In: Carvalho JJM, Okawa N. *I Consenso Brasileiro de HPV*. 1ª ed. São Paulo, BG cultural, 1-6, 2000.
11. Focchi J: Papilomavírus Humano. In: Oliveira, Lembruger: *Tratado de Ginecologia* Febrasg. Rio de Janeiro, Revinter, 756-66, 2001.

12. Oliveira LHS, et al.: HPV 16 detection in cervical lesions, physical state of viral DNA and changes in p-53. *São Paulo Med J* 21 (2): 67-71, 2003.
13. Trunk MJ, Wentzensen N, Von Knebel D: Molecular pathogenesis of cervical cancer and first steps. *Pathology* 26 (4): 283-90, 2005.
14. Agarossi A, Casolati E, Valieri M, Ferrazzi E, et al.: Mucosal immune response to Human Papilloma Vírus (HPV) infection in HIV positive women. *Med Wieku Rozwoj* 7 (4): 495-502, 2003.
15. Hampl M: Prevention of human papillomavirus-induced preneoplasia and cancer by prophylactic HPV vaccines. *Minerva Med* 98 (2): 121-30, 2007.
16. Carvalho MO, Carestiato F, Perdigão PH, et al.: Human papillomavirus infection in Rio de Janeiro, Brazil: a retrospective study. *Braz J Infect Dis* 9 (5): 398-404, 2005.
17. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al.: Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 9 (357 (9271)): 1831-6, 2001.
18. Levi JE: HPV: Porque e quando diagnosticar. *NewsLab*, 66-72, 1995.
19. Stone KM: Epidemiologic aspects of genital HPV infection. *Clin Obst Gynecol* 32: 112-15, 1989.
20. Pereira CRN, Rosa MLG, Vasconcelos GALBM, Faria PCP, et al.: Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical câncer among high-risk women from Rio de Janeiro, Brazil. *Int Gynecol Cancer* 17: 651-60, 2007.
21. Wolf JK, Franco EL, Arbeit JM, Shroyer KR, et al.: Innovations in understanding the biology of cervical cancer. *Cancer* 98 (9): 2064-9, 2003.

-
22. Product Approval Information. Gardasil^R. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <http://www.fda.gov/cber/label/hpvmer060806LB.htm/>. Acesso em dez. 2007.
 23. Galloway DA: Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis* 3 (8): 469-75, 2003.
 24. zur Hausen H: Viruses in human cancers. *Science* 25: 1167-73, 1991.
 25. Schiffman MH: Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 84: 394-8, 1992.
 26. Wright TC Jr, Richart RM: Role of human papillomavirus in the pathogenesis of genital tract warts and cancer. *Gynecol Oncol* 37: 151-64, 1990.
 27. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H: A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 3812-5, 1983.
 28. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, Bosch F, et al.: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189: 12-9, 1999.
 29. INCA, Instituto Nacional do Câncer. Câncer do colo do útero. 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancer/utero/>. Acesso em dez. 2007.
 30. Herrington CS: Do HPV-negative cervical carcinomas exist? *J Pathol* 189: 1-3, 1999.
 31. Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson AM, Magnusson PK, et al.: Consistent high viral load of human papillomavirus 16 and risk of cervical carcinoma in situ: a nested case control study. *Lancet* 355 (9222): 2194-8, 2000.
 32. Bosch FX: Epidemiology of human papillomavirus infection: new options for cervical cancer prevention. *Salud Publica Mex* 45 (3): S326-39, 2003.

-
33. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativas 2005: incidência de câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro, 2004.
34. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>. Acesso em dez. 2007.
35. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, et al.: Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tolls in Latin America. This report refers to partial results from LAMS (Latin America Screening) study. *J Med Screen* 12 (3): 142-9, 2005.
36. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, et al.: Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer* 86 (3): 440-7, 2000.
37. Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ: Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet* 27 (7): 425-33, 2005.
38. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287 (16): 2114-9, 2002.
39. Gontijo RC, Derchain SFM, Montemor EBL, Sarian LOZ, et al.: Pap smear, hybrid capture II, and visual inspection in screening for uterine cervical lesions. *Cad Saúde Pública* 21 (1): 141-9, 2005.
40. Silva SMM, Sarian LOZ, Derchain SFM, Campos EA, et al.: Detecção do DNA-HPV e carga viral associada a colposcopia como fatores preditivos de lesões histológicas em mulheres com atipia de células escamosas: ASC na colpocitologia. *DST J Bras Doenças Sex Transm* 14 (6): 18-21, 2002.

-
41. Santos AL, Derchain SFM, Calvert EB, Martins MR, et al.: Performance of cervical cytology with review by different observers and hybrid capture II in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. *Cad Saúde Pública* 19 (4): 1029-37, 2003.
 42. Verdiani LA, Derchain SFM, Schweller M, Gontijo RC, et al.: Atipia de células glandulares em esfregaços do colo do útero: avaliação dos métodos propedêuticos. *Rev Bras Ginecol Obstet* 25 (3): 193-200, 2003.
 43. Apgar BS, Brotzman G: Management of cervical cytologic abnormalities. *Ann Fam Physician* 70 (10): 1905-16, 2004.
 44. Lewis RB, Castor CW, Knisley RE, Bole GG: Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 19 (6): 1256-60, 1976.
 45. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, et al.: Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 32A (10): 1753-57, 1996.
 46. Cibere J, Sibley J, Haga M: Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 40 (9): 1580-86, 1997.
 47. Samaratunga H, et al.: Squamous cell carcinoma arising in a case of vulvitis granulomatosa or vulvar variant of Melkerson-Rosenthal syndrome. *Gynecol Oncol* 41 (3): 263-9, 2001.
 48. Berthier S, et al.: Does a particular risk associated with papillomavirus infections in women with lupus? *Rev Med Int* 20 (2): 128-32, 1999.
 49. Tam LS, Chan AYK, Chan PKS, Chang AR, et al.: Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 50 (11): 3619-3625, 2004.

-
50. Mendonça FMSF, Barbosa AD, Mendonça MSF, Duarte AP: Papilomavírus humano (HPV) no lupus eritematoso sistêmico (LES). *Temas de Reumatologia Clínica* 8 (1): 15-19, 2007.
51. Canoso JJ, Cohen A: Malignancy in series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 17 (4): 383-8, 1974.
52. Nyberg G, Eriksson O, Westberg NG: Increased incidence of cervical atypia in women with systemic lupus erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis Rheum* 24 (5): 648-50, 1981.
53. Blumenfeld Z, et al.: Systemic lupus erythematosus – predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus* 3 (1): 59-61, 1994.
54. Cibere J, Sibley J, Haga M: Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 10: 394-400, 2001.
55. Dhar JP, et al.: Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol* 82 (1): 4-6, 2001.
56. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Joseph L, et al.: Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 43 (11): 1386-9, 2004.
57. Ognenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, et al.: Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol* 31: 1763-7, 2004.
58. Barros BRC, Matschinske R, Silva MB, Skare TL: Prevalência de alterações no exame citológico do colo do útero em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 47 (5): 325-9, 2007.

59. ACOG. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Cervical cytology screening. Practice bulletin number 45. *Obstet Gynecol* 102: 417-7, 2003.

ARTIGO 2

ARTIGO ORIGINAL

ORIGINAL ARTICLE

Atipia cervical e ocorrência da infecção pelo papiloma vírus humano em pacientes portadoras de Artrite Reumatóide^(*)

Cervical atipy and human papillomavirus infection occurrence in patients with rheumatoid arthritis

Danielle Christinne Soares Egypto de Brito⁽¹⁾, Ângela Luzia Branco Pinto Duarte⁽²⁾,
Angelina Maia⁽³⁾, Evandro José Pinheiro do Egypto⁽⁴⁾.

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia e no Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

1. Mestranda em Ciências da Saúde do CCS da UFPE e Médica Reumatologista do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) do Centro de Ciências Médicas (CCM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB);

2. Professora Titular e Chefe do Serviço de Reumatologia do HC do CCS da UFPE;

3. Médica Colposcopista do Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do HC da UFPE;

4. Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Reumatologia do HULW do CCM da UFPB.

Endereço para correspondência: Dr^a. Danielle C. S. Egypto de Brito.

Av. Ministro José Américo de Almeida, 73, Torre. CEP: 58040.300. João Pessoa-PB.

E-mail: daniellebrito.jp@bol.com.br

RESUMO

Objetivo: Diagnosticar atipia cervical nas pacientes portadoras de Artrite Reumatóide (AR) e determinar a ocorrência da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), comparando-as com um grupo controle de mulheres sem doença auto-imune. Descrever os tipos de lesões genitais determinadas pelo HPV e verificar a associação entre a infecção viral, o tempo de diagnóstico da doença, a atividade da doença detectada pelo Índice de Atividade de Doença Clínico (CDAI) e a dose e o tempo de uso de corticóides e de imunossuppressores. **Pacientes e Métodos:** Estudo do tipo observacional transversal, constituído de 68 pacientes com AR e 48 controles, sem doença auto-imune e sem o uso de corticóides e imunossuppressores. **Resultados:** A atipia cervical ocorreu em 5,9% dos casos de AR e em 4,2% dos controles. O HPV foi encontrado em 6% do total de pacientes (116), sendo em 7,4% das pacientes com AR (5/68) e em 4,2% (2/ 48) dos controles. As alterações encontradas na vulvosopia, colposcopia e na citologia oncológica das 5 pacientes portadoras do HPV foram, respectivamente: lesão papilomatosa na região vulvar de duas pacientes; pólipo endocervical em uma paciente e área de epitélio acetobranco no colo uterino de duas pacientes. Nas que apresentaram epitélio acetobranco, a citologia diagnosticou NIC 1 e NIC 3 em cada uma delas. Não houve associação estatisticamente significativa entre a ocorrência do HPV e o tempo de diagnóstico da artrite reumatóide, a atividade da doença, a dose e o tempo de uso de corticóides e imunossuppressores. **Conclusões:** Houve uma baixa ocorrência do HPV e de atipia cervical nas pacientes portadoras de AR, não relacionados ao tempo de diagnóstico da doença, à sua atividade e ao uso de corticóides e imunossuppressores.

Palavras-Chave: artrite reumatóide, papiloma vírus humano, atipia cervical

ABSTRACT

Objective: To identify the occurrence of cervical atipia in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to determine the occurrence of human papillomavirus (HPV) infection comparing with a control group composed of women without self-immune disease among these patients. To describe the types of HPV-induced genital lesions and to verify association between the virus infection with the time of diagnosis and with the disease activity detected by the Clinical Disease Activity Index (CDAI) and also with the dose and time of use of corticoids and immunosuppressive agents and finally.

Patients and Methods: Observational transversal study, composed of 68 patients with RA and 48 controls, without self-immune disease and making use of corticoid and immunosuppressive agents. **Results:** Cervical atipia occurred to 5.9% of cases and RA to 4.2% of controls. HPV has been found in 6% of patients, in 7.4% in patients with RA (5/68) and in 4.2% (2/48) of controls. The alterations found in the vulvoscopy, colposcopy and oncotic cytology of 5 patients with HPV were: papillomatous lesion at the vulvar region in 02 patients and endocervical polypus in the acetowhite epithelium area in the uterine colon in 02 patients, respectively. Among patients presenting acetowhite epithelium, the cytology indicated NIC 1 and NIC 3 in each one of them. No association statistically significant between HPV prevalence and time of rheumatoid arthritis diagnosis, disease activity and dose and time of use of corticoids and immunosuppressive agents was found. **Conclusions:** A low HPV and cervical atipia occurrence was observed in patients with RA, with no correlation with time of diagnosis, diseases activity and use of corticoids and immunosuppressive agents.

Keywords: rheumatoid arthritis, human papillomavirus, cervical atipia

INTRODUÇÃO:

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, inflamatória, crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica e, geralmente, simétrica, que pode determinar a erosão do osso e da cartilagem, com conseqüente deformidade e destruição das articulações^(1,2,3). Acomete cerca de 1 a 3% da população adulta mundial^(4,5) e, no Brasil, dados epidemiológicos mostram uma prevalência de 0,6% numa população envolvendo 500 famílias, em cinco cidades diferentes⁽⁶⁾. O pico de incidência é maior por volta dos 35 aos 45 anos de idade, sendo as mulheres duas vezes e meia mais acometidas que os homens⁽⁷⁾.

A etiologia da AR ainda permanece desconhecida, contudo existem evidências de que seja multifatorial, com participação de elementos genéticos e não-genéticos^(8,9). A fisiopatogenia é determinada por um complexo processo inflamatório na membrana sinovial - sítio primário da doença. Após a exposição dos indivíduos predispostos a eventuais agentes desencadeantes, ocorre o reconhecimento desse agente pelo complexo MHC (complexo maior de histocompatibilidade) e pelo linfócito T com o seu receptor, gerando a ativação de macrófagos, linfócitos B, moléculas de adesão (ICAM) e moléculas associadas à função dos linfócitos (LFA), além de um grupo de mediadores inflamatórios, incluindo interleucinas (IL), fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), peptídeos estimuladores de monócitos e neutrófilos (Mo-CSF), prostaglandinas e óxido nítrico, os quais, em conjunto, promovem um processo inflamatório complexo, resultando em proliferação celular, angiogênese e apoptose responsável pela destruição celular^(4,10,11).

As drogas modificadores da atividade da doença (DMARDs), que são indicadas logo no início do tratamento, para todo paciente com diagnóstico estabelecido de AR, atuam na regulação do sistema imunológico, comprometendo a imunidade celular e alterando a produção das citocinas inflamatórias⁽¹²⁾. Essas drogas induzem a supressão global do sistema imune e aumentam os riscos do desenvolvimento de infecções e outras complicações, como a carcinogênese^(13,14,15,16,17,18,19,20). Quadros infecciosos são freqüentes nos pacientes portadores de AR, tanto pela disfunção imunológica da própria doença, quanto em decorrência da imunossupressão induzida pelo tratamento^(14,20,21).

A infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é altamente prevalente, sendo detectada em aproximadamente 20% a 40% da população sexualmente ativa, entre 15 e 49 anos de idade⁽²²⁾. É considerada problema de saúde pública por ser agente etiológico na patogenia de lesões precursoras e do próprio câncer de colo de útero. Acredita-se que mais de 90% das neoplasias cervicais uterinas apresentem associação com algum dos subtipos do HPV, porém mais importante que a simples infecção pelo HPV é a persistência viral, na determinação da transformação neoplásica. Os fatores que determinam a persistência viral e sua progressão para lesões neoplásicas são os tipos virais e co-fatores, sendo os mais importantes, a diminuição da atividade ou a ineficiência do sistema imunológico e o tabagismo^(23,24,25).

Atualmente, são identificados mais de 120 tipos distintos do vírus e as manifestações clínicas dependem da localização e do tipo viral, sendo 35 deles capazes de infectar o trato genital^(26,27,28).

Após o contato com o HPV e um período de incubação variável, na dependência, principalmente, da competência imunológica do hospedeiro, pode ocorrer o surgimento

das primeiras lesões. Inicia-se, então, a resposta imune adquirida que pode conter a infecção (fase de regressão) ou ser insuficiente para eliminá-la (fase de expressão ativa) A progressão da fase de incubação para a expressão clínica ativa depende de fatores como a permissividade celular e o estado imunológico do hospedeiro⁽²⁹⁾.

Em indivíduos com deficiência de função dos linfócitos T, a fase de regressão não é observada e a resposta imunológica não é capaz de impedir a perpetuação da infecção pelo HPV, sugerindo papel fundamental da imunidade celular na defesa contra o vírus. Os linfócitos B parecem ter menor importância. A deficiência ou inadequação da resposta imunológica, também é evidenciada pela alta frequência de infecção por HPV em indivíduos transplantados e em imunossuprimidos, além da maior gravidade e potencial de recidivas nos pacientes portadores do vírus HIV^(28,29).

Neste estudo tivemos por objetivo diagnosticar atipias cervicais e determinar a ocorrência da infecção pelo HPV nas pacientes portadoras de AR atendidas no Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), comparando-as com um grupo controle de mulheres, sem doença auto-imune. Descrevemos os tipos de lesões genitais pelo HPV e verificamos a associação entre estes e o tempo de diagnóstico, atividade da doença, através do Índice de Atividade de Doença Clínico (CDAI)^(30,31,32,33), bem como, e uso de corticóides e imunossupressores.

Mundialmente utiliza-se, para rastreamento de lesões intra-epiteliais, a colpocitologia oncótica, por tratar-se de método eficaz, prático, de fácil realização, de baixo custo e pouco desconfortável para as pacientes. A associação entre o exame de Papanicolaou e a colposcopia apresenta sensibilidade de 70% para detecção da infecção pelo HPV e especificidade de 90%⁽³⁴⁾.

PACIENTES E MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, observacional, transversal, de base hospitalar, realizado nos ambulatórios de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia e no Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do HC da UFPE, na cidade do Recife, entre abril e outubro de 2007. Foram incluídas no estudo pacientes portadoras de AR, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁽³⁵⁾, e um grupo controle, aleatório de pacientes atendidas no Setor de Colposcopia, pareadas por faixa etária, não portadoras de doenças auto-imunes e sem uso de corticóides e imunossupressores, após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após informação.

Os critérios de inclusão utilizados foram mulheres portadoras de AR, maiores de 18 anos e que tinham iniciado a atividade sexual; e os de exclusão foram a presença de outras doenças auto-imunes do tecido conjuntivo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e/ou a presença da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), transplante de órgãos e tecidos, histerectomia total e gravidez. As pacientes referendadas para o Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia do HC por apresentarem lesões compatíveis com HPV ou lesões diagnosticadas como NIC foram excluídas do grupo controle.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE em 12 de abril de 2007, conforme determina a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e

a Declaração de Helsinque VI, promulgada em Edimburgo, na Escócia, em outubro de 2000.

O protocolo de coleta de dados foi aplicado pela mestrandia durante consulta ambulatorial no Serviço de Reumatologia – visita “1”. As informações foram adquiridas diretamente com o paciente e através de seu prontuário. Nesta visita “1”, foi preenchido um questionário contendo dados epidemiológicos, sócio-demográficos, características da doença de base (AR), além da história ginecológica e sexual das pacientes (apêndice 3) e foi solicitado o exame do anti-HIV.

Cerca de 7 a 14 dias após a visita “1”, as pacientes retornavam para a realização do exame ginecológico e colposcópico – visita “2”.

Todos os exames, de colposcopia e citologia oncótica das pacientes, foram realizados por uma mesma ginecologista e obedeceram às seguintes etapas: colocação da paciente em mesa de exame ginecológico; inspeção visual da vulva e realização da vulvosopia (protocolo do estudo); colocação do espéculo vaginal e inspeção macroscópica do colo e vagina, com posterior exame colposcópico do colo; coleta de material para exame citológico da ectocérvice e vagina com espátula de Ayres e do canal cervical com escova, com posterior realização de esfregaço do material coletado em duas lâminas, sendo uma da ectocérvice e vagina e outra da endocérvice; colocação das lâminas em recipiente com álcool à 95%; aplicação de ácido acético à 3% para a visualização de possíveis alterações epiteliais; coloração com iodo para a realização do teste de Schiller.

Para a identificação do HPV e da NIC através da colpocitologia oncótica (exame de Papanicolaou), utilizamos os critérios morfológicos de Schneider⁽³⁶⁾ para identificação das lesões causadas pelo HPV e a classificação de Bethesda⁽³⁷⁾ para as

displasias cervicais. Através da colposcopia podemos identificar a infecção pelo HPV por meio dos seus achados anormais (epitélio aceto-branco, mosaico, pontilhado, áreas iodo negativas e vasos atípicos), de condilomas e/ ou pela presença de colpíte micro-papilar.

É considerado diagnóstico de infecção por HPV a presença de um dos critérios clássicos associado a quatro ou mais critérios não-clássicos, ou dois critérios clássicos associados ou não a critérios não clássicos. Os critérios clássicos correspondem a coilocitose e a disqueratose, e os não clássicos, a bi ou multinucleação, cariorexe, células fantasmas, células em fibra, células gigantes, células parabasais coilocitóticas, condensação de filamentos, escamas anucleadas, grânulos cerato-hialinos, halo perinuclear, núcleo em borrão, núcleo em fibra e núcleo hipercromático⁽³⁶⁾. As áreas com alterações morfológicas foram biopsiadas.

Os exames citológicos foram caracterizados seguindo a classificação de Bethesda⁽³⁷⁾. Esta segue as normativas do Instituto Nacional Americano do Câncer de 1988, modificado em 1991 e 2001, sob a seguinte forma:

1. Presença de células típicas: exame considerado negativo para malignidade.
2. Presença de células atípicas:
 - 2a. Epitélio escamoso: LSIL (lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau); e HSIL (lesão intra-epitelial escamosa de alto grau);
 - 2b. Epitélio glandular: presença de células endocervicais ou glandulares atípicas.
3. Presença de células de significado indeterminado:
 - 3a. Epitélio escamoso: ASCUS (células do epitélio escamoso com significado indeterminado);

3b. Epitélio glandular: AGUS (células do epitélio glandular com significado indeterminado).

4. Presença de câncer:

4a. Epitélio escamoso: carcinoma escamoso;

4b. Epitélio glandular: adenocarcinoma endocervical *in situ* e adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extra-uterino, não especificado)⁽³⁷⁾.

As pacientes do grupo controle foram selecionadas no mesmo dia em que as pacientes com AR eram examinadas. Foi aplicado um questionário (apêndice 4) e seus exames de citologia oncótica e colposcopia eram acompanhados e registrados após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido.

CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Nossa amostra é constituída de 68 pacientes portadoras de AR, segundo os critérios do ACR⁽³⁴⁾, e 48 pacientes controles. No grupo AR foram excluídas 10 pacientes que não retornaram para a visita 2; e o grupo controle teve um menor número de pacientes, por ser o Serviço de Ginecologia de referência para o tratamento de HPV e muitas das pacientes já chegarem com o diagnóstico, sendo excluídas para evitar um viés de seleção.

A idade das pacientes no grupo AR varia de 25 a 74 anos, com média de 48,00 anos e, no grupo controle, de 18 a 76 anos, sendo a média de 43,94 anos. Em cada grupo, o maior percentual corresponde às pacientes que tinham de 40 a 59 anos, sendo este percentual mais elevado no grupo AR do que no grupo controle (61,8% e 45,8%, respectivamente); o segundo maior percentual corresponde às pacientes entre 18 a 39 anos, sendo mais elevado no grupo controle do que no grupo AR (41,7% x 23,5%), sem

diferença estatística significativa ($p > 0,05$). A maioria dos pacientes é composta de pessoas casadas/união consensual em cada grupo e, quanto à raça, a maioria é de não caucasóides, tanto no grupo AR (75%), quanto nos controles (60,4%). Em relação à procedência, verifica-se que o percentual de pacientes provenientes do Recife/Grande Recife é mais elevado entre os controles do que no grupo AR (67,9% x 50,8%), sem diferença significativa (Tabela 1).

No que diz respeito à escolaridade, observa-se que o maior percentual, em cada grupo, corresponde às pacientes com ensino fundamental incompleto (45,6% grupo AR x 33,3% grupo controle), seguido de 31,3% com ensino médio completo no grupo controle. O percentual das pacientes em atividade profissional é mais elevado no grupo controle (37,5%) do que no grupo AR (26,5%). Quanto ao fato de estarem ou não aposentadas, as pacientes do grupo AR apresentam um percentual mais elevado do que as controles (26,5% x 4,2%). Os percentuais das três faixas de renda apresentadas variam de 30,9% a 36,8% no grupo AR e de 27,1% a 43,8% no grupo controle. Entre os grupos, a maior diferença registrada é para os que têm renda familiar inferior a 1 salário mínimo, mais elevada no grupo controle (43,8% x 36,8%) (Tabela 2).

Na tabela 3 estão descritos os dados ginecológicos das pacientes. Há uma diferença significativa entre os dois grupos nas seguintes variáveis: tempo de realização do último exame preventivo, resultado do exame e necessidade do uso de algum medicamento por causa dele; para as referidas variáveis, destaca-se que o percentual das mulheres que realizaram o exame entre 13 e 24 meses antes da pesquisa, foi mais elevado no grupo controle do que no grupo AR (58,7% x 25,8%), enquanto que o percentual das que realizaram o exame com 25 ou mais meses foi mais elevado no grupo AR do que no grupo controle (34,8% x 10,9%). A maioria dos exames teve resultado

normal, sendo este percentual mais elevado no grupo AR (65,2% x 58,7%) ao contrário do que ocorreu nos exames alterados, mais elevado no grupo controle (41,3% x 22,7%). Para os demais itens, observa-se que a maioria, em cada grupo, teve a menarca entre os 9 e 13 anos de idade; a faixa etária mais prevalente para a coitarca é com 20 anos ou mais, seguido da idade de 17 a 19 anos no grupo AR, e de 12 a 16 anos no grupo controle. A maioria afirmou não fazer uso de preservativo nem de anticoncepcional oral (ACO). Um pouco mais da metade afirmou já ter tido outro parceiro sexual além do atual, correspondendo ao segundo maior percentual, as pacientes que tinham tido dois parceiros. Entre as com mais de um parceiro, a maioria teve apenas um no último ano. A grande maioria ficou grávida, sendo o maior percentual entre as pacientes que engravidaram 5 ou mais vezes. Quase a metade da amostra teve algum aborto, sendo o número de um aborto o valor mais freqüente. A maioria realizou exame preventivo de câncer do colo do útero, e o intervalo mais freqüente entre a realização dos exames foi o anual. A maioria não apresentou lesão visível na genitália, nem DST. Aproximadamente 30,0% das pacientes afirmaram sentir dor, ardor ou sangramento durante o ato sexual.

Em relação às questões sobre os hábitos de tabagismo, não se comprovou diferença significativa entre os grupos para nenhum dos itens. Destaca-se que as maiores diferenças percentuais ocorreram num período superior a 120 meses de fumo, com valor mais elevado no grupo AR do que no dos controles (60,0% x 46,2%), e no tempo de interrupção do fumo, mais elevado no grupo AR (55,6% x 22,2%). (Tabela 4).

As características da doença no grupo AR, segundo os critérios do ACR⁽³⁴⁾, estão descritas no gráfico 1. Em relação ao grau da doença, 66,17% das pacientes tinham AR moderada e 33,8% o grau leve. Apenas 10,3% das pacientes apresentavam como

manifestações extra-articulares, os nódulos subcutâneos. Em relação ao tempo de diagnóstico da doença, a média foi de 8 anos (95,22 meses) e a variabilidade foi elevada, pois o coeficiente de variação foi 84,81%. Quanto à atividade da doença determinada pelo CDAI^(30,31,32,33), 5,9% encontravam-se em remissão clínica; 7,7% apresentaram uma atividade leve da doença; 27,9%, uma atividade moderada e 58,8%, uma atividade grave. No momento da avaliação, 79,4% das pacientes estavam em uso de prednisona, com dose variando de 2 a 20 mg por dia. Sessenta e duas pacientes (91,2%) estavam em uso de algum DMARD.

Os resultados dos exames citológicos e colposcópicos estão registrados nos prontuários das pacientes; aquelas com AR que tiveram exames alterados foram convocadas pelo Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia para um seguimento adequado.

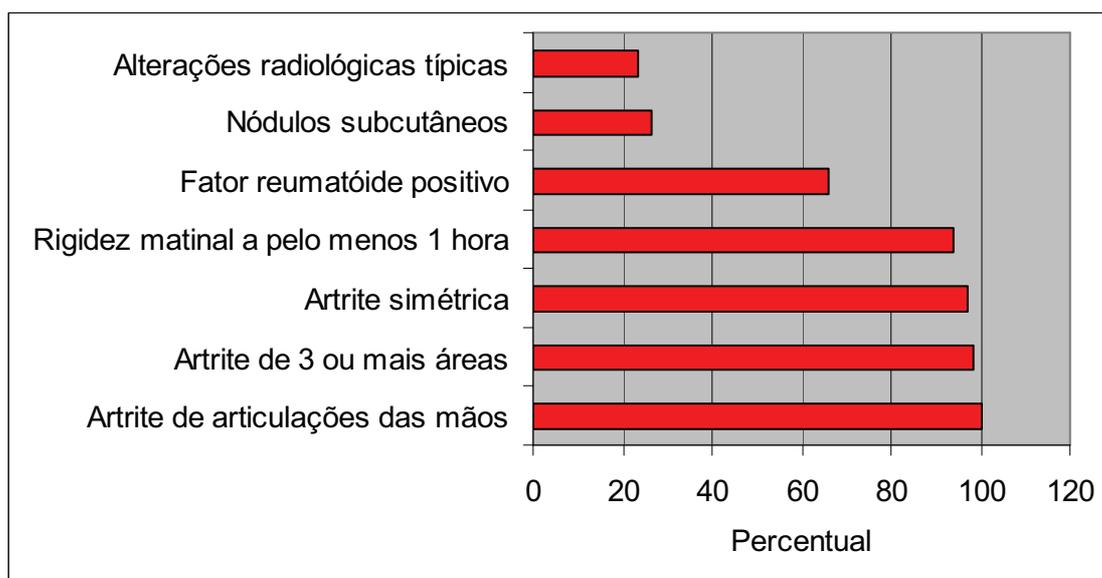


Gráfico 1 – Avaliação em percentual dos critérios do ACR para diagnóstico de artrite reumatóide

Tabela 1 – Análise das características epidemiológicas e sócio-demográficas dos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		TOTAL			
	N	%	n	%	N	%		
Grupo Total	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Faixa etária								
18 a 39	16	23,5	20	41,7	36	31,0	p ⁽¹⁾ = 0,112	1,00
40 a 59	42	61,8	22	45,8	64	55,2		2,39 (1,04 a 5,50)
60 ou mais	10	14,7	6	12,5	16	13,8		2,08 (0,62 a 6,97)
• Estado civil								
Solteira	8	11,8	12	25,0	20	17,2	p ⁽¹⁾ = 0,172	1,00
Casada/ União consensual	47	69,1	29	60,4	76	65,5		2,43 (0,89 a 6,66)
Divorciada/ Viúva	13	19,1	7	14,6	20	17,2		2,79 (0,77 a 10,04)
• Cor								
Caucasiana (branca)	17	25,0	19	39,6	36	31,0	p ⁽¹⁾ = 0,095	1,00
Não caucasiana	51	75,0	29	60,4	80	69,0		1,97 (0,89 a 4,36)
• Procedência								
Recife/ Grande Recife	32	50,8	36	67,9	68	58,6	p ⁽¹⁾ = 0,062	1,00
Interior	31	49,2	17	32,1	48	41,4		2,05 (0,96 a 4,38)

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

Tabela 2 – Análise das características epidemiológicas e sócio-demográficas dos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	N	%	n	%	N	%		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Grau de escolaridade								
Analfabeta	9	13,2	7	14,6	16	13,8	$p^{(1)} = 0,147$	1,00
Ensino fundamental incompleto	31	45,6	16	33,3	47	40,5		1,51 (0,47 a 4,80)
Ensino fundamental completo/ Ensino médio incompleto	15	22,1	10	20,8	25	21,5		1,17 (0,33 a 4,16)
Ensino médio completo	10	14,7	15	31,3	25	21,5		0,52 (0,15 a 1,85)
Curso superior	3	4,4	-	-	3	2,6		**
• Está trabalhando								
Sim	18	26,5	18	37,5	36	31,0	$p^{(1)} = 0,206$	1,00
Não	50	73,5	30	62,5	80	69,0		1,67 (0,75 a 3,69)
• Aposentadoria								
Sim	18	26,5	2	4,2	20	17,2	$p^{(1)} = 0,002^*$	**
Não	50	73,5	46	95,8	96	82,8		
• Renda familiar								
< 1 salário	25	36,8	21	43,8	46	39,7	$p^{(1)} = 0,749$	1,00
1 salário	21	30,9	13	27,1	34	29,3		1,36 (0,55 a 3,35)
> 1 a 5 salários mínimos	22	32,4	14	29,2	36	31,0		1,32 (0,54 a 3,20)

(*): Diferença significativa a 5,0%

(**): Não foi determinado, devido à ocorrência de freqüências nulas ou muito baixas.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

Tabela 3 – Características da história ginecológica dos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	n	%	N	%	n	%		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Idade da menarca								
9 a 13 anos	44	64,7	30	62,5	74	63,8	p ⁽¹⁾ = 0,808	1,10 (0,51 a 2,37)
14 a 17 anos	24	35,3	18	37,5	42	36,2		1,00
• Idade da coitarca								
12 a 16	14	20,6	16	33,3	30	25,9	p ⁽¹⁾ = 0,303	1,00
17 a 19	24	35,3	14	29,2	38	32,8		1,96 (0,74 a 5,19)
20 ou mais	30	44,1	18	37,5	48	41,4		1,91 (0,76 a 4,80)
• Uso de preservativo								
Sim	8	11,8	8	16,7	16	13,8	p ⁽¹⁾ = 0,451	1,00
Não	60	88,2	40	83,3	100	86,2		1,50 (0,52 a 4,32)
• Frequência do uso de preservativo								
Em todas as relações	2	2,9	3	6,3	5	4,3	p ⁽²⁾ = 0,712	1,00
Em algumas relações	6	8,8	5	10,4	11	9,5		1,80 (0,21 a 15,41)
Não usa preservativo	60	88,2	40	83,3	100	86,2		2,25 (0,36 a 14,07)
• Uso de ACO								
Sim	1	1,5	1	2,1	2	1,7	p ⁽²⁾ = 1,000	**
Não	67	98,5	47	97,9	114	98,3		
• Usou ACO								
Sim	45	66,2	35	72,9	80	69,0	p ⁽¹⁾ = 0,440	1,00
Não	23	33,8	13	27,1	36	31,0		1,38 (0,61 a 3,10)

(**): Não foi possível determinar, devido à ocorrência de frequência muito baixa.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

(2): Através do teste Exato de Fisher

Continuação

Tabela 3 – Características da história ginecológica dos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	N	%	n	%	n	%		
Outro parceiro sexual além do atual								
Sim	29	42,6	23	47,9	52	44,8	p ⁽¹⁾ = 0,574	1,00
Não	39	57,4	25	52,1	64	55,2		1,24 (0,59 a 2,60)
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Número de parceiros								
1	39	57,4	25	52,1	64	55,2	p ⁽¹⁾ = 0,424	1,91 (0,69 a 5,26)
2	20	29,4	12	25,0	32	27,6		2,04 (0,65 a 6,34)
3 ou mais	9	13,2	11	22,9	20	17,2		1,00
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116			
• Gravidez								
Sim	62	91,2	39	81,3	101	87,1	p ⁽¹⁾ = 0,117	2,39 (0,79 a 7,22)
Não	6	8,8	9	18,8	15	12,9		1,00
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Número de gravidez								
1 a 2	18	29,0	11	28,2	29	28,7	p ⁽¹⁾ = 0,572	1,00
3 a 4	18	29,0	15	38,5	33	32,7		0,73 (0,27 a 2,03)
5 ou mais	26	41,9	13	33,3	39	38,6		1,22 (0,45 a 3,33)
TOTAL	62	100,0	39	100,0	101	100,0		
• Aborto								
Sim	26	41,9	17	43,6	43	42,6	p ⁽¹⁾ = 0,870	1,00
Não	36	58,1	22	56,4	58	57,4		1,07 (0,48 a 2,40)
TOTAL	62	100,0	39	100,0	101	100,0		
• Número de abortos								
1	16	61,5	11	64,7	27	62,8	p ⁽¹⁾ = 0,834	1,00
2 ou mais	10	38,5	6	35,3	16	37,2		1,15 (0,32 a 4,08)
TOTAL	26	100,0	17	100,0	43	100,0		

(**): Não foi possível determinar, devido à ocorrência de freqüências muito baixas.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

(2): Através do teste Exato de Fisher

Tabela 3 – Características da história ginecológica dos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	n	%	N	%	n	%		
• Exame preventivo								
Sim	66	97,1	46	95,8	112	96,6	p ⁽¹⁾ = 1,000	1,44 (0,20 a 10,56)
Não	2	2,9	2	4,2	4	3,4		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Frequência de realização dos exames								
Semestral	4	6,1	2	4,3	6	5,4	p ⁽¹⁾ = 0,535	** 0,63 (0,28 a 1,40)
Anual	34	51,5	29	63,0	63	56,3		
Intervalos maiores	28	42,4	15	32,6	43	38,4		
TOTAL	66	100,0	46	100,0	112	100,0		
• Tempo de realização do último exame preventivo								
3 a 12 meses	26	39,4	14	30,4	40	35,7	p ⁽²⁾ = 0,001*	0,40 (0,13 a 1,29)
> 12 a 24 meses	17	25,8	27	58,7	44	39,3		
> 24 meses	23	34,8	5	10,9	28	25,0		
TOTAL	66	100,0	46	100,0	112	100,0		
• Resultado do exame								
Normal	43	65,2	27	58,7	70	62,5	p ⁽¹⁾ = 0,009*	2,02 (0,88 a 4,63)
Alterado	15	22,7	19	41,3	34	30,4		
Não sabe	8	12,1	-	-	8	7,1		
TOTAL	66	100,0	46	100,0	112	100,0		
• Usou medicamento por causa dele								
Sim	21	36,2	26	56,5	47	45,2	p ⁽²⁾ = 0,039*	1,00 2,29 (1,04 a 5,06)
Não	37	63,8	20	43,5	57	54,8		
TOTAL	58	100,0	46	100,0	104	100,0		
• Lesão na genitália								
Sim	3	4,4	3	6,3	6	5,2	p ⁽¹⁾ = 0,690	1,00 1,44 (0,28 a 7,48)
Não	65	95,6	45	93,8	110	94,8		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Sintomas no ato sexual								
Sim	17	25,0	17	35,4	34	29,3	p ⁽²⁾ = 0,225	1,00 1,65 (0,73 a 3,69)
Não	51	75,0	31	64,6	82	70,7		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• História de DST								
Sim	2	2,9	3	6,3	5	4,3	p ⁽¹⁾ = 0,648	**
Não	66	97,1	45	93,8	111	95,7		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		

(*) : Diferença significativa a 5,0%

(**): Não foi possível determinar, devido à ocorrência de frequências nulas e muito baixas.

(1): Através do teste Exato de Fisher

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

Tabela 4 – Características quanto ao tabagismo dos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	n	%	N	%	n	%		
• Hábito de tabagismo								
Fumante	7	10,3	4	8,3	11	9,5	p ⁽¹⁾ = 0,541	1,00
Ex-fumante	18	26,5	9	18,8	27	23,3		1,14 (0,26 a 4,95)
Nunca fumou	43	63,2	35	72,9	78	67,2		0,70 (0,19 a 2,59)
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• Há quanto tempo fumou ou fuma?								
Até 12 meses	5	20,0	3	23,1	8	21,1	p ⁽²⁾ = 0,659	1,00
13 a 120 meses	5	20,0	4	30,8	9	23,7		0,75 (0,11 a 5,24)
> 120 meses	15	60,0	6	46,2	21	55,3		1,50 (0,27 a 8,34)
TOTAL	25	100,0	13	100,0	38	100,0		
• Há quanto tempo Parou de fumar?								
3 a 120 meses	10	55,6	2	22,2	12	44,4	p ⁽²⁾ = 0,217	**
> 120 meses	8	44,4	7	77,8	15	55,6		
TOTAL	18	100,0	9	100,0	27	100,0		
• Número de cigarros fumados ao dia								
Até 5	17	68,0	6	46,2	23	60,5	p ⁽¹⁾ = 0,191	2,48 (0,63 a 9,82)
> 5	8	32,0	7	53,8	15	39,5		1,00
TOTAL	25	100,0	13	100,0	38	100,0		

(**): Não foi determinado devido à ocorrência de frequência muito baixa.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

(2): Através do teste Exato de Fisher

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas e percentuais; as medidas estatísticas utilizadas foram: média, mediana, desvio padrão, coeficiente de variação, valor mínimo e valor máximo (técnicas de estatística descritiva); foram utilizados os testes estatísticos: Qui-quadrado e Exato de Fisher, este último quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5,0%. Um banco de

dados foi construído utilizando-se a planilha Excel; o “software” estatístico usado para a obtenção dos cálculos estatísticos foi o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), na versão 13^(38,39).

RESULTADOS

O HPV foi encontrado em 7,4% (5/ 68) das pacientes portadoras de AR e a NIC, em 5,9% (4/ 68) delas, enquanto que, no grupo controle, o HPV associado à NIC 1 foi identificado em 4,2% (2/ 46) das pacientes. Para nenhuma das duas variáveis comprovou-se diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$), conforme resultados apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Avaliação da ocorrência de HPV e NIC nos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	n	%	N	%	N	%		
• HPV								
Sim	5	7,4	2	4,2	7	6,0	$p^{(1)} = 0,386$	1,83 (0,33 a 9,83)
Não	63	92,6	46	95,8	109	94,0		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		
• NIC								
Sim	4	5,9	2	4,2	6	5,2	$p^{(1)} = 0,515$	1,44 (0,25 a 8,18)
Não	64	94,1	46	95,8	110	94,8		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		

(1): Através do teste Exato de Fisher

Foram encontradas alterações na vulvosopia e colposcopia de 5 pacientes com AR infectadas pelo HPV. O exame colposcópico mostrou: em duas, área de epitélio acetobranco tênue no colo uterino; em uma, pólipos endocervicais de pedículo e inserção não visível; e em duas outras, presença de pápula hiperqueratótica na região vulvar. A

citologia dessas pacientes mostrou: uma NIC 1 e uma NIC 3 decorrentes de alterações citoarquiteturais compatíveis com a ação viral do HPV. As outras três pacientes não apresentaram alterações no exame citológico; entretanto, no resultado da biópsia das duas pacientes que apresentavam lesões na vulva e da portadora do pólip, foram encontradas, respectivamente: lesão escamosa benigna, hiperplásica e hiperqueratótica, associada ao HPV; lesão escamosa benigna, papilomatosa associada a coilocitose e alterações citoarquiteturais decorrentes da ação viral.

Exame da vulva



Figura 1 – Inspeção visual e vulvosopia mostrando placa de hiperqueratose

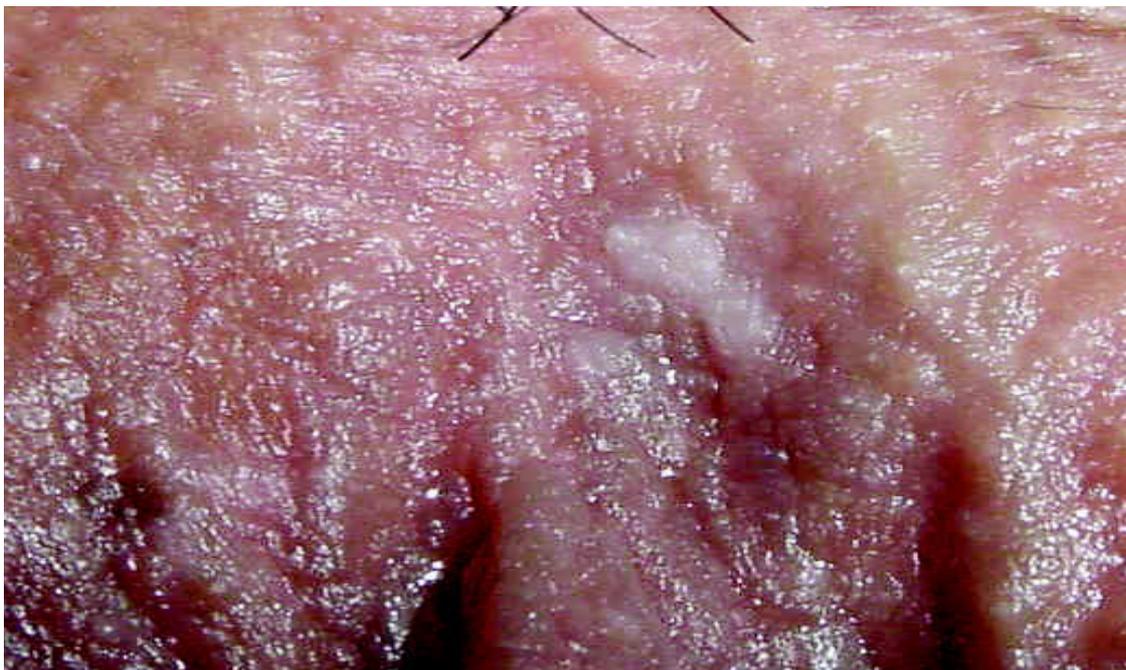


Figura 2 – Placa de hiperqueratose na vulvoscopia / Histopatológico identifica HPV

Em relação aos resultados da vulvoscopia e da colpocitologia oncótica, podemos dizer que quanto à vulvoscopia, os percentuais foram próximos entre os dois grupos (Tabela 6).

Na tabela 7 observamos que 11,8% (8) das pacientes com AR e 4,2% (2) das controles apresentaram alterações no exame citológico. A presença de células atípicas do epitélio estratificado de significado indeterminado (ASCUS) foi a alteração mais freqüente no grupo AR, sendo encontrada em 5,9% das pacientes. No grupo controle, a lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL) foi a única alteração encontrada em 4,2% das pacientes, sem associação significativa entre os grupos ($p = 0,263$).

Tabela 6 – Análise do exame de vulvoscopia nos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	AR		Controle		Grupo Total			
	N	%	N	%	N	%		
• Vulvoscopia								
Normal	58	85,3	40	83,3	98	84,5	P ⁽¹⁾ = 0,774	1,16 (0,42 a 3,20)
Alterado	10	14,7	8	16,7	18	15,5		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		

(*): Diferença significativa a 5,0%

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson

Tabela 7 – Análise dos resultados da citologia oncótica nos grupos AR e controle

Variável	Grupo						Valor de p	OR (IC 95%)
	Casos		Controle		Grupo Total			
	n	%	N	%	n	%		
• Normal	60	88,2	46	95,8	106	91,4	p ⁽¹⁾ = 0,409	**
• LSIL	1	1,5	2	4,2	3	2,6		**
• HSIL								
NIC 2	-	-	-	-	-	-		
NIC 3	2	2,9	-	-	2	1,7		**
• Adenocarcinoma	1	1,5	-	-	1	0,9		**
• ASCUS								
Possivelmente não neoplásico	2	2,9	-	-	2	1,7		**
Não se pode afastar lesão de alto grau	2	2,9	-	-	2	1,7		**
• ASGUS	-	-	-	-	-	-		
TOTAL	68	100,0	48	100,0	116	100,0		

(**): Não foi determinado, devido à ocorrência de frequência nula ou muito baixa.

(1): Através do teste Exato de Fisher

Na Tabela 8, analisa-se a ocorrência do HPV segundo as seguintes variáveis: tempo de diagnóstico da doença, NIC, CDAI, uso de corticóide prévio e atual e dose do corticóide. A ocorrência de NIC foi a única variável que mostrou associação significativa com a presença do HPV ($p < 0,05$); para a referida variável, observa-se que a infecção pelo HPV foi mais elevada entre as pacientes que apresentavam NIC do que entre as que não a tinham (50,0% x 4,7%). Em relação à atividade da doença avaliada pelo CDAI, o

HPV foi encontrado em 12,5% de pacientes com atividade moderada da doença, em 7,5% de pacientes com atividade grave e em 0,0% de pacientes com remissão ou atividade leve. No grupo AR, ele foi identificado em 11,1% de pacientes que tinham mais de 36 e até 72 meses de diagnóstico da doença, em 7,7% que tinham um tempo de diagnóstico acima de 72 meses e em 5% que tinham até 36 meses de diagnóstico da doença. Para as demais variáveis, as maiores diferenças percentuais da presença do HPV ocorreram em relação à dose do corticóide, que teve um percentual do HPV nulo entre os que tomavam de 2 a 5 mg de prednisona por dia, um de 13,8% entre os que tomavam de 10 a 15 mg e um de 11,1% entre os que tomavam 20 mg.

Das cinco mulheres com HPV portadoras de AR, 3 (60%) usavam associação de drogas para o tratamento da doença, nos seguintes esquemas: metotrexate (MTX) + azatioprina (AZA); MTX + leflunomida (Leflu) + cloroquina (CLQ); Leflu + AZA.

Para nenhuma das variáveis contidas na Tabela 9, comprova-se associação significativa com a ocorrência de NIC, embora seja possível observar que dos 4 casos com NIC todos tinham CDAI moderada (12,5%) ou grave (5,0%) e todas faziam uso de corticóide e de DMARDs na data da pesquisa, nos seguintes esquemas: Leflu + AZA; MTX + Leflu + CLQ; MTX; CLQ.

Embora não tenham sido encontradas diferenças estatísticas quanto à ocorrência do HPV e/ ou NIC entre o grupo AR e controle, algumas características foram observadas: em relação à presença do HPV, a faixa etária mais prevalente, entre as pacientes com AR, foi dos 40 aos 59 anos de idade (60%) e, no grupo controle, foi entre as pacientes dos 18 aos 39 anos (100 %). No grupo AR, 40% das pacientes são caucásicas e 60% não caucásicas, ao passo que 100% das do grupo controle (2/ 48) são

não caucasóides. Três pacientes são casadas (60%), uma é solteira (20%) e uma outra é divorciada (20%) no grupo AR; no grupo controle, as duas pacientes são solteiras. Quanto à escolaridade, 80% das pacientes do grupo AR possuem o ensino fundamental (4/ 5) e 20% (1/ 5) o ensino médio. Entre as controles, uma tem o ensino fundamental incompleto e a outra, o ensino médio. Em relação ao tabagismo, 80% das pacientes com AR (4/ 5) e 100% (2/ 2) das do grupo controle nunca fumaram.

Quanto aos aspectos ginecológicos e sexuais das pacientes com HPV, podemos dizer que não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, em relação à idade da menarca; e a maior proporção das pacientes teve a menarca entre os 9 e 13 anos. Em relação à idade da primeira relação sexual, também não houve diferença significativa entre os grupos, e a faixa etária mais prevalente foi entre os 20 anos ou mais. No grupo AR, duas pacientes tiveram apenas um parceiro, uma teve dois e as outras duas tiveram três ou mais; no grupo controle, uma paciente teve quatro parceiros e outra teve dois. Todos os casos de HPV ocorreram entre pacientes que não faziam uso de preservativo, com exceção de uma do grupo controle. Todas utilizavam ACO. Em relação ao número de gravidezes, 4 das 5 pacientes com AR engravidaram três ou mais vezes; no grupo controle, uma nunca engravidou e a segunda teve uma gravidez com aborto provocado. Quanto à história de DST, todas as pacientes com HPV (7/ 116) nunca tiveram este tipo de doença.

Ao avaliarmos a frequência de realização do exame citológico, observamos que, no grupo AR, uma nunca realizou o exame, uma fez apenas um e as outras três fizeram mais de sete exames. No grupo controle, uma paciente nunca realizou o exame e outra o realizou três vezes.

Não houve associação significativa entre a ocorrência de NIC, as características epidemiológicas, sócio-demográficas, o hábito de tabagismo e dados ginecológicas e sexuais entre os grupos AR e controle. Destaca-se que os 4 casos de NIC ocorreram entre pacientes casadas ou com união consensual. Todos ocorreram entre as que não utilizavam preservativos, não faziam uso de ACO e não tinham história de DST.

Tabela 8 – Associação do HPV com o tempo de diagnóstico da doença, NIC, CDAI, uso de corticóide prévio e atual, dose do corticóide atual e uso de imunossupressor no grupo AR

Variável	HPV						Valor de p
	Sim		Não		TOTAL		
	N	%	N	%	N	%	
• Tempo de diagnóstico							
Até 36 meses	1	5,0	19	95,0	20	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,833
> 36 a 72 meses	1	11,1	8	88,9	9	100,0	
> 72 meses	3	7,7	36	92,3	39	100,0	
• NIC							
Sim	2	50,0	2	50,0	4	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,025*
Não	3	4,7	61	95,3	64	100,0	
• CDAI							
Remissão	-	-	6	100,0	6	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,860
Leve	-	-	6	100,0	6	100,0	
Moderada	2	12,5	14	87,5	16	100,0	
Grave	3	7,5	37	92,5	40	100,0	
• Uso de corticóide							
Prévio							
Sim	4	6,5	58	93,5	62	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,379
Não	1	16,7	5	83,3	6	100,0	
• Uso de corticóide							
Atual							
Sim	5	9,3	49	90,7	54	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,575
Não	-	-	14	100,0	14	100,0	
Grupo Total	5	7,4	63	92,6	68	100,0	
• Dose de corticóide							
atual (mg)							
2 a 5	-	-	16	100,0	16	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,290
10 a 15	4	13,8	25	86,2	29	100,0	
20	1	11,1	8	88,9	9	100,0	
Grupo Total	5	9,3	49	90,7	54	100,0	
• Uso de imunossupressor							
Sim	3	4,8	59	95,2	62	100,0	P = 0,058
Não	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
Grupo Total	5	7,4	63	92,6	68	100,0	

(*): Associação significativa a 5,0%

(1): Através do teste Exato de Fisher

Tabela 9 – Associação da NIC com o tempo de diagnóstico da doença, CDAI, uso e dose do corticóide atual e uso de imunossupressor no grupo AR

Variável	NIC						Valor de p
	Sim		Não		TOTAL		
	N	%	N	%	N	%	
• HPV							
Sim	2	40	3	60	5	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,025*
Não	2	3,2	61	96,8	63	100,0	
• Tempo de diagnóstico							
Até 36 meses	2	10,0	18	90,0	20	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,237
> 36 a 72 meses	1	11,1	8	88,9	9	100,0	
> 72 meses	1	2,6	38	97,4	39	100,0	
• CDAI							
Remissão	-	-	6	100,0	6	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,806
Leve	-	-	6	100,0	6	100,0	
Moderada	2	12,5	14	87,5	16	100,0	
Grave	2	5,0	38	95,0	40	100,0	
• Uso de corticóide atual							
Sim	4	7,4	50	92,6	54	100,0	p ⁽¹⁾ = 0,574
Não	-	-	14	100,0	14	100,0	
Grupo Total	4	5,9	64	94,1	68	100,0	
• Dose de corticóide atual (mg)							
2 a 5	1	6,3	15	93,7	16	100,0	p ⁽¹⁾ = 1,000
10 a 15	2	6,9	27	93,1	29	100,0	
20	1	11,1	8	88,9	9	100,0	
Grupo Total	4	7,4	50	92,6	54	100,0	
▪ Uso de imunossupressor							
Sim	4	6,5	58	93,5	62	100,0	P ⁽¹⁾ = 1,000
Não	-	-	6	100,0	6	100,0	
Grupo Total	4	5,9	64	94,1	68	100,0	

(*) : Associação significativa a 5,0%

(1) : Através do teste Exato de Fisher

DISCUSSÃO

Estima-se que entre 20 a 40% da população mundial de mulheres sexualmente ativas tenham infecção pelo HPV^(22,40,41).

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a frequência da infecção pelo HPV na população feminina, é de 25%⁽⁴¹⁾.

A presença do HPV foi encontrada em 7,4% (5/ 68) das pacientes do grupo AR e em 4,2% (2/ 48) do grupo controle.

Na literatura médica científica, não foram encontrados estudos sobre a prevalência do HPV em pacientes portadoras de AR. Por falta de dados para análise comparativa e pelo fato de a AR fazer parte das doenças auto-imunes, achamos interessante verificar a prevalência de infecção pelo HPV e/ ou NIC em outras patologias deste grupo. Encontramos no LES, em 2004, os estudos de Tam et al⁽⁴²⁾; neles a prevalência do HPV foi de 11,8% e, nas pesquisas de Berthier et al⁽⁴³⁾, em 1999, foi de 37,5%. O que nos chama a atenção é que, no nosso estudo, a prevalência foi bem menor. Teriam as pacientes com AR menor risco de desenvolver HPV e/ ou NIC? Entretanto, lembramos que, nestes estudos, foram utilizadas técnicas de biologia molecular correspondentes, respectivamente, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e métodos de hibridização, os quais são mais sensíveis e específicos para o diagnóstico do HPV, porém, com custo mais elevado, o que torna seu uso limitado em larga escala na prática médica. Os métodos utilizados em nosso estudo foram a colpocitologia oncótica e a colposcopia com biópsia de áreas com alterações, sendo o primeiro um teste de baixa sensibilidade na identificação do HPV, porém de alta especificidade para o diagnóstico da NIC. É considerado o método de escolha em programas de rastreamento de câncer de colo do útero, por ser de fácil execução e de baixo custo⁽⁴⁴⁾. A associação

da citologia e da biologia molecular pode elevar a sensibilidade e o valor preditivo negativo da infecção pelo HPV para cerca de 100 % ⁽⁴⁵⁾. Portanto, se tivéssemos utilizado alguma técnica de biologia molecular, provavelmente, a identificação do HPV nas pacientes poderia ter sido maior.

A presença de NIC apresentou uma associação significativa com o HPV, fato este descrito na literatura.^(43,44,46) A ocorrência do câncer do colo do útero está ligada à infecção pelo HPV em cerca de 90 a 99% dos casos, uma vez que este possui oncogenes com potencial de transformação maligna^(47,48). Entretanto, apenas uma pequena quantidade de pacientes infectadas pelo HPV evolue para o câncer cervical, já que a grande maioria apresenta regressão espontânea⁽⁴⁴⁾.

A NIC foi encontrada em 5,9% do grupo AR e em 4,2% do controle, sendo a NIC 3 a lesão mais identificada no primeiro grupo. As duas pacientes do grupo AR com HPV e não portadoras de NIC corresponderam àquelas com lesão vulvar. Entre os controles, as duas ocorrências de NIC aconteceram em associação com o HPV. Entre as pacientes com AR, foram identificados dois casos de NIC sem relação com o vírus. Como cerca de 90 a 99% dos casos de NIC estão associados ao HPV^(47,48), estes podem representar casos nos quais a citologia oncológica tenha falhado na identificação viral. Provavelmente, se tivéssemos utilizado técnicas de biologia molecular, como a captura por híbridos ou a PCR, o vírus poderia ter sido identificado.

Em 1976, Lewis et al⁽¹³⁾, em um estudo retrospectivo, evidenciaram neoplasias em 4% de pacientes lúpicas (18/ 484), em 0,6% de pacientes com AR (17/ 2.867) e em 1,36% (44/ 3.295) de pacientes controles, sendo que, das 17 pacientes com AR que desenvolveram câncer, 23,5% destes foi de colo uterino, ocorrência muito superior às observadas no nosso estudo.

Mellemkjaer et al⁽⁴⁹⁾, em uma coorte com 20.699 pacientes, sendo 14.647 do sexo feminino e 6.052 homens, acompanhados por um período médio de 7 anos, encontraram um risco relativo para o desenvolvimento de câncer do colo do útero de 1,1 nas pacientes com AR (o número absoluto de casos esperados era de 36,9 e o encontrado foi de 40).

Cibere et al⁽⁵⁰⁾, em um estudo de coorte prospectivo, com 862 pacientes com AR acompanhados por cerca de 35 anos, com uma média de 17,4 anos de idade, observaram um risco relativo de 0,49 para o desenvolvimento de neoplasia cervical.

Restrepo⁽⁵¹⁾ e colaboradores, em um estudo retrospectivo descritivo com 98 pacientes, sendo 44 portadores de LES e 54 de AR, mostraram uma ocorrência de câncer em 8,2% dos casos; entre 8 neoplasias encontradas nos pacientes com AR (8/54), foi identificada uma NIC 3.

Gridley⁽⁵²⁾ et al, em uma coorte com 11.683 pacientes com AR, sendo 7.933 mulheres e 3.750 homens, identificaram 17 casos de câncer do colo do útero, estimando um risco de 0,21% para este tipo de neoplasia nestas pacientes.

Não foi encontrada associação estatisticamente significante entre a ocorrência do HPV nas pacientes com AR e o tempo de diagnóstico da doença, a atividade da doença através do CDAI, a presença de endocervicite clínica e o uso de corticóide prévio e atual. Da mesma forma, imaginamos que, se a ocorrência do HPV na nossa amostra tivesse sido maior, possivelmente veríamos a associação entre estas variáveis e a infecção viral. Em relação aos imunossuppressores, esperava-se uma ocorrência maior da infecção viral nas pacientes que utilizam essas drogas (60% usam x 40% não usam).

Ao avaliarmos as questões relacionadas à realização do exame de Papanicolaou, observamos que um maior número de pacientes com AR (34,8% x 10,9%) realizou a citologia oncológica há mais de dois anos. Assim sendo, verificamos que as pacientes com AR que, teoricamente, deveriam fazer o exame de citologia vaginal anualmente, demoram mais tempo para realizarem esse exame.

Os resultados da citologia oncológica nos mostraram que houve um maior número de alterações nos exames citológicos das pacientes com AR, em relação às pacientes controles. Estas alterações foram encontradas em uma proporção quase três vezes maior no primeiro grupo (11,8% x 4,2%), porém sem associação estatística ($p = 0,263$).

Em um estudo realizado com 76 pacientes lúpicas e 80 controles, para avaliar a prevalência de alterações no exame citológico do colo do útero, observou-se que a prevalência de alterações do exame de Papanicolaou foi maior no grupo de pacientes com LES, quando comparado com os controles (9,4% x 1,2%, $p = 0,03$), sem associação com o uso de imunossupressores e com o tempo de doença ($p = 0,85$)⁽⁵³⁾.

Os fatores que determinam a persistência da infecção pelo HPV e evolução para lesões cervicais ainda não estão completamente esclarecidos. Alguns co-fatores, como início precoce da atividade sexual, uso de anticoncepcionais orais, paridade, tabagismo e exposição prévia a DSTs, podem influenciar na persistência da infecção e na progressão das lesões cervicais, ao passo que o maior número de parceiros sexuais estaria mais relacionado à infecção pelo vírus⁽⁴⁶⁾.

Tam et al⁽⁴²⁾ observaram uma associação positiva entre a baixa escolaridade e a ocorrência do HPV nas pacientes com lúpus. No grupo AR, também observamos uma maior ocorrência da infecção associada a uma menor escolaridade.

Quanto ao número de parceiros sexuais das pacientes que tinham o HPV, encontramos que, entre as sete pacientes com HPV, 71,43% tiveram mais de dois parceiros. Embora o número das pacientes com HPV tenha sido pequeno, esses valores são equivalentes aos da literatura, que associam uma maior frequência da infecção entre as pacientes com maior número de parceiros.

Em relação ao uso de preservativos, observamos que a grande maioria (85,72%) não o utilizava. Este é considerado um fator discutível de proteção para infecção pelo HPV e só efetivo quando utilizado em todas as relações sexuais⁽⁵⁴⁾. Quanto aos ACO, todas as sete pacientes portadoras do HPV não utilizavam esse método contraceptivo, ao contrário do que mostra a literatura, na qual o ACO aparece como um fator de risco isolado no aumento da incidência da infecção pelo HPV⁽⁵⁵⁾. No entanto, alguns autores não estabeleceram tal relação⁽⁵⁶⁾.

Ao analisarmos o grupo das 68 pacientes com AR, em relação à solicitação do exame citológico pelo reumatologista, observamos que, para apenas cinco delas, este especialista já havia feito a solicitação. Para as demais 63 pacientes, ele nunca havia solicitado o exame. Entre as 5 pacientes para as quais a solicitação já havia sido feita, em uma delas foi identificado HPV na região vulvar. Achamos que há a necessidade da criação de uma rotina para análise ginecológica periódica das pacientes com AR, em virtude de serem elas portadoras de doença auto-imune, de fazerem uso crônico de drogas imunossupressoras e de apresentarem uma ocorrência maior de alterações nos exames citológicos, embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significante entre os grupos.

CONCLUSÃO

Houve uma baixa ocorrência de atipia cervical e da infecção pelo HPV nas pacientes portadoras de AR, sem diferença estatística significante entre essas e o grupo controle.

Não houve associação estatística entre a presença do HPV e da NIC, e o tempo de diagnóstico da doença, a atividade da doença detectada pelo CDAI e o uso de corticóide e imunossupressores.

Os resultados do exame de citologia oncótica mostraram alterações quase três vezes mais freqüentes (11,8% x 4,2%) nas pacientes do grupo AR do que nas do grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Harris Jr ED: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley WN et al.: Textbook of Rheumatology. 4th ed., Philadelphia: WB Saunders Company, 1993.
2. Lipski PE. Rheumatoid arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine. International edition, 14th ed., New York: McGraw Hill, 1998.
3. Laurindo IEM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, et al: Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol 42(6): 355-61, 2002.
4. Albani S, Carson DA: Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Koopman WJ: Arthritis and Allied Conditions – A Textbook of Rheumatology, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.
5. Symmons DPM, Barret EM, Bankhead CR, Scott DGI, Silman AJ: The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk arthritis register. Br J Rheumatol 33: 735-9, 1994.
6. Marques Neto JF, Gonçalves HT, Langen LFOB, Cunha MFL, Randominski S, Sampaio GC: Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. Rev Bras Reumat 33(5): 169-73, 1993.
7. Desiree MFM, Van Der Heijde DM, Piet LCM, et al.: Older versus younger onset Rheumatoid Arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow –up study of early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 18: 1285-9, 1991.
8. Anderson RJH: Rheumatoid arthritis. Clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Crofford L, Stone JH, et al.: Primer on the Rheumatic diseases, Atlanta, Arthritis

Foundation, 2001.

9. Bértolo MB, Samara AM: Artrite Reumatóide. São Paulo, ARS Cyrandi, 12-7, 1999.

10. Nepon GT, Nepon B: Genetics of the major histocompatibility complex in Rheumatoid Arthritis. In: Klippel JH & Dieppe PA. Rheumatology, London, Mosby, 1998.

11. Weyand CM, Goronzy JJ: Patogenia da Artrite Reumatóide. In: Snyderman R, Hayanes BF. Clínicas da América do Norte. Rio de Janeiro, Interlivros, 1997.

12. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 46: 328-46, 2002.

13. Lewis RB, et al.: Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 19 (6): 1256-60, 1976.

14. Bouza E, Moya J, Munoz P: Infections in: systemic lupus erithematosus and rheumatoid arthritis. Infectious Dis Clin of North Am 15(2): 335-61, 2001.

15. Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evansd SJW: Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 y follow-up study. Ann Rheum Dis 47: 988-92, 1988.

16. Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB, and members of the Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee: Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD registry. J Rheumatol 18: 809-14, 1991.

17. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Am J Med 83: 1-9, 1987.

-
18. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al.: Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 1120-7, 1995.
 19. Williams CA, Bloch DA, Sibley J, et al.: Lymphoma and leukemia in rheumatoid arthritis: are they associated with azathioprine, cyclophosphamide, or methotrexate? A matched case-control study in the Arthritis, Rheumatism and Aging. Medical Information System (ARAMIS) population. *J Clin Rheumatol* 2: 64-72, 1996.
 20. Wolfrain LA: Treating autoimmune diseases through restoration of antigen-specific immune tolerance. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 54 (1): 1-13, 2006.
 21. Len CA, Terreri MT, Hilário MOE: Lupus eritematoso sistêmico juvenil e infecção. *Rev Bras Reum* 42 (4): 218-22, 2002.
 22. Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, et al.: The epidemiology of genital human papillomavirus infections. *Rev Prat* 15 (56): 1877-81, 2006.
 23. Focchi J: Papilomavírus Humano. In: Oliveira, Lembruger: *Tratado de Ginecologia Febrasg*. Rio de Janeiro, Revinter, 756-66, 2001.
 24. Ho GYF, et al.: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 338 (7): 423-28, 1998.
 25. Mackay T: Ginecologia. In: Tierney Jr, McPhee P: *Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, Atheneu, 638-70, 1998.
 26. Maciag PC, Villa LL: Genetic susceptibility to HPV infection and cervical cancer. *Braz J Med Biol Res* 32 (7): 915-22, 1999.
 27. Noronha V, et al.: Papiloma vírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop* 32 (3): 235-40, 1999.

-
28. Pereyra EAG, Parellada CI: Entendendo melhor a infecção pelo papilomavírus humano. São Paulo, Artsmed, 2003.
 29. Okada MMK, Gonçalves MAG, Giraldo PC: Epidemiologia e patogenia do papiloma vírus humano (HPV). In: Carvalho JJM, Okawa N. I Consenso Brasileiro de HPV. 1ª ed. São Paulo, BG cultural, 1-6, 2000.
 30. Aletaha D, Smolen J: The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 23 (Suppl. 39): S100-8, 2005.
 31. Aletaha D: Pooled indices to measure rheumatoid arthritis activity: a good reflection of the physician's mind? *Arthritis Res Ther* 8: 102, 2006.
 32. Pincus T, et al.: A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 32 (5): 531-37, 1989.
 33. Prevoo ML, et al.: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 44-8, 1995.
 34. Gontijo RC, et al.: Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA - HPV e inspeção visual. *Rev Bras Ginecol Obstet* 26 (4): 264-75, 2004.
 35. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-24, 1988.
 36. Schneider A, et al.: Sensivity of cervical condyloma in comparasion with HPV-DNA hybridization studies. *Diagn Cytophathol* 3: 250-53, 1997.

-
37. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, et al.: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287 (16): 2114-9, 2002.
38. Altman DG: Practical statistics for medical research. In: Chapman and Hall. London, Great Britain, 1991.
39. Zar JH: Biostatistical analysis. 4th ed. New Jersey-USA, Prentice Hall, 1999.
40. Baseman JG, Koutsky LA: The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 32 (1): 16-24, 2005.
41. Associação Brasileira de Genitoscopia (ABG). Disponível em: http://www.colposcopia.org.br/espaco_mulher.php. Acessado em 31 de janeiro de 2008.
42. Tam LS, et al.: Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 5 (11): 3619-25, 2004.
43. Berthier S, et al.: Does a particular risk associated with papillomavirus infections in women with lupus? *Rev Med Int* 20 (2): 128-32, 1999.
44. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, et al.: Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tolls in Latin America. This report refers to partial results from LAMS (Latin America Screening) study. *J Med Screen* 12 (3): 142-9, 2005.
45. Wolf JK, Franco EL, Arbeit JM, Shroyer KR, et al.: Innovations in understading the biology of cervical cancer. *Cancer* 98 (9): 2064-9, 2003.
46. Pereira CRN, Rosa MLG, Vasconcelos GALBM, Faria PCP, et al.: Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical câncer among high-risk women from Rio de Janeiro, Brazil. *Int Gynecol Cancer* 17: 651-60, 2007.
47. INCA, Instituto Nacional do Câncer. Câncer do colo do útero. 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancer/utero/>. Acesso em dez. 2007.

-
48. Herrington CS: Do HPV-negative cervical carcinomas exist? *J Pathol* 189: 1-3, 1999.
49. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, et al.: Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 32A (10): 1753-57, 1996.
50. Cibere J, Sibley J, Haga M: Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 40 (9): 1580-86, 1997.
51. Restrepo BB, Arias X, González JFC, Villegas J, et al.: Enfermedad autoinmune y neoplasias. *Ces Med* 20 (2): 27-34, 2006.
52. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, et al.: Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the National Cancer Institute* 85 (4): 307-11, 1993.
53. Barros BRC, Matschinske R, Silva MB, Skare TL: Prevalência de alterações no exame citológico do colo do útero em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 47 (5): 325-9, 2007.
54. Manhart LE, Koutsky LA: Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 29 (11): 725-35, 2002.
55. Ley C, Baner HM, Reingold A, et al.: Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst* 83: 997-1003, 1991.
56. Moscicki AB, Palefsky J, Gonzales J, Schoolnik GK: Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Res* 28: 507-13, 1990.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO CASOS – GRUPO DE PACIENTES COM AR

Título: Prevalência da infecção pelo papiloma vírus humano em pacientes portadoras de Artrite Reumatóide

Orientadora: Prof^ª. Ângela Pinto Duarte

Investigadora: Dr^ª. Danielle Christinne Soares Egypto de Brito

Unidade: Serviço de Reumatologia e Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia - Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco

Av. Prof. Moraes Rego, s/n.

50690-901 – Recife/PE

Este instrumento informa, em detalhes, sobre o estudo acima. Você será um dos pacientes participantes desse estudo nessa instituição. O objetivo desse estudo é avaliar a presença de lesões genitais por HPV (papiloma vírus humano), vírus que infecta o revestimento do colo do útero podendo causar câncer, nas pacientes portadoras de Artrite Reumatóide (AR). A AR é uma doença auto-imune, sistêmica que altera o sistema de defesa do organismo deixando as pacientes com esta doença expostas à infecções virais, bacterianas e fúngicas. Ela compromete não só as articulações, como também outros órgãos (coração, pulmão, vasos...) e necessita de medicamentos imunossupressores para o seu adequado controle, ou seja, medicamentos que deprimem o sistema de defesa, aumentando ainda mais o risco para essas infecções.

A sua participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que receba tratamento médico nesta instituição (Hospital das Clínicas – UFPE).

O estudo em si não trará nenhum risco de vida. Será coletado aproximadamente 5 ml de sangue para a realização do exame anti-HIV (vírus da Síndrome de Imunodeficiência Humana – SIDA) e os riscos serão apenas aqueles existentes em uma coleta de sangue (dor no local da picada da agulha e hematoma – rouidão) e em uma coleta de material para citologia e biópsia de lesões no colo uterino (como possibilidade de dor local, sangramento e infecção secundária a manipulação), no entanto, bastante raro de ocorrer. Este procedimento é a forma mais fácil e eficiente de detectar a presença de lesões que podem ser câncer de colo uterino. Você será informado de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertinente ao mesmo. Os médicos que estão conduzindo esse estudo são capacitados e bem treinados, de forma a oferecer os maiores benefícios possíveis. Os benefícios do estudo é que através dele será possível pesquisar a presença de lesões genitais causadas pelo papiloma vírus humano (antecedentes de câncer de colo do útero) e, deste modo, caso sejam encontradas áreas suspeitas, instituir tratamento adequado mais precocemente. Caso não sejam encontradas lesões suspeitas, você será esclarecida da importância e necessidade de realização periódica de exames ginecológicos preventivos de câncer de colo uterino.

Todos os dados da sua participação nesse estudo serão documentados e mantidos confidencialmente, sendo disponíveis apenas para os médicos condutores do estudo, para as autoridades de saúde e para você.

Como sua participação é voluntária, você poderá abandonar o estudo a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer punição ou perda de seus direitos nessa instituição (Hospital das Clínicas - UFPE). Não haverá compensação financeira

(dinheiro) por eventuais injúrias (danos) que possam vir a ocorrer, mas não se prive de seus direitos legais, se for o caso. Se tiver qualquer dúvida ou perguntas relativas a esse estudo ou aos seus direitos, no que diz respeito à sua participação, ou ainda se quiser relatar eventos adversos, (conseqüência, acontecimentos estranhos) pode contactar as Dr^a. Danielle Egypto de Brito e Ângela Duarte através dos telefones (83) 8832-6085 ou (83) 3221-7053 e (81) 3454-0155.

Data: ____ / ____ /2007

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome da Testemunha 1: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome da Testemunha 2: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome dos investigadores: Dr^a. Danielle Egypto de Brito e Ângela Duarte

Assinaturas:

Endereço: Hospital das Clínicas – Departamento de Medicina Interna – Disciplina de Reumatologia

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO CONTROLES – GRUPO CONTROLE

Título: Prevalência da infecção pelo papiloma vírus humano em pacientes portadoras de Artrite Reumatóide.

Orientadora: Prof^ª. Ângela Pinto Duarte

Investigadora: Dr^ª. Danielle Christinne Soares Egypto de Brito

Unidade: Serviço de Reumatologia e Setor de Colposcopia do Serviço de Ginecologia - Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Pernambuco
Av. Prof. Moraes Rego, s/n. CEP 50690-901 – Recife/ PE.

Este instrumento informa, em detalhes, sobre o estudo acima. Você será um dos pacientes participantes desse estudo nessa instituição. O objetivo desse estudo é avaliar a presença de lesões genitais por HPV (papiloma vírus humano), vírus que infecta o revestimento do colo do útero podendo causar câncer, tanto nas pacientes portadoras de Artrite Reumatóide (AR) - doença auto-imune, sistêmica que altera o sistema de defesa do organismo deixando as pacientes com esta doença mais expostas à infecções virais, bacterianas e fúngicas, como nas pacientes sem doenças auto-ímunes que servirão de grupo de comparação.

A sua participação é inteiramente voluntária e não é, de forma alguma, condição para que receba tratamento médico nesta instituição (Hospital das Clínicas – UFPE).

O estudo em si não trará nenhum risco de vida. Será coletado aproximadamente 5 ml de sangue para a realização do exame anti-HIV (vírus da Síndrome de Imunodeficiência Humana – SIDA) e os riscos serão apenas aqueles existentes em uma

coleta de sangue (dor no local da picada da agulha e hematoma – rouxidão) e em uma coleta de material para citologia e biópsia de lesões no colo uterino (como possibilidade de dor local, sangramento e infecção secundária a manipulação), no entanto, bastante raro de ocorrer. Este procedimento é a forma mais fácil e eficiente de detectar a presença de lesões que podem ser câncer de colo uterino. Você será informado de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertinente ao mesmo. Os médicos que estão conduzindo esse estudo são capacitados e bem treinados, de forma a oferecer os maiores benefícios possíveis. Os benefícios do estudo é que através dele será possível pesquisar a presença de lesões genitais causadas pelo papiloma vírus humano (antecedentes de câncer de colo do útero) e, deste modo, caso sejam encontradas áreas suspeitas, instituir tratamento adequado mais precocemente. Caso não sejam encontradas lesões suspeitas, você será esclarecida da importância e necessidade de realização periódica de exames ginecológicos preventivos de câncer de colo uterino.

Todos os dados da sua participação nesse estudo serão documentados e mantidos confidencialmente, sendo disponíveis apenas para os médicos condutores do estudo, para as autoridades de saúde e para você.

Como sua participação é voluntária, você poderá abandonar o estudo a qualquer momento, sem que isso resulte em qualquer punição ou perda de seus direitos nessa instituição (Hospital das Clínicas - UFPE). Não haverá compensação financeira (dinheiro) por eventuais injúrias (danos) que possam vir a ocorrer, mas não se prive de seus direitos legais, se for o caso. Se tiver qualquer dúvida ou perguntas relativas a esse estudo ou aos seus direitos, no que diz respeito à sua participação, ou ainda se quiser relatar eventos adversos, (conseqüência, acontecimentos estranhos) pode contactar as Dr^a. Danielle Egypto de Brito e Ângela Duarte através dos telefones (83) 8832-6085 ou

(83) 3221-7053 e (81) 3454-0155.

Data: ____/____/2007

Nome do Paciente: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome da Testemunha 1: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome da Testemunha 2: _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Nome dos investigadores: Dr^a. Danielle Egypto de Brito e Ângela Duarte

Assinaturas:

Endereço: Hospital das Clínicas – Departamento de Medicina Interna – Disciplina de Reumatologia

APÊNDICE 3

QUESTIONÁRIO – CASOS – GRUPO AR

I. IDENTIFICAÇÃO:

1. Nome: _____ 2. Registro: _____

3. Endereço: _____

4. Telefones: _____

5. Data: ____ / ____ / ____

6. Sexo: Feminino

7. Data de nascimento: ____ / ____ / ____

8. Idade: ____ anos

9. Naturalidade: _____ 10. Procedência: _____

11. Cor

11.1-caucasiana 11.2-não caucasiana

12. Estado civil: 12.1-solteiro 12.2-casado 12.3-união estável

12.4-divorciado 12.5-viúvo

II. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:

13. Escolaridade:

13.1-analfabeto

13.2-ensino fundamental incompleto

13.3-ensino fundamental completo

13.4-ensino médio incompleto

13.5-ensino médio completo

13.6-superior incompleto

13.7-superior completo

14. Você trabalha:

14.1-Sim 14.2-Não

15. Profissão: _____

16. Aposentado

16.1-Sim 16.2-Não

17. Renda familiar (per capita)

17.1-menor que 1SM

17.2-1SM

17.3- + 1 a 5 SM

17.4- + 5 a 10 SM

17.5-maior que 10 SM

III. DADOS GINECOLÓGICOS:

18. Você já teve menstruação?

18.1-Sim 18.2-Não

19. Que idade você tinha quando teve a 1ª menstruação? _____ anos

20. Você ainda tem menstruação?

20.1-Sim 20.2-Não

21. Você já iniciou sua vida sexual (teve relações)?

21.1-Sim 21.2-Não

22. Quantos anos você tinha quando teve a sua primeira relação sexual? _____ anos

23. Você tem o hábito de usar preservativo (camisinha) nas relações sexuais?

23.1-Sim 23.2-Não

24. Com que frequência?

24.1-em todas as relações 24.2-em algumas relações

25. Você já teve relações sexuais com penetração anal?

25.1-Sim 25.2-Não

26. Você usa pílula ou injeção para evitar filhos? (se sim, perguntar os itens 25 e 26).

26.1-Sim 26.2-Não

27. Há quanto tempo você está usando?

27.1- _____ meses

27.2- _____ anos

28. Você já usou pílula ou injeção para evitar filhos?

28.1-Sim 28.2-Não

29. Você já teve outro parceiro sexual além do atual?

29.1-Sim , se sim perguntar os itens 30 e 31.

29.2-Não

30. Quantos parceiros sexuais você já teve? _____

31. Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos doze meses? _____

32. Você já ficou grávida?

32.1-Sim 32.2-Não

33. Quantas vezes você engravidou? _____ vezes

34. Quantos filhos você tem? _____ filhos

35. Você já teve algum aborto?

35.1-Sim 35.2-Não

36. Se sim, Quantos? _____

37. Provocado ou espontâneo?

37.1 provocado 37.2 espontâneo

38. Você já fez exame preventivo de câncer de colo uterino?

38.1-Sim 38.2-Não

39. Com que frequência?

39.1-Semestral 39.2-Anual 39.3-Intervalos maiores

40. Quando foi o último exame preventivo que você fez? _____

41. Qual o resultado? _____

42. Você precisou de algum medicamento/tratamento por causa dele?

42.1-Sim 42.2-Não

43. Quantos exames de prevenção você realizou até hoje? _____

44. O médico reumatologista, já solicitou alguma vez esse exame? 1-Sim 2-Não

45. Qual medicamento/tratamento? _____

46. Usou por quanto tempo? _____

47. Você tem alguma lesão visível em sua genitália?

47.1-Sim 47.2-Não

48. Você sente dor, ardor ou apresenta sangramento durante o ato sexual?

48.1-Sim 48.2-Não

49. Você já teve ou tem alguma doença sexualmente transmitida?

49.1-Sim 49.2-Não

50. Se sim, qual? _____

IV. HÁBITOS DE VIDA:

51. Você fuma?

51.1-Sim

51.2-Não

52. Você já fumou?

52.1-Sim

52.2-Não

53. Por quanto tempo? _____ meses ou _____ anos

54. Há quanto tempo você parou? _____ meses ou _____ anos

55. Quanto cigarros você fuma ou fumou por dia? _____ cigarros

V. DADOS DA DOENÇA DE BASE (AR)**56. Critérios Diagnósticos:**

56.1 Rigidez matinal pelo menos 1 hora ()

56.2 Artrite de 3 ou mais áreas ()

56.3 Artrite de articulações das mãos ()

56.4 Artrite simétrica ()

56.5 Nódulos subcutâneos ()

56.6 Fator reumatóide positivo ()

56.7 Alterações radiológicas típicas ()

57. Dados Clínicos:

57.1 Ano do diagnóstico: _____

57.2 Tempo de diagnóstico (meses): _____

57.3 Tempo de rigidez matinal atual:

57.3.1 até 15 min () 57.3.2 15 a 30 min () 57.3.3 30 a 60 min () 57.3.4 + de 60 min ()

57.4 Sintomas sistêmicos associados: 57.4.1 Fadiga () 57.4.2 Perda peso* ()

*:superior a 10% do peso corporal, sem causa conhecida.

57.5 Classificação da AR: 57.5.1 Leve () 57.5.2 Moderada () 57.5.3 Grave ()

Leve: artralguas; pelo menos 3 articulações com sinais inflamatórios; ausência de doença extra-articular; fator reumatóide negativo; elevação dos reatores de fase aguda; ausência de erosão ou perda da cartilagem ao Rx.

Moderada: entre 6 e 20 articulações acometidas; restrita a articulações; elevação de reatores de fase aguda; positividade do fator reumatóide; evidência de inflamação ao estudo radiológico.

Grave: mais de 20 articulações persistentemente acometidas; elevação dos reatores de fase aguda; anemia de doença crônica; hipoalbuminemia; fator reumatóide positivo; Rx com erosões e perda da cartilagem; doença extra-articular.

58. Drogas utilizadas previamente:

58.1 Analgésicos () 58.2 AINE () 58.3 Corticóide () Dose máxima utilizada:

58.4 Drogas modificadoras da atividade da doença (DMARDs):

Utilizados por menos de 6 meses: 58.4.1 Antimaláricos() 58.4.2 MTX()

58.4.3 SSZ() 58.4.4 Leflunomide() 58.4.5 Ciclosporina() 58.4.6 Azatioprina()

58.4.7 outras _____

59. Drogas utilizadas atualmente:

59.1 Analgésicos () 59.2 AINE () 59.3 Corticóide () Dose utilizada: ___mg

59.4 drogas modificadoras da atividade da doença (DMARDs):

Droga	Dose atual (mg)	Tempo de uso (meses)
59.4.1 Cloroquina		
59.4.2 MTX		
59.4.3 SSZ		
59.4.4 Leflunomide		
59.4.5 Ciclosporina		
59.4.6 Azatioprina		
59.4.7 Outras:		
59.4.8 Biológicos:		
59.4.8.1 Qual?		

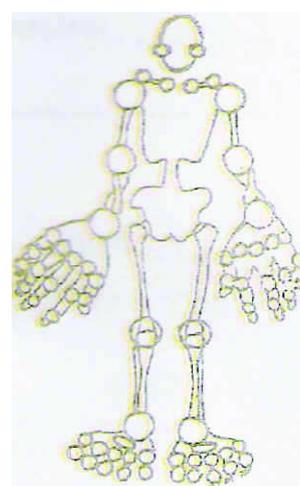
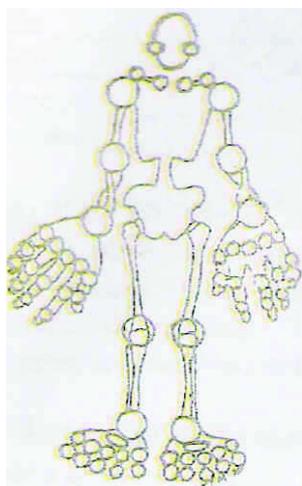
60. Outras patologias existentes: 1.Sim 2-Não

61. Se sim, qual? _____

62. Exame Físico

62.1 Articulações Dolorosas (n= _____)

62.2 Articulações edemaciadas (n= _____)



63. Manifestações extra-articulares: 63.1 nódulos() 63.2 vasculite() 63.3 úlceras()

64. Exames Complementares Atuais:

64.1 Anti-HIV: 1. () positivo 2. () negativo

65. VAS paciente = _____

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Melhor

Pior

66. VAS médico = _____

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Melhor

Pior

67. CDAI (Índice de atividade da doença clínico) = _____

APÊNDICE 4

QUESTIONÁRIO CONTROLES – GRUPO CONTROLE

I. IDENTIFICAÇÃO:

1. Nome: _____ 2. Registro: _____

3. Endereço: _____

4. Telefones: _____

5. Data: ____/____/____

6. Sexo: Feminino

7. Data de nascimento: ____/____/____

8. Idade: ____ anos

9. Naturalidade: _____ 10. Procedência: _____

11. Cor

11.1-caucasiana 11.2-não caucasiana

12. Estado civil: 12.1-solteiro 12.2-casado 12.3-união estável

12.4-divorciado 12.5-viúvo

II. DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS:

13. Escolaridade:

13.1-analfabeto

13.2-ensino fundamental incompleto

13.3-ensino fundamental completo

13.4-ensino médio incompleto

13.5-ensino médio completo

13.6-superior incompleto

13.7-superior completo

14. Você trabalha:

14.1-Sim 14.2-Não

15. Profissão: _____

16. Aposentado

16.1-Sim 16.2-Não

17. Renda familiar (per capita)

17.1-menor que 1SM

17.2-1SM

17.3- + 1 a 5 SM

17.4- + 5 a 10 SM

17.5-maior que 10 SM

III. DADOS GINECOLÓGICOS:

18. Você já teve menstruação?

18.1-Sim 18.2-Não

19. Que idade você tinha quando teve a 1ª menstruação? _____ anos

20. Você ainda tem menstruação?

20.1-Sim 20.2-Não

21. Você já iniciou sua vida sexual (teve relações)?

21.1-Sim 21.2-Não

22. Quantos anos você tinha quando teve a sua primeira relação sexual? _____ anos

23. Você tem o hábito de usar preservativo (camisinha) nas relações sexuais?

23.1-Sim 23.2-Não

24. Com que frequência?

24.1-em todas as relações 24.2-em algumas relações

25. Você já teve relações sexuais com penetração anal?

25.1-Sim 25.2-Não

26. Você usa pílula ou injeção para evitar filhos? (se sim, perguntar os itens 25 e 26).

26.1-Sim 26.2-Não

27. Há quanto tempo você está usando?

27.1- ____ meses

27.2- ____ anos

28. Você já usou pílula ou injeção para evitar filhos?

28.1-Sim 28.2-Não

29. Você já teve outro parceiro sexual além do atual?

29.1-Sim , se sim perguntar os itens 30 e 31.

29.2-Não

30. Quantos parceiros sexuais você já teve? ____

31. Quantos parceiros sexuais você teve nos últimos doze meses? ____

32. Você já ficou grávida?

32.1-Sim 32.2-Não

33. Quantas vezes você engravidou? ____ vezes

34. Quantos filhos você tem? ____ filhos

35. Você já teve algum aborto?

35.1-Sim 35.2-Não

36. Se sim, Quantos? _____

37. Provocado ou espontâneo?

37.1 provocado 37.2 espontâneo

38. Você já fez exame preventivo de câncer de colo uterino?

38.1-Sim 38.2-Não

39. Com que frequência?

39.1-Semestral 39.2-Anual 39.3-Intervalos maiores

40. Quando foi o último exame preventivo que você fez? _____

41. Qual o resultado? _____

42. Você precisou de algum medicamento/tratamento por causa dele?

42.1-Sim 42.2-Não

43. Quantos exames de prevenção você realizou até hoje? _____

44. Qual medicamento/tratamento? _____

45. Usou por quanto tempo? _____

46. Você tem alguma lesão visível em sua genitália?

46.1-Sim 46.2-Não

47. Você sente dor, ardor ou apresenta sangramento durante o ato sexual?

47.1-Sim 47.2-Não

48. Você já teve ou tem alguma doença sexualmente transmitida?

48.1-Sim 48.2-Não

49. Se sim, qual? _____

IV. HÁBITOS DE VIDA:

50. Você fuma?

50.1-Sim 50.2-Não

51. Você já fumou?

51.1-Sim 51.2-Não

52. Por quanto tempo? _____ meses ou _____ anos

53. Há quanto tempo você parou? _____ meses ou _____ anos

54. Quanto cigarros você fuma ou fumou por dia? _____ cigarros

ANEXOS



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 058/2007-CEP/CCS

Recife, 12 de abril de 2007

Registro do SISNEP FR – 123235

CAAE – 0048.0.172.000-07

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 050/07

Título: “Prevalência da infecção pelo papiloma vírus humano em pacientes portadores de Artrite Reumatoide”

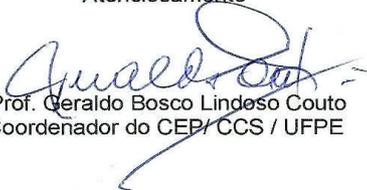
Pesquisador Responsável: Danielle Christinne Soares Egypto de Brito

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para coleta de dados em 12 de abril de 2007.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (31/03/2008).

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A
Mestranda Danielle Christinne Soares Egypto de Brito
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – CCS/UFPE

INSTRUÇÕES PARA OS AUTORES

A Revista Brasileira de Reumatologia, órgão oficial da Sociedade Brasileira de Reumatologia, foi fundada em 1957 e é publicada bimestralmente. A revista publica artigos originais, artigos de revisão, imagens, comunicações breves, relatos de casos, vinheta imagiológica e cartas ao editor. Trabalhos, notas, notícias, etc. devem ser enviados à

Secretaria Editorial
Revista Brasileira de Reumatologia
Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.466 - conj. 93-94
01402-000 - São Paulo - SP - Brasil
Tel./fax: (11) 3289-7165 - E-mail: rbreumatol@terra.com.br

Apresentação dos manuscritos

Os manuscritos devem ser concisos, em espaço dois, com margens de 2,5 cm. Devem ser enviados de forma eletrônica para o e-mail rbreumatol@terra.com.br. Na impossibilidade dos autores dispor de meios para envio eletrônico, um original e uma versão em CD podem ser enviados para o endereço da Secretaria Editorial. No texto não devem ser empregadas abreviaturas não convencionais, gírias médicas ou redação de tipo telegráfico. A citação de drogas e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica, sem menção do nome comercial. Quando necessário, é possível utilizar abreviaturas convencionais, desde que o seu significado apareça por extenso pelo menos na primeira vez em que forem citadas. Uma declaração preenchida nos seguintes termos e assinada pelo autor responsável deve ser enviada a Secretaria Editorial:

Autorização para Publicação Revista Brasileira de Reumatologia

Título: _____
Autores: _____

Em vista do desejo de ter o meu(nosso) trabalho publicado pela Revista Brasileira de Reumatologia (RBR), eu, como autor responsável, submeto esta versão do trabalho, afirmando ter sido feita a verificação do mesmo, conforme as instruções estabelecidas pela RBR. Afirmando(s) que se trata de trabalho inédito e que este não foi apresentado simultaneamente a outro periódico. Eu (nós) sou(s) responsável(is) pelo conteúdo do texto inédito e, também, pelas conclusões que refletem minha(nossa) posição. Declaro(amos) ainda que não há conflitos de interesse que afetem minha(nossa) posição. Declaro(amos) ainda que não há conflitos de interesse (caso haja conflito de um dos autores, ou de todos, este parágrafo deve ser retirado e os conflitos existentes deve ser especificado em carta em anexo). Após aprovação pelo Conselho Editorial, a RBR poderá utilizar o referido trabalho para publicação em todo o território nacional ou mesmo no exterior e em qualquer idioma. Também poderá reutilizá-lo em qualquer formato, a fim de adaptá-lo a qualquer meio de comunicação médica, seja impresso ou eletrônico.

Local, ____ de ____ de ____.

Autor responsável pelo manuscrito _____ Assinatura _____

Nº de Registro no Conselho Regional: _____

O prazo de vigência dessa autorização é indeterminado.

Estrutura dos manuscritos

As páginas devem ser numeradas em seqüência a partir da página do título, incluindo as das tabelas e figuras. Os manuscritos devem ser organizados de maneira a conter:

página do título, página de resumo em português ou espanhol e inglês, com 3 a 5 palavras-chave, introdução, material e métodos ou pacientes e métodos, resultados e discussão, agradecimentos, referências, tabelas, figuras e legendas das figuras.

A *página do título* deverá conter: a) título do artigo em português ou espanhol e inglês; b) o nome completo dos autores e sua titulação mais importante; c) nome do(s) departamento(s) e instituição(ões) a partir da qual se originou o trabalho; d) nome, endereço e e-mail do autor responsável, para correspondência; e) se pertinente, agências financiadoras; f) Se há ou não conflitos de interesses; g) um título resumido em português com no máximo 60 caracteres.

Artigos originais

A *página de resumo* deverá conter: a) um sumário em português ou espanhol e inglês com os seguintes itens: objetivo, métodos, resultados e conclusões, não excedendo 250 palavras; b) três a cinco palavras-chave em português ou espanhol e inglês.

Introdução - a finalidade desta seção é definir o propósito e as razões para a realização do trabalho, não se recomenda extensa revisão da literatura.

Pacientes e métodos ou material e métodos - deve incluir informações suficientes que permitam a reprodução do trabalho e, quando pertinente, a aprovação pelo comitê de ética institucional. Os métodos empregados na análise estatística devem ser sempre citados.

Resultados - devem ser claros e concisos. Tabelas e gráficos não devem duplicar informações. *Discussão* - deve ser concisa. Interpretando os resultados no contexto da literatura atual. É conveniente não ultrapassar a metade do número de páginas do trabalho completo.

Agradecimentos - apenas às pessoas que contribuíram, p.ex., com técnicas, discussão e envio de pacientes. Auxílio financeiro deve ser referido na página do título.

Referências - deverão ocupar o fim do trabalho, de acordo com a ordem de citação no texto, no qual aparecerão em números arábicos entre parênteses e sobrescritos, p.ex., ⁽¹⁾, ⁽²⁾.

As abreviaturas dos títulos das revistas médicas deverão seguir as recomendações da última edição do Index Medicus. Citar todos os autores em trabalhos com até seis autores; acima disso, citar os três primeiros autores seguidos da expressão et al.

Exemplos para citação das referências:

Artigo de Revista

1. Jamra H, Vasconcellos E, Cillo DM: Miiose aplástica. Estudo de 25 casos. Resultado da esplenectomia em 15. Rev Assoc Med Brasil 1: 35-40, 1954.

Capítulo de livro

2. Couto M: Lições de Clínica Médica, 2ª ed, Rio de Janeiro, Editora Jacintho Ribeiro dos Santos, 1916.

Tabelas e ilustrações cada tabela deverá ser apresentada em página individual após as referências, em espaço duplo com cabeçalho e numerada em algarismos romanos. As legendas das ilustrações, também em espaço duplo, deverão ser agrupadas em páginas(s) separada(s) e numeradas na ordem em que aparecerão no texto. Fotomicrografias devem incluir escala apropriada. Se for o caso, poderão ser publicadas fotografias coloridas, mas o autor deverá encarregar-se das despesas a elas atribuídas. Tabelas e ilustrações devem ser auto-explicativas, incluindo informações suficientes para a sua compreensão sem que se tenha de recorrer ao trabalho.

Artigos de revisão

Abordam com profundidade um tema de interesse para o reumatologista e devem incluir entre 30 e no máximo 100 referências. Não apresentam estruturação padronizada, prescindindo de introdução ou discussão. Resumo em português ou espanhol e inglês com 3 a 5 palavras-chaves sem subdivisões.

Relatos de caso

Conter no máximo 6 autores. Devem incluir resumo e palavras-chave em português ou espanhol e inglês, sem necessidade de subdivisões. O texto, porém, deve apresentar as seguintes seções: introdução, que deve ser concisa, relato de caso, contendo a descrição e evolução do quadro clínico, exames laboratoriais, ilustrações e tabelas (que substitui as seções material e métodos e resultados) e discussão, com no máximo 20 referências.

Comunicações breves

Abordam um ponto ou detalhe específico, não excedendo 3.500 caracteres, uma ou duas figuras e tabelas e 20 referências. Não incluem subdivisões, mas devem apresentar resumos em português ou espanhol e inglês e com no máximo 250 palavras e três a cinco palavras-chave em português ou espanhol.

Imagem

Fotografia de evento reumatológico acompanhada de pequeno texto. Imagem e texto não devem exceder uma página. Fotografia de preferência horizontal, com texto em espaço duplo com no máximo 10-11 linhas.

Pausa entre consultas

Seção aberta, recebendo material considerado de interesse para a rotina do reumatologista.

SciELO

A RBR apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informações sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação, a partir de 2007, os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

Conflito de interesses

A RBR, seguindo a nova política para artigos médicos publicados em periódicos científicos, recomenda aos autores declararem em documento anexo aos seus trabalhos a eventual existência de algum tipo de conflito de interesses caso tenha ocorrido nos últimos cinco anos uma das situações abaixo elencadas. Não serão recusados trabalhos meramente pela existência de conflito de interesses, porém, será feita uma declaração sobre isso no final do arquivo.

1. Recebimento de honorários por apresentação, conferência ou palestra.
2. Recebimento de honorários por consultoria.
3. Financiamento para realização de pesquisa, organização de atividade de ensino ou compadecimento a simpósios.
4. Ter exercido cargo em organização que possa se beneficiar ou ser prejudicada pelos resultados de seu estudo.
5. Ter atuado como perito judicial sobre o assunto do artigo.
6. Possuir ações em organização que possa se beneficiar ou ser prejudicada pelos resultados de seu estudo.

Caso exista outro tipo de conflito de interesses que não seja de ordem financeira (pessoal, político-partidária, religiosa, etc.) e que poderia lhe importunar após a publicação, esse também poderá ser declarado.

Check list

- Título em português ou espanhol
- Título em inglês
- Título resumido em português ou espanhol e inglês
- Palavras-chave em português ou espanhol (três a cinco)
- Palavras-chave em inglês (três a cinco)
- Titulação dos autores
- Local ou instituição onde o trabalho foi realizado
- Endereço para correspondência (código postal, telefone, fax e e-mail)
- Resumo em português ou espanhol incluindo objetivo, material, resultados e conclusões
- Resumo em inglês com as mesmas subdivisões citadas acima
- Trabalho original estruturado apenas com introdução, material e métodos ou pacientes e métodos, resultados e discussão
- Referências na forma adequada

/ W W .

Carções - Trat
definida (criar
habilitado é c
vessos do mat
sálva atómic
victória ao me
ança em si lon
tela. - Sistema
riaras não us
sistema arquiv
fotografar, ba
ção hepática
o foi observad
ção, sujeitos
trços múltipl
Eglos e II 10:
estar gradualm
horas, por 3 d