



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS**

JULIANA LASMAR AYRES DO AMARAL

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO
(HPV) EM MULHERES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
(LES) EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM.**

**BELÉM
2012**

JULIANA LASMAR AYRES DO AMARAL

ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) EM MULHERES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais. **Orientador(a):** Prof^a. Dra. Hellen Thais Fuzii.

**BELÉM
2012**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

JULIANA LASMAR AYRES DO AMARAL

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANO
(HPV) EM MULHERES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO
(LES) EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA.

Aprovado em: ___/___/___
Conceito: _____

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Hellen Thais Fuzii
Orientadora – NMT/UFPA

Prof^a. Dr^a. Esther Iris C. Von Ledebur
Membro - NMT/UFPA

Prof^a. Dr^a. Luísa Carício Martins
Membro- NMT/UFPA

Prof^a. Dr^a. Fabíola Elizabeth Vilanova
Suplente- NMT/UFPA

AGRADECIMENTOS

Em primeiríssimo lugar Àquele que foi clamado de O-Todo-Poderoso, no Eclesiastes; de Criador, no livro dos Macabeus; de Liberdade, na Epístola aos Efésios; de Imensidão, em Baruch; de Sabedoria e Verdade, nos Salmos; de Luz, no livro de João; de Senhor, no Livro dos Reis; de Providência, no Êxodo; de Santidade, no Levítico; de Justiça, em Esdras; de Deus, na Criação; de Misericórdia, no livro de Salomão e de Pai, pela boca do homem.

Aos meus pais ADEMAR e ROSA, meu eterno reconhecimento pela dedicação, carinho e amor incondicionais, sempre evidenciados no estímulo e suporte para uma educação escolar consistente e indispensável para que eu alcançasse este degrau na carreira científica.

Ao meu muito amado e admirável esposo JAIME, pelo apoio, compreensão e, principalmente, pela inesgotável paciência de entender minha alienação no período desta pós-graduação. Sem isso, não conseguiria, pois você me deu a paz necessária para prosseguir nessa difícil caminhada.

Aos meus irmãos, ARY e ADEMAR JÚNIOR, meu agradecimento pela convivência sempre fraterna e carinhosa do dia-a-dia.

À IZONETE, irmã de coração, por cuidar de mim e me auxiliar no meu crescimento como ser humano, em conjunto com meus pais.

Um agradecimento mais que especial à minha orientadora e, acima de tudo, AMIGA, Prof^a. Dra. HELLEN THAIS FUZII. Como orientadora, literalmente “pegou na minha mão” e com seu vasto conhecimento e experiência em pesquisa direcionou-me para o melhor caminho e a melhor saída nos momentos de dúvidas e incertezas. Como amiga, proporcionou-me momentos de descontração absoluta, apoio e conselhos, acompanhado de sua carga imensurável de alegria.

À minha prima BERNADETE JHONSON que ajudou, mesmo à distância, com seu inglês fluente e sua experiência em trabalhos e artigos de pesquisa.

Aos meus amigos CARLOS ALBÉRIO, SANNY ALBÉRIO, CLAUDIA ARÊAS, MILENE SILVEIRA, JAIRO CUNHA, JOSÉ MARIA ABREU JUNIOR, RHOMERO ASSEF SOUSA E WARDIE MATOS, obrigada por tornar esta pós-graduação mais leve e muito mais prazerosa. Agradeço a deliciosa convivência juntos, as nossas reuniões divertidas, o coleguismo nas aulas e o respeito que sempre tivemos uns

com os outros. O melhor de tudo é saber que o curso acaba, mas a amizade ficará para sempre.

À instituição, Universidade Federal do Pará (UFPA), principal centro de domínio e cultivo do saber humano na Amazônia, pela oportunidade que me proporcionou de fazer esta pós-graduação e pelo desenvolvimento dos conhecimentos necessários à realização deste trabalho.

Ao LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA e seus integrantes, em especial, ao GEORGE ALBERTO DIAS, RODRIGO BARROS e MARIZELI pelas orientações sobre as técnicas laboratoriais pacientemente explicadas.

À ENFERMEIRA ANE pela boa vontade e ceder o espaço do ambulatório da mulher no setor de ginecologia do hospital, onde o exame de Papanicolau foi coletado.

À GERÊNCIA DO AMBULATÓRIO DE CLÍNICA MÉDICA por permitir e disponibilizar a estrutura necessária para que eu realizasse essa pesquisa sem contratemplos.

Ao CNPq pelo financiamento aprovado e recebido, o que permitiu que prosseguisse com esta pesquisa (Edital MCT/CNPq/SPM-PR/MDA nº 20/2010 - Relações de Gênero, Mulheres e Feminismo).

A TODOS, que em geral, contribuíram para o sucesso dessa realização profissional tão importante para mim.

“Não Importa a hora do dia e da noite. O médico pode dormir, mas sua misericórdia, não. A sua compaixão está sempre em vigília. A verdade é que o médico não possui vida própria. Sua vida é a do cliente e aquele que não acredita na ressurreição de Lázaro não deve tentar medicina”.

Nelson Rodrigues

RESUMO

Introdução: O câncer de colo uterino representa o terceiro câncer mais comum no mundo e o Papiloma Vírus Humano (HPV) está diretamente implicado, porém doenças auto-imunes, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), podem comportar-se como fator facilitador para esta infecção e o desenvolvimento do câncer. **Objetivo:** Analisar a prevalência da infecção pelo HPV e fatores de risco associados em pacientes lúpicas atendidas em um centro de referência em Belém-Pará. **Método:** Estudadas 70 mulheres lúpicas que realizaram exame Preventivo do Câncer de Colo Uterino (PCCU) e foram divididas em dois grupos, mulheres infectadas pelo HPV (n= 16) e não infectadas pelo vírus (n= 54). A detecção e subtipagem viral foram realizadas por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Aplicados os testes do Qui-quadrado, binominal, *Fisher* e t de *Student* com nível alfa = 0,05 para rejeição da hipótese nula. **Resultados:** A prevalência encontrada do HPV nessas pacientes foi de 22,8% e a faixa etária entre 18 a 25 anos foi relacionada com o aumento do risco para infecção pelo HPV ($p < 0,001^*$). Alterações no PCCU e sintomas músculo-esqueléticos obtiveram, também, significância estatística para o aumento desse risco ($p = 0,0360^*$, $p = 0,0463^*$ respectivamente). O uso de imunossupressores, não teve associação com a infecção pelo vírus. Os subtipos mais prevalentes nessa população foram o HPV tipo 58 (37,5%) e o 31 (31,3%). Duas pacientes apresentaram infecção múltipla. **Conclusão:** Nas pacientes lúpicas estudadas o fator idade foi implicado em um maior risco de infecção, a maioria dessas pacientes apresentava de 1 a 5 anos de diagnóstico e todas as pacientes com HPV positivo apresentavam alterações no exame do PCCU.

Palavras chaves: Papiloma Vírus Humano (HPV), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Preventivo de Câncer de Colo Uterino (PCCU)

ABSTRACT

Introduction: Worldwide, cervical cancer is the third most common type of cancer. Almost all cervical cancers are caused by HPV (human papilloma virus), however, autoimmune diseases, such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are also linked to an increased risk of cervical cancer. **Objective:** To analyze the prevalence of HPV infection and associated risk factors in SLE patients, who are treated at a referred care center in Belém-Pará. **Methods:** In this study, 70 women who have lupus and underwent cervical cancer screening using the Pap smear. The patients were divided into two groups of patients: women infected with HPV (n = 16) and not infected (n = 54). The detection and subtyping was performed by polymerase chain reaction (PCR). It was applied the Chi-square, binomial test, Fisher test and t-student test with level alpha = 0.05 for rejecting the null hypothesis. This procedure was performed by using BioEstat software version 5.3. **Results:** The prevalence of HPV in these patients was 22.8% with significant statistical results noted in women at the ages between 18-25 (p-value <0.001). Changes in the Pap smear and musculoskeletal symptoms at the time of collection, had also significant statistical results (p-value = 0.0360*, p-value = 0.0463 * respectively). Regarding the use of immunosuppressive drugs, the results were not associated with the virus infection. The most prevalent subtypes were HPV type 58 (37.5%) and HPV type 31 (31.3%), and two patients manifested an infection of more than one genotype. **Conclusion:** In SLE patients studied the age factor has been implicated in an increased risk of infection, most of these patients had 1-5 years of diagnosis and all patients with HPV-positive had abnormalities on examination of the PCCU.

Keywords: Human Papillomavirus, Systemic Lupus Erythematosus, Pap smear

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Foto de colposcopia realizada em paciente portadora de lesão neoplásica em colo de útero apresentando sangramento.....21
- Figura 2:** Desenho da estrutura do HPV mostrando seu capsídeo viral icosaédrico.....22
- Figura 3:** Desenho de epitélio não infectado (esquerda) e infectado (direita) mostrando camadas diferenciadas e produção de vírions.....22
- Figura 4:** Genoma do HPV é constituído por cerca de 8000 pares de base distribuídos em duplo filamento circular com 2 genes estruturais tardios (L1 e L2) e genes funcionais precoces (E1 a E7).....24
- Figura 5:** Ciclo de vida do HPV e ação das oncoproteínas virais.....25
- Figura 6:** Mecanismo patogênico pelo qual a oncoproteína E7 altera a replicação celular. E7 se liga à família de genes supressores de tumor retinoblastoma (Rb), com isso o fator de transcrição E2F é liberado.....25
- Figura 7:** Distribuição da faixa etária nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.....41
- Figura 8:** Distribuição do número de filhos nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA...42
- Figura 9:** Distribuição da Realização do PCCU nos grupos Lúpus + HPV(n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.....49
- Figura 10:** Distribuição do resultado atual do exame PCCU nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.....51
- Figura 11:** Distribuição do tempo de diagnóstico nos grupos Lupus + HPV (n=16), Lupus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.....53
- Figura 12:** Distribuição das Manifestações clínicas nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estimativas de casos novos por câncer no Brasil para o ano de 2012 no sexo feminino.....	17
Tabela 2: Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por estado para o ano de 2012.....	18
Tabela 3: Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por capital brasileira para o ano de 2012.....	19
Tabela 4: Características gerais em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).....	40
Tabela 5: História de tabagismo em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	43
Tabela 6: História de etilismo em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	44
Tabela 7: Antecedentes familiares de câncer em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	45
Tabela 8: Dados da vida sexual de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	46
Tabela 9: Aspectos gestacionais de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).....	47
Tabela 10: Histórico de PCCU de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	48

Tabela 11: PCCU atual de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	50
Tabela 12: Tempo de diagnóstico e SLEDAI de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	52
Tabela 13: Tempo de diagnóstico e SLEDAI de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).....	54
Tabela 14: Tratamento e doses nas 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).....	56
Tabela 15: Dados laboratoriais de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).....	57
Tabela 16: Genótipos de HPV encontradas nas amostras estudadas (n=16) submetidas à análise por PCR em tempo real em pacientes da FSCMPA.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AAN	Anticorpo Anti núcleo
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (marcador de superfície celular)
CFA	Ciclofosfamida
CP	Captura Híbrida
FAN	Fator Anti Núcleo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
HPV	Papiloma Vírus Humano
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer

INF	Interferon
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MHC	Molécula de Histocompatibilidade
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
NK	<i>Natural Killer</i>
P53	Proteína Supressora de Tumor
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PCCU	Preventivo de Câncer de Cólo de Útero
Rb	Gene Supressor de Tumor da Família do Retinoblastoma
SLEDAI	<i>SistemicLúpusErythematosus DiseaseActivity Index</i>
TGF- β	<i>TransformingGrowthFactor</i> (Fator de Transformação de Crescimento Beta)
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) –
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Amaral, Juliana Lasmar Ayres do.

Estudo da prevalência da infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) em mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico (LES) em um hospital de referência de Belém / Juliana Lasmar Ayres do Amaral; orientadora, Hellen Thais Fuzii. – 2012

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Papilomavírus - Belém. 2. Lupus eritematoso sistêmico - Belém. 3. Colo uterino – Câncer - Prevenção. I. Fuzii, Hellen Thais, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.99466

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	Erro! Indicador não definido.
2. JUSTIFICATIVA	Erro! Indicador não definido.
3. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Erro! Indicador não definido.
4. REFERENCIAL TEÓRICO	Erro! Indicador não definido.
5. MATERIAIS E MÉTODOS	Erro! Indicador não definido.
5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	Erro! Indicador não definido.
5.2. SUJEITOS.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.1 Critérios de inclusão.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.2 Critério de exclusão.....	Erro! Indicador não definido.
5.3 COLETA DE DADOS	Erro! Indicador não definido.
5.4 ISOLAMENTO DO DNA.....	Erro! Indicador não definido.
5.5 PCR PARA DETECÇÃO E SUBTIPAGEM DO HPV.....	Erro! Indicador não definido.
5.6 CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA.....	Erro! Indicador não definido.
5.7 MÉTODO ESTATÍSTICO.....	Erro! Indicador não definido.
6. ASPECTOS ÉTICOS	Erro! Indicador não definido.
6.1 PROCESSO DE AVALIAÇÃO ÉTICA	38
7. RESULTADOS	39
8. DISCUSSÃO	59
9. CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE I	74
APÊNDICE II	75
ANEXO I	80
ANEXO II	82

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino representa o terceiro câncer mais comum no mundo. Aproximadamente 231 mil mulheres morrem, anualmente, em consequência desta neoplasia, sendo que a grande maioria destas mortes ocorre em países subdesenvolvidos. É o segundo câncer mais incidente na população brasileira, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma, estando atrás apenas do de mama, sendo a quarta causa de morte por câncer em mulheres brasileiras (INCA, 2011; MOODY e LAIMINS, 2010; ROBBINS et al., 2005; ROSA et al., 2009). No Brasil, estima-se 20.000 novos casos, por ano, de câncer cervical em mulheres. Este câncer continua sendo um sério problema de saúde pública no país (AYRES e SILVA, 2010).

O material genético de alguns tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV) está presente em torno de 90% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos nesta região, sendo, portanto, causa necessária, mas não suficiente para a ocorrência dessa neoplasia (AYRES e SILVA, 2010; INCA, 2011).

O HPV é identificado com base na sua sequência nucleotídica. Dessa forma, se destacam os subtipos conhecidos como de baixo risco (ex: HPV 6 e 11), moderado risco (ex: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58) e alto risco (ex: HPV 16 e 18) (MÜNGER et al., 2004; SZOSTEK et al., 2008). O HPV 31 também tem sido reconhecido como agente causador de câncer cervical e anal (ZHENG e BACKER, 2006). O Subtipo 16 sozinho é responsável pelo desenvolvimento de 58,9% dos cânceres cervicais e é, portanto, o mais prevalente nestas lesões (MOODY e LAIMINS, 2010).

Situações que alterem o estado imunológico da paciente podem facilitar o desenvolvimento do câncer. Uma destas situações são as doenças auto-imunes, que modificam o estado de homeostasia da resposta imunológica e podem alterar a resposta natural contra o vírus, ocasionando a permanência da infecção e possibilitando o desenvolvimento do câncer. Dentre as doenças auto-imunes, podemos citar o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (GONÇALVES e DONADI, 2004).

O LES é uma doença reumática, multissistêmica crônica, de etiologia desconhecida e auto-imune, mais frequente em mulheres jovens na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem e tem

distribuição universal com sua prevalência variando entre 14 a 50/100.000 habitantes em estudos norte-americanos. Esta doença está ligada à predisposição genética, fatores ambientais (ex: exposição ao sol) e fatores inerentes ao próprio paciente. Pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo (BORBA et al., 2008; COOPER et al., 2009; GROWDON e DEL CARMEN, 2008; SCOFIELD et al., 2008; SZOSTEK et al., 2008; TAM et al., 2004).

O estudo de fatores facilitadores implicados na susceptibilidade de mulheres lúpicas ao câncer cervical, como, por exemplo, o uso de imunossupressores, alterações imunológicas nos linfócitos T encontrada no lúpus, entre outros, seria de grande importância para avaliar os verdadeiros riscos.

2. JUSTIFICATIVA

O LES acomete, principalmente, mulheres durante sua vida reprodutiva. Estudos sugerem que pacientes com lúpus têm um aumento intrínseco do risco de infecções, mesmo sem o uso de medicações imunossupressoras, que são medicações usadas no tratamento da doença. Este risco pode ser secundário a um defeito primário no sistema imunológico da paciente ou mesmo pela característica inflamatória da própria doença auto-imune. Alterações tanto na resposta inata e adaptativa são vistas nestas pacientes. O uso de imunossupressores torna a paciente lúpica ainda mais susceptível a infecções, incluindo infecções virais causadas pelo Herpes Zoster, Citomegalovirus e HPV, que é o agente relacionado ao câncer cervical. A infecção pelo HPV representa uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo. Lesões provocadas pela infecção por HPV regredem, geralmente, em 12 a 18 meses e, raramente, progredem para lesões malignas na maioria dos indivíduos. O câncer cervical ainda representa 6% das malignidades em mulheres e é a quarta causa de morte por câncer, de mulheres, no Brasil.

O sistema imunológico é crucial para a resolução da infecção por HPV. A desregulação da resposta imunológica nas pacientes com LES e o uso de imunossupressores podem levar à persistência dessa infecção e, conseqüentemente, à integração do DNA viral ao do hospedeiro, propiciando o desenvolvimento do câncer. As mulheres lúpicas apresentam peculiaridades que as tornam mais vulneráveis ao desenvolvimento de câncer cervical e daí a importância do rastreamento precoce dessas pacientes, notadamente, em uma população pouco estudada no Brasil, principalmente na região Norte, onde há uma alta prevalência de HPV.

Um estudo sobre a prevalência do HPV nessas mulheres serve principalmente para que o reumatologista, que acompanha essas pacientes, tenha o real conhecimento da frequência com a finalidade de aconselhar a realização periódica de exames para rastreamento de câncer de colo de útero.

3. OBJETIVOS

Analisar a prevalência da infecção genital pelo HPV e fatores de risco associados, em pacientes lúpicas de um centro de referência em Belém-Pará.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a prevalência da infecção genital por HPV em pacientes lúpicas;
- Subtipar as amostras positivas para os subtipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58;
- Investigar as possíveis associações existentes entre a infecção genital pelo HPV e fatores sociodemográficos, comportamentais, sexuais, contraceptivos, reprodutivos e clínicos - ginecológicos selecionados;
- Traçar um perfil clínico-epidemiológico das mulheres estudadas;
- Verificar se o índice de atividade inflamatória da doença (SLEDAI do inglês *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) está relacionado à infecção pelo HPV.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

As lesões do colo do útero se constituem em um importante problema de saúde pública. A mortalidade por câncer de colo de útero é a primeira causa de morte por neoplasia entre as mulheres do sul e leste da África, América Central e centro sul da Ásia (NUNES et al., 2004). Estimativas do INCA para 2012 mostraram 17 casos novos deste câncer para cada 100.000 mulheres no Brasil (INCA, 2011; ROBBINS et al., 2005; ROSA et al., 2009). O câncer cervical representa o terceiro câncer mais incidente (INCA, 2011; MOODY e LAIMINS, 2010; ROSA et al., 2009). Segundo essas estimativas, esta neoplasia está dentro dos cinco mais incidentes tumores no sexo feminino no Brasil. Sua incidência no país foi prevista em 17.540 novos casos para o ano de 2012 (**Tabela 1**) e é a mais incidente na região Norte com cerca de 1860 novos casos para o mesmo ano.

Tabela 1: Estimativas de casos novos por câncer para o ano de 2012, no Brasil, no sexo feminino.

Neoplasias	Casos novos
Mama feminina	52.680
Colo de útero	17.540
Cólon e reto	15.960
Glândula tireoide	10.590
Traquéia, brônquio e pulmão	10.110
Estômago	7.420
Ovário	6.190
Corpo do útero	4.520
Sistema Nervoso Central	4.450

Fonte: Inca, 2011.

Há uma subnotificação de mortes por câncer de colo de útero, portanto, o número de mortes por este tipo de câncer pode ser bem maior, variando entre as regiões brasileiras, sendo mais sério o problema na região norte e nordeste (GAMARRA et al., 2010). O Estado do Pará representa uma das áreas mais acometidas e com problemas sérios de notificações, onde surgiram, para o ano de

2012, cerca de 810 novos casos da doença (**Tabela 2**), sendo 250 casos somente na capital, Belém (**Tabela 3**) (INCA, 2011).

Tabela 2: Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por estado para o ano de 2012.

Estado	Casos novos
São Paulo	2880
Rio de Janeiro	2030
Minas gerais	1360
Bahia	1030
Pernambuco	970
Ceará	850
Rio Grande do Sul	850
Pará	810
Maranhão	780
Paraná	770
Goiás	750
Amazonas	600

Fonte: Inca 2011.

Tabela 3: Estimativas de casos novos de câncer de colo de útero por capital brasileira para o ano de 2012.

Estado	Casos novos
São Paulo	1030
Rio de Janeiro	740
Manaus	490
Fortaleza	279
Belém	250
Salvador	240
Goiânia	220
São Luís	210

Fonte: Inca 2011.

O câncer invasivo do colo uterino é mais comum em mulheres com idade superior aos 40 anos. Um estudo realizado, por Fernandes e colaboradores (2010), na cidade de Natal, analisou 190 mulheres com diagnóstico, por histopatológico, de neoplasia intraepitelial cervical grave (NIC 3) e câncer cervical, chegando à constatação que a média de idade das pacientes com este câncer foi de 47,3 anos, sendo que, na região norte do país, foi de 51 anos (NORONHA et al., 1999; RABELO SANTOS et al., 2003) e, na região sul, foi de 52 anos (ELUF-NETO et al., 1994). Neste mesmo estudo foi observada uma alta incidência em mulheres casadas com baixos níveis educacionais, com mais de um parceiro e mulheres fumantes (FERNANDES et al., 2010). Cerca de 30 a 71% dos carcinomas *in situ* não tratados evoluem para invasão em 10 anos, ou seja, o diagnóstico das neoplasias pré-invasivas pode ser feito em torno dos 20 aos 30 anos de idade (MURTA et al., 1999).

Em países desenvolvidos, a sobrevida média, estimada em cinco anos, varia de 51% a 66%. Nos países em desenvolvimento, as lesões já são encontradas em estágios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida é menor, em média de 41%, após cinco anos. (INCA, 2011).

Acredita-se que fatores ambientais como o cigarro, fatores restritos ao hospedeiro, como imunidade e hereditariedade, hábitos sexuais, iniciação sexual precoce, uso de contraceptivos orais, multiparidade, co-infecção por outros agentes infecciosos como o vírus HIV e *Chlamydia trachomatis*, bem como infecções pelo próprio HPV contribuam para o desenvolvimento do câncer (INCA, 2011; VALDÍVIA et al., 2010).

Em torno de 90% das lesões precursoras cervicais e tumores malignos o material genético de alguns tipos de HPV está presente, reforçando o seu papel na indução destas neoplasias (AYRES e SILVA, 2010, INCA, 2011). Além disso, estudos mostram frequências relativamente altas de infecção pelo HPV em mulheres assintomáticas (entre 15-40%), sendo que a prevalência é maior entre adolescentes e mulheres jovens. A primeira infecção pelo HPV, geralmente, ocorre no início da atividade sexual, devendo ser levado em consideração o fato de que a iniciação sexual tem acontecido cada vez mais cedo (MOODY e LAIMINS, 2010; ZHENG e BACKER, 2006).

Um estudo realizado, por Brito e colaboradores (2006), identificou o HPV pelos métodos de Reação de Cadeia de Polimerase (PCR) e Captura Híbrida (CP), sendo a prevalência desta infecção, no Brasil, em torno de 42,8%. O Instituto Adolfo Lutz registrou, em São Paulo, uma taxa de 16,4% de infecção pelo HPV por PCR em mulheres assintomáticas (PEREIRA et al., 2003). Sua prevalência em mulheres com citologia normal, em algum momento da vida, ocorre em 10 a 15% (AYRES e SILVA, 2010; BOSCH et al., 2008).

A Infecção pelo HPV está relacionada com o desenvolvimento do câncer de colo uterino (SHEPHERD e BRYSON, 2008). Isso é reforçado por vários estudos, como o de Fernandes e colaboradores (2010), que avaliaram lesões pré-malignas e malignas, relatando que a prevalência de HPV, nestas lesões, respectivamente, seria em torno de 82,4% e 92% em pacientes no nordeste brasileiro. No Brasil, há carência de dados estatísticos de ocorrência de infecção por HPV, bem como seus genótipos em diversos estados e regiões do país, sendo que estes dados acabam por ser conseguidos em análise de pacientes portadoras de NIC e carcinoma invasivo do colo uterino (**Figura 1**).

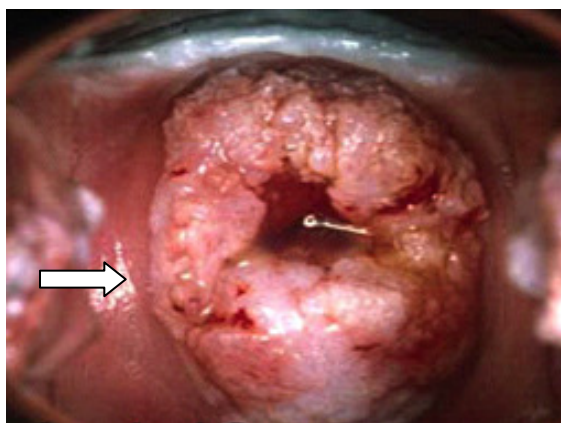


Figura 1: Foto de colposcopia realizada em paciente portadora de lesão neoplásica em colo de útero apresentando sangramento (seta).
(Fonte: www.patologiaurgente.blogspot.com/2010/12/cancer)

O HPV é um vírus DNA de fita dupla, circular, com aproximadamente 8 kb (**Figura 2**), que infecta as camadas basais do epitélio, tem tropismo pelo epitélio estratificado e, provavelmente, seu acesso a essas células seja através de lesão e/ou abrasão. Este vírus não codifica polimerases ou outras enzimas necessárias para replicação viral e, por esta razão, depende de proteínas de replicação das

células hospedeiras para síntese do seu DNA (MOODY e LAIMINS, 2010; KROUPIS e VOURLIRDIS, 2011). Uma vez infectadas, as células do epitélio estratificado pavimentoso do colo uterino são induzidas à hiperplasia pelo vírus. À medida que as células epiteliais infectadas se diferenciam, os vírus amadurecem e as partículas virais agrupam-se, em consequência vírus completos são encontrados apenas nas camadas epiteliais superiores (GONÇALVES e DONADI, 2004; NATH et al., 2007; ZHENG e BACKER, 2006).

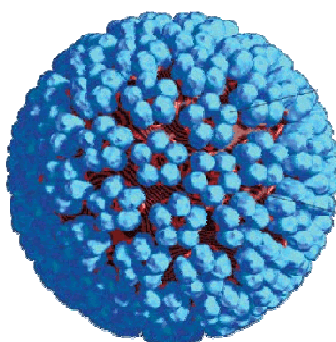


Figura 2: Desenho da estrutura do HPV mostrando seu capsídeo viral icosaédrico.
(Fonte: www.sppv.org/infociencia.html)

É um vírus intracelular obrigatório e a replicação deste vírus interfere na síntese de proteína da célula normal (GONÇALVES E DONADI, 2004). Na infecção, os genomas virais são estabilizados no núcleo em baixas cópias de forma episomal, sendo replicados em sincronia com o DNA da célula hospedeira infectada. Após a divisão celular, a célula filha infectada migra em direção às camadas superiores e é levada à diferenciação (**Figura 3**). Esta diferenciação de células infectadas com HPV induz a fase produtiva do ciclo viral, na qual, inicialmente, requer a maquinaria da célula hospedeira para replicação do DNA viral, e, em uma fase mais tardia, ocorre a produção das proteínas do capsídeo e organização dos vírions (GRM et al., 2009; MOODY e LAIMINS, 2010).

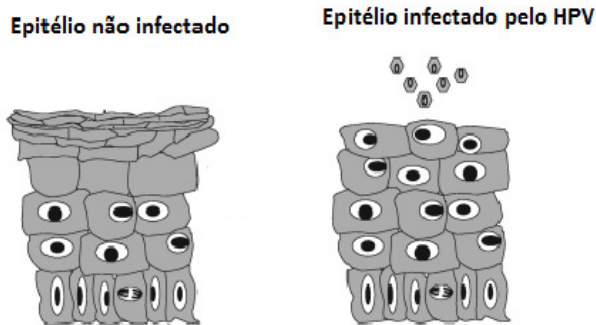


Figura 3: Desenho de epitélio não infectado (esquerda) e infectado (direita) mostrando camadas diferenciadas e produção de vírions. (Fonte: LONGWORTH e LAIMINS, 2004).

Duas regiões chaves têm sido descritas, uma com 7-8 genes ditas proteínas precoces (E1- E8) e a outra, com duas proteínas estruturais do capsídeo viral, ditas proteínas tardias (L1- L2). A L1 é a proteína maior e a L2 a proteína menor do capsídeo viral que recruta o genoma viral para ser encapsulado (**Figura 4**). O grupo de proteínas, ditas precoces, apresenta a função de replicação viral (E1, E8), controle da transcrição (E2, E8) e transformação celular (E5, E6 e E7) (FARIDI et al., 2011; GONÇALVES e DONADI, 2004; HORVATH et al., 2010; LONGWORTH e LAIMINS, 2004). As proteínas E1 e E2 possuem papéis importantes na replicação do genoma viral e regulação da transcrição precoce, resultando na sua amplificação e indução de anormalidades cromossômicas (MOODY e LAIMINS, 2010; ZHENG e BACKER, 2006). A proteína E1 é uma helicase essencial para replicação viral e transcrição gênica. A E2 é importante para o controle da expressão dos genes virais e, em baixos níveis, age como ativador transcricional, enquanto que, em altos níveis, pode agir como repressor transcricional, fazendo com que a E2 controle o número de cópias virais nas células indiferenciadas (GONÇALVES e DONADI, 2004; GRM et al., 2009; LONGWORTH e LAIMINS, 2004; SOUTHERN e HERRINGTON, 2000; SZOSTEK et al., 2008). As oncoproteínas virais E5, E6 e E7 são fatores primários responsáveis pela iniciação e progressão do câncer e agem, largamente, suprimindo a regulação da proliferação celular, com isso, podem induzir à imortalização e transformação celular (MOODY e LAIMINS, 2010; ZHENG e BACKER, 2006). A expressão de E6 e E7 desregula o controle do ciclo celular colocando as células diferenciadas em fase S do ciclo (fase de síntese de DNA), propícia para replicação viral, permitindo a amplificação do genoma do vírus dentro da célula (**Figura 5**). A

proliferação das células (infectadas ou não pelo HPV) é controlada por vários fatores, dos quais podemos citar os membros da família do Retinoblastoma- gene supressor de tumor (Rb) e o p53 (DOBO et al., 2003; LONGWORTH e LAIMINS, 2010; ZHENG e BACKER, 2006). A proteína E6 se liga à proteína supressora de tumor p53, levando à sua maior degradação. Já a proteína E7 se liga à família de genes supressores de tumor Retinoblastoma (Rb), com isto o fator de transcrição E2F é liberado, levando à ativação constitutiva dos genes induzidos por ele, os quais estão envolvidos na síntese de DNA. A proteína p21, que também é uma proteína reguladora do ciclo celular, é inibida por E7, o que permite o acúmulo de alterações genéticas. As ações cooperativas de E6 e E7 causam o processo de imortalização dessas células infectadas, sendo aumentada pela ação da proteína E5 (**Figura 6**). A habilidade dessas oncoproteínas de atingir reguladores de proliferação, apoptose, causando instabilidade genômica coletivamente, promove uma emergente população clonal de células com vantagens no crescimento e com aumento na propensão para transformação maligna (DYSON et al., 1989; MOODY e LAIMINS, 2010). As proteínas virais E6 e E7 dos HPVs considerados de baixo risco inativam a p53 e a família do Rb com menos eficiência que as oncoproteínas E6 e E7 dos HPVs de alto risco (ZHENG e BACKER, 2006).

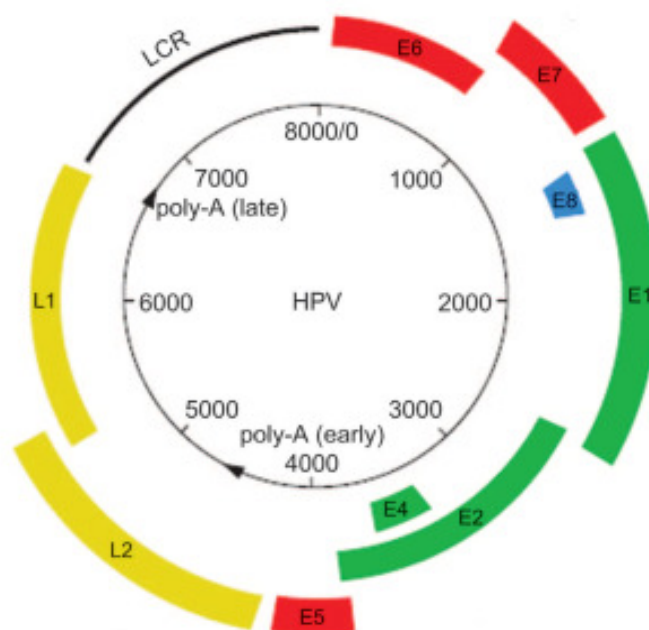


Figura 4: Genoma do HPV é constituído por cerca de 8000 pares de base distribuídos em duplo filamento circular com 2 genes estruturais tardios (L1 e L2) e genes funcionais precoces (E1 a E7).
 Fonte: (KROUPIS e VOURLIDIS, 2011).

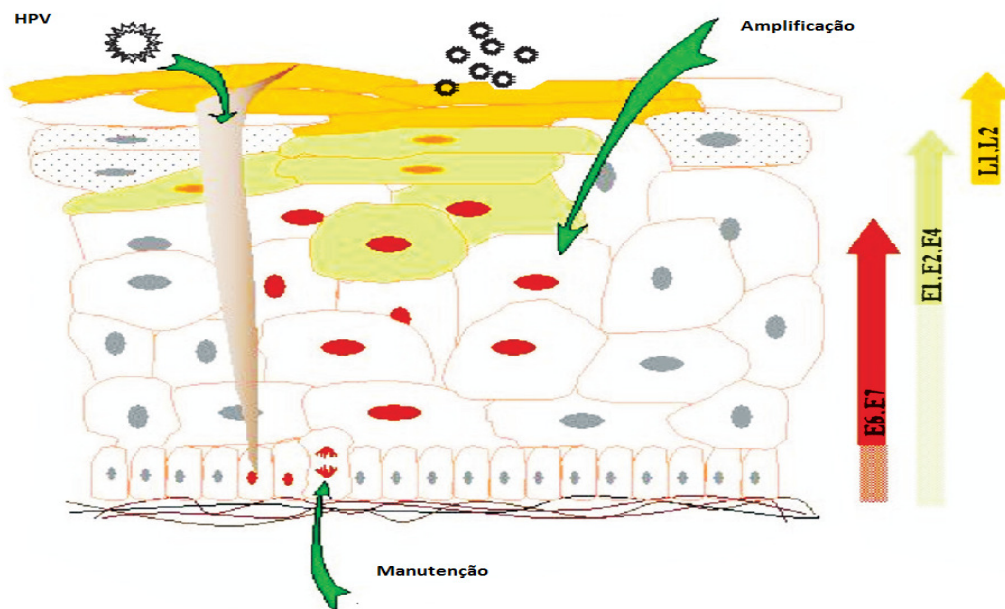


Figura 5: Ciclo de vida do HPV e ação das oncoproteínas virais
 Fonte: (GRM, et al., 2009).

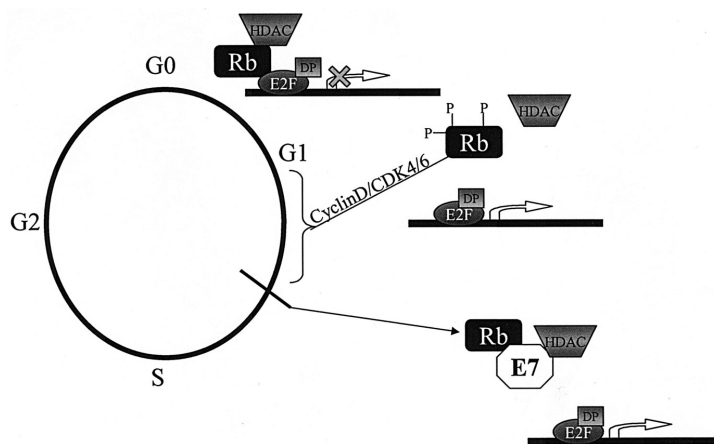


Figura 6: Mecanismo patogênico pelo qual a oncoproteína E7 altera a replicação celular. E7 se liga à família de genes supressores de tumor retinoblastoma (Rb), com isso o fator de transcrição E2F é liberado.
 (Fonte: LONGWORTH e LAIMINS, 2004).

São conhecidos HPV de baixo risco (ex: HPV 6 e 11), risco intermediário (ex: HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58) e alto risco (ex: HPV 16 e 18) para o desenvolvimento de lesões malignas e pré malignas (FARIDI et al., 2011; MÜNGER

et al., 2004; SZOSTEK et al., 2008). O Subtipo 16, sozinho, é responsável pelo desenvolvimento de 58,9% dos cânceres cervicais e é, portanto, o mais prevalente nestas lesões. Observa-se também que infecção por subtipos de HPV de alto risco é de primordial importância, mas não suficiente para progressão do câncer, sendo necessárias alterações genéticas adicionais para que ocorra o processo de malignização (INCA, 2011; MOODY e LAIMINS, 2010; ZHENG e BACKER et al., 2006).

A progressão tumoral, desde a infecção pelo HPV até o desenvolvimento de lesão maligna, está também sujeita a fatores ambientais, como carcinógenos químicos e físicos, ou restritos ao hospedeiro, tais como hormônios, resposta imunológica, herança genética, entre outros (INCA, 2011).

Em pacientes imunocompetentes, a infecção por HPV é autolimitada, sendo que apenas 2 a 3% dos pacientes desenvolvem displasia. Os fatores que determinam a progressão da doença são principalmente o genótipo do HPV, carga viral e a persistência da infecção. A resposta imunológica do hospedeiro ao câncer cervical não é muito bem compreendido. Estudos sugerem que a resposta contra o HPV (principalmente resposta celular) é crítica para o controle da infecção (EDWARDS et al., 1995; FRASER e TINDLE, 1992; FTIANDSMA, 1994; SELVAKUMAR et al., 1995).

A resposta imunológica contra o HPV é, em geral, mediada pela resposta celular, a despeito de anticorpos da classe IgG e IgA contra frações antigênicas serem encontrados no muco cervical de pacientes com neoplasia de colo de útero. O epitélio celular estratificado e os queratinócitos são as principais fontes de citocinas e têm o potencial de apresentação de peptídeos virais, sendo, portanto, ao mesmo tempo, os principais alvos do HPV. A interação de citocinas/quimiocinas liberadas durante a resposta imunológica é responsável pela regressão, persistência ou progressão das lesões associadas ao HPV. As camadas do epitélio estratificado da mucosa genital feminina contêm células de Langerhans que expressam Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) classe I e II e participam ativamente da apresentação antigênica. As células de Langerhans capturam o antígeno e transportam até os nódulos linfáticos, onde linfócitos CD4 são ativados, a partir daí, se multiplicam e se diferenciam. O aumento do número das células de Langerhans ocorre devido ao Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) produzido pelos queratinócitos (GONÇALVES e DONADI, 2004).

Na resposta imunológica inata contra o HPV, os Interferons alfa e beta (IFN- α e IFN- β) são moléculas sintetizadas pelas células infectadas e estas moléculas combatem a replicação viral nas células hospedeiras. Agem também ativando a síntese e a expressão de Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe I, facilitando a apresentação de epítomos virais e aumentando a capacidade citotóxica de linfócitos T e células *Natural Killer* (NK). Outra molécula, o Interferon gama (IFN- γ), produzido pela ativação de linfócitos T e células NK, induz a expressão de moléculas MHC classe II na superfície dos queratinócitos e dos monócitos/macrófagos permitindo agir como células apresentadoras de antígenos e, por conseguinte, ativam a resposta imunológica antiviral. Os TNFs são, essencialmente, sintetizados pelos macrófagos/monócitos (TNF- α) e pelos linfócitos T (TNF- β), mas, especialmente, pelas células T *helper* 1 (Th1). O TNF- α que tem uma forte ação antiviral e antitumoral, diminui a expressão dos genes E6/ E7 nas células infectadas pelo HPV 16 ou 18, porém, durante a progressão tumoral, as células infectadas pelo HPV se tornam insensíveis ao TNF- α . A regulação da liberação do TNF- α e a resposta à sua ação entre as linhagens celulares carcinogênicas e não carcinogênicas são indicações do mecanismo de imunovigilância local no controle da progressão tumoral (GONÇALVES e DONADI, 2004). O Fator de Transformação de Crescimento beta (TGF- β) é um fator de crescimento produzido pelas células epiteliais e tem um importante papel nesse mecanismo de imunossupressão inibindo a atividade das células NK, a expressão das moléculas MHC classe II e a produção de linfócitos citotóxicos, além de inibir a proliferação da maioria das células, incluindo aquelas infectadas pelo HPV. As células NK são pequenas células que têm sido observadas no condiloma acuminado e em algumas moderadas displasias, sendo que, à medida que estas lesões progridem para o câncer, vão se tornando resistentes as células NK. Em pacientes, apresentando estágio I e II de carcinomas cervicais invasivos, encontra-se reduzida a atividade dessas células (GONÇALVES e DONADI, 2004).

Em relação à resposta imunológica adaptativa contra o HPV, a maioria dos linfócitos T no epitélio cervical é do subgrupo CD8 supressor/ citotóxico e, em um menor número, os linfócitos CD4 auxiliar/indutor. A infiltração celular, composta essencialmente por CD4 e macrófagos, é, frequentemente, encontrada em condilomas em regressão. A imunidade celular é um mecanismo determinante na

fase inicial da infecção (GONÇALVES e DONADI, 2004). A resposta linfoproliferativa de células TCD4, específicas para antígeno E2, demonstrou-se associada à eliminação do HPV. Por outro lado, as células CD8+ específicas para os antígenos E6 e E7, são encontradas em pacientes com grandes lesões malignas cervicais. Estudos mostraram que infiltrados com células CD4+ e CD8+ espontaneamente regrediam as verrugas. Neste caso, há diminuição da resposta tipo Th1 evidenciada pela redução de Interleucina 2 (IL-2), IFN- γ e TNF- α nas pacientes com Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) 3 (MACHADO et al., 2004). A resposta Th1 é importante para o sucesso da resposta imunológica contra o vírus e a troca por resposta Th2 resulta na ineficiência contra a infecção por HPV, sendo que esta polarização foi observada em mulheres com infecção pelo HPV que desenvolvem lesões de alto grau (TSUKUI et al., 1996).

As células que participam da resposta imunológica contra o vírus são classificadas em dois grupos: Th1 e Th2. As células Th1 produzem IL-2, INF- γ e linfotóxina, promovendo imunidade celular (importantes nos patógenos intracelulares) e as células Th2 produzem IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 que são importantes para resposta contra helmintos e nos processos alérgicos (GONÇALVES e DONADI, 2004). A polarização para Th2 explica a deficiência da resposta Th1 contra o HPV e neoplasias, o que parece facilitar a progressão tumoral, pois as células Th2 inibem a resposta Th1. Tem sido encontrado em estudos que a resposta Th1 e suas citocinas estão associadas com a regressão de verrugas e que baixos níveis de TNF- α estão relacionados a carcinoma cervical de pior prognóstico. Em pacientes transplantados ou pacientes com HIV há maior incidência de doenças relacionadas com HPV, isso porque a resposta mediada por células está prejudicada, mas a resposta humoral está normal. Pode-se dizer então, que a prevalência de infecção pelo HPV e a persistência viral, assim como a infecção por mais de um tipo de HPV, são mais frequentes em pacientes imunossuprimidos (GONÇALVES e DONADI, 2004; INCA, 2011;FRASER e TINDLE, 1992).

Situações que alterem o estado imunológico da paciente podem facilitar o desenvolvimento do câncer. Uma destas situações são as doenças auto-imunes, que modificam o estado de homeostasia da resposta imunológica e podem alterar a resposta natural contra o vírus, ocasionando a permanência da infecção e

possibilitando o desenvolvimento do câncer. Dentre as doenças auto-imunes, existem aquelas que mostram um perfil de resposta imunológica do tipo Th2, como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), que por ser uma doença sistêmica, pode interferir também na resposta contra vírus e até mesmo contra o câncer (BARROS et al., 2007).

Existe uma associação interessante entre doenças auto-imunes e doenças malignas, como por exemplo: linfoma não Hodgkin em pacientes com Síndrome de Sjogren ou Artrite Reumatóide, neoplasias pulmonares em portadores de Esclerodermia Sistêmica e linfoma, câncer de pulmão, de mama, de cérvix e carcinoma de canal anal no LES (BARROS et al., 2007; BERNATSKY et al., 2009; RAMSEY-GOLDMAN et al., 1998; SZEKANECZ et al., 2010).

O LES é uma doença reumática, de etiologia desconhecida, auto-imune, que possui o perfil Th2. É mais frequente em mulheres jovens na fase reprodutiva, na proporção de nove a dez mulheres para um homem. Esta doença evolui com manifestações clínicas polimórficas e períodos de exacerbações e remissões. O desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e fatores ambientais (ex: exposição ao sol). Pode ocorrer em todas as raças e em todas as partes do mundo (BORBA et al., 2008; COOPER et al., 2009; GROWDON e DEL CARMEN, 2008; SCOFIELD et al., 2008, SZOSTEK et al., 2008; TAM et al., 2004). Os pacientes acometidos por LES experimentam importante morbidade por um longo tempo, caracterizando, portanto, a cronicidade da doença, o que afeta a qualidade de vida e habilidade dos pacientes para o trabalho (SCOFIELD et al., 2008). Na prática, utiliza-se, até o momento, para o diagnóstico de LES, os critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* em 1982, e revisados em 1997. O diagnóstico se fundamenta na presença de, pelo menos, quatro dos onze critérios seguintes: Eritema malar, lesão discóide, fotossensibilidade, úlceras orais ou nasais, artrite, serosite, comprometimento renal, alterações neurológicas, alterações hematológicas, alterações imunológicas (presença de anticorpos como anti Sm ou anti DNA ou anti Fosfolípidos) e presença do Fator Anti-Núcleo (FAN) ou Anticorpo Anti-Núcleo (ANA) (BORBA et al., 2008). É possível ter pacientes com LES que não apresentam os quatro critérios na época do seu diagnóstico, ou até mesmo no decorrer da doença. Isto acontece quando o paciente apresenta algumas das manifestações ou alterações clínicas

citadas e apresenta laboratorialmente um anticorpo mais específico como anti DNA ou anti-Sm (BORBA et al., 2008).

É de utilidade, na prática clínica reumatológica, o uso de índices para melhor avaliar atividade de doença no LES. Um dos mais usados índices de avaliação de atividade é o SLEDAI (do inglês *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*), o qual vem sendo usado com bons resultados, quanto à validade e à reprodutibilidade, e avalia a atividade de doença nos últimos dez dias antes da consulta. É composto por 24 itens, incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais, cada qual recebendo um peso (variando de 1 a 8), de acordo com sua importância ou gravidade. A sua soma resulta em um valor final, que quanto mais alto, maior o grau de atividade da doença (máximo de 105). Resultados superiores a oito indicam doença ativa, onde variação de três pontos entre uma visita e outra é aceita como ativação de doença e variações maiores ou iguais a doze significam atividade grave (BORBA et al., 2008; FREIRE et al., 2011).

Estudos sugerem que pacientes com LES podem ter um aumento intrínseco do risco para infecções, mesmo sem uso de imunossupressores, o que pode ser secundário a uma anormalidade primária no sistema imunológico da paciente ou mesmo pela característica inflamatória de sua doença. Como exemplo, cita-se as infecções virais ocasionadas principalmente por Herpes vírus, Citomegalovírus, vírus Epstein Barr e pelo próprio HPV e infecções por microorganismos oportunistas (BARROS et al., 2007; KANG e PARK, 2003; OGNENOVSKI et al., 2004).

Recentes trabalhos sugerem que as mulheres lúpicas têm um aumento na prevalência de atipias celulares no exame de Papanicolau, comparado com a população feminina de um modo geral (BERNATSKY et al., 2004, KLUMB et al., 2010). Este fato pode ser justificado pelas anormalidades intrínsecas no sistema imunológico dessas pacientes, expostas acima, e medicações utilizadas no tratamento da doença de base (imunossupressores e corticoides) (BARROS et al., 2008; COOPER et al., 2009). Um aspecto interessante observado é a detecção de uma tendência para associação negativa entre o uso de antimaláricos (medicação também utilizada no tratamento do LES) e o aparecimento de alterações no esfregaço vaginal (SAVARINO et al., 2006).

Nessas pacientes há alterações, tanto na resposta inata, quanto na adaptativa, como, por exemplo, a asplenia funcional, que ocorre em pelo menos 5%

dos pacientes com LES, anormalidades no sistema complemento, disfunção de células fagocitárias e células polimorfonucleares, bem como anormalidades na citotoxicidade mediadas pelas células T (KANG e PARK, 2003).

O vírus HPV ganha destaque, sendo de grande importância, por ser um fator etiológico no desenvolvimento do câncer de colo uterino e algumas lesões benignas (GONÇALVES e DONADI, 2004; HORVATH et al., 2010). De acordo com um estudo realizado com 85 pacientes lúpicas maiores de 18 anos na China, a prevalência da infecção pelo HPV nessas pacientes ocorreu em torno de 11,8%, comparado com 7,3% no grupo controle. O mesmo estudo mostrou que esta infecção pode levar à anormalidades no esfregaço endocervical entre 24-36%, se comparado com grupo controle que seria de 5 a 15%, bem como ao aparecimento de lesões intraepiteliais (TAM et al., 2004).

Aproximadamente 70% dos cânceres de colo uterino são causados pelo HPV 16 ou 18 e 90% das verrugas vulvares são causados pelo HPV tipo 6 ou 11. Daí a importância de se fazer a distinção entre os subtipos de HPV, e, com isso, identificar mulheres de alto risco para o desenvolvimento de lesões de alto grau (ROSA et al., 2009).

Estudos em populações distintas, com riscos particulares, como as pacientes com doenças reumáticas auto-imunes, em particular as lúpicas, são de grande importância e merecem atenção por apresentarem diferentes susceptibilidades. Diante disto, verifica-se a importância da realização de um estudo sobre a prevalência do HPV em pacientes portadoras de LES. Destaca-se, ainda, a importância de prevenções estratégicas divididas em primárias, as quais consistem, por exemplo, em cessar o tabagismo, dietas ricas em fibras e perda de peso; secundárias, que incluem colpocitologia oncótica de rotina e colposcopia, e, por fim, medidas terciárias que abrangem recursos para estabilização da doença já estabelecida (GASPERIN, 2011; GROWDON e DEL CARMEM, 2008).

A diminuição da incidência de câncer de colo uterino é proporcional à prevenção por meio de exame Papanicolau (MURTA et al., 1999). O ministério da Saúde recomenda que toda mulher, com vida sexual ativa a partir dos 25 anos de idade, deve fazer o exame ginecológico preventivo anualmente, pois este tipo de câncer, se identificado precocemente, há melhores opções terapêuticas e maiores chances de cura (GASPERIN, 2011; GROWDON e DEL CARMEM, 2008; TAM et al., 2004). A transformação maligna, no câncer de colo uterino, é um processo lento,

necessitando de um período de 10 a 15 anos, em média, para a progressão. Em mulheres submetidas, regularmente, a exames preventivos, o câncer cervical, como consequência da infecção por HPV, é um problema incomum. A taxa de sobrevivência de pacientes com câncer cervical é de 90% (GROWDON e DEL CARMEM, 2008).

A lesão precursora do câncer cervical (NIC) é resultado de uma infecção persistente por alguns subtipos de HPV. As mulheres que desenvolvem infecção persistente por HPV do tipo 16, por exemplo, têm cerca de 5% de risco de desenvolverem NIC 3 em três anos e 20% de risco em dez anos (KJAER et al, 2010).

Recentemente, foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) duas vacinas profiláticas para mulheres entre 9 a 26 anos de idade, a quadrivalente (Gardsil®) que induz imunidade contra os subtipos de HPV 6, 11, 16 e 18 e a bivalente (Cervarix®) diretamente contra o HPV 16 e 18, porém pode não ser uma boa maneira profilática de se combater esses genótipos do HPV em pacientes lúpicas, pelo fato das mesmas, possivelmente, apresentarem deficiência no desenvolvimento da resposta imunológica contra esse vírus (BARROS et al., 2007; SANTANA et al., 2011).

A realização do exame citopatológico continua sendo a estratégia principal de rastreamento do câncer de colo de útero (WHO, 2010), embora não haja programas organizados de rastreamento de câncer de colo no Brasil. Em relação à pacientes portadoras de doenças auto-imunes, como as lúpicas, acredita-se que estas devam ser tratadas à semelhança de pacientes portadoras de HIV, onde se preconiza a realização da colpocitologia oncótica, após o início da atividade sexual, a cada 6 meses no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual (INCA, 2011).

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e analítico, do tipo transversal, realizado na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará (FSCMPA), no período de outubro de 2010 a novembro de 2011.

5.2. SUJEITOS

As 70 participantes foram selecionadas de um universo de 165 mulheres, portadoras de LES e que compareceram para atendimento no ambulatório de reumatologia na FSCMPA para consulta de rotina. Essas pacientes com diagnóstico de LES, independente do tempo de diagnóstico, foram encaminhadas para realização de exame de Preventivo de Câncer de Colo Uterino (PCCU) no setor de ginecologia do mesmo hospital.

Para seleção dessas pacientes foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

5.2.1 Critérios de inclusão:

- Mulheres com idade entre 18 e 60 anos;
- Mulheres com diagnóstico de LES sem sobreposição de outras colagenoses;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I) pela participante;
- Concordância da paciente em responder ao formulário do estudo (Apêndice II);
- Ter as funções cognitivas preservadas no momento da coleta de dados;
- Útero presente;
- Ter vida sexual iniciada.

5.2.2 Critério de exclusão:

- Mulheres com idade inferior a 18 anos;
- Mulheres que não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e se recusarem a responder o formulário do estudo;
- Deficiência mental ou déficit cognitivo.

5.3 COLETA DE DADOS

As amostras de células cervicais foram coletadas de pacientes atendidas no ambulatório de Reumatologia da FSCMPA. Foram coletados, também, dados das pacientes, tais como idade, hábitos alimentares, uso de drogas, álcool, fumo, comportamento sexual, número de parceiros, número de filhos, uso de preservativos, entre outros fatores, no intuito de se realizar um estudo epidemiológico na população estudada. Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e serão submetidas à avaliação de atividade clínica pela tabela do SLEDAI (Anexo I), que consiste em um índice para mensurar atividade do LES nos últimos 10 dias da consulta. Este índice é composto por 24 itens (incluindo sinais, sintomas e testes laboratoriais), onde cada qual recebe uma pontuação de acordo com sua gravidade e sua soma, resultando em uma soma final que quanto mais alto maior o grau de atividade (BORBA et al, 2008).

5.4 ISOLAMENTO DO DNA

Para obtenção do DNA das células cervicais, foi coletado o material através de raspado com escova estéril (kit para coleta de colpcitologia oncótica da Libbs[®]) da mucosa cervical. A escova foi mergulhada em um tubo de 15 mL com 2 mL de PBS (solução salina tamponada com fosfato), no qual foi lavada no PBS para que as células fiquem em solução. Em seguida, o tubo foi centrifugado a 2000 rpm para a precipitação das células, que foram lavadas 3 vezes com 5 mL de PBS. Na última lavagem, foi deixado 200 µL de PBS sobre o pellet de células e, em seguida, a amostra foi congelada em freezer na temperatura de -20°C. O DNA foi extraído utilizando o kit GFX (GE Health Care). Caso houvesse algum problema com a amostra, a mesma seria re-extraída.

5.5 PCR PARA DETECÇÃO E SUBTIPAGEM DO HPV

Para pesquisa de HPV foram utilizados dois procedimentos de PCR: o primeiro para a detecção e o segundo para a tipagem. Para controle da extração, foi utilizado um par de oligonucleotídeos iniciadores que amplificam o gene da globina (a presença da globina atesta a qualidade da amostra, ou seja, existe DNA

adequado para a PCR). As amostras positivas foram tipadas para os vírus dos tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 e 58.

- PCR 1: para cada reação foi utilizado 100ng de DNA em 20µL de tampão composta por 20 mM Tris-HCL (pH 8.4 ou 8.6), 0,25-1.5mM MgCl₂, 50 mM KCl, 0.02mM dNTP, 200 nM de oligonucleotídeos, MY9 e MY11 (específicos para detecção de HPV) (BAUER et al., 1991) e 0,25 unidades de Taq polimerase. A reação foi de um ciclo de desnaturação inicial de 94°C por 5 minutos, e 35 ciclos da amplificação de PCR foram executados. Cada ciclo consiste em 94°C por 30 segundos, 56°C por 30 segundos e 72°C por 30 segundos. A extensão final ocorre à 72°C por 5 minutos. Em seguida as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose a 1% em TBE (Tris-borato EDTA). As amostras positivas apresentaram uma banda de 440 pb (pares de base).

- PCR 2: foi feita por PCR em tempo real, e foi utilizado sondas específicas Primetime (IDT) e kit Platinum® qPCR SuperMix-UDG (Invitrogen). Para cada amostra foi utilizado 0,1µg de DNA, 200 nM de cada oligonucleotídeo iniciador, 0,1µL de ROX Dye, 10 µL de tampão de reação e água Milli Q autoclavada qsp 20 µL. Foram executados 40 ciclos de 95°C por 30 segundos e 60°C por 30 segundos. Os resultados foram analisados pelo StepOnePlus V 2.0 software.

5.6 CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

A avaliação do material colhido do colo uterino foi realizada através da coloração pelo método de Papanicolau, útil nos diagnósticos citopatológicos de doenças inflamatórias e neoplásicas benignas e malignas. As amostras foram fixadas em álcool absoluto e, posteriormente, submetidas à coloração como descrito no Manual do Curso Internacional de Histotecnologia/UnB-Ministério da Saúde. A análise dos espécimes foi feita em microscopia de luz e classificados de acordo com o Sistema Bethesda (National Cancer Institute Workshop) (SISCOLO).

5.7 MÉTODO ESTATÍSTICO

Para determinar a prevalência de HPV em uma população de mulheres com LES, em um centro de referência, foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis usadas para definir as características das mulheres HPV

positivas (n=16) foram comparadas às mulheres com LES sem presença do HPV (n=54). Na estatística inferencial, foram aplicados testes de hipótese e estimação de parâmetros. A estimação de parâmetros foi usada para calcular o IC 95% da prevalência do HPV. Na parte referente aos testes de hipótese, a análise bivariada da associação entre a presença do HPV e as variáveis qualitativas, relativas às características gerais, história de tabagismo e etilismo, antecedentes pessoais e familiares, vida sexual, PCCU atual, SLEDAI (Anexo I), manifestações clínicas, terapêutica usada e em uso no momento da coleta, aspectos gestacionais e dados laboratoriais foi aplicado o Teste do Qui-quadrado, Teste exato de Fisher, Teste binomial e t de Student, conforme recomenda Ayres e colaboradores (2007, p.138). Foi previamente fixado o nível alfa = 0,05 para rejeição da hipótese nula. O processamento estatístico foi realizado no software BioEstat versão 5.3.

6. ASPECTOS ÉTICOS

6.1 PROCESSO DE AVALIAÇÃO ÉTICA

Projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FSCMPA em junho de 2010, CAAE 0069.0.440.000-10 e protocolo nº 056/10 (Anexo II).

Grande Belém	7	43,8	23	42,6	30	42,9	23,3
Interior do PA	9	56,3	31	57,4	40	57,1	22,5
Etnia							0,5157
Branca	4	25,0	20	37,0	24	34,3	16,7
Parda	6	37,5	20	37,0	26	37,1	23,1
Negra	6	37,5	13	24,1	19	27,1	31,6
Oriental	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0
Estrado civil							0,3043
Casada	6	37,5	28	51,9	34	48,6	17,6
Divorciada	1	6,3	7	13,0	8	11,4	12,5
Solteira	9	56,3	19	35,2	28	40,0	32,1
Escolaridade							0,5355
Fundamental	0	0,0	4	7,4	4	5,7	0,0
Médio	15	93,8	47	87,0	62	88,6	24,2
Superior	1	6,3	3	5,6	4	5,7	25,0
Número de filhos							0,0321*
Nenhum	8	50,0	8	14,8	16	22,9	50,0
Um	3	18,8	16	29,6	19	27,1	15,8
Dois	3	18,8	15	27,8	18	25,7	16,7
Três ou +	2	12,5	15	27,8	17	24,3	11,8

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

A **Figura 7** reforça que o principal fator associado ao aumento da prevalência do HPV, nesse estudo, foi a faixa etária entre 18 a 25 anos, a qual obteve-se p-valor < 0,0001* (altamente significativa) e OR = 11,1 (IC 95%: 1,46 a 86,3).

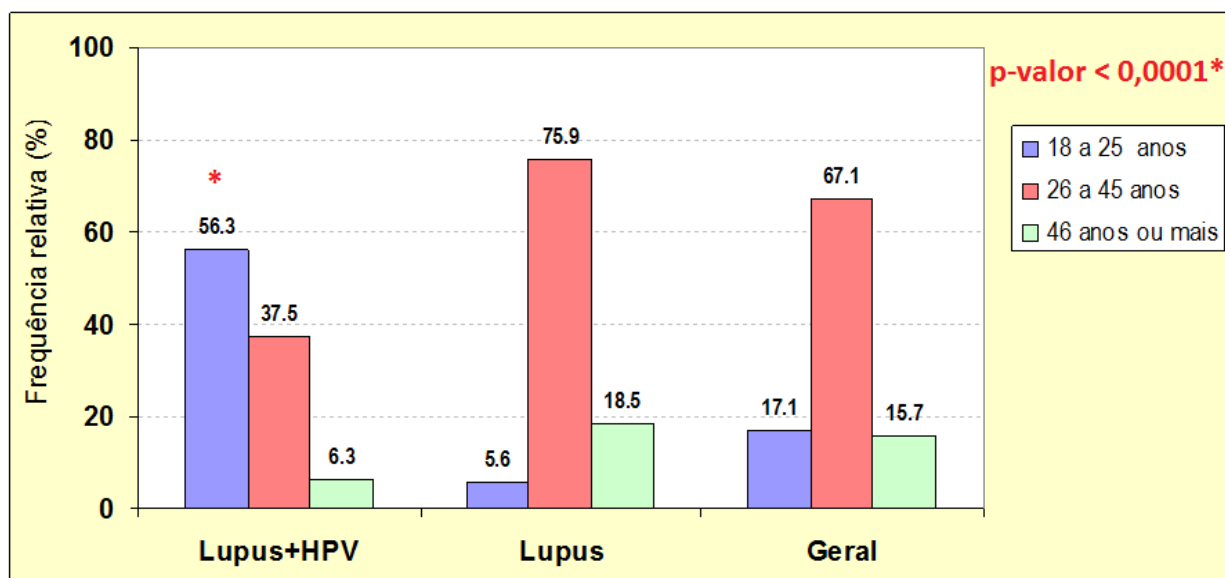


Figura 7: Distribuição da faixa etária nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.

A **Figura 8**, em relação ao número de filhos, ressalta a maior prevalência de HPV em pacientes sem filhos, comparado com as que tiveram filhos.

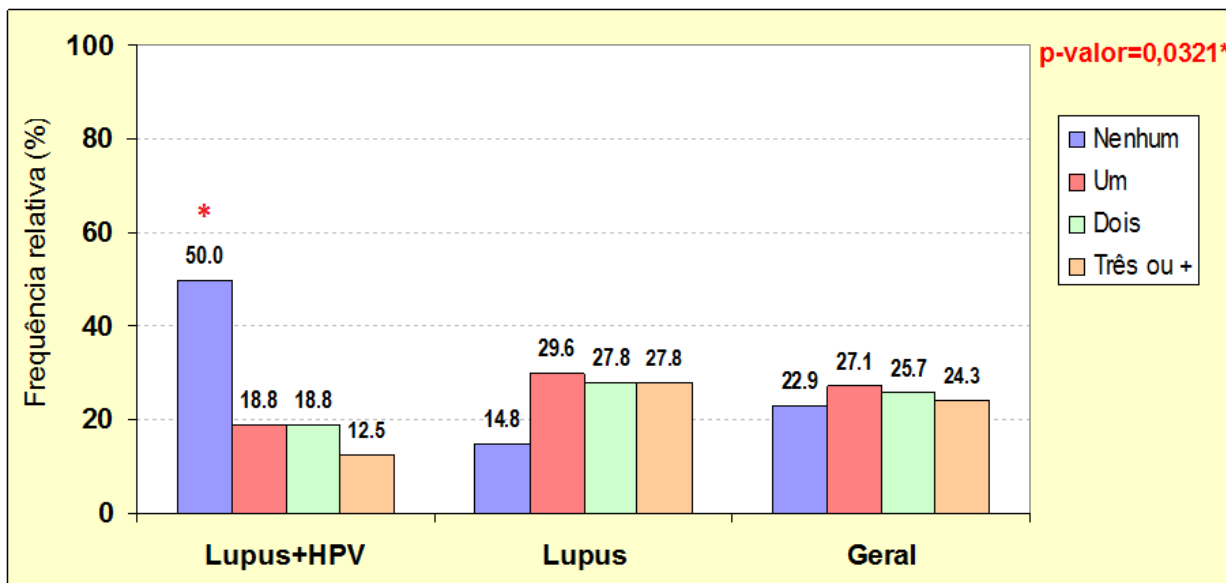


Figura 8: Distribuição do número de filhos nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.

A **Tabela 5** mostrou que 25,7% da amostra geral apresentaram história de tabagismo, porém, entre as lúpicas com HPV, a porcentagem foi inferior (18,8%) em relação as não infectadas (27,8%). Quanto ao etilismo, 48,6% da amostra geral apresentaram história (**Tabela 6**). Ao relacionar as duas variáveis (etilismo e tabagismo) com o risco de infecção pelo HPV, não houve significância ou diferença entre os grupos.

Tabela 5: História de tabagismo em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
História de tabagismo								0,6961
Sim	3	18,8	15	27,8	18	25,7	16,7	
Não	13	81,3	39	72,2	52	74,3	25,0	
Fuma atualmente								0,3756
Sim	0	0,0	6	11,1	6	8,6	0,0	
Não	16	100,0	48	88,9	64	91,4	25,0	
Início do tabagismo								0,9678
Até 15 anos	1	6,3	7	13,0	8	11,4	12,5	
Mais que 15 anos	1	6,3	5	9,3	6	8,6	16,7	
Não lembra	1	6,3	5	9,3	6	8,6	16,7	
Não se aplica	13	81,3	37	68,5	50	71,4	26,0	
Tempo de Tabagismo								0,2111
Tabagismo até 10 anos	2	12,5	4	7,4	6	8,6	33,3	
Tabagismo > de 10 anos	0	0,0	11	20,4	11	15,7	0,0	
Não lembra	1	6,3	1	1,9	2	2,9	50,0	
Não se aplica	13	81,3	38	70,4	51	72,9	25,5	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Tabela 6: História de etilismo em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
História de etilismo								0,8772
Sim	8	50,0	26	48,1	34	48,6	23,5	
Não	8	50,0	28	51,9	36	51,4	22,2	
Bebe atualmente								0,2944
Sim	1	6,3	11	20,4	12	17,1	8,3	
Não	7	43,8	15	27,8	22	31,4	31,8	
Não se aplica	8	50,0	28	51,9	36	51,4	22,2	
Início do etilismo								0,9039
Até 15 anos	2	12,5	4	7,4	6	8,6	33,3	
Mais que 15 anos	2	12,5	6	11,1	8	11,4	25,0	
Não lembra	4	25,0	17	31,5	21	30,0	19,0	
Não se aplica	8	50,0	27	50,0	35	50,0	22,9	
Tempo de etilismo								0,1019
Bebeu até 10 anos	4	25,0	6	11,1	10	14,3	40,0	
Bebeu mais de 10 anos	0	0,0	9	16,7	9	12,9	0,0	
Não lembra	3	18,8	11	20,4	14	20,0	21,4	
Não parou	1	6,3	0	0,0	1	1,4	100,0	
Não se aplica	8	50,0	28	51,9	36	51,4	22,2	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

A **Tabela 7** mostra que 18,8% das pacientes lúpicas com HPV positivo tinham história familiar de câncer de colo de útero, no entanto, não houve associação entre antecedentes familiares de qualquer tipo de câncer e a infecção pelo HPV (p-valor = 0,6918).

Tabela 7 Antecedentes familiares de câncer em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
Antecedentes de câncer								0,6918
Cólo de útero	3	18,8	9	16,7	12	17,1	25,0	
Mama	1	6,3	1	1,9	2	2,9	50,0	
Boca	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Garganta	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Outros	3	18,8	7	12,9	10	14,3	30,0	

Não sabe	0	0,0	2	3,7	2	2,9	0,0
Não houve	8	50,0	33	61,1	41	58,6	19,5

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

Em relação à vida sexual dessas pacientes, nota-se que há uma homogeneidade no comportamento dos dois grupos estudados, tanto infectadas como não infectadas pelo vírus, porém, pode-se ressaltar que a grande maioria (90%) não usava nenhum método contraceptivo e desse grupo, 81,3% pertenciam ao grupo LES com positividade para o HPV (**Tabela 8**).

Tabela 8: Dados da vida sexual de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
Menarca								0,6226
8 a 11	4	25,0	7	13,0	11	15,7	36,4	
12	3	18,8	15	27,8	18	25,7	16,7	
13	6	37,5	17	31,5	23	32,9	26,1	
14	2	12,5	6	11,1	8	11,4	25,0	
15 ou +	1	6,3	9	16,7	10	14,3	10,0	
Menopausa								0,3159
Não	15	93,8	44	81,5	59	84,3	25,4	
Sim	0	0,0	7	13,0	7	10,0	0,0	
Sim: menopausa precoce	1	6,3	3	5,6	4	5,7	25,0	
Início da vida sexual								0,9805
Até 15 anos	8	50,0	25	46,3	33	47,1	24,2	
> 15 anos	8	50,0	29	53,7	37	52,9	21,6	
Total de parceiros na vida								0,4841
1	8	50,0	31	57,4	39	55,7	20,5	
2	1	6,3	4	7,4	5	7,1	20,0	
3	5	31,3	6	11,1	11	15,7	45,5	
4	1	6,3	5	9,3	6	8,6	16,7	
5 ou +	1	6,3	8	14,8	9	12,9	11,1	
Parceiros no último ano								0,6626
0	4	25,0	9	16,7	13	18,6	30,8	
1	12	75,0	44	81,5	56	80,0	21,4	
2	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Métodos contraceptivos								0,1405
Anticoncepcional oral	1	6,3	0	0,0	1	1,4	100,0	
Barreira	2	12,5	4	7,4	6	8,6	33,3	
Não usava	13	81,3	50	92,6	63	90,0	20,6	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Sobre o número de gestações (p-valor = 0,0065*), estatisticamente significativa na análise bivariada, ocorreu associação positiva com o risco de infecção pelo HPV. Em 53,3%, da amostra geral que nunca engravidaram, apresentaram positividade para o vírus (IC95%: 0,1 a 8,2) (**Tabela 9**).

Tabela 9: Aspectos gestacionais de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
Número de Gestações								0,0065*
Nenhuma	8	50,0	7	13,0	15	21,4	53,3	

Quatro ou mais	2	12,5	11	20,4	13	18,6	15,4
Uma a três	6	37,5	36	66,7	42	60,0	14,3
Abortamentos							0,4201
Nenhum	14	87,5	40	74,1	54	77,1	25,9
Um	1	6,3	11	20,4	12	17,1	8,3
Dois ou três	1	6,3	3	5,6	4	5,7	25,0

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher.

Dados sobre o histórico do exame PCCU, nessas pacientes, são mostrados na **Tabela 10**, que evidencia que 75% (p-valor = 0,0536) das pacientes que nunca realizaram PCCU, apresentaram HPV positivo. Nesta mesma tabela observa-se que 93,8% das pacientes com LES e infectadas pelo HPV nunca haviam sido informadas sobre o vírus HPV e o câncer de colo de útero.

Tabela 10: Histórico de PCCU de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
Já realizou PCCU								
Sim	13	81,3	53	98,1	66	94,3	19,7	0,0518
Não	3	18,8	1	1,9	4	5,7	75,0	
Periodicidade do PCCU								
Annual	6	37,5	16	29,6	22	31,4	27,3	0,0536
Semestral	2	12,5	9	16,7	11	15,7	18,2	
Irregular	5	31,3	28	51,9	33	47,1	15,2	
Nunca realizou	3	18,8	1	1,9	4	5,7	75,0	
Recebia informações sobre HPV								
Sim	1	6,3	12	22,2	13	18,6	7,7	0,2815
Não	15	93,8	42	77,8	57	81,4	26,3	
História de DST								
Não	14	87,5	41	75,9	55	78,6	25,5	0,4256
Verrugas Genitais	2	12,5	1	1,9	3	4,3	66,7	
Cancro mole	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Cervicite- <i>gardnerella sp</i>	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Herpes genital	0	0,0	3	5,6	3	4,3	0,0	
Sífilis	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Outras	0	0,0	2	3,7	2	2,9	0,0	
Não sabe ou não lembra	0	0,0	4	7,4	4	5,7	0,0	
Corrimento								
Sim	5	31,3	17	31,5	22	31,4	22,7	0,7725
Não	11	68,8	37	68,5	48	68,6	22,9	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher.

A **Figura 9** mostra que 94,3% das pacientes estudadas realizaram o exame de Papanicolau.

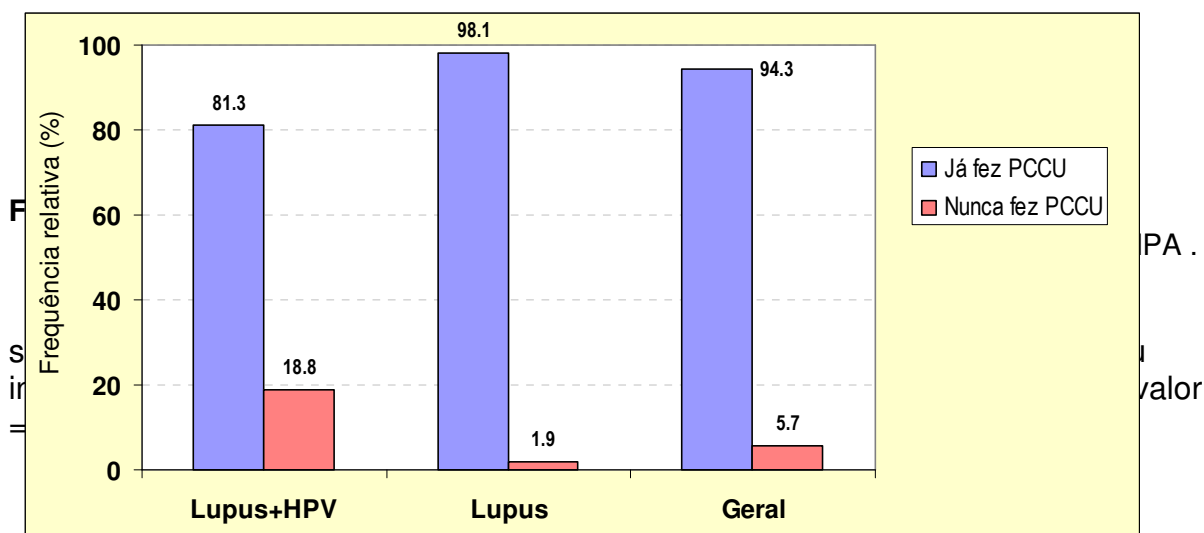


Tabela 11: PCCU atual de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV (n=16)		LES (n=54)		Total		HPV %	p-valor
	N	%	N	%	N	%		
PCCU Resultado atual								0,0360*
Normal	0	0,0	3	5,6	3	4,3	0,0	
Inflamação	4	25,0	24	44,4	28	40,0	14,3	
Inflamação c/ ou sugestivo de infecção por <i>candida sp</i>	2	12,5	6	11,1	8	11,4	25,0	
Inflamação c/ ou sugestivo de infecção por <i>gardnerella e mobiluncus sp</i>	2	12,5	11	20,4	13	18,6	15,4	
Inflamação c/ atipias celulares inespecíficas	4	25,0	7	13,0	11	15,7	36,4	
Inflamatório e ou infeccioso c/ efeito citopático do HPV ou presença de lesão intraepitelial	4	25,0	1	1,9	5	7,1	80,0	
Inflamação c/ ou sugestivo de infecção por <i>T. vaginalis</i>	0	0,0	2	3,7	2	2,9	0,0	
Conduta								0,0650
Enc. p/ biópsia e tratamento	6	37,5	7	13,0	13	18,6	46,2	
Somente orientação	0	0,0	3	5,6	3	4,3	0,0	
Tratado e orientado	10	62,5	44	81,5	54	77,1	18,5	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

A **Figura 10** mostra que as pacientes pertencentes ao grupo Lúpus com HPV positivo não mostraram nenhum resultado de PCCU normal e que 25% das pacientes pertencentes a este grupo apresentaram resultado “inflamatório e ou infeccioso, com efeito citopático do HPV ou presença de lesão intraepitelial”.

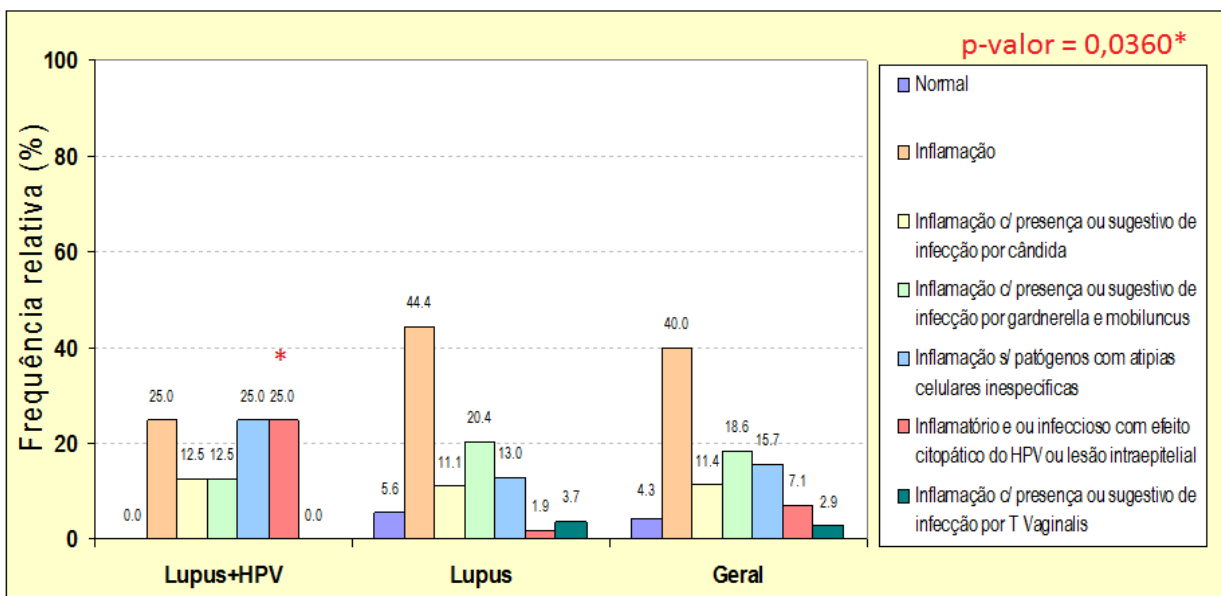


Figura 10: Distribuição do resultado atual do exame PCCU nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.

A **Tabela 12** relaciona o tempo de diagnóstico e o índice do SLEDAI com a prevalência do HPV, mostrando que valores que indicam atividade do LES, neste índice de avaliação, não têm associação com o aumento do risco de infecção pelo HPV neste estudo.

Tabela 12: Tempo de diagnóstico e SLEDAI de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV (n=16)		LES (n=54)		Total	HPV		p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
LES - Tempo de diagnostic								0,0634
Menos que 1 ano	1	6,3	7	13,0	8	11,4	12,5	
1 a 5 anos	12	75,0	21	38,9	33	47,1	36,4	
6 a 10 anos	2	12,5	8	14,8	10	14,3	20,0	
Mais que 10 anos	1	6,3	18	33,3	19	27,1	5,3	
SLEDAI - Momento da coleta								0,4726
0 a 7	14	87,5	52	96,3	66	94,3	21,2	
8 ou +	2	12,5	2	3,7	4	5,7	50,0	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

É importante ressaltar que 75% das pacientes com LES e HPV positivo têm até cinco anos de diagnóstico de lúpus (p-valor = 0,0634) com OR= 2,1 (IC95%: 0,3 a 11,7). Este dado é mostrado com mais relevância na **Figura 11**.

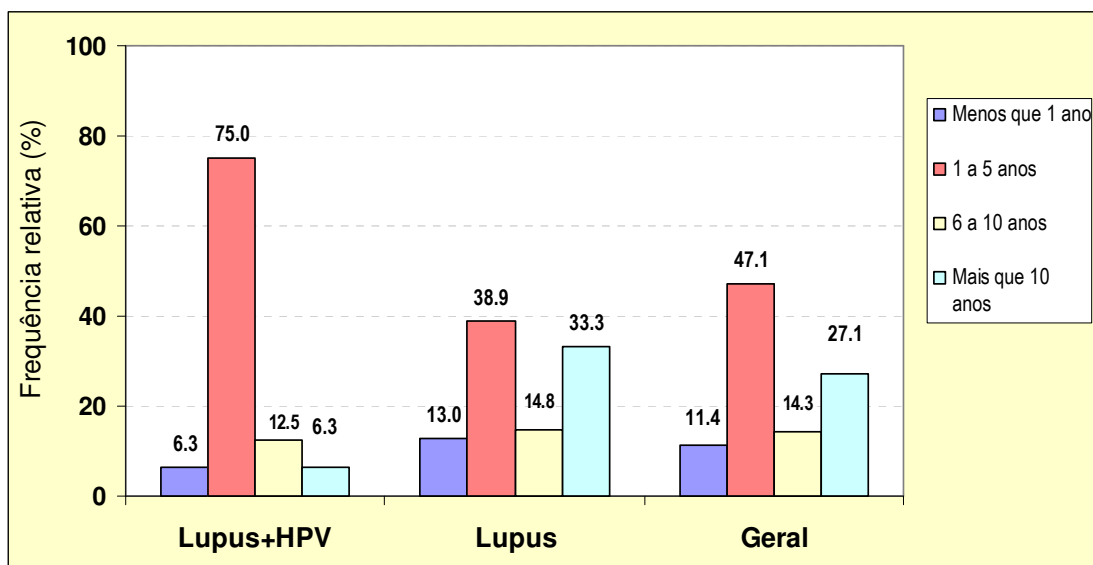


Figura 11: Distribuição do tempo de diagnóstico nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.

A **Tabela 13** evidencia as manifestações clínicas músculo-esqueléticas (sintomas articulares e ou musculares), sintomas estes verificados no momento da coleta do PCCU, os quais obtiveram associação positiva com a presença do HPV (p-valor = 0,0463*) com OR = 2,8 (IC 95%: 0,3 a 34,4), das que apresentaram manifestações hematológicas, 45,5% apresentaram positividade para o HPV (p-valor = 0,0519) com OR = 3,5 (IC 95%: 0,43 a 29,0). Em relação ao histórico de reativações músculo-esqueléticas, houve associação positiva com o aumento do

risco de infecção pelo HPV (p-valor = 0,0169*, estatisticamente significativa, na análise bivariada) com OR = 3,8 (IC95%: 0,48 a 30,8), com 31% das pacientes pertencentes ao grupo LES e HPV positivo, apresentando reativações músculo-esqueléticas da doença em algum momento da vida.

Tabela 13: Manifestações clínicas em 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES + HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV	p-valor
	N	%	N	%	N	%	%	
Manifestações clínicas								
Cutâneas	6	37,5	13	24,1	19	27,1	31,6	0,2888
Músculo-esqueléticas	6	37,5	8	14,8	14	20,0	42,9	0,0463
Renais	2	12,5	10	18,5	12	17,1	16,7	0,5748
Neurológicas	0	0,0	0	0,0	0	0,0		n/a
Hematológicas	5	31,3	6	11,1	11	15,7	45,5	0,0519
Cardio-pulmonares	1	6,3	4	7,4	5	7,1	20,0	0,8745
Número de reativações								0,1101
Uma	3	18,8	11	20,4	14	20,0	21,4	
Duas	9	56,3	14	25,9	23	32,9	39,1	
Três	2	12,5	5	9,3	7	10,0	28,6	
Quatro ou mais	2	12,5	14	25,9	16	22,9	12,5	
Nenhuma	0	0,0	10	18,5	10	14,3	0,0	
Tipos de reativações								0,0169*
Nenhuma	0	0,0	10	18,5	10	14,3	0,0	
Renal	3	18,8	4	7,4	7	10,0	42,9	
Pele e articular	1	6,3	9	16,7	10	14,3	10,0	
Renal e pulmonar	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Músculo-esquelética	5	31,3	4	7,4	9	12,9	55,6	
Hematológica	2	12,5	3	5,6	5	7,1	40,0	
Renal, articular e neuro.	2	12,5	3	5,6	5	7,1	40,0	
Articular e hematológica	3	18,8	7	13,0	10	14,3	30,0	
Vasculite	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Renal e hematológica	0	0,0	2	3,7	2	2,9	0,0	
Neurológica	0	0,0	1	1,9	1	1,4	0,0	
Articular e renal	0	0,0	7	13,0	7	10,0	0,0	
Articular e pulmonar	0	0,0	2	3,7	2	2,9	0,0	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher e Teste Binomial.

A **Figura 12** mostra as manifestações clínicas mais frequentes encontradas nessas pacientes lúpicas na época da coleta do PCCU. Evidencia-se nesta tabela que as manifestações cutâneas e articulares foram as mais frequentes (frequência de 37,5% cada), seguidas da hematológica (31,3%) no grupo das pacientes lúpicas com HPV positivo.

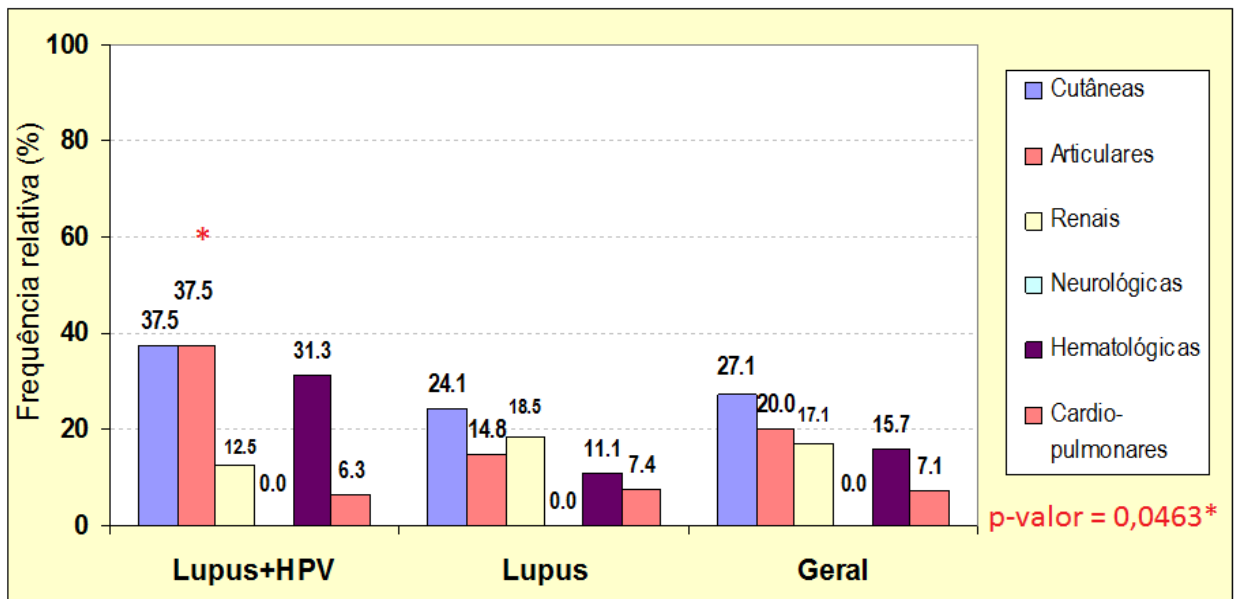


Figura 12: Distribuição das manifestações clínicas nos grupos Lúpus + HPV (n=16), Lúpus (n=54) e na amostra Geral (n=70) formada por mulheres atendidas na FSCMPA.

Ressalta-se na **Tabela 14** que 62,5% das pacientes com LES e HPV positivo estavam em uso de imunossupressor, como por exemplo, a azatioprina e a ciclofosfamida (CFA), no momento da realização do PCCU, porém a relação da associação da presença do HPV em relação ao uso de imunossupressor e doses usadas no tratamento do LES foi rejeitada (p-valor =0,2684 e p-valor =0,3048 respectivamente) não apresentando relação significativa, assim também, como a realização de pulsoterapia nos últimos dois anos da coleta do PCCU (p-valor = 0,8504). Das pacientes que usavam baixas doses de corticoides e outras medicações, 46,3% pertenciam ao grupo de mulheres com LES sem HPV comparado com 37,5% que pertenciam ao grupo de pacientes com LES e HPV positivo.

Tabela 14: Tratamento e doses nas 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV %	p-valor
	N	%	N	%	N	%		
Imunossupressor								0,2864
Sim	10	62,5	22	40,7	32	45,7	31,3%	
Não	6	37,5	29	53,7	35	50,0	17,1%	
Dose do Imunossupressor								0,3048
Nenhum	0	0,0	6	11,1	6	8,6	0,0	
Pulsoterapia (metilp. ou CFA)	0	0,0	3	5,6	3	4,3	0,0	
Azatioprina > 50mg	5	31,3	9	16,7	14	20,0	35,7	
Prednisona >20mg	5	31,3	11	20,4	16	22,9	31,3	
Doses baixas de pred e outros	6	37,5	25	46,3	31	44,3	19,4	
Pulsoterapia últimos 2 anos								0,8504
Não	12	75,0	44	81,5	56	80,0	21,4	
Somente CFA	2	12,5	5	9,3	7	10,0	28,6	
Somente metilprednisolona	2	12,5	5	9,3	7	10,0	28,6	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

A **Tabela 15** mostra a correlação de provas inflamatórias, acompanhadas ou não pela presença do anticorpo anti-DNA, todos implicados na atividade do LES, nenhum desses dados mostraram-se alterados significativamente com a presença do HPV, todos apresentaram p-valor > 0,05, portanto, não mostraram diferença de valores entre os grupos LES e LES com HPV positivo.

Tabela 15: Dados laboratoriais de 70 pacientes com LES atendidas na FSCMPA, classificados em dois grupos: LES+HPV (n=16) e LES (n=54).

	LES+HPV		LES		Total		HPV %	p-valor
	N	%	N	%	N	%		
Provas inflamatórias alteradas								0,9155
Não	8	50,0	30	55,6	38	54,3	21,1	
Sim	8	50,0	24	44,4	32	45,7	25,0	
Proteína C Reativa								0,9605
Não	13	81,3	42	77,8	55	78,6	23,6	
Sim	3	18,8	12	22,2	15	21,4	20,0	
VHS aumentado								0,7371
Não	10	62,5	29	53,7	39	55,7	25,6	
Sim	6	37,5	25	46,3	31	44,3	19,4	
Anti-DNA + no momento da coleta								0,7300
Ausente	13	81,3	44	81,5	57	81,4	22,8	
Presente	3	18,8	10	18,5	13	18,6	23,1	

Teste estatístico: Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fisher

A **Tabela 16** mostra os subtipos de HPV encontrados na população lúpica da FSCMPA, observa-se nessa tabela que o subtipo mais prevalente foi o HPV tipo 58 (37,5%) e em segundo o HPV tipo 31 (31,3%). Duas pacientes apresentaram infecção por mais de um genótipo.

Tabela 16: Genótipos de HPV encontradas nas amostras estudadas (n=16) submetidas à análise por PCR em tempo real em pacientes da FSCMPA.

Subtipo HPV	Ocorrências	%
58	6	37,5
52	1	6,3
35	1	6,3
31	5	31,3
6	1	6,3
11, 16, 18 ou 33	0	0,0
Outros subtipos	4	25,0

8- DISCUSSÃO

O LES é uma doença reumática auto-imune e de etiologia desconhecida que afeta mulheres jovens em idade reprodutiva. Manifesta-se, clinicamente, com sintomas polimórficos e períodos de exacerbações e remissões. Existem estudos que mostram aumento na prevalência de citologias atípicas em mulheres lúpicas, como também aumento de câncer cervical (BORBA et al., 2008; COOPER et al., 2009; GROWDON e DEL CARMEN, 2008; SCOFIELD et al., 2008, SZOSTEK et al., 2008; TAM et al., 2004).

A associação da infecção pelo HPV com desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais cervicais e câncer cervical está bem estabelecida. Entretanto, para que ocorra o desenvolvimento do câncer, são necessários outros fatores como, por exemplo, o genótipo do HPV, a persistência da infecção e o estado imunológico da paciente. Em pacientes imunocompetentes, a infecção por HPV é autolimitada, sendo que apenas 2 a 3% das pacientes desenvolvem displasias (EDWARDS et al., 1995; FRASER e TINDLE, 1992; FTIANDSMA, 1994; SELVAKUMAR et al., 1995). As pacientes lúpicas possuem aumento intrínseco do risco para infecções e desenvolvimento de cânceres, mesmo sem uso de imunossupressores. Isto pode ser secundário à anormalidades nos diversos componentes do sistema imunológico do paciente ou mesmo pela característica inflamatória do próprio lúpus (BARROS et al., 2007; BERNATSKY e al., 2012 e KLUMB et al., 2010)

Neste estudo, foi realizada uma análise do perfil clínico-epidemiológico da infecção pelo HPV em mulheres lúpicas da FSCMPA. Para isso, obteve-se a prevalência do HPV nesta população, assim como, o perfil epidemiológico, sócio-demográfico, comportamental e clínico, destacando-se, também, alguns aspectos em relação ao LES. Avaliou-se 70 pacientes com lúpus, sem outras colagenoses sobrepostas, com idade entre 18 a 57 anos. A prevalência de infecção pelo HPV encontrada nessas mulheres foi de 22,8%. Na literatura mundial, há escassos estudos que retratam a relação da população lúpica e o risco de infecção pelo HPV como, por exemplo, o realizado por Berthier e colaboradores (1999), na França, que encontrou a prevalência de infecção pelo HPV de 31,5% em biópsias de pacientes com displasia cervical, relativamente alta, principalmente, se comparado com o presente estudo, porém com a diferença de que, nos pacientes lúpicos da FSCMPA, a detecção do HPV foi realizada por técnicas de PCR em citologias normais,

inflamatórias e com atipias celulares. Tam e colaboradores (2004) relataram, em um estudo transversal realizado em Hong Kong, que a prevalência de infecção pelo HPV em lúpicas foi de 11,8% (realizado por técnica de PCR) comparada com não lúpicas que foi em torno de 7,3%. Verificou-se, nesses trabalhos, uma maior prevalência de infecção pelo HPV em mulheres lúpicas (TAM et al, 2004).

Existem vários estudos mostrando a prevalência do HPV nas regiões brasileiras e, estes estudos, mostram grande variação, dependendo da região estudada e o tipo de técnica utilizada. Trottier e colaboradores (2008) mostraram que a prevalência do HPV, no Brasil, foi de 16,8%, em pacientes entre 18 a 60 anos (realizado por técnica de PCR). Em uma revisão sistemática, realizada por Ayres e Silva em 2010, foi observado que a prevalência do HPV no Brasil variou de 13,7% a 54,3% (Captura híbrida e PCR). Pinto e colaboradores (2011) analisaram a prevalência da infecção por HPV em mulheres na região metropolitana de Belém e, estes autores, mostraram que a prevalência foi de 15% em mulheres com citologia normal ou inflamatória. Outro estudo realizado por Noronha e colaboradores (2001), também na cidade de Belém e igualmente em mulheres não lúpicas, mostrou uma prevalência de 12,4% (por PCR). Sendo assim, ao se comparar estes resultados com os obtidos no estudo realizado na FSCMPA, verifica-se que a população lúpica apresenta maior prevalência (22,8%) em relação às mulheres não lúpicas.

Ainda sobre a prevalência do HPV em mulheres lúpicas, neste estudo observou-se a infecção pelos subtipos 58, 52, 35, 31(classificados como de risco intermediário) e 6 (classificado como de baixo risco), ocorrendo em maior frequência os genótipos 58 e 31(**Tabela 16**). Outro fato importante é que houve infecções múltiplas em duas pacientes, sendo que uma paciente apresentou os genótipos 6 e 31 e a outra paciente apresentou os 31 e 58. Estes últimos estão associados à lesões pré-malignas (LIMA JUNIOR et al., 2011). Klumb e colaboradores (2010), estudando mulheres com LES, encontraram a presença dos subtipos 53, 58, 45, 66, 6, 84, 83 e 61. Em alguns trabalhos, a infecção por múltiplos subtipos de HPV foi encontrada em pacientes lúpicas, principalmente os subtipos 16 e 18, considerados de alto risco para câncer de cervical, realizado por técnica de PCR (TAM et al., 2004). Estes genótipos, considerados de alto risco, não foram encontrados na população lúpica da FSCMPA estudada. Lee e colaboradores (2010) estudaram 134 mulheres sexualmente ativas com LES e evidenciaram uma prevalência de 24,6%

de infecção pelos subtipos de HPV de alto risco, também realizado por técnica de PCR.

Neste trabalho, a faixa etária mais acometida se deu entre 18 a 25 anos. Neste grupo, 75% das mulheres obtiveram positividade para a infecção pelo HPV (**Tabela 4**). Este resultado pode ser explicado por alguns fatores, como, por exemplo, ser esta uma fase de iniciação e descoberta sexual e, como consequência, há o aumento na frequência de relações sexuais e parceiros. Este resultado está em concordância com outros trabalhos realizados em populações, tanto de mulheres lúpicas, como não lúpicas. Lee e colaboradores (2010) mostraram que a maior prevalência da infecção pelo HPV foi encontrada na faixa etária entre 20 a 24 anos. Em outro trabalho deste mesmo autor, porém em mulheres não lúpicas, a maior prevalência foi encontrada na faixa etária de 20 a 29 anos (LEE et al., 2012). No Brasil, o estudo de Pinto e colaboradores (2011), em não lúpicas, mostrou uma ocorrência maior dessa infecção em mulheres entre 13 a 25 anos. Dificilmente, nesta faixa etária, as mulheres já se encontram em alguma união estável, com parceiro único ou casadas. No presente estudo, 56% das pacientes eram solteiras e 50% que nunca tiveram filhos apresentavam HPV positivo. Comparando o estudo realizado na FSCMPA com o de Pinto e colaboradores (2011), não houve diferença em relação ao estado civil, que mostrou que havia maior frequência de infecção pelo HPV em solteiras e ou separadas/viúvas.

Um fator de predisposição a infecções em geral e pelo HPV, muito estudado em mulheres lúpicas, é o uso de imunossupressores. Zonana-Nacach e colaboradores (2001) evidenciaram o uso de ciclofosfamida endovenosa associado com o risco de infecções, de um modo geral, e Illei e colaboradores (2001) demonstraram uma maior frequência de infecções em pacientes em pulsoterapia com ciclofosfamida e metilprednisolona, comparando com pacientes em uso somente de metilprednisolona. Já a azatioprina, usada sozinha, não demonstrou o mesmo risco (KANG et al., 2003). O estudo de Tam e colaboradores (2011), em lúpicas, destacou que o principal fator de risco implicado para o aumento da infecção pelo HPV foi o uso de ciclofosfamida de uso oral ou endovenoso. Bernatsky e colaboradores (2004) mostraram que pode haver uma predisposição à infecção pelo vírus HPV em pacientes lúpicas, usando medicações imunossupressivas, conferindo um potencial para doença maligna nessas pacientes. Além disso, Ognenovski e colaboradores (2004) evidenciaram que o uso de imunossupressores pode acarretar

alterações no exame de Papanicolau e este potencial é dependente da dose e tempo de uso da medicação. A cada 1g de ciclofosfamida IV há um aumento de 13% de risco de displasias cervicais, sendo negativa essa associação nas pacientes que usavam azatioprina e prednisona. Há, portanto, aumento do risco de infecção pelo HPV e surgimento de displasia cervical em pacientes lúpicas que usam ou usaram ciclofosfamida, ocorrendo, então, aumento da prevalência de displasia cervical e lesões pré-malignas em pacientes lúpicas. (BERNATSKY et al., 2004; BERNATSKY et al., 2009; BERNATSKY et al., 2012; KLUMB et al., 2010, TAM et al., 2004). Nos resultados deste trabalho (realizado na FSCMPA) não foram encontradas associação entre infecção pelo HPV e uso de imunossupressores (**Tabela 14**). Este resultado pode ser explicado, pois poucas pacientes, apenas 20% delas, estavam nos últimos dois anos, em vigência de pulsoterapia.

Lee e colaboradores (2010) e Mendonça e colaboradores (2007) evidenciaram que o fator mais relevante em relação ao risco dessa infecção, em pacientes com LES, principalmente pelo HPV de alto risco, foi o comportamento sexual e que em relação ao uso de medicações imunossupressoras, não seria relevante para o aumento do risco de infecção pelo vírus. É importante destacar, também, que esses estudos citados são estudos com populações de diferentes países e com diferentes políticas públicas.

Mendonça e colaboradores (2007) mostraram que há outros fatores contribuintes para infecção pelo HPV que merecem ser citados como gravidez, em idade muito jovem e multiparidade, porém esta associação não foi relevante no presente estudo e sim um aparente aumento do risco de infecção pelo HPV em pacientes lúpicas nulíparas e que se encontravam nos primeiros cinco anos de diagnóstico do LES (**Tabela 9**). Outros fatores, como idade da menarca e número de abortamentos, não foram relacionados ao aumento desse risco, o que condiz com Scheurer e colaboradores (2005) e Mendonça e colaboradores (2007).

Hábitos pessoais também foram levantados nesse estudo, e foi observado, que tanto o fator tabagismo quanto história de etilismo não foram associados ao risco aumentado de infecção pelo HPV (**Tabelas 5 e 6**). Em relação ao uso do tabaco, a falta de associação pode ter ocorrido pelo fato de que poucas pacientes são ou foram tabagistas, apenas 25,7% da amostra geral. Esta não associação com a infecção pelo HPV foi concordante com Lee e colaboradores (2010), porém outros estudos mostraram uma associação positiva entre o risco de infecção pelo HPV e o

tabagismo, mostrando que o muco cervical de fumantes contém quantidades mensuráveis de metabólitos do cigarro, o que pode propiciar uma maior facilidade para interação do DNA do vírus com o do hospedeiro. Essa facilidade se daria devido a mecanismo de carcinogênese do cigarro, como alterações já conhecidas, provocadas no sistema imunológico (supressão de linfócitos T, diminuição de células NK e baixos níveis de imunoglobulinas). Há evidências que, além disso, o tabaco aumentaria as chances de cronificação da infecção pelo vírus HPV e que este fator facilitador parece influenciar de modo negativo a infecção do HPV no seu estágio inicial, principalmente quanto à regressão de lesões intraepiteliais cervicais, nos dois anos iniciais, comparada com não fumantes. Por outro lado, ex-fumantes não mostraram diferença, quando comparados com os que nunca fumaram (FONSECA-MOUTINHO, 2011; MENDONÇA et al., 2007; VACCARELLA, et al., 2008). Klumb e colaboradores (2010) mostraram que pacientes lúpicas ex-tabagistas apresentaram um significativo aumento das taxas de atipia celular, quando comparadas ao controle. Em relação à ingestão de álcool, não foi associada positivamente com o risco de infecção pelo HPV (TOLSTRUP, et al., 2006.) havendo, portanto, concordância com o presente estudo.

Ao avaliar as pacientes lúpicas da FSCMPA, evidenciou-se que a escolaridade não obteve associação positiva com a prevalência do HPV (**Tabela 4**), diferente do que foi demonstrado por Nonnemacher e colaboradores (2002), que mostraram que classes sociais menos favorecidas e de baixa escolaridade implicaram para infecção pelo HPV.

Em relação a antecedentes de câncer na família, neste estudo, não houve associação com o aumento do risco de infecção pelo HPV (**Tabela 7**). Não há dados na literatura que comprovem essa relação, porém há alguns estudos que avaliaram células tumorais de câncer mamário e a relação etiológica entre câncer de mama e a presença do HPV, demonstrando que este vírus esteve presente em 8,3% da amostra de tumores mamários e o subtipo HPV 16 foi o único identificado (AGUAYO et al., 2011).

Observou-se, neste estudo, o aumento da infecção pelo HPV naquelas mulheres que nunca haviam realizado o exame preventivo PCCU, como também, foi observado no grupo de mulheres lúpicas com HPV positivo, maior frequência de alterações inflamatórias, infecciosas e presença de atipias celulares (**Tabela 10**). Segundo Ayres e Silva (2010), a positividade do HPV, em citologias normais, varia

de 10.4% a 24.5% no mundo e no Brasil varia entre 10% a 15,9%, todos avaliados por técnica de PCR, porém Barros e colaboradores (2007) e Klumb e colaboradores (2010) demonstraram prevalência aumentada de alterações na citologia de pacientes lúpicas, o que está de acordo com o presente estudo, que demonstrou maior frequência de exames citológicos anormais (inflamatórios e ou infecciosos) no grupo das pacientes com LES e HPV positivo, sendo que, nesse mesmo grupo, foi observado que nenhuma paciente apresentou citologia normal (**Figura 10**). Tam e colaboradores (2004), também ressaltaram essa maior frequência na população com LES (16,7%) em relação à população sem a doença (5,7%).

Em relação às manifestações clínicas do LES, apresentadas pelas pacientes neste estudo, destacam-se manifestações músculo-esqueléticas, como as mais frequentes no grupo de pacientes com LES e HPV positivo (**Tabela 13**), porém não há dados na literatura que mostrem, até então, essa relação, tanto nas manifestações clínicas quanto nas reativações músculo-esqueléticas. Mais estudos são necessários para melhor análise desses fatores com o aumento do risco da infecção desse vírus

Diante do exposto, há a necessidade de continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para controle de doenças sexualmente transmissíveis e na prevenção do câncer de colo de útero. Deve-se, portanto, estimular mais estudos em pacientes lúpicas, pelo pouco conhecimento sobre o mecanismo de patogênese desse vírus nas doenças auto-imunes.

A partir da aquisição e consolidação de conhecimentos científicos sobre a distribuição e prevalência do HPV entre as mulheres lúpicas, acredita-se na melhoria do manejo da moléstia, sobretudo quanto das incapacidades orgânicas muitas vezes consequentes aos processos neoplásicos, bem como contribuir com o aperfeiçoamento das estratégias, atualmente utilizadas pelo sistema de saúde pública, e com a política nacional de saúde, no controle e tratamento do HPV e câncer de colo uterino (uma das doenças mais prevalentes em mulheres da Região Norte), com vistas, sobretudo, na maximização da eficácia terapêutica, abrindo novas perspectivas para o emprego de novos esquemas terapêuticos no âmbito do SUS.

9 CONCLUSÕES

- A prevalência de infecção pelo HPV na população portadora de LES na FSCMPA foi de 22,8%.
- O fator que realmente foi implicado em um maior risco de infecção pelo HPV foi o fator idade, na faixa etária de 18 a 25 anos, portanto, pacientes mais jovens foram as mais infectadas.
- A maioria das pacientes, com o vírus HPV, apresentava entre 1 a 5 anos de diagnóstico de LES.
- Os subtipos de HPV encontrados nessas pacientes foram: 6, 31, 35, 52 e 58, sendo os mais prevalentes os genótipos 31 e 58.
- Todas as pacientes lúpicas com HPV positivo apresentaram alterações inflamatórias e ou infecciosas no exame de PCCU
- Não houve associação entre infecção pelo HPV e alguns fatores como, história de tabagismo e etilismo, antecedentes familiares de alguns tipos de câncer, uso de métodos contraceptivos, menarca, menopausa, início da vida sexual, parceiros sexuais na vida e novos no último ano, história de DST, SLEDAI, uso de imunossupressor, provas inflamatórias alteradas e presença de anticorpo anti- DNA.
- Além do fator idade, houve também associação entre o aumento do risco de infecção pelo HPV e fatores como, a nuliparidade, resultado do PCCU atual e manifestações clínicas músculo-esqueléticas do LES.

REFERÊNCIAS

AGUAYO, F.; KHAN, N.; KORİYAMA, C.; et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr vírus infections in breast cancer from Chile. **Infectious Agents and Cancer**, v.6, n.7, 2011.

AYRES, M.; AYRES JR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S. BioEstat 5.3: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. 5. ed. Belém-PA: **Publicações Avulsas do Mamirauá**, p. 361, 2011.

AYRES, R.G.; SILVA, G.A. Cervical HPV infections in Brazil: Systematic Review. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 5, p. 963-974, 2010.

BAUER, H.M.; TING, Y.; GREER, C.E.; et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. **JAMA**, v.265, p. 472-477, 1991.

BARROS, B.R.C.; MATSCHINSKE, R.; SILVA, M.B.; SKARE, T.L. Prevalência de Alterações no Exame Citológico do Colo do Útero em Pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 47, n. 5, p. 325-329, 2007.

BERNATSKY, S.; KALE, M.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; et al. Systemic lúpus and malignancies. **Current Opin**, v. 24, n. 2, p. 177-181, 2012.

BERNATSKY, S.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; CLARKE, A. E. Malignancy in Systemic Lupus Erythematosus: What have we learned? **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 23, n.4, p. 539-547, 2009.

BERNATSKY, S.; RAMSEY-GOLDMAN, R.; GORDON, C.; et al. Factors associated with abnormal Pap results in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 43, p. 1386-1389, 2004.

BERTHIER, S. Does a particular risk associated with papillomavirus infections in women with Lupus? **Rev Med Int**, v. 20, n. 2, p. 128-32, 1999.

BORBA, E.F.; LATORRE, L.C.; BRENOL, J.C.T.; et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rev Bras Reumatol**, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

BOSCH, F.X.; BURCHELL, A.N.; GIULIANO, A.R. et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. **Vaccine suppl**, v.10, p.1-16, 2008.

BRITO, E.B.; SILVA, I. D.; TAROMARU, E.; MENEZESS, R.C.; MARTINS, S. J. Amerindian Women of the Brazilian Amazon and STD. Eur.J. **Gynaecol Oncol**, v27, n. 3, p. 279-81, 2006.

COOPER, G.; GILBERT, K.; GREIDINGER, E.; et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. **Cien Saude colet**, v. 14, n. 5, p.1865-76, 2009.

DYSON, N.; HOWLEY, P.M.; MUNGER, K.; HARLOW, E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science**, v. 243, p. 934-37, 1989.

DOBO, C.; OSHIMA, C.T.F.; GIANNOTTI FILHO, O. Expressão de p53 em lesões do trato genital feminino associadas ao HPV. **Jornal Brasileiro de Patologia**, v. 39, p.59, 2003.

EDWARDS, R.P.; KUYKENDALL, K.; CROWLEY-NOWICK, P.; PARTRIDGE, E.E.; SHINGLETON, H.M.; MESTECKY, J. T lymphocytes infiltrating advanced grades of

cervical neoplasia. CD8-positive cells are recruited to invasion. **Cancer Res**, v. 76, p.1411-1415, 1995.

ELUF-NETO, J.; BOOTH, M.; MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; MEIJER, C.J.; WALBOOMERS, J.M. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. **Br. J. Cancer**, v. 69, n.1, p.114-119, 1994.

FARIDI, R.; ZAHRA, A.; KHAN, K.; IDREES, M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. **Virology Journal**, v. 269, n. 8, 2011.

FERNANDES, J.V.; MEISSNER, R.V.; CARVALHO, M.G.F.; et al. Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil. **BMC Research Notes**, v. 96, n. 3, 2010.

FONSECA-MOUTINHO, J.A. Smoking and cervical câncer. **ISRN Obstetrics and Gynecology**, 2011.

FRAZER, I.H.; TINDLE, R.W. Cell-mediated immunity to papillomaviruses. **Papillomavirus Rep**, v.3, p. 53-58, 1992.

FTIANDSMA, J.L. Animal models for HPV vaccine development. **Papillomavirus Rep**, v.5, p.105-111, 1994.

GAMARRA, C.J.; VALENTE, J.G.; SILVA, G.A. Correction for reported cervical cancer mortality data in Brazil, 1996-2005. **Rev Saúde Pública**, v. 44, n. 4, p. 629-638, 2010.

GASPERIN, I.S.; BOING, A.F.; KUPEK, E. Cervical cancer screening coverage and associated factors in a city in southern Brazil: a population-based study. **Cad. Saúde Pública**, v. 27, n.7, p. 1312-1322, 2011.

GONÇALVES, M.A.G.; DONADI, E.A. Immune Cellular Response to HPV: Current Concepts. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n.1, p.1- 9, 2004.

GRM, H.S.; BERGANT, M.; BANKS, L. Human papillomavirus infection. **Indian J Med Res**, p. 277-285, 2009.

GROWDON, W.B.; DEL CARMEN, M. Human Papillomavirus- Related Gynecologic Neoplasms: Screening and Prevention. **Reviews in obstetrics & Gynecology**, v.1, n.4, p.154 -161, 2008.

HORVATH, C.A.J.; BOULET G.A.V.; RENOUX, V.M.; DELVENNE, P.O.; BOGERS, J.J. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. **Virology Journal**, v. 7, n.11, 2010.

IILEI, G.G.; AUSTIN, H. A.; et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. **Ann Intern Med**, v. 135, p. 248-257, 2001.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas. Estimativa 2012 da incidência do câncer no Brasil. **Instituto Nacional do Câncer/ Ministério da Saúde**, Rio de Janeiro, 2011.

KANG, I.; PARK, S.H. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. **Curr Opin Rheumatol**, v.15, p.528-534, 2003.

KJAER, S.K. et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. **J Natl Cancer Inst.**, v. 102, n.19, p. 1478-88, 2010.

KLUMB, E.M.; ARAÚJO JR.; M.L.; JESUS, G.R.; et al. Is Higher Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With LES Due to Immunosuppression? **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 16, n. 4, p. 152- 157, 2010.

KROUPIS, C.; VOURLIDIS, N. Human Papilloma virus (HPV) molecular diagnostics. **Clim Chem Lab Med**, v. 49, n. 11, p. 1783-1799, 2011.

LEE, S.J.; YEO, S.G.; PARK, D.C. High-risk Human Papillomavirus Infection in Low Risk Women: Incidence, Patient Characteristics and Clinical Meaning for Cervical Cancer. **International Journal of Medical Science**, v. 9, n. 1, p. 103-107, 2012

LEE, Y.H.; CHOE, J.Y.; PARK, S.H.; et al. Prevalence of Human Papilloma Virus Infections and Cervical Cytological Abnormalities among Korean Women with Systemic Lupus Erythematosus. **J Korean Med Sci**, v. 25, p. 1431-1437, 2010.

LIMA JUNIOR, S.F.; FERNANDES, M.C.M.; SOUZA, P.R.E.; MAIA, M.M.D. Prevalência dos genótipos do Papilomavírus Humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 33, n. 10, p. 315-20, 2011.

LONGWORTH, M. S.; LAIMINS, L. A. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 68, n.2, p. 362-372, 2004.

MACHADO, P. R. L.; CARVALHO, L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, E.M. mecanismos de resposta imune às infecções. **An bras Dermatol**, v.79, n.6, p. 647-664, 2004.

MEDEIROS, R. D. Estrutura e Genoma do Vírus HPV. **Sociedade Portuguesa de Papilomavirus, Portugal, jan. 2009**. Disponível em: <www.sppv.org/info_ciencia.html> acesso: fev. 2010.

MENDONÇA, F.M.S.F.; BARBOSA, A.D.; MENDONÇA, M. S. F.; et al. Papilomavírus humano (HPV) no lúpus eritematoso sistêmico. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 8, n. 1, p. 17-19, 2007. Na página 69 (ordem alfabética das referências).

MOODY, C.A.; LAIMINS, L.A. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. **Nature reviews**, v.10, p. 550-560, 2010.

MÜNGER, K.; BALDWIN, A.; HAYAKAWA, E.H.; et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. **Journal of Virology**, v. 78, n. 21, p. 11451-11460, 2004.

MURTA, E.F.C.; FRANCA, H.G.F.; CARNEIRO, M.C.; CAETANO, M.S.S.G.; ADAD, S.J.; SOUZA, M.A.H. Câncer de colo uterino: Correlação com Início da Atividade Sexual e Paridade. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 9, p. 555-559, 1999.

NAYLA, R. Câncer cervical. **Patologia Urgente, Juazeiro do Norte, 3, dez. 2010**. Disponível em: <www.patologiaurgente.blogspot.com/2010/2012> acesso: fev. 2010.

NATH, R.; MANT, C.; LUXTON, J.; et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. **Arthritis Rheum**, v. 57, n. 4, p. 619-625, 2007.

NONNEMACHER, B.; BREITENBACH, V.; VILLA, L.L.; et al. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomática. **Rev Saúde Pública**, v. 36, n.1, p. 95-100, 2002.

NORONHA, V.; MELLO, W.; VILLA, L.L.; BRITO, A.; MACEDO, R.; BISI, F.; MOTA, R.; SASSAMOTO, K.; MONTEIRO, T.; LINHARES, A. Papilomavírus Humano associado a lesões de cérvix uterina. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 32, n.3, p. 235-240, 1999.

NORONHA, V. L.; CRUZ, M. E.; PINHO, C. N.; et al. Papilomavirus Humano (HPV) em mulheres submetidas a rastreamento para câncer de cérvix uterina, Belém-Pará-Brasil. **J. Bras Doenças Sex Transm**, v. 23, n. 1, p. 5-11, 2001.

NUNES, J.; KOIFMAN, R.J.; M, I.E.; et al. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 5, p. 1262-1268, 2004.

OGNENOVSKI, V.M.; MARDER, W.; SOMERS, E. C.; et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. **J Reumatol**, v. 31, p. 1763-7, 2004.

PEREIRA, S.M.M.; UTAGAWA, M.L.; MAEDA, M.Y.S. et al. Implantação do teste de captura de híbridos no Instituto Adolfo Lutz. **Bol Inst Adolfo Lutz**, v.13, n.1, 2003.

PINTO, D. S.; FUZII, H.T.; QUARESMA, J. A. S. Prevalência de infecção genital pelo HPV em populações urbana e rural da Amazônia Oriental Brasileira. **Cad. Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 769-778, 2011.

RABELO-SANTOS, S.H.; VILLA, L.L.; SOBRINHO, J.P.; AMARAL, R.G.; MAGALHÃES, A.V. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, n.2, p.181-184, 2003.

RAMSEY-GOLDMAN, R.; MATTAI S. A.; SCHILLING E.; et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. **J. Invest Med**, v. 46, p. 217-22, 1998.

ROBBINS, S.L.; et al. **Patologia: bases patológicas das doenças**. 7ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1592, 2005.

ROSA, M.I.; MEDEIROS, L.R.; ROSA, D.D.; et al. Papilomavírus Humano e neoplasia cervical. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-96, 2009.

SANTANA, I.U.; GOMES, A.N.; LYRIO, L.D.; et al. Systemic lúpus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systemic review. **Clin Rheumatol**, v. 39, p. 665-672, 2011.

SAVARINO, A.; LUCIA, M. B.; GIORDANO, F.; CAUDA, R. Risks and benefits of chloroquine use in anticancer strategies. In: <http://oncology.thelancet.com>. v. 7, p. 792-3, 2006.

SCHEURER, M.E.; TORTORELO, L.G.; et al. Human Papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. **Int J Gynecol Cancer**, v. 15, n.1, p. 727-746, 2005.

SCOFIELD, I.; ALARCÓN, G. S.; COOPER, G.S. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: a review. **Arthritis Rheum**, v. 59, n.10, p.1475-1479, 2008.

SELVAKUMAR, R.; BORENSTIEN, L. A.; LIN, Y-L.; AHMED, R.; WETTSTEIN, F.O. Immunization with nonstructural proteins E1 and E2 of cottontail rabbit Papillomavirus stimulates regression of virus-induced papillomas. **J. Virol**, v. 69, p. 602-605, 1995.

SHEPHERD, L.J.; BRYSON, S.C. Human papillomavírus lessons from history and challenges for the future. **J Obstet Gynaecol**, v. 30, n.11, p. 1025-1033, 2008.

SOUTHERN, S.A.; HERRINGTON, C.S. Disruption of cell cycle control by human papillomavirus with special reference to cervical carcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**, v.10, p. 263-74, 2000.

SZEKANECZ, Z.; SZEKANECZ, E.; BAKÓ, G.; et al. Malignancies in Autoimmune Rheumatic Diseases- A Mini Review. **Gerontology**, v.53, p. 3-10, 2010.

- SZOSTEK, S.; KLIMEK, M.; ZAWILINSKAI, B.; KOSZ-VNENCHAK, M. Genotype-specific human papillomavirus detection in cervical smears. **Acta Biochimica Polonica**, v. 55, n. 4, p.687- 692, 2008.
- TAM, L.; CHAN, LP.K.; HO, SC.; et al. Risk factors for squamous intraepithelial lesions in systemic lúpus erythematosus: a prospective cohort study. **Arthritis Care Res**, v. 63, n. 2, p. 269-76, 2011.
- TAM, L.; CHAN, A.Y.K.; CHAN, P.K.S.; et al. Increased Prevalence of Squamous Intraepithelial Lesions in Systemic Lupus Erythematosus. Association With Human Papillomavirus Infection. **Arthritis Rheum**, v. 50, n.11, p. 3619-3625, 2004.
- TOLSTRUP, J.; MUNK, C.; THOMSEN, B. L.; et al. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 85, v.9, p. 114-9, 2006.
- TROTTIER, H.; MAHMUD, S.; PRADO, J.C.M.; et al. Type-Specific Duration of Human Papillomavirus Infections for Human Papillomavirus Screening and Vaccination. **JID**, v. 197, p. 1436-47. 2008.
- TSUKUI, T.; HILDESHEIM, A.; SCHIFFMAN, M.H.; LUCCI, J.; CONTOIS, D.; LAWLER, P.; RUSH, B.B.; LORINCZ, A.T.; COMGAN, A.; CARBONE, D.P.; SCOTT, D.R.; HOUGHTEN, R.A.; BERZOFSKY, J.A. IL-2 production by peripheral lymphocytes in response to human papillomavirus-derived peptides: correlation with cervical pathology. **Cancer Res**, v. 56, p.3967-3974, 1996.
- VACCARELLA, S.; HERRERO, R.; SNIJDERS, P. J. F.; et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. **International Journal of Epidemiology**, v.37, p. 536-546, 2008.
- VALDIVIA, I.M.L.; AGUAYO F.G.; PRUYAS, M.A.; et al. Genotipos de virus papiloma humano (VPH) en pacientes con cáncer cervico-uterino en un hospital público una clinica privada de Santiago, Chile. **Rev. Chil. Infect**, v.27, n.1, p.11- 16, 2010
- ZONANA-NACACH, A.; CAMARGO, A.; YANEZ, P.; et al. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. **Lupus**, v. 10, p. 505-510, 2001.
- ZHENG, Z.; BAKER, C.C.; Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. **NIH Public access- author manuscript**, v.11, p. 2286-2302, 2006.

APÊNDICE I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo da prevalência da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em mulheres portadoras de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) em um hospital de referência de Belém.

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é considerado um dos agentes causadores do câncer de colo de útero. Em cerca de 95% dos casos de câncer cervical, este vírus está presente. A mulher portadora de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentam fatores que podem contribuir para facilitar a infecção pelo HPV e com isso a possibilidade de desenvolver este câncer. Este projeto tem a finalidade de avaliar a presença do HPV em mulheres lúpicas na Fundação da Santa Casa de Misericórdia do Pará, importante centro de referência de doenças reumáticas no estado, para que se possa conscientizar pacientes e reumatologistas, que acompanham tais pacientes, com objetivo de orientar quanto ao tratamento e prevenção da infecção pelo HPV. Para isso será utilizado formulário com perguntas e será realizada a coleta de amostras da região de colo uterino dessas pacientes. Sem a necessidade de qualquer outra intervenção. É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Não será divulgada a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante neste estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo. Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Estudo da prevalência da infecção pelo Papiloma Vírus Humano em mulheres portadoras de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em um hospital de referência de Belém". Discuti com a Dra. Juliana Lasmar Ayres do Amaral, reumatologista, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o estudo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Belém __/__/20__

Participante

Belém __/__/20__

Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta paciente para a participação neste estudo.

Belém __/__/20__

Pesquisador

APÊNDICE II

Universidade Federal do Pará
Núcleo de Medicina Tropical
Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais-2010

Formulário Clínico-Epidemiológico

Projeto

Estudo da prevalência da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) em mulheres portadoras de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) em um hospital de referência de Belém.

Ficha de levantamento clínico epidemiológico

Nome

Registro:

Idade:

Faixa etária:

() 18 – 25 anos

() 26- 45 anos

() > ou igual 46 anos

Data da coleta:

Mora em Belém? No interior? Ou Outro estado?

Etnia:

Estado civil:

Nível de escolaridade:

() Analfabeta () Fundamental () Médio () Superior incompleto ()

Pós- graduação

Tabagismo () Sim () Não Início:

Fuma atualmente: () Sim () Não Quantos cigarros/dia/semana:

Etilismo () Sim () Não Início:

Bebe atualmente () Sim () Não Frequência:

Hábitos alimentares:

Filhos:

Quantos:

Menarca:

Menopausa:

Ano do diagnóstico

Tempo de doença:

SLEDAI no momento da pesquisa:

Manifestações cutâneas: () Sim () Não

Manifestações articulares: () Sim () Não

Manifestações renais: () Sim () Não

Manifestações neurológicas: () Sim () Não

Manifestações cardio-pulmonares: () Sim () Não

Manifestações hematológicas: () Sim () Não

Alterações imunológicas/ auto anticorpos presentes (no prontuário):

Alterações imunológicas e laboratoriais no momento da pesquisa:

Presença de falso VDRL no prontuário: () Sim () Não

Níveis de colesterol aumentado na época da coleta: () Sim () Não

HDL baixo na época da coleta: () Sim () Não

LDL alto na época da coleta: () Sim () Não

Triglicerídeos aumentado na época da coleta: () Sim () Não

PCR (Proteína C Reativa) na época da coleta positivo: () Sim () Não

VHS no momento da coleta () > 20 () < ou = a 20

Gestações:

() Nenhuma

() < ou igual a 3 gestações

() > 3 gestações

Abortamentos:

Número de reativações:

Quais reativações:

Medicamentos que usou/ doses:

Medicamentos em uso no momento/ doses:

Em pulsoterapia nos últimos dois anos:

- Não
- Sim com metilprednisolona somente
- Sim com Ciclofosfamida somente

Outras doenças e medicações :

História na família de câncer de colo ou outra neoplasia:

Infecções durante o curso da doença:

Complicações inerentes à doença de base:

Início da vida sexual/ parceiros durante a vida:

- < ou = 15 anos
- > 15 anos

Parceiros sexuais:

- < ou = 10 parceiros sexuais
- > 10 parceiros sexuais

Parceiros no último ano:

Já realizou PCCU: Quando:

Periodicidade de realização do PCCU:

Resultado do último PCCU (antes do atual):

Usa algum método contraceptivo ou preservativo/ qual?

Recebe informações sobre HPV ou câncer de colo uterino:

Já apresentou alguma doença sexualmente transmissível:

Sim Não Quais:

Corrimento vaginal ou outro sintoma cervico-genital:

Sim Não

Resultado do PCCU atual:

Normal

Inflamação

Inflamação (com ou sem patógeno específico) e atipias celulares inespecíficas

Inflamação com presença ou sugestivo de Gardnerella + Mobiluncus

Inflamação com presença ou sugestivo de *T. vaginalis*

Inflamação com presença ou sugestivo de *C. albicans*

Inflamatório ou infeccioso com presença de efeito citopático do HPV ou já sugestivo de Lesão Intraepitelial

Conduta:

Orientação somente:

Orientação e tratamento

Orientação, tratamento e encaminhamento para colposcopia e se necessário biópsia

Presença de anti DNA no momento da coleta:

Sim

Não

Resultado da biópsia de colo:

Não realizou ou não tem o resultado até o momento

Presença de verrugas em colo

Cervicite crônica

NIC I

Presença do HPV em técnica de PCR: Sim Não Subtipo:

ANEXO I

SLEDAI

Avaliar nos últimos 10 dias antes da consulta médica

Pontos	Presente	Descrição dos Sintomas	Definição
8	<input type="checkbox"/>	Convulsão	Início recente. Excluir causas, infecciosas ou metabólicas de drogas
8	<input type="checkbox"/>	Psicose	Alterada a capacidade de funcionar em atividade normal, perturbações graves na percepção da realidade. Incluem alucinações, incoerência, associações soltas, conteúdo do pensamento empobrecido, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluídas causas de uremia e drogas.
8	<input type="checkbox"/>	Síndrome cerebral orgânica	Alteração na função mental com orientação prejudicada, memória ou função inteligente demais, com rápido início flutuante características clínicas incluem obnubilação da consciência com reduzida capacidade de foco, e incapacidade de manter a atenção ao meio ambiente, além de pelo menos dois dos seguintes: distúrbios de percepção, fala incoerente, insônia ou sonolência diurna, ou aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir causa metabólica, drogas e infecção
8	<input type="checkbox"/>	Distúrbios visuais	Alterações na retina do LES. Inclui hemorragias retinianas, exudatos graves, hemorragias na coróide, ou neurite óptica. Excluir a hipertensão, infecção ou causa de drogas.
8	<input type="checkbox"/>	Desordem de nervos cranianos	Aparecimento de novos casos de neuropatia sensorial ou motora que envolve os nervos cranianos.
8	<input type="checkbox"/>	Cefaléia causada pelo Lupus	Dor de cabeça persistente grave: pode ser enxaqueca, mas deve ser sem resposta à analgesia narcótica.
8	<input type="checkbox"/>	AVC	Aparecimento de acidente vascular cerebral. Excluir a arteriosclerose
8	<input type="checkbox"/>	Vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais, infartos periungueais, petéquias, ou biópsia que comprove vasculite
4	<input type="checkbox"/>	Artrite	Mais de duas articulações com dor e sinais de inflamação (dor, edema ou derrame).
4	<input type="checkbox"/>	Miosite	Fraqueza muscular proximal / fraqueza, associada a alterações de enzimas musculares, eletroneuromiografia ou biópsia mostrando o comprometimento muscular.
4	<input type="checkbox"/>	Sedimento urinário anormal	Cilindros granulados ou hemáticos
4	<input type="checkbox"/>	Hematúria	> 5 hemácias / campo. Excluir litíase, infecção ou outra causa.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinúria	> 0,5 g/24 horas ou novo aumento da proteinúria de mais de 0,5 gm/24 horas.
4	<input type="checkbox"/>	Piúria	> 5 leucócitos / Excluir a infecção.

2	<input type="checkbox"/>	Novo rash	Início ou recorrência de exantema tipo inflamatório.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	Início ou recorrência de perda anormal, irregular ou difusa do cabelo.
2	<input type="checkbox"/>	Úlceras em mucosa	Início ou recorrência de ulcerações orais ou nasais
2	<input type="checkbox"/>	Pleurisia	Dor pleurítica com atrito pleural derrame ou espessamento pleural.
2	<input type="checkbox"/>	Pericardite	Dor pericárdica com pelo menos uma das seguintes opções: confirmação de atrito, derrame ou eletrocardiograma.
2	<input type="checkbox"/>	Complemento baixo	Diminuição da CH50, C3, C4 ou abaixo do limite inferior da normalidade para análises laboratoriais.
2	<input type="checkbox"/>	Aumento de títulos de anti DNA	
1	<input type="checkbox"/>	Febre	> 38 °C. Excluir causa infecciosa
1	<input type="checkbox"/>	Trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³
1	<input type="checkbox"/>	Leucopenia	<3.000 leucócitos/mm ³ brancas do sangue. Excluir causas de drogas.



GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ
FUNDAÇÃO SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DO PARÁ
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



ANEXO II

TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará analisou no dia 29 de junho de 2010 o Projeto de Pesquisa intitulado "ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO PAPILOMA VÍRUS HUMANA (HPV) EM MULHERES PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE BELÉM" de CAAE 0069.0.440.000-10 e protocolo nº. 056/10-CEP, sob a responsabilidade de Juliana Lasmar Ayres do Amaral, obtendo **APROVAÇÃO** com autorização para desenvolvê-lo nesta Instituição.

Belém, 30 de junho de 2010.

Informamos ainda, que V. S. deverá apresentar relatório semestral (previsto para 30/09/2010), anual e/ ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto (item VII. 13.d. da Resolução nº 196/96 – CNS / MS).

Dra. Simone Regina Souza da Silva Conde
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa / FSCMPA

CEP / Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, Rua Oliveira Belo, 395 – Umarizal – Fone: (091) - 4009.2264, CEP: 66.050-380 – CNPJ: 049.293.45/0001-85 – Belém – Pa.
E-mail: cep@santacasa.pa.gov.br