



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Fernanda Ribeiro Elias Cintra

**Análise do impacto da infecção pelo HPV e alterações  
citopatológicas cervicais em uma coorte de pacientes com lúpus  
eritematoso sistêmico**

Rio de Janeiro

2023

Fernanda Ribeiro Elias Cintra

**Análise do impacto da infecção pelo HPV e alterações citopatológicas cervicais  
em uma coorte de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Dissertação apresentada, como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/ REDE SIRIUS/ CB/A

C575 Cintra, Fernanda Ribeiro Elias  
Análise do impacto da infecção pelo HPV e alterações  
citopatológicas cervicais em uma coorte de pacientes com lúpus  
eritematoso sistêmico / Fernanda Ribeiro Elias Cintra. – 2023.  
93 f.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Infecções por Papillomavirus – Complicações – Teses.  
2. Colo do útero – Fisiopatologia – Teses. 3. Displasia do colo do útero – Diagnóstico. 4. Neoplasias do colo do útero – Diagnóstico – Teses. 5. Lúpus Eritematoso Sistêmico – Complicações – Teses. I. Klumb, Evandro Mendes. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 618.146-006

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Fernanda Ribeiro Elias Cintra

**Análise do impacto da infecção pelo HPV e alterações citopatológicas cervicais  
em uma coorte de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**

Dissertação apresentada, como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre, ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas, da  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 10 de julho de 2023.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Guilherme Ribeiro Ramires de Jesús  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Francinne Machado Ribeiro  
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

---

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade  
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Rio de Janeiro

2023

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais, Fernando e Melinha, às pessoas que eu amo compartilhar a vida, Clayton, e minhas filhas, Sofia e Olívia, que incondicionalmente me apoiam com todo amor, compreensão e carinho em todos meus projetos de vida.

## AGRADECIMENTOS

O início desse projeto ocorreu, na verdade, há 16 anos quando ingressei pela primeira vez no Hospital Universitário Pedro Ernesto, através da Disciplina de Reumatologia. Durante dois anos, fui privilegiada pela oportunidade de conviver e aprender com os médicos que considero um exemplo de dedicação ao grande protagonista do serviço de saúde: o paciente. Com eles, obtive o aprendizado que a busca pelo melhor atendimento e tratamento deve ser incansável e sempre realizada com todo respeito e carinho aquele que, na maior parte das vezes, encontra-se em condição fragilizada. Entretanto, todo empenho não era exclusivo aos pacientes atendidos, mas também à formação de profissionais especializados que seriam, posteriormente, capazes de continuar essa mesma jornada. Como dizia meu grande professor, e hoje, orientador dessa dissertação: “durante esses dois anos de formação em reumatologia você está protegida”. E assim foi, um período de muita dedicação, aprendizado e acolhimento. Hoje posso expressar minha gratidão aos professores Elisa Martins das Neves de Albuquerque, Evandro Mendes Klumb, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro, Roger Abramino Levy, Francinne Machado Ribeiro, Verônica Villela e Bruno Schau de Lima, que me acompanharam ao longo do período de residência em reumatologia. Todos vocês ainda estão presentes em todos meus dias de trabalho, em cada paciente que atendo.

Assim minha caminhada continuou e através do Professor Washington Alves Bianchi, a quem também expressei o meu agradecimento, tive a oportunidade de iniciar minha trajetória como docente. Apesar de minha timidez e dificuldade inicial em me apresentar em grande público, descobri que isso não acontecia com as aulas dedicadas aos alunos de medicina, desenvolvendo ao longo do tempo uma verdadeira paixão em ensinar e auxiliar na formação de médicos a continuarem sua jornada com dedicação e respeito.

E foi com o despertar ao ensino que, efetivamente, se iniciou esse projeto. Através do constante anseio pela busca de resposta do Professor Evandro Mendes Klumb, fui contagiada e conduzida com toda dedicação, paciência, compreensão e carinho por ele,

que é um grande exemplo para mim. Professor, não existem palavras para expressar o tamanho do meu agradecimento.

Não poderia esquecer também do apoio e atenção da Professora Jacyara Maria Brito Macedo, que estava sempre à disposição para contribuir para execução dessa tese, além da Amanda Chaves Pinto, também do departamento de bioquímica, IBRAG/UERJ.

Agradeço à Professora Marcela Lacerda do serviço de ginecologia que com toda dedicação e atenção se prontificou na realização da coleta de material para citopatologia cervical e à Professora Leila Cristina Soares Brollo que apoiou o atendimento de todas pacientes com displasias cervicais identificadas.

O meu agradecimento também à Maruska Dib lamut, que me acompanhou, principalmente no início do desenvolvimento desse projeto. Aos funcionários do arquivo médico e do serviço de anatomia patológica, que me auxiliaram na busca por exames citopatológicos das pacientes incluídas no estudo. E ao biólogo Carlos Roberto Gayer, da Disciplina de Bioquímica, que me auxiliou com muita atenção na busca da exatidão em cada dado analisado.

Aos meus pacientes reumatológicos, agradeço a oportunidade de conduzir o seu tratamento, a confiança depositada e o aprendizado diário que isso determina em minha vida profissional e pessoal.

Aos meus pais, que representam a base de tudo que sou hoje como cidadã, filha, amiga, médica, professora, esposa, e, finalmente, mãe, eu agradeço com o mais sincero carinho por todo esforço, cuidado e amor incondicional. Agradecimento também especial aos meus irmãos e amigos que há muito me acompanham e determinaram traços no que sou hoje.

Finalmente, agradeço imensamente ao meu esposo e amor, Clayton, que não só me apoiou com sua compreensão e tolerância, mas efetivamente contribuiu na execução dessa tese, com suas considerações e formulações em planilha de excel. Agradeço também pelo crescimento e alegria proporcionada por compartilhar a vida com você e pelo companheirismo, principalmente, no maior projeto de nossas vidas: minhas filhas Sofia e Olívia, a quem meu amor não pode ser expresso com palavras, mas cujo sentimento inunda meu coração de tal forma que fazem mais parte de mim do que eu mesma. Minhas filhas, muito obrigada por aprender e crescer todos os dias com vocês.

A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo.

*Nelson Mandela*

## RESUMO

CINTRA, Fernanda Ribeiro Elias. **Análise do impacto da infecção pelo HPV e alterações citopatológicas cervicais em uma coorte de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2023. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma condição inflamatória crônica, que ocorre predominantemente em mulheres, cujas alterações imunológicas associadas à própria doença e à terapia imunossupressora podem determinar um risco aumentado de neoplasias e infecções. Nesse contexto, existe uma atenção à relação entre LES e o câncer cervical, a quarta mais prevalente neoplasia entre as mulheres no mundo e a segunda entre os países de baixa e média renda, sendo a infecção pelo Papillomavírus humano (HPV) uma condição primordial para o seu desenvolvimento. Diversos estudos têm avaliado a relação entre LES e o carcinoma cervical. A maioria deles não observou associação positiva, mas de forma curiosa, as lesões intraepiteliais escamosas cervicais, consideradas lesões pré-malignas, são mais frequentes em paciente com LES, assim como, também, a prevalência da infecção pelo HPV. Apesar disso, pouco é conhecido sobre o curso evolutivo das displasias cervicais e da infecção pelo HPV nesse grupo de pacientes, assim como as consequências clínicas que essas alterações podem ocasionar no curso da doença. Desta forma, o presente estudo busca avaliar o impacto clínico a longo prazo da infecção pelo HPV e das alterações citopatológicas cervicais, em uma coorte de pacientes com LES, cuja investigação de infecção pelo HPV/lesões cervicais foi realizada no momento da inclusão. A análise evolutiva foi efetuada através de coleta retrospectiva e prospectiva de dados clínicos e sociodemográficos, além da pesquisa de todos os exames citopatológicos da cérvix uterina realizados ao longo do acompanhamento. Um total de 174 pacientes foram avaliadas, durante uma média de acompanhamento de 12 anos, sendo observado um aumento de doença renal crônica estabelecida nos pacientes que apresentavam lesões escamosas intraepiteliais cervicais na inclusão, uma maior variação do índice de dano da doença no grupo de pacientes com lesões cervicais associada à infecção pelo HPV e uso mais frequente de hidroxicloroquina no grupo sem lesões cervicais iniciais. Além disso, a presente investigação revelou um baixo índice de exames citopatológicos sequenciais, visto que apenas 43 pacientes (24,7%) realizaram o exame após a coleta inicial. Os dados demonstram a inadequação do rastreamento do câncer cervical entre as pacientes com LES, um grupo considerado de elevado risco para infecção pelo Papillomavírus humano, e a necessidade de uma maior orientação de reumatologistas, clínicos gerais e ginecologistas sobre o rastreio específico adequado. Além disso, observou-se que a infecção pelo HPV e as displasias cervicais podem estar associadas a alterações clínicas no curso do LES.

Palavras-chaves: lúpus eritematoso sistêmico; papillomavírus humano; displasias cervicais; câncer cervical.

## ABSTRACT

CINTRA, Fernanda Ribeiro Elias. **Analysis of the impact of HPV infection and cervical cytopathological changes in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus**. 2023. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory condition, which occurs predominantly in women, whose immunological alterations associated with the disease itself and immunosuppressive therapy may determine an increased risk of neoplasms and infections. In this context, there is attention to the relationship between SLE and cervical cancer, the fourth most prevalent neoplasm among women in the world and the second among low- and middle-income countries, where the human papillomavirus (HPV) infection is a primary condition for development. Several studies have evaluated the relationship between SLE and cervical carcinoma. Most of them did not observe a positive association between them, but, curiously, cervical squamous intraepithelial lesions, considered pre-malignant lesions, as well as the prevalence of HPV infection are more frequent in patients with SLE. Nevertheless, little is known about the progression of cervical dysplasia and HPV infection in this group of patients, as well as the clinical consequences that these alterations may cause in the course of the disease. Thus, the present study aims to assess the long-term clinical impact of HPV infection and cervical cytopathological changes in a cohort of patients with SLE, whose investigation of HPV infection/cervical lesions was performed at the time of inclusion. The evolutionary analysis was carried out through retrospective and prospective collection of clinical and sociodemographic data, in addition to the research of all cytopathological exams of the uterine cervix performed during the follow-up period. A total of 174 patients were evaluated, during a mean of 12 years follow-up. It was observed an increase in endstage renal disease in patients who had cervical squamous intraepithelial lesions at inclusion, a greater variation in the disease damage index in the group of patients with cervical lesions associated with HPV infection and more frequent use of hydroxychloroquine in the group without initial cervical lesions. Furthermore, the present investigation revealed a low rate of sequential cytopathological exams, since only 43 patients (24.7%) underwent the exam after the initial collection. The data demonstrate the current inadequacy of cervical cancer screening in patients with SLE, a considered high risk group for human papillomavirus infection, as well as the need for greater guidance from rheumatologists, general practitioners, and gynecologists on appropriate specific screening. In addition, it was observed that HPV infection and cervical dysplasia may be associated with clinical changes in SLE.

Keywords: systemic lupus erythematosus; human papillomavirus; cervical dysplasia; cervical cancer.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas e clínicas das pacientes com LES na inclusão.....	42
Tabela 2	Características sociodemográficas e clínicas evolutivas das pacientes com LES incluídas na coorte.....	46
Tabela 3	Citopatologias cervicais na inclusão e ao longo do acompanhamento.....	48
Tabela 4	Dados sociodemográficos e clínicos em razão da presença de alterações citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV.....	51
Tabela 5	Citopatologias cervicais após a coleta inicial nos grupos com e sem alterações citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV.....	53
Tabela 6	Dados sociodemográficos e clínicos em razão da presença de alterações citopatológicas cervicais.....	56
Tabela 7	Citopatologias cervicais após a coleta inicial nos grupos com e sem alterações citopatológicas cervicais.....	58
Tabela 8	Dados sociodemográficos e clínicos em razão da presença da infecção pelo HPV.....	61
Tabela 9	Citopatologias cervicais após a coleta inicial nos grupos com HPV sem lesões e com lesões citopatológicas cervicais.....	63

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ASC	<i>Atypical squamous cells</i>
ASC-H	<i>Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion</i>
ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undefined significance</i>
ASGUS	<i>Atypical Glandular cells of undefined significance</i>
BAFF	<i>B cell-activating factor</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assesment Group</i>
CH	Captura híbrida
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DRCe	Doença renal crônica estabelecida
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EMA	<i>European Medicines agency</i>
FAN	Fator anti-nuclear
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCO	<i>Global cancer observatory</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HPV	Papillomavirus humano
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto

IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ICO	<i>Catalan Institute of oncology</i>
IDH	Índice de desenvolvimento humano
LCR	<i>Long control region</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i>
NET	<i>Neutrophil extracellular trap</i>
NIC	<i>Neoplasia intra-epitelial cervical</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaVE	Papillomavirus Episteme
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
pRB	Retinoblastoma
SLEDA	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLE-DAS	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TLR	<i>Toll like receptor</i>
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
VLP	<i>Virus like particle</i>
VPN	Valor preditivo negativo

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
≥	Maior ou igual a
≤	Menor ou igual a
/	Barra
*	Asterisco
#	Cerquilha

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV )</b> .....	16
1.1 Estrutura viral e classificação .....	16
1.2 História natural e epidemiologia da infecção pelo HPV .....	17
1.3 Ciclo viral.....	18
1.4 Infecção persistente e carcinogênese do HPV .....	20
1.5 Pesquisa do Papilomavírus humano .....	21
1.6 Câncer cervical.....	22
1.7 Vacina Papillomavírus humano (HPV) .....	25
<b>2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO</b> .....	27
2.1 Epidemiologia.....	27
2.2 Patogênese .....	27
2.3 Manifestações clínicas e diagnóstico .....	30
2.4 Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico .....	31
2.5 Comorbidades e mortalidade .....	31
2.6 Lúpus eritematoso sistêmico, HPV e câncer cervical.....	33
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	36
3.1 Objetivo geral .....	36
3.2 Objetivos específicos .....	36
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	37
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	38
5.1 Delineamento do estudo.....	38
5.2 População do estudo.....	38
5.3 Metodologia da análise de dados.....	39

5.4 Aspectos éticos.....	40
5.5 Análise estatística .....	40
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>42</b>
6.1 Características clínicas e sociodemográficas das pacientes com LES incluídas na coorte.....	42
6.2 Comparação entre o grupo de pacientes com LES incluídas na coorte com e sem alterações citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV.....	48
6.3 Análise dos dados clínicos e sociodemográficos em razão da presença de alterações citopatológicas cervicais.....	53
6.4 Análise dos dados clínicos e sociodemográficos em razão da presença de infecção pelo HPV com ou sem alterações citopatológicas cervicais.....	58
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE A-</b> Ficha clínica para coleta de dados.....	<b>80</b>
<b>APÊNDICE B -</b> Índice SLICC.....	<b>82</b>
<b>APÊNDICE C –</b> Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.....	<b>84</b>
<b>APÊNDICE D-</b> Termos de consentimento livre e esclarecido.....	<b>89</b>
<b>APÊNDICE E –</b> Artigo publicado.....	<b>92</b>

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo Papillomavírus humano (HPV) é considerada a mais prevalente doença sexualmente transmissível no mundo, sendo o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical (BURD, 2003; HUTCHINSON; KLEIN, 2008). A maioria das infecções por HPV são transitórias e assintomáticas, entretanto a persistência da infecção na cérvix uterina por HPVs considerados de alto risco, especialmente os tipos 16 e 18, está relacionada à progressão para displasia cervical e carcinoma *in situ* (NELSON; MIRABELLO, 2023). Em pacientes imunossuprimidos, o risco de infecção pelo HPV tem sido descrito como mais alto que a população geral (GRINSZTEJN, et al., 2009; VEROUX *et al.*, 2009).

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma condição inflamatória crônica que afeta preferencialmente mulheres e está associada à ativação de células T e B auto-reativas e um aumento de citocinas pro-inflamatórias, o que poderia aumentar o risco de alguns tipos de câncer (ACCAPEZZATO et al., 2023; FAVA; PETRI, 2019; TSOKOS *et al.*, 2016). Além disso, a instituição de terapia imunossupressora, comumente utilizada no tratamento desta doença, teoricamente, poderia ser responsável por uma reduzida resposta imune contra células malignas.

Visto o predomínio marcante de mulheres entre os pacientes com LES, diversos estudos têm avaliado a relação entre LES e câncer cervical, sendo observado um aumento significativo da prevalência da infecção pelo HPV, incluindo os HPVs de alto risco, e das lesões intraepiteliais escamosas cervicais nesse grupo de pacientes, quando comparado à população geral (CARRASCO et al., 2019; LYRIO et al., 2013; NATH et al., 2007; TAM et al., 2004; ZARD et al., 2014; CHEN; WU; Liu, 2022).

# 1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

## 1.1 Estrutura viral e classificação

Os papilomavírus humanos (HPVs) são vírus da família Papillomaviridae. Eles têm habilidade para infectar células epiteliais da pele bem como da mucosa anogenital e oral. São pequenos (aproximadamente 8000 pares de bases), não envelopados, com ácido nucléico constituído de DNA (*Deoxyribonucleic acid*) de dupla fita, circular e capsídeo icosaédrico (CASTELLSAGUÉ, 2008; BURD, 2003; BERNARD et al., 2010).

O genoma é funcionalmente dividido em três regiões: Região regulatória ou LCR (*long control region*); Região precoce (“*early*”, genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7); Região tardia (“*late*”, genes L1 e L2). Os genes E codificam proteínas com funções reguladoras da atividade celular, estando envolvidos na replicação viral e oncogênese, e os genes L codificam as proteínas do capsídeo viral (NELSON; MIRABELLO, 2023; BURD, 2003).

Papilomavírus humanos podem ser classificados em cinco gêneros e mais de 200 genótipos foram identificados (VAN DOORSLAER, 2017; BÉZIAT, 2020; The Papillomavirus Episteme (PaVE), 2023). Alguns tipos são considerados cutaneotrópicos (HPVs 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 e 65), sendo isolados frequentemente em verrugas cutâneas. Outros tipos de HPVs apresentam tropismo pelas mucosas, podendo determinar lesões benignas e malignas anogenitais e orofaríngeas. Esses são divididos em dois grupos, os HPVs considerados de alto risco e associados à malignidade e os HPVs de baixo risco que frequentemente causam verrugas benignas genitais (CASTELLSAGUÉ, 2008; HUTCHINSON; KLEIN, 2008; STANLEY, 2008).

Em 2023 a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) define 12 tipos de HPV considerados de alto risco (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) e 24 tipos considerados de baixo risco (HPV 6, 11, 32, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 71, 72, 74, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 91). Alguns genótipos têm um incerto potencial oncogênico, sendo classificados como prováveis e possíveis carcinogênicos (HPV 26,30,34,53,66,67,68,69,70,73,82,85,97) (BRUNE et al., 2023).

Os HPVs 16 e 18 são os tipos mais comumente encontrados em todos os tipos de

câncer cervical, correspondendo a mais que 70% dos casos. São também responsáveis por mais de 70% das neoplasias de canal anal, além de fração variável do câncer vulvar, vaginal e orofaríngeo. Após o HPV 16 e 18, os genótipos mais comuns são 31, 33, 45, 52 e 58, sendo responsáveis por cerca de 20% dos carcinomas cervicais. Já os HPVs 6 e 11 estão associados à 90% dos casos de verrugas genitais (BRUNE et al., 2023; NELSON; MIRABELLO, 2023; DE MARTEL et al., 2017; CASTELLSAGUÉ, 2008).

## **1.2 História natural e epidemiologia da infecção pelo HPV**

Homens e mulheres estão envolvidos na cadeia epidemiológica da infecção pelo HPV, podendo se apresentar como portadores assintomáticos, transmissores e também vítimas da infecção. Nesse contexto, os fatores de risco associados à infecção pelo HPV são claramente relacionados ao comportamento sexual do indivíduo, incluindo, principalmente, a idade de início da atividade sexual, o número de parceiros (ao longo da vida e recente) e a história dos parceiros sexuais (CASTELLSAGUÉ, 2008; HUTCHINSON; KLEIN, 2008).

Além do comportamento sexual, a idade jovem é um importante determinante no risco de infecção pelo HPV. Estudos epidemiológicos estimam que 74% das infecções anuais ocorrem em pessoas entre 14-24 anos, com a prevalência de infecção subclínica podendo ser superior à 40% na população feminina nesta faixa etária. Isso se explica pela maior atividade sexual nesse período da vida e pela intensa atividade metaplásica do epitélio da endocérvice e ectocérvice que ocorre na puberdade e primeira gestação, que pode facilitar o ciclo viral (CASTELLSAGUÉ, 2008; HUTCHINSON; KLEIN, 2008; BURD, 2003).

A maioria das infecções não causa sintomas e é autolimitada, o que dificulta a exata prevalência e incidência. Em geral, 90% das infecções por HPV são eliminadas dentro de três anos, e, entre mulheres jovens, 60-80% dos casos novos de HPV evoluem com resolução clínica dentro de um ano. Entretanto, em uma pequena parcela de mulheres, a persistência da infecção pode ocorrer, e, quando associada ao HPV de alto risco, pode determinar lesões neoplásicas do trato anogenital. As infecções por HPV 16 são as que

apresentam maior longevidade, com valores médios de persistência de até 7 anos em alguns estudos. (NELSON; MIRABELLO, 2023; DEMARCO, 2020; CASTELLSAGUÉ, 2008; HUTCHINSON; KLEIN, 2008).

### 1.3 Ciclo viral

O ciclo de replicação do HPV é totalmente dependente do processo de proliferação e diferenciação dos queratinócitos. Ele começa com a entrada do vírus nas células do estrato germinativo (camada basal) do epitélio, processo que requer leve lesão ou microtrauma da epiderme. Uma vez dentro da célula do hospedeiro, o DNA do HPV se replica conforme as células basais diferenciam-se e progridem para a superfície epitelial (BURD, 2003).

Na camada basal, a replicação viral é considerada não produtiva e o vírus se estabelece com um baixo número de cópias, usando o maquinário de replicação do DNA do hospedeiro para sintetizar seu próprio DNA (BURD, 2003). Acredita-se que a célula infectada saia desse compartimento parecida com uma célula-tronco primitiva e entre no compartimento proliferativo do epitélio, permanecendo em uma fase de manutenção do plasmídeo ou epissomal, com expressão mínima do gene viral. Especificamente, a expressão dos oncogenes E6 e E7 está sob controle muito rígido, com suas transcrições em níveis indetectáveis (STANLEY, 2008).

Posteriormente, quando o queratinócito infectado entra no compartimento de células diferenciadas há um aumento maciço da expressão do gene viral, determinando replicação do DNA viral e evolução com um alto número de cópias (pelo menos 1.000 por célula). Há também expressão abundante dos genes iniciais E6 e E7 e expressão dos genes tardios, L1 e L2, responsáveis pela síntese de proteínas do capsídeo, completando, dessa forma, a montagem viral (STANLEY, 2008; BURD, 2003).

Uma vez que os HPVs codificam apenas 8 a 10 proteínas, eles devem empregar fatores da célula hospedeira para regular a transcrição e replicação viral, dependendo da atividade mitótica dessas células. Para realizar isso, os vírus codificam proteínas que, no contexto do ciclo de vida viral, reativam a síntese do DNA em células diferenciadas,

inibem a apoptose e atrasam o programa de diferenciação do queratinócito infectado (BURD, 2003).

A replicação do HPV começa com fatores da célula que interagem com a região LCR do genoma do HPV e inicia a transcrição dos genes virais E6 e E7. Os produtos desses genes desregulam o ciclo de crescimento da célula hospedeira, principalmente pela ligação à duas importantes proteínas celulares, a proteína supressora de tumor p53 e o pRB (retinoblastoma). A primeira se liga ao produto do gene HPV E6 que a direciona para degradação. Como consequência, as atividades normais da proteína p53 que governam a parada do ciclo celular, reparo genômico e apoptose são anuladas, permitindo a replicação de um DNA modificado e a diferenciação de células geneticamente alteradas. Já o produto do gene HPV E7 liga-se à forma hipofosforilada da família RB de proteínas. Esta ligação interrompe o complexo entre pRB e o fator de transcrição celular E2F-1, resultando na liberação de E2F-1 e permitindo a transcrição de genes cujo produtos são necessários para a célula entrar na fase S do ciclo de celular. O resultado é o aumento da proliferação das células infectadas (BURD, 2003).

Mais tardiamente, o produto do gene E5 induz um aumento na atividade da proteína quinase ativada por mitogênio, realçando respostas celulares aos fatores de crescimento e diferenciação. Isso resulta em proliferação contínua e atraso na diferenciação da célula hospedeira. Os produtos dos genes E1 e E2 são sintetizados a seguir. A transcrição do gene E2 origina uma proteína de ligação de DNA que bloqueia a transcrição dos genes E6 e E7 e permite que o produto do gene E1 se ligue à origem viral de replicação localizada dentro da LCR. Isso resulta na liberação da p53 e proteínas pRB, e o processo normal de diferenciação da célula hospedeira é autorizada a continuar (BURD, 2003).

Finalmente, um suposto promotor tardio ativa os genes da região tardia, L1 e L2, que codificam proteínas do capsídeo viral. Desta forma, as partículas virais são montadas no núcleo, e os vírus completos são liberados, assim como as camadas cornificadas do epitélio. O produto do gene E4 desempenha um papel na maturação e liberação de partículas de papilomavírus (BURD, 2003).

No processo de replicação, o DNA viral estabelece-se em toda a espessura do epitélio, mas os vírus completos só encontram-se nas camadas superiores do tecido. É uma estratégia de infecção em que os sinais centrais para iniciar as respostas imunológicas em epitélios escamosos estão ausentes. Não há citólise ou necrose celular

e, portanto, não há liberação de citocinas pro-inflamatórias necessárias para quimiotaxia e ativação das células apresentadoras de antígeno. Não há fase sanguínea ou virêmica do ciclo de vida do HPV, e apenas quantidades mínimas de vírus em replicação são expostas às defesas imunológicas. Na verdade, o vírus é praticamente invisível para o hospedeiro, permanecendo ignorado por longos períodos (STANLEY, 2008).

Apesar dos melhores esforços do vírus para escapar do sistema imunológico, a grande maioria dos indivíduos (80 a 90%) são capazes de promover uma resposta imune eficaz e eliminar adequadamente o vírus, incluindo os de alto risco. Entretanto, cerca de 10% a 20% dos indivíduos não se tornam negativos para o DNA do HPV e desenvolvem infecção persistente (STANLEY, 2008).

#### **1.4 Infecção persistente e carcinogênese**

A infecção persistente pelo HPV oncogênico, considerado de alto risco, está relacionada ao aumento do desenvolvimento de lesões cervicais intraepiteliais de alto grau e neoplasias cervicais. A carcinogênese secundária à infecção por esse genótipo de HPV acontece pela integração viral ao genoma do hospedeiro e pela deleção do gene regulatório E2, resultando em supra expressão dos genes E6 e E7. Além disso, nesses tipos de HPV, as proteínas E6 e E7 têm uma elevada afinidade para p53 e pRB, interrompendo o ciclo celular e a apoptose das células cervicais com DNA modificado, e determinando a proliferação de células infectadas geneticamente alteradas (NELSON; MIRABELLO, 2023; GANGULY; PARIHAR, 2009). Existe também uma capacidade de tolerância ao sistema de defesa do hospedeiro (STANLEY, 2008; YUGAWA; KIYONO, 2009).

Contudo, existem outros fatores, além do tipo do HPV, que podem determinar a persistência viral. A resposta imunológica primária à infecção pelo Papillomavírus é mediada por células, portanto, as condições que prejudicam a imunidade celular aumentam o risco de aquisição e progressão do HPV. Indivíduos que apresentam algum grau de imunossupressão, como os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os pacientes em uso de agentes citostáticos para prevenção da rejeição de

orgãos transplantados, apresentam taxas mais elevadas de prevalência do vírus HPV, quando comparada a população normal, e um risco aumentado para progressão da infecção (BURD, 2003; GRINSZTEJN et al., 2009; VEROUX *et al.*, 2009).

A progressão para o câncer cervical ocorre geralmente ao longo de um período de 10 a 20 anos. Algumas lesões tornam-se cancerosas mais rapidamente, por vezes no espaço de um ou dois anos (CASTELLSAGUÉ, 2008)

## 1.5 Pesquisa do Papilomavírus humano

Testes moleculares são potencialmente úteis para a detecção da infecção por HPV, monitorização da persistência da infecção e como preditores de potencial cancerígeno, ao permitir a identificação do tipo de HPV, da sua carga viral, a avaliação da expressão de proteínas carcinogênicas e do processo de integração do HPV ao genoma do hospedeiro (BURD, 2003, SILVA et al., 2015).

Existem vários métodos que permitem a identificação da infecção pelo HPV, entre eles: captura híbrida (CH), *southern blot*, hibridização in situ, hibridização em fase sólida (*microarrays*) e reação em cadeia de polimerase (PCR). Os métodos mais utilizados são PCR e CH, por serem mais baratos e simples (BURD, 2003, SILVA, et al, 2015).

A CH permite a detecção dos tipos de HPV oncogênicos mais frequentes e a avaliação da carga viral, porém sem identificá-los individualmente. É um dos métodos mais utilizados na prática clínica, apresentando alta sensibilidade (95 a 97%). Esse método se baseia na hibridização de DNA, com uso de sondas específicas contra os tipos de HPV de alto risco (BURD, 2003, SILVA et al., 2015).

A PCR é uma técnica de síntese de ácidos nucleicos em que um segmento específico de DNA é replicado, sendo um método sensível para detecção do HPV. Baseia-se na amplificação específica de segmentos do DNA-alvo e tem potencial para a detecção de níveis muito baixos de carga viral em células e tecidos, mesmo em infecções não produtivas. São utilizados em pequena escala, sendo mais restritos à pesquisa do que na prática clínica. Quando comparados ao método de CH, são mais complexos e mais caros, entretanto possuem a vantagem de conseguir identificar vários tipos de HPV

e não apenas separá-los em grupos, oncogênico e não oncogênico, além de quantificar a carga viral. As técnicas de PCR permitem também a identificação da ocorrência do fenômeno de integração e possibilitam avaliar a expressão das oncoproteínas. A PCR caracteriza-se pela amplificação de quantidades diminutas de sequência de DNA-alvo em diversos milhões de vezes. São necessários os sistemas iniciadores (primers), que visam regiões conservadas do genoma do HPV, como gene L1. Os mais utilizados são os iniciadores consensus MY09-MY11 e GP5-GP6 (BURD, 2003, SILVA et al., 2015).

PCR tipo específico são baseados nas variações de sequências presentes nos genes E6 e E7 de subtipos do HPV. Sua produção é limitada pela necessidade de utilizar múltiplas amplificações PCR para cada amostra (BURD, 2003, SILVA et al., 2015).

## 1.6 Câncer cervical

O câncer do colo uterino é a quarta neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo, com uma estimativa de 604.127 novos casos e 341.831 mortes em 2020. Entretanto, é importante enfatizar que permanece a diferença de incidência nos países com baixa e média renda, onde este câncer representa o segundo mais frequente entre as mulheres (GCO/IARC 2023; SUNG et al., 2021). Dados recentes também revelam que a incidência de neoplasia cervical é 3 vezes maior e a mortalidade 6 vezes mais elevada, em países com baixo índice de desenvolvimento humano (IDH) (SINGH *et al.*, 2023; DE MARTEL et al., 2017).

O papel do HPV no desenvolvimento das lesões intraepiteliais cervicais e câncer cervical tem sido bem estabelecido e é considerada a mais alta associação identificada para uma causa específica de câncer em humanos (HPV é detectado em 99,7% das neoplasias cervicais) (BRUNE et al., 2023; HUTCHINSON; KLEIN, 2008). A maioria dos casos são carcinomas de células escamosas, seguido pelos adenocarcinomas (BRUNE et al., 2023). Contudo, deve ser lembrado que a maioria dos tipos de HPV não determinam o aparecimento de neoplasia cervical e, mesmo entre os HPVs de alto risco, considerados oncogênicos, 90 % são eliminados dentro de um período de 3 anos, com

apenas 3%, aproximadamente, progredindo para neoplasia intraepitelial cervical grau 3/câncer invasivo dentro de 7 anos (DEMARCO, 2020).

Os principais fatores de risco relacionados ao câncer cervical, além do próprio HPV, são: sexarca precoce, alto número de parceiros sexuais, história pessoal de outras doenças sexualmente transmissíveis, uso de anticoncepcionais orais por mais de 5 anos, tabagismo atual ou passado, multiparidade. Muitos desses fatores estão associados ao risco de aquisição de infecção pelo HPV (BURD, 2003; MCGRAW; FERRANTE, 2014).

O genótipo mais carcinogênico é o HPV 16, que determina, mais frequentemente, infecção persistente e progressão para carcinoma in situ e invasivo, sendo na maior parte das vezes o carcinoma de células escamosas. O HPV 33 também determina mais frequentemente progressão, porém é menos comum que o HPV 16. O HPV 18 e, em menor grau, o HPV 45, merecem consideração adicional, visto o risco maior de câncer, especialmente o adenocarcinoma, tipo de neoplasia cervical menos comum, porém mais agressiva (BURD, 2003; DEMARCO, 2020; MCGRAW; FERRANTE, 2014). Demarco e colaboradores concluem em seu estudo publicado em 2020 que a tipagem do HPV, no mínimo fornecendo informações para HPV 16, 18 e 45, é um aspecto útil para o manejo do câncer cervical primário (DEMARCO, 2020).

A carga viral também pode correlacionar-se com a gravidade da doença. Estudos que utilizam PCR quantitativa de tipos específicos para HPV de alto risco, 16, 18, 31, 33, e 45, e de baixo risco, HPV 6 e 11, mostraram que o HPV 16 pode atingir cargas virais muito mais elevadas do que os outros tipos e que apenas para esse genótipo o aumento da carga viral se correlacionou com o aumento da gravidade da doença cervical (BURD, 2003; MCGRAW; FERRANTE, 2014).

O câncer cervical é uma das poucas neoplasias em que o curso evolutivo permite que lesões pré-neoplásicas sejam identificáveis e tratáveis de forma precoce, tornando possível sua prevenção. A análise citopatológica das células cervicais detecta diversas anormalidades iniciais do colo uterino, conhecidas como lesões pré-malignas, e pode ser realizada através do exame convencional, conhecido como Papanicolau. Este consiste na análise do material obtido da raspagem da cérvix com espátula ou escova, com transferência posterior para uma lâmina de vidro comum. As principais vantagens desse método são a elevada sensibilidade, custo baixo, padronização dos resultados e ampla disponibilidade (SOLOMON *et al.*, 2002).

A classificação das lesões pré-malignas mais utilizada, anteriormente, era baseada no sistema Bethesda 2001, que dividiu as lesões em dois grandes grupos: as lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL do inglês *Low-grade squamous intraepithelial lesion*), que corresponde à neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau 1 (NIC 1); e as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL do inglês *high-grade squamous intraepithelial lesion*), que corresponde às NIC II (neoplasia intraepitelial cervical grau 2), NIC III (neoplasia intraepitelial cervical grau 3) e carcinoma in situ. Outras lesões consideradas indicativas de lesão citopática pelo HPV nessa classificação incluem atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS, do inglês *Atypical Squamous cells of undetermined significance*) e atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS, do inglês *Atypical Glandular cells of undefined significance*) e carcinoma invasivo (SOLOMON *et al.*, 2002).

Entretanto, atualmente, a terminologia mais utilizada para as alterações citopatológicas cervicais é o sistema Bethesda 2014, que classifica as alterações das células escamosas em quatro categorias: (1) Atipias de células escamosas (ASC do inglês *Atypical squamous cells*); (2) Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL); (3) Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL); (4) Carcinoma de células escamosas. As atipias de células escamosas (ASC) são divididas em duas subcategorias: as atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), que demonstram células que podem ser sugestivas de lesões de baixo risco, e as atipias de células escamosas onde não pode ser excluído HSIL (ASC-H do inglês *Atypical squamous cells cannot exclude HSIL*). Atipias também podem ocorrer em células glandulares, sendo nesse caso o carcinoma denominado adenocarcinoma (NAYAR; WILBUR, 2015). As lesões intraepiteliais de alto grau NIC II têm 40 % de chance de regressão. Já as lesões intraepiteliais de alto grau NIC III progridem, em cerca de 30% dos casos, para câncer cervical invasivo (MCGRAW; FERRANTE, 2014).

Felizmente, as recomendações para o rastreamento do câncer do colo do útero evoluíram ao longo dos anos, influenciadas por uma maior compreensão da história natural da doença, do papel causal da infecção por HPV de alto risco e novas tecnologias para testes de rastreamento. As principais mudanças incluíram uma idade mais avançada para iniciar o rastreamento, o alongamento do intervalo de avaliação e a inclusão do teste de HPV nos protocolos, visto que este apresenta maior sensibilidade,

valor preditivo negativo (VPN) e reprodutibilidade. A American Cancer Society (ACS), segundo a última atualização em 2020, recomenda que indivíduos com colo do útero iniciem o rastreamento do câncer cervical aos 25 anos e se submetam, preferencialmente, ao teste primário do papilomavírus humano (detecção de HPV de alto risco) a cada 5 anos até os 65 anos. Caso o teste primário de HPV não esteja disponível, os indivíduos com idade entre 25 e 65 anos devem ser rastreados com coteste (teste de HPV em combinação com citologia) a cada 5 anos ou citologia isolada a cada 3 anos (FONTHAM *et al.*, 2020)

No Brasil, infelizmente, os testes de detecção do HPV ainda não foram incorporados ao SUS. As diretrizes brasileiras para o rastreamento do colo do útero, segundo o Ministério da Saúde/Instituto Nacional do Câncer, recomendam, para a população geral, o exame citopatológico cervical aos 25 anos, sendo os dois primeiros exames com intervalo anual, e, posteriormente, caso normais, repetir a cada 3 anos até os 64 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2016). Entretanto, Zeferino e colaboradores publicaram em 2018 recomendações para o uso do teste DNA-HPV no rastreamento cervical, como um teste alternativo à citologia cervical para mulheres maiores de 30 anos, devendo ser repetido a cada 5 anos. Quando o teste para HPV é positivo para tipos oncogênicos, triagem com citologia deve ser realizada, e nos casos de genotipagem demonstrando HPV 16 ou 18, uma colposcopia deverá ser indicada (ZEFERINO *et al.*, 2018).

Por fim, estudos prévios têm demonstrado que os genótipos de HPV variam entre regiões e populações, sendo necessária a busca por um melhor conhecimento dessas diferenças para o aperfeiçoamento do rastreamento do câncer cervical e utilização de vacinas eficazes (XIANG *et al.*, 2018).

## **1.7 Vacinas Papillomavírus humano (HPV)**

Vacinas contra HPV têm sido incorporadas aos programas nacionais de imunizações em vários países, com uma promissora capacidade de reduzir infecção pelo HPV e suas doenças relacionadas. Até o momento, 3 vacinas foram introduzidas contra até 9 subtipos de HPV, todas desenvolvidas baseadas em uma partícula

semelhante viral (vírus like particle – VLP) derivada da proteína do capsídeo L1 (CHENG; WANG; DU, 2020).

A primeira vacina disponível foi a HPV quadrivalente (Gardasil), que oferece proteção contra os HPVs 6, 11, 16, 18, comercialmente licenciada pelo Food and Drug Administration (FDA) em 2006. Posteriormente, a vacina bivalente, Cervarix, foi aprovada pela European Medicines agency (EMA) em 2007 e pelo FDA em 2009, tendo como alvo os dois principais HPVs oncogênicos (tipos 16 e 18). E em 2014, a vacina HPV nonavalente (Gardasil 9) foi licenciada pelo FDA, oferecendo proteção contra cinco adicionais tipos de HPVs (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 e 58) e com potencial de proteger contra aproximadamente 90 % das neoplasias cervicais (CHENG; WANG; DU, 2020; GARLAND et al., 2007; FUTURE II STUDY GROUP, 2007; PAAVONEN et al., 2007; LEHTINEN et al., 2012; SCHWARZ et al., 2019; YANG; BRACKEN, 2016, JOURA et al, 2015; GARLAND et al., 2016; GIULIANO et al., 2019).

Todas as vacinas aprovadas demonstram ser seguras e altamente eficazes em prevenir infecções e anormalidades relacionadas aos subtipos de HPV cobertos pela vacina, incluindo lesões intraepiteliais de alto grau (GARLAND et al., 2007; FUTURE II STUDY GROUP, 2007; PAAVONEN et al., 2007; LEHTINEN et al., 2012; SCHWARZ et al., 2019; YANG; BRACKEN, 2016, JOURA et al, 2015; GARLAND et al., 2016; GIULIANO et al., 2019). Uma metanálise realizada com 60 milhões de pacientes em 14 países demonstrou que a introdução de vacinas contra HPV reduziu significativamente a prevalência de infecções e alterações relacionadas ao HPV, como verruga anogenital e neoplasia intraepitelial cervical grau 2. A prevalência dos tipos HPVs 16 e 18 reduziram em 83% e HPVs 31, 33 e 45 diminuíram em 54% (DROLET et al., 2019).

Mais recentemente, a vacina bivalente (Cecolin), que utiliza *Escherichia coli* para produzir L1 VLPs dos HPVs 16 e 18, foi desenvolvida e licenciada na China em 2020. Em 2022, nesse mesmo país, foi liberada para uso a vacina bivalente recombinante Walvax, também como alvo os tipos de HPVs 16 e 18 (ILLAH; OLAITAN, 2023).

## **2 LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO**

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica caracterizada por uma patogênese complexa e multifatorial. A interação de fatores genéticos, ambientais, hormonais, associados a alterações em diversos aspectos do sistema imunológico, determinam danos em vários tecidos e órgãos, com uma ampla variabilidade fenotípica de apresentação, gravidade e evolução clínica (FAVA; PETRI, 2019; THONG; OLSEN, 2017).

### **2.1 Epidemiologia**

A prevalência do LES difere, consideravelmente, entre os países, com dados recentes evidenciando uma prevalência que varia de 48 e 366,6 por 100.000 na América do Norte, 29,3 e 210 na Europa e 24,3 e 126,3 na América do Sul (BARBEIRO et al., 2021). As mulheres são mais afetadas do que os homens, independentemente da idade e etnia, porém acomete principalmente as mulheres em idade reprodutiva, numa proporção acima de 13 para cada homem na faixa etária entre 15 e 44 anos. Embora a doença esteja presente em todas as etnias, ocorre mais frequente em não caucasianos, evoluindo de forma mais severa em negros, asiáticos e hispânicos (FAVA; PETRI, 2019; REES et al., 2017).

### **2.2 Patogênese**

Apesar da etiopatogenia não ser completamente esclarecida, sabe-se que o início clínico do LES é resultado de uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos. A susceptibilidade genética é sugerida pela concordância em gêmeos monozigóticos que varia de 11-50% e um aumentado risco em familiares. Muitos

genes têm sido associados ao desenvolvimento do LES, principalmente aqueles relacionados a codificação de componentes imunológicos, como HLA (DRB1, DQB1), IFRS, ITGAM, STAT4, BLK e CTLA4, dentre outros. Gatilhos ambientais também têm sido implicados ao desenvolvimento da doença, sendo os principais: radiação ultravioleta, tabagismo, infecção (principalmente vírus Epstein-Barr), medicações, sílica, mercúrio. Estresse psicológico associa-se, em alguns estudos, a um aumento de 50% no risco de desenvolvimento do LES (FAVA; PETRI, 2019).

Diversas alterações na imunidade inata e adaptativa ocorrem nesse grupo de pacientes, envolvendo inúmeros tipos celulares, presença de autoanticorpos e imunocomplexos, ativação do sistema complemento, desregulação de várias citocinas, incluindo Interferon tipo I, e uma menor capacidade de eliminação de ácido nucléicos após a morte celular. Todas essas alterações são centrais para perda de tolerância aos antígenos próprios e dano tecidual (FAVA; PETRI, 2019; TSOKOS *et al.*, 2016).

A eliminação defeituosa de ácidos nucléicos (resíduos biológicos), provenientes, principalmente, de apoptose celular e de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs), representa o ápice da cascata dos mecanismos patogênicos do LES e dirige a participação do Interferon tipo I, hoje sabidamente uma importante citocina envolvida no desenvolvimento da doença. Pacientes com LES têm subtipos anormais de neutrófilos, chamados granulócitos de baixa densidade, com uma aumentada propensão para NETosis (mecanismo de morte celular que envolve a extrusão de cromatina e materiais nucleares, citoplasmáticos e granulares do neutrófilo). NETosis estimula a produção de interferon tipo I pelas células plasmocitóides dendríticas, via *Toll like receptor 9* (TLR9). A disfunção da degradação dos NETs está relacionada com severidade do LES, nefrite lúpica, anticorpos anti- dsDNA e consumo de complementos (FAVA; PETRI, 2019; TSOKOS *et al.*, 2016).

Além dos NETs, conteúdos de células apoptóticas também estimulam a produção de interferon tipo I pelas células plasmocitóides dendríticas, via TLR7 e TLR9. Múltiplas características imunobiológicas encontradas no LES estão associadas a ações do interferon tipo I, como a supra regulação do fator ativador de células B (BAFF), diminuição da função de células T regulatórias e aumento de NETosis, determinando aumento da proliferação de células B, perda de tolerância e inflamação (ACCAPEZZATO *et al.*, 2023; FAVA; PETRI, 2019; TSOKOS *et al.*, 2016).

De forma semelhante, as células T também desempenham um papel fundamental na gênese do LES, sendo defeituosas e com aberrações complexas, participando ativamente do mecanismo de auto reatividade (FAVA; PETRI, 2019). Particularmente, populações expandidas de células T CD4 folicular-auxiliares e T auxiliares periféricas facilitam a ativação de células B e a produção de autoanticorpos (DOGLIO *et al.*, 2022). Alterações relacionadas à produção do subtipo populacional de linfócitos T CD4+, as células T-helper 17 (TH17), consideradas a principal fonte de IL17, determinam aumento da produção de anticorpos via linfócitos B e acúmulo de neutrófilos nos tecidos (GARRETT-SINHA; JOHN; GAFFEN, 2008). Ademais, células T-helper 1 (Th1) promovem estresse oxidativo relacionado à produção de IFN $\gamma$  e ocorre uma falha para produzir suficiente quantidade de IL2, determinando uma redução na produção de células T reguladoras (Tregs), tipo celular com papel importante na manutenção da tolerância (DOGLIO *et al.*, 2022; TSOKOS *et al.*, 2016).

Por último, as alterações relacionadas à imunidade humoral envolvem uma superprodução de células B autoreativas, principalmente através da hiperativação do fator ativador de células B (BAFF), também conhecido como estimulador de linfócitos B (BLys), além de uma diferenciação alterada de linfócitos B, produção de autoanticorpos e perda de tolerância. O repertório de autoanticorpos produzidos por células B autoreativas tem como alvo principal antígenos nucleares e os receptores toll-like (TLRs) têm um papel fundamental na geração desses autoanticorpos. O engajamento anormal dos subtipos TLR7 e TLR9 no LES tem demonstrado promover efetivamente a produção de autoanticorpos contra DNA de fita dupla (dsDNA) e autoantígenos associados a RNA, respectivamente. A partir da produção de autoanticorpos, imunocomplexos são formados, ativando sistema complemento e determinando conseqüentemente inflamação e dano tecidual (ACCAPEZZATO, *et al.*, 2023; FAVA; PETRI, 2019; TSOKOS, *et al.*, 2016).

### 2.3 Manifestações clínicas e diagnóstico

As manifestações sistêmicas características da doença são secundárias ao desenvolvimento de eventos inflamatórios, e, embora muitos órgãos e tecidos podem ser afetados, o padrão das alterações clínicas e fenômeno de autoimunidade é heterogêneo entre os pacientes e pode modificar com o tempo em um mesmo indivíduo. Sintomas gerais como febre, emagrecimento, linfadenopatia podem estar presentes, assim como manifestações mucocutâneas, osteoarticulares, renais, hematológicas, neuropsiquiátricas, cardíacas, pulmonares, vasculite sistêmica, dentre outras (FAVA; PETRI, 2019).

O diagnóstico do LES é baseado numa combinação de alterações clínicas e laboratoriais. Visto a ampla heterogeneidade de manifestações, vários critérios classificatórios têm sido desenvolvidos ao longo do tempo. Dentre esses, o *American College of Rheumatology (ACR) 1997*, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)-2012* e *European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR)-2019*. (HOCHBERG, 1997; PETRI et al., 2012; ARINGER et al., 2019; ADAMICHOU et al., 2020)

A atividade de doença é avaliada através da história clínica, exame físico, testes funcionais específicos e sorológicos. Diversos índices compostos por aspectos clínicos e laboratoriais foram desenvolvidos para padronizar o conceito de atividade, incluindo dentre eles o do *British Isles Lupus Assesment Group (BILAG)*, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* e suas versões (*SELENA-SLEDAI* e *SLEDAI-2K*) e, mais recentemente, o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)* (ISENBERG et al., 2005; BOMBARDIER et al., 1992; MIKDASHI; NIVED, 2015; JESUS et al., 2019). Para verificação do dano cumulativo decorrente do LES, é utilizado o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Indéx (SLICC/ACR DI)* (GLADMAN et al., 2000).

## 2.4 Tratamento do lúpus eritematoso sistêmico

O tratamento no LES visa a remissão ou baixa atividade da doença e a prevenção de exacerbações.

Os objetivos principais do tratamento no LES são:

1. Remissão ou baixa atividade da doença e a prevenção de exacerbações.
2. Prevenir o dano tecidual
3. Reduzir as comorbidades associadas ao LES e seu tratamento, especialmente aterosclerose, a principal causa de morte.

O início precoce do tratamento deve ser realizado, bem como o esclarecimento do paciente sobre a doença, sobre os possíveis gatilhos de reativação, a necessidade da fotoproteção, atividade física, interrupção do tabagismo e uso correto das medicações. O tratamento medicamentoso deverá ser individualizado para cada paciente e dependerá dos órgãos ou sistemas envolvidos e da gravidade desses acometimentos (FAVA; PETRI, 2019).

A hidroxicloroquina é um importante imunomodulador que deve ser usado em todo paciente com LES, exceto no caso de contra-indicações. Já o controle da atividade da doença deverá ser realizado com glicocorticoides, imunossupressores (ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, micofenolato, inibidores da calcineurina) ou imunobiológicos (rituximabe, belimumabe e anifrolumabe) (ACCAPEZZATO et al., 2023; FAVA; PETRI, 2019; MORAND et al., 2020).

## 2.5 Comorbidades e mortalidade

O LES está associado a morbidade significativa e mortalidade prematura, com estudos relatando taxas de mortalidade pelo menos 2 a 3 vezes maiores do que a população geral (MOGHADDAM et al., 2022; YURKOVICH et al., 2014; LEE *et al.*, 2016; BERNATSKY *et al.*, 2006). Houve uma melhora significativa na mortalidade geral de pacientes com LES desde a década de 1970 até o início dos anos 2000, principalmente

associada ao maior conhecimento sobre a doença, a possibilidade de diagnóstico precoce e intervenção medicamentosa tão logo quanto possível (BERNATSKY et al., 2006; SIGNORINI et al., 2020). Entretanto, não está claro se as tendências recentes de mortalidade no LES melhoraram de forma semelhante àquela observada com outras doenças reumáticas sistêmicas (LACAILLE et al., 2017; TAN *et al.*, 2019). Um estudo recente, por exemplo, não observou melhora na mortalidade geral e específica devido ao LES ao comparar uma coorte entre 1997–2005 e outra entre 2006–2014 (MOGHADDAM et al., 2022).

A morbidade e a mortalidade no LES estão diretamente relacionadas às alterações imunológicas e ao padrão do órgão acometido, mas também há relação com o tratamento instituído e as complicações associadas à terapia imunossupressora. Eventos cardiovasculares, infecções, atividade da doença, lesão renal e câncer têm sido descritos como as principais causas de mortalidade (TSELIOS *et al.*, 2019; BERNATSKY et al., 2006; BERNATSKY et al., 2013). Dentre essas, os eventos cardiovasculares são considerados como a causa número um, com um risco aumentado em 2,66 vezes em pacientes com LES (BERNATSKY et al., 2006; MAGDER; PETRI, 2012).

Atualmente, estão bem documentadas as alterações funcionais secundárias ao estado crônico de inflamação, dentre as principais, distúrbios endoteliais e dislipidemia. Fatores de risco tradicionais como tabagismo, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia podem se somar ao risco cardiovascular associado ao lúpus, como atividade de doença, anticorpos antifosfolípidos, homocisteinemia e uso excessivo de corticóide, e devem ser rigorosamente prevenidos (GIANNELOU; MAVRAGANI, 2017)

Infecções também são comuns no LES, particularmente por bactérias encapsuladas. Organismos típicos são os agentes mais comuns, entretanto, infecções por bactérias oportunistas, micobactérias, protozoários, fungos e vírus também se apresentam aumentadas (DANZA; RUIZ-IRASTORZA, 2013; FAVA; PETRI, 2019; RIBEIRO et al, 2010).

Outro assunto que tem despertado o interesse dos pesquisadores é a associação entre autoimunidade e neoplasias. O LES está correlacionado com um risco aumentado do câncer em geral, tanto em homens quanto em mulheres, quando comparado à população geral, sobretudo as neoplasias linfoproliferativas (SONG et al., 2018; BERNATSKY et al., 2013; BERNATSKY et al., 2006; BERNATSKY et al., 2005). Contudo,

também é observado um risco significativamente maior para câncer de vulva, pulmão, tireóide, e, possivelmente, hepático (BERNATSKY et al., 2013). Apesar de vários estudos ao longo dos últimos anos, os fatores efetivamente relacionados a essa associação ainda não são completamente esclarecidos. Tem sido sugerido que as alterações imunológicas presentes no LES, relacionadas à hiperativação de células T e B autoreativas e aumento de citocinas pró-inflamatórias, poderiam estar relacionados ao aumento do risco de alguns tipos de câncer. Em adição, a terapia imunossupressora frequentemente utilizada no tratamento da doença poderia ser responsável, pelo menos em parte, por uma menor resposta imunológica à malignidade (BERNATSKY et al., 2013; BERNATSKY et al., 2005; CARRASCO et al., 2019).

Em relação à mortalidade como causa específica o câncer, alguns estudos têm demonstrado um risco aumentado de mortalidade por neoplasias, outros evidenciaram um risco semelhante à população geral (BERNATSKY et al., 2013; BERNATSKY et al., 2005; MOGHADDAM et al., 2022; TSELIOS *et al.*, 2019; YURKOVICH et al., 2014).

## **2.6 Lúpus eritematoso sistêmico, HPV e câncer cervical**

Um aumento da frequência da infecção pelo HPV em pacientes com LES tem sido demonstrada em vários estudos (CARRASCO et al., 2019; KLUMB et al., 2010; LEE et al., 2010; LYRIO et al., 2013; NATH et al., 2007; SANTANA et al., 2011; TAM et al., 2004). Esta associação envolve HPV de todos os tipos, inclusive os de alto risco. Em 2010, Klumb e colaboradores identificaram um risco 3 vezes maior de infecção pelo HPV nos pacientes com LES, principalmente os genótipos 53, 58, 45, 66, 6, 84, 83, 61, quando comparado ao grupo controle, apesar de poucos fatores de riscos para HPV significativamente presentes nesses pacientes (KLUMB et al., 2010). Nath e colaboradores demonstraram que mulheres com LES encontram-se em elevado risco de infecção por HPV 16 (57% de infecção por esse subtipo) (NATH et al., 2007). Um outro estudo, incluindo pacientes chinesas, avaliou a infecção pelo HPV em 85 pacientes com LES em comparação a um grupo controle de 2080 mulheres da população geral e

encontrou uma maior prevalência de infecção por HPV de alto risco e infecção por múltiplos HPV (TAM et al., 2004).

A avaliação da persistência viral nesses pacientes também é um ponto que merece atenção. Acredita-se que o estado de imunocomprometimento dos pacientes com LES, associado à própria doença e à imunossupressão causada por medicações, poderia diminuir a habilidade de resolução viral, facilitando a persistência da infecção pelo HPV e o desenvolvimento de displasia cervical e câncer cervical. Entretanto, poucos estudos foram realizados avaliando a persistência viral nos pacientes com LES, assim como os possíveis fatores de risco associados, e a evolução de lesões intraepiteliais cervicais e neoplasia cervical. Tam e colaboradores em 2010 analisou um grupo de 144 pacientes com LES, prospectivamente, durante 3 anos, para avaliar a taxa de aquisição de novas infecções e bem como a capacidade dessas mulheres eliminarem naturalmente o HPV. Foi encontrado um aumento da prevalência cumulativa da infecção de 12,5% para 25% e uma alta frequência de persistência viral, especialmente HPV de alto risco e infecção por múltiplos HPV (TAM et al., 2010). Já um estudo mexicano publicado em 2017 avaliou 127 mulheres com LES prospectivamente em até 3 anos. A maioria (87,2%) das infecções cervicais pelo HPV inicialmente presentes foram eliminadas dentro do seguimento do estudo. Uma baixa taxa de persistência da infecção (12,8%) foi encontrada, sendo a maioria HPV de baixo risco (PINTO et al., 2017).

Em relação ao risco de infecção associado à imunossupressão, os dados ainda são pouco esclarecedores e um maior número de estudos é necessário. No estudo citado de Klumb e colaboradores, a alta taxa de infecção pelo HPV foi associada ao uso de terapia imunossupressora (KLUMB et al., 2010). Pinto e colaboradores em 2017 identificaram que a dose cumulativa de ciclofosfamida foi um fator de risco independente para infecção pelo HPV, entretanto não foi um fator de risco relacionado a persistência da infecção pelo HPV (PINTO et al., 2017). Já Tam e colaboradores em 2011 identificaram que o uso de ciclofosfamida nos últimos 10 anos foi associado ao aumento de lesões escamosas intraepiteliais cervicais em 137 pacientes com LES, similar aos resultados de outros dois estudos prévios (TAM et al., 2011; OGNENOVSKI et al., 2004; BATEMAN et al., 2000). De maneira oposta, uma revisão sistemática e metanálise realizada em 2019 sugere uma maior prevalência de infecção cervical pelo HPV em pacientes com LES, quando comparado ao grupo controle, entretanto, sem identificar associação com a terapia

imunossupressora e o aumento de infecção cervical pelo HPV (CARRASCO et al., 2019). Outros estudos também não identificaram relação entre o uso de imunossupressores e o aumento de alterações citopatológicas cervicais em pacientes com LES (TAM et al., 2004; NATH et al., 2007; BARROS et al., 2007; KLUMB et al., 2010; FELDMAN et al., 2017).

Uma prevalência mais alta de lesões intraepiteliais cervicais também é encontrada em pacientes com LES em comparação com a população geral (BLUMENFELD *et al.*, 1994; DHAR et al., 2001; KLUMB et al., 2010; LEE et al., 2010; LYRIO et al., 2013; NATH et al., 2007; NYBERG; ERIKSSON; WESTBERG, 1981; TAM et al., 2004; ZARD et al., 2014; CHEN; WU; Liu, 2022). Tam e colaboradores em 2004 demonstrou uma prevalência três vezes maior de displasias cervicais em pacientes com LES (16,5%) comparada com controle (5,7%). Uma alta frequência de HSIL em pacientes com LES também foi demonstrada neste estudo, sendo 7,6 vezes maior que o controle (TAM et al., 2004). Similarmente, Klumb e colaboradores em 2010 encontraram uma frequência de displasias cervicais 7 vezes maior que o controle, e de lesões intraepiteliais pré-malignas 11 vezes maior que os pacientes sem LES (KLUMB et al., 2010). Em uma recente metanálise, o risco de HSIL foi 8 vezes maior em pacientes com LES comparado a mulheres saudáveis (ZARD et al., 2014). Curiosamente, a despeito desses encontros, um aumento da frequência de câncer cervical não foi observado na maioria dos estudos realizados (ABU-SHAKRA; GLADMAN; UROWITZ, 1996; BERNATSKY et al., 2013; BERNATSKY et al., 2006; BJORNADAL et al., 2002; CHUN; BAE, 2005; KANG et al., 2010; NIVED *et a.*, 2001; PARIKH-PATEL et al., 2008; PETTERSSON et al., 1992; RAGNARSSON; GRONDAL; STEINSSON, 2003; RAMSEY-GOLDMAN et al., 1998; SULTAN; IOANNOU; ISENBERG, 2000).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Determinar o impacto da infecção pelo HPV e/ou de alterações citopatológicas cervicais sobre o curso clínico da doença nos pacientes com LES.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Analisar o curso evolutivo das alterações citopatológicas cervicais em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico.
- Determinar a ocorrência em caráter longitudinal de alterações citopatológicas cervicais na cérvix uterina de pacientes com LES.
- Correlacionar a presença de infecções pelo HPV e ou de alterações citopatológicas cervicais e o desenvolvimento de dano permanente.
- Correlacionar a presença de infecções pelo HPV e ou de alterações citopatológicas cervicais e o curso clínico das manifestações do LES.

#### 4 JUSTIFICATIVA

LES é uma doença autoimune que por alterações imunológicas associadas à própria doença e à terapia imunossupressora pode determinar um risco aumentado de neoplasias e infecções. A infecção pelo HPV é considerada a mais prevalente doença sexualmente transmissível no mundo, sendo seu papel no desenvolvimento das lesões intraepiteliais cervicais e câncer cervical bem estabelecido. Os estudos mostram um aumento da prevalência dessa infecção nos pacientes com lúpus, entretanto não foram encontrados estudos avaliando o impacto desta infecção ou das alterações citopatológicas cervicais sobre o tratamento da doença e mesmo sobre seu curso clínico.

Visto a importância da infecção pelo HPV e o aumento da prevalência de displasias cervicais nos pacientes com LES, esse estudo foi desenhado com o objetivo principal de avaliar o impacto da infecção pelo HPV e/ou das alterações citopatológicas cervicais em um grupo de pacientes com LES cuja investigação de infecção pelo HPV/alterações cervicais havia sido realizada previamente. À medida que o desenvolvimento de infecções e/ou lesões pré-malignas podem vir a determinar limitações no tratamento imunossupressor, também entendemos necessário analisar o potencial impacto dessas complicações associadas ao HPV sobre a evolução clínica, a longo prazo, das pacientes com LES.

## **5 PACIENTES E MÉTODOS**

### **5.1 Delineamento do estudo**

Estudo de coorte observacional com coleta retrospectiva e prospectiva de dados realizado no ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). A hipótese nula é que a infecção pelo HPV e as alterações citopatológicas cervicais não determinam impacto no curso clínico da doença nos pacientes com LES.

### **5.2 População do estudo**

Pacientes com LES, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia revisados em 1997 (HOCHBERG, 1997), acompanhadas regularmente no ambulatório da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), nas quais a pesquisa para infecção pelo HPV e/ou alterações citopatológicas cervicais tenham sido realizada em estudo previamente desenvolvido nesta mesma instituição, cuja avaliação clínica e coleta de material cervical ocorreu entre 09 de dezembro de 2005 e 28 de março de 2008 (KLUMB et al, 2010). O grupo controle foi considerado aqueles pacientes em que não foi detectada infecção pelo HPV e o exame citopatológico cervical era normal.

Foram excluídas as pacientes cuja a pesquisa para a infecção pelo HPV no material inicial coletado apresentou resultado indeterminado e aquelas pacientes cujos dados clínicos não foram encontrados após o estudo inicial. As lesões classificadas como AGUS, não foram incluídas para análise evolutiva devido a sua imprecisa correlação com a infecção pelo HPV.

### 5.3 Metodologia da análise de dados

As pacientes com LES incluídas foram submetidas à entrevista da pesquisa no estudo inicial realizado por KLUMB e colaboradores com questionário específico para as manifestações da doença (LES) e dos fatores de risco para câncer de colo uterino e infecção pelo HPV denominado “ficha clínica” (apêndice A).

Posteriormente à inclusão, foi realizada a análise de prontuário de todas as pacientes e/ou entrevista direta, com avaliação dos dados sociodemográficos, manifestações clínicas, índice de dano da doença avaliado de acordo com SLICC/ACR DI (ou SDI) (Apêndice B), instituição ou manutenção de terapia imunossupressora e evolução com doença renal crônica estabelecida incluindo necessidade de terapia renal substitutiva. Também se procurou identificar uma eventual interrupção no uso de imunossupressores ou retardo no uso desses agentes devido a infecção pelo HPV ou pela presença de alterações citopatológicas cervicais. Foi pesquisado óbito, incluindo a busca no sistema de controle de óbitos (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>). Também foram analisados todos os exames citopatológicos cervicais realizados pelas pacientes entre a coleta inicial (entre 2005 e 2008) e a data final de coleta de dados em 30/09/2022 e/ou realizada nova coleta de material para citologia cervical.

Os materiais que foram coletados para análise citológica foram obtidos através da coleta de células da zona de junção escamo-colunar cervical com o emprego de espátula de Ayre e escova do tipo cervical, realizada por um médico ginecologista em exame ginecológico convencional. O material coletado foi distribuído através de esfregaço em lâmina com borda fosca, identificado com as iniciais de cada paciente e fixado imediatamente em solução alcoólica a 96%. As lâminas com esfregaço cervical foram posteriormente coradas e classificadas de acordo com o sistema Bethesda 2001 na coleta inicial do estudo, realizada entre 09 de dezembro de 2005 e 28 de março de 2008 (SOLOMON et al., 2002). Os exames realizados após 2014 foram classificados de acordo com o sistema Bethesda 2014 (NAYAR; WILBUR, 2015). Apenas ASC-US, ASC-H, LSIL e HSIL foram consideradas lesões citopatológicas cervicais associadas ao HPV no presente estudo.

O material para a pesquisa do HPV foi realizado apenas na coleta inicial, sendo também obtido da zona de junção endo-ecto cervical com posterior pesquisa do HPV pela amplificação do DNA viral pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

Todas as pacientes que apresentaram alterações cervicais de risco significativo para o câncer de colo foram submetidas à exame colposcópico com biópsia da lesão, realizada por ginecologista (LCSB). Pacientes com diagnóstico de lesão maligna foram tratadas e acompanhadas pelo serviço de Ginecologia do HUPE, de acordo com avaliação do serviço de Ginecologia dessa instituição e com os recursos disponíveis.

#### **5.4 Aspectos éticos**

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE inicialmente em 26 de abril de 2005, com o CAAE 0028.0.228.000-05 e, sequencialmente, em 09 de novembro de 2016, com o CAAE 60117316.3.0000.5259 (Apêndice C).

Todas as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE, sob o número 0028.0.228.000-05 no estudo inicial realizado por Klumb e colaboradores. Aquelas pacientes que coletaram novo material para análise citopatológica cervical assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE, sob o número 60117316.3.0000.5259 (Apêndice D)

#### **5.5 Análise estatística**

Os dados com todas as variáveis foram dispostos em tabelas, sendo posteriormente submetidas à análise estatística descritiva com o emprego de programas Excel (Microsoft Office Home and student 2016), GraphPad Prism versão 8.0.2 (USA-2019) e OpenEpi.

Foram adotadas medidas de tendência central e de dispersão adequadas para dados numéricos, e de frequência e porcentagem para dados categóricos. A normalidade

na distribuição das variáveis numéricas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica dos histogramas. Resultados foram expressos como média e desvio padrão (média  $\pm$  DP) para variáveis com distribuição normal. Variáveis com distribuição não normal foram descritas com a mediana e intervalo interquartil (IQR). Foram utilizados os testes T de student ou Mann-Whitney para dados numéricos e os testes chi quadrado e exato de Fisher para dados categóricos. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 0,05.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características clínicas e sociodemográficas das pacientes com LES incluídas na coorte

No presente estudo, foram inicialmente incluídas 190 pacientes com diagnóstico de LES que participaram previamente de estudo realizado na mesma instituição e publicado em 2010 (Klumb et al., 2010), cuja avaliação clínica e coleta de material cervical ocorreu entre 09 de dezembro de 2005 e 28 de março de 2008 (Tabela 1). Dentre essas pacientes, 16 foram consideradas perdas pelas seguintes razões: quatro apresentavam pesquisa para HPV com resultado indeterminado na coleta inicial, o que impossibilitou a avaliação entre grupos considerando a positividade e negatividade do HPV. Outras 12 pacientes foram excluídas da avaliação sequencial pois não haviam dados evolutivos disponíveis para análise, além da impossibilidade de contato com as pacientes devido a perda de acompanhamento no ambulatório de reumatologia do HUPE. Também foi realizada a busca no sistema de controle de óbitos (<http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>) do Estado do Rio de Janeiro, entretanto não foram encontrados dados referentes à óbito dessas pacientes.

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas das pacientes com LES na inclusão.

	LES n=190
Idade no início dos sintomas	
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	27,8 ( $\pm$ 10,6) / 27,0
Idade na inclusão na coorte	
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	39,5 ( $\pm$ 11,3) / 39,0
Cor da pele-n (%)	
Branca	62 (32,6)
Parda	70 (36,8)

Preta	56 (29,5)
Indígena	2 (1,1)
<hr/>	
SDI inicial	
Mediana	1
≥ 1 n (%)	111/189 (58,7)
<hr/>	
Infecção pelo HPV na coleta inicial (n)	
Total	38
Resultado indeterminado	4
<hr/>	
Citologias cervicais na coleta inicial n (%)	
Dentro dos limites da normalidade e alterações benignas	145 (76,3)
ASCUS	25 (13,2)
AGUS	2 (1,1)
LSIL	10 (5,3)
HSIL	8 (4,2)

LES: Lúpus eritematoso sistêmico; ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; AGUS: *Atypical Glandular cells of undefined significance*; LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; HSIL: *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; HPV: Papilomavírus humano; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*.

O grupo de pacientes com LES incluídas ficou, portanto, constituído de 174 pacientes com dados válidos para análise evolutiva. A idade média ( $\pm$ DP) dessas pacientes na época da inclusão no estudo inicial era de 39,0 ( $\pm$ 11,1) anos, com mediana de 38,5 anos. Cinquenta e seis pacientes eram brancas (32,2%), sessenta e três pardas (36,2%), cinquenta e três pretas (30,5) e duas indígenas (1,1%). O tempo médio de doença foi de 23,5 ( $\pm$ 9,3) anos, mediana 22,7 e o tempo médio de acompanhamento da coorte foi de 11,8 ( $\pm$  4,6) anos, mediana de 14,1 anos, compreendendo um total de 2056,5 pacientes ano.

Em relação as manifestações clínicas relacionadas à doença de base apresentadas ao longo dos anos pelas pacientes analisadas, as mais frequentes foram as articulares (89,1%), seguida das mucocutâneas (79,3%), renais (70,7%), hematológicas (52,9%), acometimento das serosas (28,2%) e neuropsiquiátricas (17,2%). Também foi analisado o uso de medicações relacionadas ao tratamento do LES em um total de 172 pacientes

cujos dados medicamentosos encontravam-se disponíveis, evidenciando-se que 84,3 % dos pacientes faziam uso de algum imunossupressor, sendo o mais frequente a Azatioprina (69,8%), seguida pela Ciclofosfamida (57,0%), Micofenolato mofetil (41,3%) e Rituximabe (5,8%). Em 123 pacientes foram obtidos dados sobre a administração de hidroxicloroquina, sendo verificado seu uso em 87 (70,7%) dessas pacientes, entretanto em 51 pacientes que foram à óbito não havia dados sobre essa informação. Metotrexato encontrava-se na prescrição de 10,5% dos pacientes.

Durante o curso do estudo foi identificado óbito de 65 pacientes (37,4%). As principais causas de óbito identificadas foram complicações cardiovasculares, infecções, atividade de doença e complicações relacionadas à medicamentos, sendo constatado apenas um óbito por neoplasia. Oito dessas pacientes apresentavam exame citopatológico cervical inicial ASCUS, 4 LSIL e 4 HSIL. Quarenta e sete apresentavam exame normal na inclusão. Em apenas duas pacientes houve dados de coleta posterior à inclusão, sendo tanto o exame inicial quanto ao longo do acompanhamento normal. Através da revisão dos prontuários foi verificado que a causa da morte de uma das pacientes, cuja citopatologia cervical inicial era ASCUS, foi um tumor de canal anal. Ademais, observamos que 11 pacientes que foram à óbito já apresentavam doença renal estabelecida na inclusão e 6 evoluíram com doença renal terminal ao longo do acompanhamento. Na avaliação evolutiva, não foi encontrada nenhuma alteração classificada como AGUS.

No que se refere ao índice de dano associado ao LES (SLICC/ACR DI ou SDI), uma análise foi realizada no momento da inclusão do estudo inicial, com 58,6% das pacientes apresentando  $SDI \geq 1$  e mediana de 1,0. Posteriormente, no final do acompanhamento da coorte, foi possível a realização do cálculo do SDI de 133 pacientes, cujos os dados estavam disponíveis para análise, sendo que 80,5% apresentavam índice de dano  $\geq 1$  e mediana de 3. A variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento foi calculada, com média de 1,8 ( $\pm 1,8$ ) e mediana de 2.

A evolução para doença renal terminal dentro da coorte também foi avaliada, com a possibilidade de classificação do estágio da doença renal no final do acompanhamento de 143 pacientes. Trinta e nove dessas pacientes (27,3%) apresentavam doença renal estabelecida, em oposição à 18 pacientes (10,3%) na inclusão na coorte, enquanto 30,1% apresentavam doença renal estágio 2, 15,4% estágio 3 e 1,4% estágio 4. Vinte e

uma (16,8%) de 125 pacientes evoluíram com doença renal terminal ao longo do acompanhamento, não sendo consideradas as pacientes que já apresentavam DRGe na inclusão.

A análise dos resultados dos exames citopatológicos cervicais na inclusão na coorte evidenciou que das 174 pacientes, 24 (24,1%) apresentavam atipias celulares como ASCUS (13,8%), LSIL (5,7%), HSIL (4,6%) e em 38 (21,8%) das pacientes foi identificada infecção pelo HPV.

Subsequentemente, foi efetuada a pesquisa dos exames citopatológicos cervicais realizados pelas pacientes entre a coleta inicial (entre 2005 e 2008) e a data final de coleta de dados do presente estudo em 30/09/2022. Coleta de material para citologia cervical também foi adquirida para os pacientes que foram encontrados e se disponibilizaram para realizar o exame.

Entretanto, somente foram encontrados dados referentes aos exames citopatológicos cervicais ou realizada nova coleta em 43 (24,7%) pacientes. Trinta e seis (83,7%) deles apresentaram citopatologia da cérvix uterina sequenciais dentro da normalidade e sete (16,3%) apresentaram exame citopatológico com atipias, sendo 5 (11,6%) LSIL e 2 (4,7%) HSIL. Quatro das cinco pacientes que apresentaram exame classificado como LSIL apresentavam atipias (2 ASCUS e 2 LSIL) na coleta inicial. Uma das pacientes classificadas como HSIL apresentava atipia (ASCUS) inicialmente. Um total de 12 pacientes cujo o exame inicial apresentava displasia cervical, incluindo 4 HSIL, 2 LSIL e 6 ASCUS, não evidenciaram novas alterações citopatológicas ao longo do acompanhamento da coorte. Entretanto, cinco pacientes com alterações iniciais (3 ASCUS e 2 LSIL) evoluíram com exames sequenciais alterados, sendo em dois casos lesão intraepitelial de alto grau.

O número de pacientes com citopatologias alteradas (ASCUS, LSIL e HSIL) ao longo de todo acompanhamento da coorte foi de 61(35,1%). Através da análise de prontuário foi verificado que em apenas dois casos o tratamento imunossupressor foi alterado devido a presença de lesão cervical pré-maligna. Uma dessas pacientes apresentava citopatologia ASCUS na coleta inicial e LSIL em 2021. Nessa ocasião a dose de Azatioprina foi reduzida e a doença estava em remissão. Na outra paciente, a citologia inicial era HSIL, sendo realizada conização em 2009, evoluindo com nova lesão pelo HPV em 2013. A dose de Micofenolato mofetil foi reduzida nessa ocasião, entretanto a

paciente evoluiu com reativação renal da doença em 2014, sendo realizada pulsoterapia com Metilprednisolona e retornada dose de Micofenolato mofetil. Em setembro de 2014 a paciente foi diagnosticada com carcinoma de canal anal. A Citopatologia cervical dessa paciente em 2017 era normal. As características sociodemográficas e clínicas dos 174 pacientes incluídos na coorte encontram-se na tabela 2 e 3.

Tabela 2. Características sociodemográficas e clínicas evolutivas das pacientes com LES incluídas na coorte.

LES n=174	
Idade na inclusão na coorte	
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	39,0 ( $\pm$ 11,1) / 38,5
Tempo de doença	
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	23,5 ( $\pm$ 9,3) / 22,7
Tempo de acompanhamento na coorte.	
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	11,8 ( $\pm$ 4,6) / 14,1
Pacientes.ano	2056,5
Cor da pele n (%)	
Branca	56 (32,2)
Parda	63 (36,2)
Preta	53 (30,5)
Indígena	2 (1,1)
Manifestações clínicas n (%)	
Articular	155 (89,1)
Mucocutânea	138 (79,3)
Nefrite	123 (70,7)
Hematológica	92 (52,9)
Serosite	49 (28,2)
Neuropsiquiátrica	30 (17,2)
Mortalidade n (%)	
65 (37,4)	
SDI inicial	
Mediana	1

≥ 1 n (%)	102 (58,6)
SDI no final do acompanhamento (n=133)	
Mediana	3
≥ 1 n (%)	107 (80,5)
Variação do SDI (n=133)	
Média ± DP	1.8 (± 1,8)
Mediana	2
Doença renal estabelecida na inclusão na coorte n (%)	
	18(10,3)
Estágio doença renal no final do acompanhamento (n= 143) n (%)	
TFG II	43 (30,1)
TFG III	22 (15,4)
TFG IV	2 (1,4)
TFG V	39 (27,3)
Evolução com DRCe após 2009 (n=125) n (%)	
	21 (16,8)
Tratamento	
Total (N)	172
n (%)	
Azatioprina	120 (69,8)
Ciclofosfamida	98 (57,0)
Micofenolato Mofetil	71 (41,3)
Rituximabe	10 (5,8)
Metotrexato	18 (10,5)
Uso de imunossupressores	145 (84,3)
Total (N)	123
Hidroxicloroquina	87 (70,7)
Infecção pelo HPV na coleta inicial (n)	
	38

HPV: Papilomavírus humano; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; DRCe: Doença renal crônica estabelecida; TGF: taxa de filtração glomerular.

Tabela 3. Citopatologias cervicais na inclusão e ao longo do acompanhamento.

Citopatologia alterada na inclusão e ao longo do acompanhamento n (%)	61(35,1)	
	Citopatologia Cervical na inclusão n (%)	Novas citologias cervicais após coleta inicial n (%)
Total	174(100%)	43 (24,7)
Dentro dos limites da normalidade e alterações celulares benignas	130 (74,7)	36 (83,7)
ASCUS	24 (13,8)	0
AGUS	2 (1,1)	0
LSIL	10 (5,7)	5(11,6)
HSIL	8 (4,6)	2(4,7)

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; AGUS: *Atypical Glandular cells of undefined significance*; LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; HSIL: *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*.

## 6.2 Comparação entre o grupo de pacientes com LES incluídas na coorte com e sem alterações citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV

Os principais aspectos sociodemográficos e clínicos foram analisados para comparação entre o grupo de pacientes com LES que não apresentavam lesões citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV (controle) e aquelas pacientes que apresentavam qualquer uma dessas alterações no momento da coleta inicial.

No primeiro grupo, composto por 115 pacientes que não apresentavam lesões citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV, a média de idade ( $\pm$ DP) no momento da inclusão no estudo foi de 40,4 ( $\pm$  11,7) anos, com mediana de 39 anos e intervalo interquartil de 32-49 anos. Trinta e sete pacientes eram caucasianas (32,2%) e setenta e oito (67,8%) não caucasianas. O tempo médio de doença foi de 24,2 ( $\pm$ 9,0) anos,

mediana 23, com intervalo interquartil entre 17 e 46 anos, e o tempo médio de acompanhamento desse grupo na coorte foi de 11,8 ( $\pm$  4,4) anos, mediana de 14,1 anos, com um total de 1359 pacientes ano. As manifestações clínicas mais frequentes foram as articulares (87%), seguida das mucocutâneas (74,8%), renais (68,7%), hematológicas (52,2%), acometimento das serosas (23,5%) e neuropsiquiátricas (13,9%). Noventa e três pacientes (81,6%) faziam uso de algum imunossupressor, sendo o mais frequente a Azatioprina (65,8%), seguida pela Ciclofosfamida (56,1%), Micofenolato mofetil (43,0%) e Rituximabe (5,3%). Hidroxicloroquina era usada por 73,5 % dos 83 pacientes avaliados e Metotrexato 10,5%.

O SDI inicial desse grupo tinha mediana de 1, intervalo interquartil entre 0 e 2, com 61,7% das pacientes apresentando valor  $\geq$  1, e o SDI no final do acompanhamento foi realizado em 91 pacientes, com 82,4% dos pacientes apresentando resultado  $\geq$  1 e mediana de 3, intervalo interquartil entre 1 e 5. A variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento apresentou mediana de 2, com intervalo interquartil entre 0 e 3. Em relação ao estágio da DRC, 24 (24,7%) de um total de 97 pacientes avaliados apresentavam DRGe, 29,9% DRC estágio II, 17,5% estágio III e 2,1% estágio IV. Treze pacientes (15,1%) de um total de 86 pacientes evoluíram com DRGe após a inclusão.

Pelo menos uma nova citopatologia cervical foi adquirida em 18 das 115 pacientes inicialmente sem nenhuma alteração, com apenas uma paciente (5,6%) apresentando lesão pré-maligna (LSIL).

No segundo grupo, composto por 59 pacientes que apresentavam pelo menos uma alteração relacionada ao HPV, seja a detecção da infecção por PCR ou alteração citopatológica cervical, a média de idade ( $\pm$ DP) no momento da inclusão no estudo foi de 36,2 ( $\pm$  9,2) anos, com mediana de 36 e intervalo interquartil entre 28 e 42 anos. Dezenove pacientes eram caucasianas (32,2%) e quarenta não caucasianas (67,7%). O tempo médio de doença, incluindo o de acompanhamento sequencial, foi de 22,2 ( $\pm$ 8,3) anos, mediana 22 e intervalo interquartil entre 17 e 50 anos. O tempo médio de acompanhamento desse grupo na coorte foi de 11,6 ( $\pm$  5,0) anos, mediana de 14,3 anos, compreendendo um total de 682 pacientes.ano. As manifestações clínicas mais frequentes foram as articulares (93,2%), seguida das mucocutâneas (88,1%), renais (74,6%), hematológicas (54,2%), acometimento das serosas (37,3%) e neuropsiquiátricas (23,7%). Cinquenta e dois pacientes (89,7%) faziam uso de algum

imunossupressor, entre os quais a Azatioprina (77,6%), Ciclofosfamida (58,6%), Micofenolato mofetil (37,9%) e Rituximabe (6,9%). Hidroxicloroquina era usada por 65% das 40 pacientes analisadas para essa variável e Metotrexato em 10,3% dos pacientes.

O SDI inicial desse segundo grupo tinha mediana de 1, intervalo interquartil entre 0 e 3, com 52,5% das pacientes apresentando valor  $\geq 1$ . Do mesmo modo, o SDI no final do acompanhamento foi analisado, nesse caso em 42 pacientes, com 76,2% deles apresentando resultado  $\geq 1$ , mediana de 3, intervalo interquartil entre 0,75 e 4,25. A variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento apresentou mediana de 1, com intervalo interquartil entre 0 e 3.

No que diz respeito à avaliação de doença renal crônica, 15 (32,6%) de um total de 46 pacientes avaliados apresentavam DRCe, 30,4% DRC estágio II e 10,9% estágio III. Oito pacientes (20,5%) de um total de 39 pacientes evoluíram com DRCe após a inclusão.

Ao menos uma nova citopatologia cervical foi adquirida em 25 das 59 pacientes, com seis pacientes apresentando lesão pré-maligna (24%). Quatro eram LSIL (2 eram LSIL e 2 ASCUS na coleta de inclusão) e duas HSIL (uma apresentava exame normal na coleta inicial e outra ASCUS).

Quarenta e quatro pacientes (38,3%) foram à óbito no grupo sem nenhuma alteração relacionada ao HPV e 21 (35,6%) no grupo com alteração citopatológica cervical e/ou infecção pelo HPV. Somente foi encontrada diferença estatística significativa entre os dados obtidos para manifestações clínicas mucocutâneas, que foi mais frequente no grupo com alguma alteração relacionada ao HPV (teste CHI quadrado,  $p=0,039$ ) e quanto a mediana da idade na inclusão que foi menor no grupo com alterações relacionadas ao HPV (teste U de Mann-Whitney,  $p=0,039$ ). Não houve diferença no restante das variáveis analisadas ( $p > 0,05$  para todas as variáveis analisadas com o emprego dos testes Mann-Whitney, CHI quadrado e teste exato de Fisher, na dependência dos dados). A análise comparativa dos dados sociodemográficos e clínicos das pacientes com e sem lesões citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV encontram-se na tabela 4 e 5.

Tabela 4. Dados sociodemográficos e clínicos em razão da presença de alterações citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV

	Sem lesões intraepiteliais cervicais ou infecção pelo HPV n=115	Com lesões intraepiteliais cervicais ASCUS, baixo e alto grau e/ou infecção pelo HPV n=59	P valor
Idade na inclusão			
Mediana (IQR) anos	39 (32-49)	36 (28-42)	0,039***
Tempo de doença			
Mediana (IQR) anos	23 (17-46)	22 (17-50)	0,308***
Tempo de acompanhamento na coorte.			
Mediana (IQR) anos	14,1 (0-15)	14,3 (0,33-15,59)	0,564***
Pacientes.ano	1359	682	
Cor da pele			
Caucasianos	37 (32,2)	19 (32,2)	0,996**
Não caucasianos	78 (67,8)	40 (67,7)	
Manifestações clínicas n (%)			
Articular	100 (87,0)	55 (93,2)	0,305#
Mucocutânea	86 (74,8)	52 (88,1)	0,039**
Nefrite	79 (68,7)	44 (74,6)	0,419**
Hematológica	60 (52,2)	32 (54,2)	0,796**
Serosite	27 (23,5)	22 (37,3)	0,052**
Neuropsiquiátrica	16 (13,9)	14 (23,7)	0,104**
Mortalidade	44 (38,3)	21 (35,6)	0,730**
SDI Inicial			
Mediana (IQR)	1 (0-2)	1 (0-3)	0,753***
≥ 1	71(61,7)	31(52,5)	0,244*
SDI no final do acompanhamento			
Total (N)	91	42	
Mediana (IQR)	3 (1-5)	3 (0,75-4,25)	0,056***
≥ 1 n (%)	75 (82,4)	32 (76,2)	0,399**

Variação do SDI			
Total (N)	91	42	
Mediana (IQR)	2 (0-3)	1 (0-3)	0,550***
Estágio doença renal no final do acompanhamento n (%)			
Total (N)	97	46	
TFG II	29 (29,9)	14 (30,4)	0,947**
TFG III	17 (17,5)	5 (10,9)	0,304**
TFG IV	2 (2,1)	0 (0)	0,917#
TFG V	24 (24,7)	15 (32,6)	0,323**
Evolução com DRCe após 2009 n (%)			
Total (N)	86	39	
n (%)	13 (15,1)	8 (20,5)	0,454**
Tratamento – n (%)			
Total (N)	114	58	
Azatioprina	75 (65,8)	45 (77,6)	0,111**
Ciclofosfamida	64 (56,1)	34 (58,6)	0,709**
Micofenolato Mofetil	49 (43)	22 (37,9)	0,524**
Rituximabe	6 (5,3)	4(6,9)	0,665**
Metotrexato	12 (10,5)	6 (10,3)	0,970**
Uso de imunossupressores	93 (81,6)	52 (89,7)	0,168**
Total (N)	83	40	
Hidroxicloroquina	61 (73,5)	26 (65,0)	0,332**

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; HPV: Papilomavírus humano; IQR: interquartile range; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; DRCe: Doença renal crônica estabelecida; TGF: taxa de filtração glomerular; \*\*Teste Chi quadrado; #Teste exato de Fisher, \*\*\*Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 5. Citopatologias cervicais após a coleta inicial nos grupos com e sem alterações citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV

Novas citologias cervicais após coleta inicial n (%)	Sem lesões intraepiteliais cervicais ou infecção pelo HPV	Com lesões intraepiteliais cervicais ASCUS, baixo e alto grau e/ou infecção pelo HPV	P valor
	n = 18	n = 25	
Dentro dos limites da normalidade e alterações celulares benignas.	17 (94,4)	19 (76)	0,227 <sup>#</sup>
ASCUS	0	0	
LSIL	1 (5,6)	4 (16)	0,584 <sup>#</sup>
HSIL	0	2 (8,0)	0,665 <sup>#</sup>
Alterações ASCUS/LSIL/HSIL	1	6	0,227 <sup>#</sup>

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; HSIL: *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; <sup>#</sup>Teste exato de Fisher; HPV: Papilomavírus humano.

### 6.3 Análise dos dados clínicos e sociodemográficos em razão da presença de alterações citopatológicas cervicais

Os dados sociodemográficos e clínicos foram analisados para comparação entre o grupo de pacientes com LES que não apresentava lesões citopatológicas cervicais e o grupo que apresentava lesões cervicais ASCUS, LSIL e HSIL na inclusão.

O primeiro grupo é composto por 132 pacientes que não apresentavam lesões citopatológicas cervicais na coleta inicial. Nesse grupo, a média de idade ( $\pm$ DP) no momento da inclusão no estudo foi de 39,9 ( $\pm$  11,3) anos, com mediana de 39 anos. Quarenta e cinco pacientes eram caucasianas (34,1%) e 87 (65,9%) não caucasianas. O tempo médio de doença foi de 24,4 ( $\pm$ 9,1) anos, mediana 23, com intervalo interquartil entre 18 e 32 anos. Já o tempo médio de acompanhamento desse grupo na coorte foi de 12 ( $\pm$  4,5) anos, mediana de 14,1 anos, compreendendo um total de 1580 pacientes ano.

As manifestações clínicas mais frequentes foram respectivamente as articulares (87,1%), mucocutâneas (76,5%), renais (69,7%), hematológicas (53,0%), acometimento

das serosas (24,2%) e neuropsiquiátricas (14,4%). Cento e nove pacientes (83,2%) faziam uso de algum imunossupressor, com 68,7% em uso de Azatioprina, 55,7 % Ciclofosfamida, 41,2% Micofenolato mofetil e 4,6% Rituximabe. Hidroxicloroquina era administrada em 75% de 96 pacientes com dados referentes a essa variável e Metotrexato 9,9%.

O SDI inicial desse grupo tinha mediana de 1, com 59,8% das pacientes apresentando valor  $\geq 1$  e o SDI no final do acompanhamento foi realizado em 105 pacientes, com 80% dos pacientes apresentando resultado  $\geq 1$ , mediana de 3 e intervalo interquartil entre 1 e 4. A variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento apresentou mediana de 2, com intervalo interquartil entre 0 e 3.

A avaliação de DRC evidenciou que 25 (22,5%) de um total de 111 pacientes analisados apresentavam DRCe, 30,6% DRC estágio II, 18,9% estágio III e 1,8% estágio IV. Treze pacientes (13,1%), em um total de 99 pacientes avaliados, evoluíram com DRCe após a inclusão.

Pelo menos uma nova citopatologia cervical foi adquirida em 26 das 132 pacientes, com duas pacientes (7,6%) apresentando lesão pré-maligna (1 LSIL e 1 HSIL).

O outro grupo analisado, constituído por 42 pacientes que apresentavam alterações citopatológicas cervicais na inclusão, a média de idade ( $\pm$ DP) no momento da inclusão no estudo foi de 36, ( $\pm$  9,8) anos, com mediana de 35 anos. Onze pacientes eram caucasianas (26,2%) e trinta e uma não caucasianas (73,8%). O tempo médio de doença foi de 21,6 ( $\pm$ 8,7) anos, mediana 21,5 e intervalo interquartil entre 16,75 e 50 anos. O tempo médio de acompanhamento desse grupo na coorte foi de 11,0 ( $\pm$  5,0) anos, mediana de 13,7 anos, compreendendo um total de 462 pacientes ano.

As variáveis relacionadas as manifestações clínicas foram pesquisadas observando-se que 95,2% das pacientes apresentavam manifestações articulares, 88,1% mucocutâneas, 73,8% renais, 52,4 % hematológicas, 40,5% acometimento das serosas e 26,2% neuropsiquiátricas. Os imunossupressores mais utilizados foram, em ordem de frequência, a Azatioprina (73,2%), Ciclofosfamida (61,0%), Micofenolato mofetil (41,5%) e Rituximabe (9,8%). No total, trinta e seis pacientes (87,8%) faziam uso de algum imunossupressor. Hidroxicloroquina era utilizada por 55,6% de um total de 27 pacientes e Metotrexato 12,2%.

O SDI inicial desse segundo grupo tinha mediana de 1 e intervalo interquartil entre

0 e 3, com 54,8% das pacientes apresentando valor  $\geq 1$  e o SDI no final do acompanhamento foi realizado em 28 pacientes, com 82,1% dos pacientes apresentando resultado  $\geq 1$ , mediana de 3 e intervalo interquartil entre 1 e 5. A variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento evidenciou mediana de 1,5, intervalo interquartil entre 0,25 e 3. Referente à evolução com DRCE, 14 (43,8%) de um total de 32 pacientes avaliados apresentavam DRCE, 28,1% DRC estágio II e 3,1% estágio III. Oito pacientes (30,8%) de um total de 26 pacientes evoluíram com DRCE após a inclusão.

Ao menos uma nova citopatologia cervical foi adquirida em 17 das 42 pacientes, com 5 pacientes (29,4%) apresentando lesão escamosa intraepitelial (quatro LSIL e uma HSIL).

Quarenta e nove pacientes (37,1%) foram à óbito no grupo sem lesões citopatológicas cervicais e 16 (38,1%) no grupo com alteração citopatológica cervical.

Diferença estatística significativa foi evidenciada na análise da média de idade na inclusão, com o grupo com lesões citopatológicas cervicais apresentando menor média de idade (teste t de student,  $p=0,042$ ). Ademais, os pacientes com lesões intraepiteliais cervicais apresentaram maior frequência de manifestações serosas (teste CHI quadrado,  $p=0,041$ ), maior frequência de DRCE no final do acompanhamento (teste do CHI quadrado,  $p=0,017$ ), maior evolução com DRCE (teste do CHI quadrado,  $p=0,032$ ) e menor frequência no uso de Hidroxicloroquina (teste do CHI quadrado,  $p=0,049$ ).

A análise do restante das variáveis sociodemográficas e clínicas não demonstrou diferença entre os dados obtidos para cada um dos grupos analisadas ( $p > 0,05$  para as variáveis analisadas com o emprego dos testes T student, Mann-Whitney, CHI quadrado e teste exato de Fisher, na dependência dos dados). A análise comparativa dos dados sociodemográficos e clínicos das pacientes com e sem lesões citopatológicas cervicais encontram-se na tabela 6 e 7.

Tabela 6. Dados sociodemográficos e clínicos em razão da presença de alterações citopatológicas cervicais.

	Sem lesões	Com lesões	P valor
	intraepiteliais cervicais	intraepiteliais cervicais ASCUS, baixo e alto grau	
	n=132	n=42	
Idade na inclusão			
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	39,9 ( $\pm$ 11,3) / 39	36,0 ( $\pm$ 9,8) / 35	0,042*
Tempo de doença			
Mediana (IQR) anos	23 (18-32)	21,5 (16,75-50)	0,079***
Tempo de acompanhamento na coorte.			
Mediana (IQR) anos	14,1 (9-15,3)	13,7(6,2-15,1)	0,325***
Pacientes.ano	1580	462	
Cor da pele- n (%)			
Caucasianos	45 (34,1)	11 (26,2)	0,339**
Não caucasianos	87 (65,9)	31 (73,8)	
Manifestações clínicas- n (%)			
Articular	115 (87,1)	40 (95,2)	0,228#
Mucocutânea	101 (76,5)	37 (88,1)	0,107**
Nefrite	92 (69,7)	31 (73,8)	0,610**
Hematológica	70 (53,0)	22 (52,4)	0,941**
Serosite	32 (24,2)	17(40,5)	0,041**
Neuropsiquiátrica	19 (14,4)	11 (26,2)	0,077**
Mortalidade	49 (37,1)	16 (38,1)	0,909**
SDI inicial			
Mediana (IQR)	1(0-2)	1(0-3)	0,920***
$\geq 1$	79(59,8)	23(54,8)	0,559**
SDI no final do acompanhamento			
Total (N)	105	28	

Mediana (IQR)	3 (1-4)	3 (1-5)	0,750***
≥ 1 n (%)	84 (80,0)	23 (82,1)	0,796**
Variação do SDI (n=133)			
Total (N)	105	28	
Mediana (IQR)	2 (0-3)	1,5 (0,25-3)	0,373***
Estágio doença renal no final do acompanhamento			
Total (N)	111	32	
TFG II	34(30,6)	9 (28,1)	0,785**
TFG III	21 (18,9)	1 (3,1)	0,039#
TFG IV	2 (1,8)	0 (0)	0,999#
TFG V	25 (22,5)	14 (43,8)	0,017**
Evolução com DRCE após 2009			
Total (N)	99	26	
N (%)	13 (13,1)	8 (30,8)	0,032**
Tratamento			
n (%)			
Total (N)	131	41	
Azatioprina	90 (68,7)	30 (73,2)	0,586**
Ciclofosfamida	73 (55,7)	25 (61,0)	0,553**
Micofenolato Mofetil	54 (41,2)	17 (41,5)	0,9781**
Rituximabe	6 (4,6)	4 (9,8)	0,553**
Metotrexato	13 (9,9)	5 (12,2)	0,871#
Uso de imunossupressores	109 (83,2)	36 (87,8)	0,480**
Total (N)	96	27	
Hidroxicloroquina	72(75)	15(55,6)	0,049**

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; IQR: interquartile range; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index; DRCE: Doença renal crônica estabelecida; TGF: taxa de filtração glomerular; \*Teste T student; \*\*Teste Chi quadrado; #Teste exato de Fisher, \*\*\*Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 7. Citopatologias cervicais após a coleta inicial nos grupos com e sem alterações citopatológicas cervicais.

Novas citologias cervicais após coleta inicial n (%)	Sem lesões intraepiteliais	Com lesões intraepiteliais	P valor
	cervicais n = 26	cervicais ASCUS, baixo e alto grau n = 17	
Dentro dos limites da normalidade e alterações celulares benignas	24 (92,3)	12 (76,6)	0,132**
ASCUS	0	0	
LSIL	1 (3,8)	4 (23,5)	0,141#
HSIL	1 (3,8)	1 (5,9)	0,999#
Alterações ASCUS/LSIL/HSIL	2 (7,6)	5 (29,4)	0,146#

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; HSIL: *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; \*\*Teste Chi quadrado; #Teste exato de Fisher.

#### 6.4 Análise dos dados clínicos e sociodemográficos em razão da presença de infecção pelo HPV com ou sem alterações citopatológicas cervicais

As informações sociodemográficas e clínicas foram analisadas para comparação entre o grupo de pacientes com LES que apresentavam infecção pelo HPV detectada por PCR e alterações citopatológicas cervicais e o grupo com infecção pelo HPV, mas sem alterações citopatológicas cervicais.

O primeiro grupo compreende 21 pacientes que apresentavam infecção pelo HPV e também lesões citopatológicas cervicais na coleta inicial. A média de idade ( $\pm$ DP) no momento da inclusão no estudo foi de 34,5 ( $\pm$  10,1) anos, com mediana de 33 anos. Cinco pacientes eram caucasianas (23,8%) e dezesseis não caucasianas (76,1%). O tempo médio de doença foi de 22,2 ( $\pm$ 8,3) anos, mediana 23,1 e o tempo médio de acompanhamento desse grupo na coorte foi de 10,2 ( $\pm$  5,6) anos, mediana de 13,7 anos, compreendendo um total de 214 pacientes ano.

No que concerne a análise dos dados clínicos dentro desse grupo, foi identificado que todos pacientes faziam uso de algum imunossupressor, sendo o mais frequente a

Azatioprina (95%), seguida pela Ciclofosfamida (60%), Micofenolato mofetil (50%) e Rituximabe (15%). Hidroxicloroquina era usada por 81,8% dos 11 pacientes avaliados quanto à essa variável. Ao avaliar as manifestações clínicas associadas ao LES, as mais frequentes foram as mucocutâneas (95,2%), articulares (90,5%), renais (76,2%), hematológicas (57,1%), acometimento das serosas (57,1%) e neuropsiquiátricas (23,8%), respectivamente.

O SDI inicial desse grupo tinha mediana de 1, intervalo interquartil entre 0 e 3,5, com 61,9% das pacientes apresentando valor  $\geq 1$ . O SDI no final do acompanhamento também foi realizado em um total de 12 pacientes, com 83,3% apresentando resultado  $\geq 1$ , mediana de 3 e intervalo interquartil entre 1 e 4. A variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento apresentou mediana de 2, intervalo interquartil entre 1 e 3.

No que se refere à evolução com DRC ao longo do acompanhamento, 7 (43,8%) de um total de 16 pacientes avaliados apresentavam DRCe, 25,0% DRC estágio II e 6,3% estágio III. Três pacientes (25%) de um total de 12 pacientes avaliadas evoluíram com DRCe após a inclusão.

Pelo menos uma nova citopatologia cervical foi adquirida em 12 das 21 pacientes, com duas pacientes apresentando lesão pré-maligna LSIL e uma HSIL.

A análise dos mesmos dados no segundo grupo, integrado por 17 pacientes que apresentavam infecção pelo HPV, entretanto sem alterações citopatológicas cervicais, a média de idade ( $\pm$ DP) no momento da inclusão no estudo foi de 36,9 ( $\pm$  7,8) anos, com mediana de 39 anos. Oito pacientes eram caucasianas (47,1%) e nove pacientes não caucasianas (52,9%). O tempo médio de doença foi de 25,8 ( $\pm$ 9,8) anos, mediana 23,1 anos e o tempo médio de acompanhamento desse grupo na coorte foi de 13,0 ( $\pm$  5,0) anos, mediana de 15,5 anos, compreendendo um total de 220 pacientes ano.

As manifestações clínicas mais frequentes foram as mucocutâneas (88,2%) e articulares (88,2%) e subsequentemente as renais (76,5%), hematológicas (58,8%), acometimento das serosas (29,4%) e neuropsiquiátricas (17,6%). Dezesesseis pacientes (94,1%) faziam uso de algum imunossupressor, sendo o mais frequente a Azatioprina (88,2%), seguida pela Ciclofosfamida (52,9%) e Micofenolato mofetil (29,4%). Hidroxicloroquina era usada por 84,6% de um total de 13 pacientes avaliados.

O SDI inicial desse segundo grupo tinha mediana de 0, intervalo interquartil entre 0 e 2,5, com 47,1% das pacientes apresentando valor  $\geq 1$ . O SDI no final do

acompanhamento foi realizado em 14 pacientes, com 84,3% dos pacientes apresentando resultado  $\geq 1$  e mediana de 2,0, intervalo interquartil entre 0 e 4. A análise da variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento demonstrou mediana de 0, intervalo interquartil entre 0 e 2. Referente à evolução com DRCE, 1 (7,1%) de um total de 14 pacientes avaliados apresentavam DRCE, 35,7% DRC estágio II e 28,6% estágio III. Nenhum paciente evoluiu com DRCE após a inclusão.

Ao menos uma nova citopatologia cervical foi adquirida em 8 das 17 pacientes, com apenas uma alteração citopatológica cervical (HSIL).

Ao analisar esses dois grupos, foi observado que 9 pacientes (42,9%) foram à óbito nas pacientes com HPV associada à lesão citopatológica cervical e 5 (29,4%) no grupo com infecção pelo HPV, mas sem alteração citopatológica cervical. Apenas a variável relacionada à variação do SDI entre a inclusão e o final do acompanhamento demonstrou diferença significativa, com o grupo com HPV e lesões pré-malignas demonstrando maior índice de dano relacionado ao LES. A análise do restante das variáveis não evidenciou diferença estatística significativa entre os dados obtidos para cada um dos grupos ( $p > 0,05$  para as variáveis analisadas com o emprego dos testes T student, Mann-Whitney, CHI quadrado e teste exato de Fisher, na dependência dos dados). A análise comparativa dos dados sociodemográficos e clínicos das pacientes com infecção por HPV com e sem lesões citopatológicas cervicais encontram-se na tabela 8 e 9.

Tabela 8. Dados sociodemográficos e clínicos em razão da presença da infecção pelo HPV.

	Infecção pelo HPV com Lesões intraepiteliais ASCUS, baixo e alto grau n=21	Infecção pelo HPV sem lesões intraepiteliais cervicais n = 17	P valor
Idade na inclusão na coorte			
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	34,5 ( $\pm$ 10,1) /33	36,9( $\pm$ 7,8)/39	0,426*
Tempo de doença			
Média $\pm$ DP/mediana (anos)	22,2 ( $\pm$ 8,3) / 23,1	25,8 ( $\pm$ 9,8) / 23,1	0,223*
Tempo de acompanhamento na coorte.			
Mediana (IQR) anos	13,7 (5,2-15,1)	15,5 (10,72-16,08)	0,056***
Pacientes.ano	214	220	
Cor da pele- n(%)			
Caucasiana	5 (23,8)	8 (47,1)	0,247**
Não caucasiana	16 (76,1)	9 (52,9)	
Manifestações clínicas - n (%)			
Articular	19 (90,5)	15 (88,2)	0,999#
Mucocutânea	20 (95,2)	15 (88,2)	0,838#
Nefrite	16 (76,2)	13 (76,5)	0,999#
Hematológica	12 (57,1)	10 (58,8)	0,917**
Serosite	12 (57,1)	5 (29,4)	0,087**
Neuropsiquiátrica	5 (23,8)	3 (17,6)	0,956#
Mortalidade	9(42,9)	5(29,4)	0,392**
SDI inicial			
Mediana (IQR)	1 (0-3,5)	0 (0-2,5)	0,396***
$\geq 1$	13 (61,9)	8(47,1)	0,360**
SDI no final do acompanhamento			
Tota (N)	12	14	
Mediana (IQR)	3 (1-4)	2 (0-4)	0,481***
$\geq 1$	10(83,3)	9(84,3)	0,522#
Variação do SDI			

Tota (N)	12	14	
Mediana (IQR)	2 (1-3)	0 (0-2)	0,0437***
<hr/>			
Estágio doença renal no final do acompanhamento n (%)			
Total (N)	16	14	
TFG II	4 (25,0)	5 (35,7)	0,809#
TFG III	1 (6,3)	4 (28,6)	0,252#
TFG IV	0	0	
TFG V	7 (43,8)	1 (7,1)	0,059#
<hr/>			
Evolução com DRCe após 2009			
Total (N)	12	13	
n (%)	3 (25%)	0	0,191#
<hr/>			
Tratamento			
Total (N)	20	17	
Azatioprina	19 (95,0)	15 (88,2)	0,875#
Ciclofosfamida	12 (60,0)	9 (52,9)	0,665**
Micofenolato Mofetil	10 (50,0)	5 (29,4)	0,204**
Rituximabe	3 (15)	0	0,293#
Metotrexato	2 (10,0)	1 (5,9)	0,999#
Uso de imunossupressores	20 (100)	16 (94,1)	0,919#
<hr/>			
Total (N)	11	13	
Hidroxicloroquina	9 (81,8)	11 (84,6)	0,231**

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; HPV: Papilomavírus humano; IQR: interquartile range; SDI: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*; DRCe: Doença renal crônica estabelecida; TGF: taxa de filtração glomerular; \* Teste t de student; \*\*Teste Chi quadrado; #Teste exato de Fisher \*\*\*Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 9. Citopatologias cervicais após a coleta inicial nos grupos com HPV sem lesões e com lesões citopatológicas cervicais.

Novas citologias cervicais após coleta inicial n (%)	Infecção pelo HPV com	Infecção pelo HPV sem	P valor
	Lesões intraepiteliais ASCUS, baixo e alto grau	lesões intraepiteliais cervicais	
	n = 12	n = 8	
Dentro dos limites da normalidade e alterações celulares benignas	9 (75,0)	7 (87,5)	0,931 <sup>#</sup>
ASCUS	0	0	
LSIL	2 (16,7)	0	0,695 <sup>#</sup>
HSIL	1 (8,3)	1 (12,5)	0,999 <sup>#</sup>
Alterações ASCUS/LSIL/HSIL	3	1	0,939 <sup>#</sup>

ASCUS: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*; LSIL: *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; HSIL: *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*; \*\*Teste Chi quadrado; <sup>#</sup>Teste exato de Fisher Fisher's; HPV: Papilomavírus humano.

## 7 DISCUSSÃO

Em 2010, Klumb e colaboradores demonstraram a alta prevalência de displasias cervicais e de infecção pelo HPV nos pacientes com LES, quando comparado à população geral, apesar da ausência de fatores de riscos clássicos para o câncer cervical (KLUMB et al, 2010). Outros estudos também têm confirmado esses resultados, comprovando que esse grupo de pacientes deve ser considerado de alto risco para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais pré-malignas e, conseqüentemente, carcinoma (CARRASCO et al., 2019; LYRIO et al., 2013; NATH et al., 2007; TAM et al., 2004; ZARD et al., 2014; CHEN; WU; Liu, 2022). Entretanto, ainda permanece não esclarecido os mecanismos que determinam esse risco aumentado no LES, assim como o curso evolutivo da infecção e das atipias cervicais e seu impacto clínico ao longo dos anos.

Com essas questões em mente, esse estudo foi conduzido para avaliar um grupo de pacientes com diagnóstico de LES, ao longo de uma média de aproximadamente 12 anos, observando o curso evolutivo das displasias cervicais e/ou infecção pelo HPV e seu impacto clínico posterior. Até o presente momento, não foram encontrados trabalhos na literatura que avaliaram se a presença da infecção pelo HPV e suas lesões cervicais associadas determinam alterações clínicas no curso do LES.

O presente estudo evidencia que não ocorreram importantes diferenças clínicas evolutivas ao comparar o grupo de pacientes com LES com alterações citopatológicas cervicais e/ou HPV na inclusão e aqueles sem nenhuma dessas alterações. Foi observado apenas uma idade de inclusão na coorte significativamente menor no grupo de pacientes com pelo uma das alterações relacionadas ao HPV na coleta inicial ( $p=0,039$ ), além de um maior número de manifestações mucocutâneas nesse mesmo grupo ( $p=0,039$ ).

Entretanto, ao realizar uma análise comparativa dos dados clínicos evolutivos entre o grupo com lesões intraepiteliais escamosas na inclusão e aquele sem alterações cervicais, foi observado que o primeiro grupo apresentou menor idade na inclusão do estudo ( $p=0,042$ ), maior frequência de serosites ( $p=0,041$ ) e uma frequência significativamente maior de DRCE no final do acompanhamento ( $p=0,017$ ), assim como uma maior taxa de evolução para DRCE ( $p=0,032$ ). Também foi observado que o uso de

hidroxicloroquina foi significativamente mais frequente no grupo sem lesões intraepiteliais cervicais ( $p=0,049$ ).

Não foram encontrados estudos na literatura avaliando a evolução da doença renal em pacientes com LES que apresentavam lesões cervicais pré-malignas. Já em referência ao uso da hidroxicloroquina e sua relação com câncer, diversos experimentos pré-clínicos têm demonstrado os efeitos antineoplásicos dessa medicação, quando combinado com outros agentes. A hidroxicloroquina inibe a autofagia, impedindo que o lisossoma degrade e recicle os materiais no interior do autofagossomo (CHUDE; AMARAVADI, 2017). A autofagia é um mecanismo de homeostase celular que alimenta a proliferação e sobrevivência de neoplasias avançadas por meio da degradação e reciclagem de organelas e proteínas. Um número crescente de evidências sugere que a inibição da autofagia pode aumentar a eficácia da quimioterapia, terapia-alvo ou imunoterapia para aumentar o encolhimento do tumor (JAIN; SINGH; AMARAVADI, 2023).

Recentemente, um estudo de metanálise demonstrou que os antimaláricos podem ser um fator de proteção para o câncer nos pacientes com LES (LI et al, 2021). Outros estudos também sugeriram o efeito protetor para o câncer da hidroxicloroquina nesse grupo de pacientes (GUO et al, 2020; RUIZ et al, 2007). Em 2007, Nath e colaboradores evidenciaram que pacientes com citopatologia cervical normal usavam mais frequentemente hidroxicloroquina ( $p<0,001$ ) (NATH et al., 2007).

Ao analisar de forma semelhante o grupo de pacientes com infecção pelo HPV na coleta inicial, foi evidenciado uma maior variação do índice de dano da doença no grupo de pacientes com lesões intraepiteliais cervicais associada à infecção pelo HPV ( $p=0,043$ ). Entretanto não foi observada diferença significativa no SDI inicial e no final do acompanhamento. Também não foi verificada diferença entre nenhum dos grupos avaliados em relação ao uso de imunossupressores.

Como mencionado anteriormente, não foi encontrado dados na literatura avaliando o impacto da infecção pelo HPV no curso clínico do LES. Na verdade, existem poucos estudos publicados que analisaram evolutivamente esse grupo de pacientes com lesões citopatológicas cervicais e/ou infecção pelo HPV. Tam e colaboradores publicaram, em 2010, dados de um estudo prospectivo que acompanhou, durante um período de 3 anos, um grupo de 144 mulheres com LES, sendo realizada avaliação clínica, citopatologia

cervical e teste para HPV a cada 6 meses. Foi identificada uma prevalência cumulativa de infecção pelo HPV, incluindo HPV de alto risco e múltiplas infecções, significativamente aumentada ao longo do tempo, claramente indicando que a infecção continua a aparecer ao longo dos 3 anos. Dados referentes às manifestações clínicas associadas ao LES, SLEDAI, SDI e uso de drogas imunossupressoras foram coletados, sendo observado que os pacientes com um SDI  $\geq 1$  na inclusão apresentaram um maior risco de adquirirem infecção pelo HPV ( $p < 0,001$ ) (TAM et al., 2010).

Com a mesma coorte, em 2011, Tam e colaboradores divulgaram os resultados referentes aos fatores de risco associados ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais escamosas ao longo do acompanhamento de 3 anos. Infecção persistente pelo HPV de alto risco e o uso de Ciclofosfamida foram os fatores de risco independentes identificados para o desenvolvimento de displasias escamosas cervicais. Não foi observado um risco aumentado em relação à atividade de doença e índice de dano (TAM et al., 2011).

Quanto à mortalidade no estudo atual, de 174 pacientes, 65 (37,4%) foram à óbito ao longo do acompanhamento da coorte. Um número elevado, principalmente considerando-se a média de idade de 39 anos no momento da inclusão. Esses dados, apesar de causarem inquietação, estão de acordo com as evidências recentes da literatura, como o estudo publicado em 2021 por Moghaddam e colaboradores, que evidenciou que a lacuna de mortalidade prematura em pacientes com LES, em comparação com a população normal, ainda persiste na atualidade, não havendo melhora estatisticamente significativa na mortalidade para doença renal, infecção e doenças cardiovasculares (MOGHADDAM et al., 2022). Quando no presente estudo comparamos a frequência de mortalidade entre grupos, observamos que não houve aumento na mortalidade nos grupos que apresentavam lesões intraepiteliais cervicais e/ou infecção pelo HPV.

No presente estudo, foi observado apenas um óbito por neoplasia, sendo um câncer de canal anal em paciente cuja citopatologia cervical inicial era classificada como ASCUS. Além disso, foi identificada outra paciente, cujo caso foi publicado, que desenvolveu carcinoma anal avançado após imunossupressão para controle de atividade de doença, apesar do tratamento adequado e cicatrização de lesão cervical de alto grau inicial (IAMUT et al., 2023). Assim como o câncer do colo uterino, o carcinoma escamoso do canal anal apresenta como principal fator de risco para o seu desenvolvimento a infecção

pelo HPV. Apesar da maior prevalência dessa infecção nos pacientes com LES, pouco é conhecido sobre a prevalência de displasias e lesões pré-malignas desta região nesse grupo de pacientes, o que pode permitir que tais alterações não sejam identificadas precocemente e progridam para o efetivo desenvolvimento de malignidades. Apesar de poucos, alguns estudos evidenciaram um risco aumentado para o desenvolvimento do carcinoma escamoso anal em pacientes com LES (DEY; KENU; ISENBERG, 2013; DREYER et al., 2011; SUNESEN et al., 2010).

Em relação a avaliação evolutiva das displasias cervicais e infecção pelo HPV, somente foi adquirido dados referentes aos exames citopatológicos cervicais posteriores à inclusão em 43 pacientes (24,7%). Evidentemente, deve ser considerado o elevado número de óbitos dentro da coorte, entretanto, esse resultado demonstra a baixa taxa de adesão à realização do rastreamento da neoplasia cervical nesse grupo de pacientes.

Recentemente, foi conduzido, nessa mesma instituição, um estudo com 102 pacientes com LES, em que as informações sobre o exame citopatológico cervical foram obtidas através de um questionário semiestruturado e analisadas de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer (INCA) para pacientes imunossuprimidos. A orientação, nesses casos, é que o exame de rastreio seja semestral no ano inicial que segue à primeira relação sexual e, caso os dois exames normais, manter a realização anual (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2016). Nesse estudo, observamos que 47% das pacientes com LES não realizavam o rastreamento cervical na frequência recomendada, sendo as principais razões identificadas: a dificuldade de acesso ao ginecologista e a ausência de requerimento médico, segundo as pacientes (CINTRA et al., 2023)

Também nessa mesma universidade em 2010, um grupo de 177 pacientes com LES e 244 controles saudáveis foram avaliados, sendo evidenciado que apenas metade dos pacientes com LES encontravam-se em dia com as recomendações de rastreamento (CINTRA et al., 2023). De forma semelhante, Chung e colaboradores em 2022 avaliaram a prevalência de rastreamento de câncer cervical em 118 pacientes com LES, de acordo com as recomendações americanas específicas para esse grupo de pacientes. Isso significa um exame citológico anual após a primeira relação sexual ou aos 21 anos, e após 3 exames consecutivos normais, citologia a cada 3 anos. Caso seja realizado, inicialmente, a genotipagem para HPV e citologia, e estes exames estejam normais,

seguir o rastreio com citologia a cada 3 anos. Nesse estudo foi evidenciado que apenas 38% dos pacientes encontravam-se com exames na frequência adequada. A aderência ao rastreamento foi associada com a presença do ginecologista e o uso de imunossupressores. Resultado semelhante também foi encontrado em estudo realizado na Suécia com uma aderência ao exame de rastreamento de 55% no grupo de pacientes com LES (CHUNG *et al.*, 2022).

Outro estudo realizado por Bruera e colaboradores, em 2021, evidenciou que o rastreamento do câncer cervical foi maior em pacientes com LES (73,3%) comparado à população geral (58,5%), entretanto, 25% dos pacientes com LES não foram rastreados e os dados demonstraram um declínio do rastreamento nos anos recentes (BRUERA *et al.*, 2021). Importante enfatizar que apesar das diferenças metodológicas dos diferentes estudos e da diferença socioeconômica das populações envolvidas, a baixa taxa de rastreamento apropriado tem sido identificada em mulheres com LES, mesmo quando em acompanhamento em hospitais terciários. Tais informações levam a pensar que provavelmente os reumatologistas e ginecologistas não estão atentos ao risco aumentado de displasias cervicais nesse grupo de pacientes e sobre a necessidade de adoção de programa de rastreamento diferenciado da população geral.

Apesar da dificuldade de coleta de dados referentes aos exames citopatológicos cervicais sequenciais dentro da coorte, das 43 pacientes em que pelo menos um exame foi realizado ao longo do acompanhamento, 83,7% apresentavam exame dentro da normalidade e 16,3% apresentavam lesões intraepiteliais escamosas (ASCUS, LSIL ou HSIL). Desses, 11,6 % eram LSIL e 4,7% HSIL. Não foi observado um maior risco de evolução com exames citopatológicos sequenciais alterados no grupo de pacientes com lesões citopatológicas e/ou infecção pelo HPV na inclusão. Tam e colaboradores, ao acompanhar um grupo de 137 pacientes com LES ao longo de 3 anos, evidenciou exames citológicos cervicais alterados em 19% dos pacientes, sendo 16,1% ASCUS e 8,8% LSIL, resultado semelhantes ao presente estudo. Entretanto, nesse estudo chinês, foi observado que 38% dos pacientes com infecção por HPV na inclusão evoluíram com lesão intraepitelial escamosa, diferente da atual coorte (TAM *et al.*, 2011).

O número de pacientes com citopatologias alteradas (ASCUS, LSIL e HSIL) ao longo de todo acompanhamento da coorte foi de 61(35,1%). Após a análise de prontuário foi verificado que em apenas dois casos o tratamento imunossupressor foi alterado

devido a presença de lesão cervical pré-maligna. Esse é um dado que merece atenção, visto que, apesar de resultados na literatura conflitantes, existe uma preocupação com a possível associação do uso de imunossupressores e uma maior prevalência da infecção pelo HPV, assim como maior persistência da infecção e evolução com lesões cervicais pré-malignas e carcinoma invasivo.

Klumb e colaboradores em 2010 evidenciou uma maior prevalência de infecção pelo HPV em pacientes em uso de terapia imunossupressora, assim como Pinto e colaboradores em 2017 (KLUMB et al., 2010; PINTO et al., 2017). Já Tam e colaboradores, demonstrou um maior risco de desenvolvimento de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes em uso de ciclofosfamida dentro dos 10 anos precedentes à avaliação (TAM et al., 2011). De forma semelhante, Ognenovski e colaboradores verificaram um maior risco de desenvolvimento de displasias cervicais em pacientes em uso de ciclofosfamida, quando comparado aos pacientes recebendo prednisona isoladamente (OGNEVSKI et al., 2004). O fato é que ainda é desconhecido os mecanismos que determinam um maior desenvolvimento de displasias cervicais nos pacientes com LES, não sabendo ao certo qual a contribuição de fatores relacionados às alterações imunológicas que ocorrem na doença, ao uso de imunossupressores ou a presença de outros fatores que podem estar associados à persistência da infecção viral. Contudo, vale ressaltar, que a maioria dos pacientes (84,3%) na atual coorte faziam uso de imunossupressores ao longo do acompanhamento e não foi identificada uma diferença na evolução com lesões citopatológicas cervicais entre os grupos avaliados em relação ao uso dessas medicações.

Este estudo demonstra a alarmante inadequação do rastreamento do câncer cervical entre as pacientes com LES, um grupo considerado de elevado risco para infecção pelo Papillomavírus humano, e a necessidade de uma maior orientação de reumatologistas, clínicos gerais e ginecologistas sobre o rastreio específico adequado. Além disso, observou-se que a infecção pelo HPV e as displasias cervicais podem estar associadas a alterações clínicas no curso do LES, sendo necessário maiores estudos para melhor esclarecimento.

## CONCLUSÃO

- Houve uma maior ocorrência de evolução para DRCE nos pacientes que apresentavam alterações citopatológicas cervicais na inclusão.
- Pacientes com lesões citopatológicas cervicais no momento da inclusão usavam menos frequentemente hidroxiclороquina.
- Houve uma maior variação do índice de dano da doença no grupo de pacientes com lesões intraepiteliais cervicais associada à infecção pelo HPV.
- Não houve associação entre a presença de alterações citopatológicas cervicais e infecção pelo HPV e óbitos.
- Não foi possível analisar o curso evolutivo e tão pouco o desenvolvimento de novas lesões cervicais em razão do uso de imunossupressores. No entanto, a frequência de alterações cervicais foi superior (16,3%) à esperada na população geral (aproximadamente 4%).

## REFERÊNCIAS

- ABU-SHAKRA, M.; GLADMAN, D. D.; UROWITZ, M. B. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 1050-1054, jun. 1996.
- ACCAPEZZATO, *et al.* Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*, [S. l.], v. 24, n. 7, p. 6578, 31 mar. 2023.
- ADAMICHOU, C. *et al.* In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 79, n. 2, p. 232–241, fev. 2020.
- ARINGER, M. *et al.* European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*, [S. l.], v 71, n. 9, p. 1400–1412, 2019.
- BARROS, B. R. C. *et al.* Prevalência de alterações no exame citológico do colo do útero em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol*, [S. l.], v. 47, n. 5, p. 325-329, out. 2007.
- BATEMAN, H. *et al.* Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide treated patients with SLE: a preliminary study. *Lupus*, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 542 – 544, 2000.
- BERNARD, H. U. *et al.* Classification of Papillomaviruses (PVs) Based on 189 PV Types and Proposal of Taxonomic Amendments. *Virology*, [S. l.], v. 401, n. 1, p. 70–79, 25 Maio 2010.
- BERNATSKY, S. *et al.* An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, [S. l.], v. 52, n. 5, p. 1481-1490, maio 2005.
- BERNATSKY, S. *et al.* Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun*, [S. l.], v. 42, p. 130–135, maio 2013.
- BERNATSKY, S. *et al.* Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, [S. l.], v. 54, n. 8, p. 2550– 2557, ago. 2006.
- BÉZIAT, V. Human genetic dissection of papillomavirus-driven diseases: new insight into their pathogenesis. *Human genetics*, [S. l.], v 139, p. 919-939, 20 Maio 2020.
- BJORNADAL, L. *et al.* Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 66–71, 2002.
- BLUMENFELD, Z. *et al.* Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. *Lupus*, [S. l.], v. 3, p. 59 – 61, 1994.

BOMBARDIER, C. *et al.* Committee on Prognosis Studies in LES Derivação do SLEDAI: um índice de atividade da doença para pacientes lúpicos. *Arthritis Rheum*, [S. I.], v. 35, n. 6, p. 630-40, jun. 1992.

BRUERA, S. *et al.* Cervical cancer screening in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*, [S. I.], v. 73, n. 12. p. 1796-1803, dez. 2021.

Bruni, L. *et al.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10, mar. 2023.

BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev*, [S. I.], v. 16, n. 1, p. 1–17, jan. 2003.

CARRASCO, M. G. *et al.* Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*, [S. I.], v. 18, n. 2, p. 184–191, 2019.

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*, [S. I.], v 110, p. 4s-7s, set. 2008. Supl. 2.

CHEN, Y.; WU, X.; Liu, L. Association between systemic lupus erythematosus and risk of cervical atypia: A meta-analysis. *Lupus*, [S. I.], v. 30, n. 3, p. 2075-2088, 2021.

CHENG, L.; WANG Y.; DU J. Human Papillomavirus vaccines: An updated review. *Vaccines (Basel)*, [S. I.], v. 8, n. 3, p. 391, jul. 2020.

CHUDE, C. I.; AMARAVADI, R. K. Targeting autophagy in cancer: update on clinical trials and novel inhibitors. *Int J Mol Sci*, [S. I.], v. 18, n. 6, p. 1279, jun. 2017.

CHUN, B. C.; BAE, S. C. Mortality and cancer incidence in Korean patients with systemic lupus erythematosus: results from the Hanyang lupus cohort in Seoul, Korea. *Lupus*, [S. I.], v. 14, n. 8, p. 635–638, 2005.

CHUNG, S. H. *et al.* Chung SH, Oshima K, Singleton M, *et al.* Determinants of cervical cancer screening patterns among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, [S. I.], v. 49, n. 11, p. 1236 -1241, nov. 2022.

CINTRA, F. R. E. *et al.* Cervical Cancer Screening is a highly neglected procedure among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, [S. I.], e. 230082, 1 abr. 2023.

DANZA, A.; RUIZ-IRASTORZA G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*, [S. I.], v. 22, p. 1286-1294, out. 2013.

- DE MARTEL, C. *et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*, [S. l.], v. 141, n. 4, p. 664-670, 15 ago. 2017.
- DEMARCO, M. *et al.* A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. *EClinicalMedicine*, [S. l.], v. 22, e100293, Maio 2020.
- DEY, D.; KENU, E.; ISENBERG, D. Cancer complicating systemic lupus erythematosus – a dichotomy emerging from a nested case-control study. *Lupus*, [S. l.], v. 22, n. 9, p. 919–927, ago. 2013.
- DHAR, J. P. *et al.* Abnormal cervicovaginal cytology in women with Lupus: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*, [S. l.], v. 82, n. 1, p. 4-6, jul. 2001.
- DHAR, J. P. *et al.* Ominous cervical cytopathology in women with lupus. *Int J Gynaecol Obstet*, [S. l.], v. 89, n. 3, p. 295–296, jun. 2005.
- DOGLIO, M. *et al.* New insights in systemic lupus erythematosus: from regulatory T cells to CAR-T-cell strategies. *J Allergy Clin Immunol*, [S. l.], v. 150, n. 6, p. 1289–1301, 2 ago. 2022.
- DREYER, L. *et al.* High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: A long-term followup study in a Danish cohort: Cancer in SLE. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 63, n. 10, p. 3032–3037, out. 2011.
- DROLET, M. *et al.* Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, [S. l.], v. 394, n. 10197, p. 497–509, ago. 2019.
- FANOURIAKIS, A. *et al.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 80, n. 1, p. 14–25, jan. 2021.
- FAVA, A.; PETRI, M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, [S. l.], v. 96, p. 1-13, jan. 2019.
- FELDMAN, C. H. *et al.* Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus*, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 682-689, jun. 2017.
- FONTHAM, E. T. H. *et al.* Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA cancer J clin*, [S. l.], v. 70, n. 5, p. 321-346, set. 2020.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*, [S. l.], v. 356, n.19, p.1915 -1927, maio. 2007

- GANGULY, N.; PARIHAR, S. P. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J Biosci*, [S. l.], v. 34, p.113–123, mar. 2009.
- GARLAND, S. M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*, [S. l.], v. 356, n.19, p.1928-1943, maio. 2007.
- GARLAND, S. M. et al. Impact and effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin. Infect. Dis*, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 519–527, ago. 2016.
- GARRETT-SINHA, L. A.; JOHN, S.; GAFFEN, S. L. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, [S. l.], v. 20, n. 5, p. 519-525, set. 2008.
- GIANNELOU, M.; MAVRAGANI, C. P. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a comprehensive uptodate. *J. autoimmun*, [S. l.], v. 82, p. 1-12, ago. 2017.
- GIULIANO, A.R. et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: Comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol*, [S. l.], v. 154, n.1, p. 110–117, jul. 2019.
- GLADMAN, D. D. et al. The systemic lupus International collaborating clinics/American college of rheumatology (SLICC/ACR) damage index for systemic lupus erythematosus International comparison. *J Rheumatol*, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 373–6, fev. 2000.
- Global Cancer Observatory/International agency for research on cancer. Plataforma Global Cancer Observatory. Lyon, France. Disponível em: <https://gco.iarc.fr>. Acesso em: 1 de junho de 2023.
- GRINSZTEJN, B. et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *International Journal of Infectious Diseases*, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 72–80, jan. 2009.
- GUO, J. et al. The relationship between câncer and medication exposure in patients with systemic lúpus erythematosus: a nested case-control study. *Artrite Res Ther*, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 159, jun. 2020.
- HOCHBERG, M. C. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus (letter). *Arthritis Rheum*, [S. l.], v. 40, p 1725, 1997.
- HUTCHINSON, D. J.; KLEIN, K. C. Human papillomavirus disease and vaccines. *Am J Health Syst Pharm*, [S. l.], v 65, n. 22, p. 2105-2112, 15 nov. 2008.
- IAMUT, M. D. et al. Anal Cancer in Systemic Lupus Erythematosus Patients is a Neglected Condition. *J Coloproctol*, [S. l.], v. 43, n. 1, p. 52-55, mar. 2023.

- ILLAH, O.; OLAITAN A. Updates on HPV Vaccination. *Diagnostics (Basel)*, [S. I.], v. 13, n. 2, p. 243, jan. 2023.
- ISENBERG, D. A. *et al.* BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, [S. I.], v. 44, n. 7, p. 902–6, jul. 2005.
- JAIN, V.; SINGH M. P.; Jain V, Singh MP, AMARAVADI, R. K. Recent advances in targeting autophagy in cancer. *Trends Pharmacol Sci*, [S. I.], v. 44, n. 5, p. 290-302, maio. 2023.
- JESUS, D. *et al.* Derivation and validation of the SLE Disease Activity Score (SLE-DAS): a new SLE continuous measure with high sensitivity for changes in disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. I.], v. 78, n. 3, p. 365–371, mar. 2019.
- JOURA, E. A. *et al.* HPV Vaccine Study A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*, [S. I.], v. 372, n. 8, p. 711–723, fev. 2015.
- KANG K. Y. *et al.* Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea. *Clin Rheumatol*, [S. I.], v. 29, n. 4, p. 381–388, 2010.
- KLUMB, E. M. *et al.* Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus*, [S. I.], v. 19, n. 13, p. 1485–1491, nov. 2010.
- KLUMB, E. M. *et al.* Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol*, [S. I.], v. 16, n. 4, p. 5, 2010.
- LACAILLE, D. *et al.* Improvement in 5-year mortality in rheumatoid arthritis compared to the general population – closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis*, [S. I.], v. 76, n. 6, p. 1057–1063, jun. 2017.
- LEE, Y.H. *et al.* Overall and cause specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*, [S. I.], v. 25, n. 7, p. 727–734, jun. 2016.
- LEE, Y-H. *et al.* Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with Systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*, [S. I.], v. 25, n. 10, p. 1431-1437, out. 2010.
- LEHTINEN, M. *et al.* Overall efficacy of HPV-16/18 AS04 adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*, [S. I.], v.13, n.1, p. 89–99, jan.2012.
- LI, X. B. *et al.* Antimalarials may reduce cancer risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Med*, [S. I.], v. 53, n. 1, p. 1687-1695, dez. 2021.

- LYRIO, L. D. *et al.* Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 335–340, fev. 2013.
- MAGDER, L. S.; PETRI, M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*, [S. l.], v. 176, n. 8, p. 708-719, out. 2012.
- MCGRAW, S. L.; FERRANTE J. M. Update on prevention and screening of cervical câncer. *World J Clin Oncol*, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 744-752, 10 Out. 2014.
- MIKDASHI, J.; NIVED, O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Research & Therapy*, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 183, dez. 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero 2016. 2. ed, Rio de Janeiro: INCA; 2016.
- MOGHADDAM B. *et al.* All-cause and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: A population-based study. *Rheumatology*, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 367–376, jan. 2022.
- MORAND, E. F. *et al.* Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med*, [S. l.], v. 382, n. 3, p. 211–21, 16 jan. 2020.
- NATH, R. *et al.* High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 57, n. 4, p. 619–625, 15 maio 2007.
- NAYAR, R.; WILBUR, D. C. The Pap test and Bethesda 2014: The pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, [S. l.], v. 123, n. 5, p. 271–281, maio 2015.
- NELSON, C. W.; MIRABELLO, L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Research*, [S. l.], v.15, jun.2023.
- NIVED O. *et al.* Malignancies during follow-up in an epidemiologically defined systemic lupus erythematosus inception cohort in southern Sweden. *Lupus*, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 500–504, 2001.
- NYBERG, G.; ERIKSSON, O.; WESTBERG, N. Increased incidence of cervical atypia in women with Systemic Lupus Erythematosus treated with chemotherapy. *Arthritis and Rheumatism*, [S. l.], v. 24, p. 648-650, 1981.
- OGNENOVSKI, V. M. *et al.* Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with Systemic Lupus Erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*, [S. l.], v. 31, n. 9, p. 1763-1767, set. 2004.

- PARIKH-PATEL, A. *et al.* Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes & Control*, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 887–894, out. 2008.
- PaVE – The Papillomavirus Episteme. Plataforma National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Bethesda, Maryland. Disponível em: [https:// pave.niaid.nih.gov/](https://pave.niaid.nih.gov/). Acesso em: 1 de junho de 2023.
- PAAVONEN, J. *et al.* Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, [S. l.], v. 369, n. 9580, p. 2161-2170, jun. 2007.
- PETRI, M. *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 64, n. 8, p. 2677–2686, ago. 2012
- PETTERSSON, T. *et al.* Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 437–439, 1992.
- PINTO, C. M. *et al.* Incidence of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus women. *Lupus*, [S. l.], v. 26, n. 9, p. 944-951, ago. 2017.
- RAGNARSSON, O.; GRONDAL, G; STEINSSON, K. Risk of malignancy in an unselected cohort of Icelandic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 687–691, 2003.
- RAMSEY-GOLDMAN, R. *et al.* Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med*, [S. l.], v. 46, n. 5, p. 217–222, 1998.
- REES, F. *et al.* The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*, [S. l.], v. 56, n. 11, p. 1945–1961, nov. 2017.
- RIBEIRO, F. M. *et al.* Can lupus flares be associated with tuberculosis infection? *Clin Rev Allergy Immunol*, [S. l.], v. 38, p. 163-168, abr. 2010.
- RUIZ-IRASTORZA, G. *et al.* Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, [S. l.], v. 66, n. 6, p. 815-817, jun. 2007.
- SANTANA, I. U. *et al.* Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical premalignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 665–672, maio 2011.

SCHWARZ, T. F. et al. A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*, [S. l.], v. 15, n. 7-8, p.1970–1979, 2019.

SIGNORINI, V. et al. Review One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, [S. l.], v. 38, n. 4, p. 10, jul. 2020.

SILVA, E. R. et al. Diagnóstico molecular do papilomavírus humano por captura híbrida e reação em cadeia da polimerase. *FEMINA*, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 181-184, Jul./Ago. 2015.

SINGH, D. et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative. *Lancet Glob Health*, v. 11, n. 2, p. 197-206, 14 Fev. 2023.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, [S. l.], v 287, n. 16, p. 2114-19, 24 abr. 2002.

SONG, L. et al. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*, [S. l.], v. 20, n. 1, dez. 2018.

STANLEY, M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecologic Oncology*, [S. l.], v. 109, 15s-21s, maio 2008. Supl. 2.

SULTAN, S. M.; IOANNOU, Y.; ISENBERG, D. A. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatol (Oxford)*, [S. l.], v. 39, n. 10, p. 1147–1152, 2000.

SUNESSEN, K. G. et al. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: A nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. *International Journal of Cancer*, [S. l.], v. 127, n. 3, p. 675–684, 1 fev. 2010.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [S. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021

TAM, L-S. et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: Association with human papillomavirus infection. *Arthritis & Rheumatism*, [S. l.], v. 50, n. 11, p. 3619–3625, nov. 2004.

TAM, L-S. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in systemic lupus erythematosus – A prospective cohort study. *J Rheumatol*, [S. l.], v. 37, p. 330-340, 2010.

TAM, L-S. et al. Risk factors for squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A prospective cohort study. *Arthritis Care & Research*, [S. l.], v. 63, n. 2, p. 269-276, fev. 2011.

TAN, J. A. *et al.* All-cause and cause specific mortality in patients with granulomatosis with polyangiitis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, [S. I.], v. 71, n. 1, p. 155–63, jan. 2019.

THONG, B.; OLSEN, N. J. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. *Rheumatology*, [S. I.], v. 56, p. 3s-13s, abr. 2017. Supl. 1.

TSELIOS, K. *et al.* All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis*, [S. I.], v. 78, n. 6, p. 802–806, jun. 2019.

TSOKOS, G. C. *et al.* New insights the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*, [S. I.], v. 12, n. 12, p. 716-730, 22 nov. 2016.

VAN DOORSLAER, K. *et al.* The Papillomavirus Episteme: A major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Res*, [S. I.], v. 45, D499–D506, 4 jan. 2017.

VEROUX, M. *et al.* Surveillance of human papilloma virus infection and cervical cancer in kidney transplant recipients: Preliminary data. *Transplant Proc*, [S. I.], v. 41, n. 4, p. 1191-1194, Maio 2009.

XIANG, F. *et al.* Distribution characteristics of different human papillomavirus genotypes in women in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal*, [S. I.], v.32, e22581, out. 2018.

YANG, D.Y.; BRACKEN, K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention. *Can Fam Physician*, [S. I.], v. 62, n. 5, p. 399–402, maio. 2016.

YUGAWA, T.; KIYONO, T. Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol*, [S. I.], v. 19, n. 2, p. 97-113, 20 Mar. 2009.

YURKOVICH, M. *et al.* Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, [S. I.], v. 66, n. 4, p. 608–616, abr. 2014.

ZARD, E. *et al.* Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmunity Reviews*, [S. I.], v. 13, n. 7, p. 730–735, jul. 2014.

ZEFERINO, L. C. *et al.* Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet*, [S. I.], v. 40, p. 360–368, jun. 2018.

## APÊNDICE A – Ficha clínica para coleta de dados

### Associação entre LES e câncer de colo uterino

#### 1 - Identificação:

Nome \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_

Data de nascimento \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Estado civil \_\_\_\_\_ Naturalidade \_\_\_\_\_

Cor: Branca ( ) ; Não Branca ( ) ; Outra ( ) \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_ Cidade \_\_\_\_\_

CEP \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_ Data do preenchimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Avaliação de Nível Social pela ABEP: \_\_\_\_\_ ; Renda per capita em U\$: \_\_\_\_\_ ; Nº de anos de estudo: \_\_\_\_\_

#### **2 - Manifestações Clínicas:**

Idade do início da doença \_\_\_\_\_ Idade do diagnóstico \_\_\_\_\_ Delta T início sintomas versus diagnóstico: \_\_\_\_\_ meses

Eritema malar: ( ) não; ( ) atual; ( ) progressivo.

Lesão discóide: ( ) não; ( ) atual; ( ) progressivo.

Úlcera oral: ( ) não; ( ) atual; ( ) progressivo.

Fotossensibilidade: ( ) não; ( ) atual; ( ) progressivo.

Artrite: ( ) não; ( ) atual; ( ) progressivo.

Serosite: ( ) não; ( ) pericardite - ( ) atual; ( ) progressivo ( ) pleuris - ( ) atual; ( ) progressivo

( ) ascite - ( ) atual; ( ) progressivo.

Neurológicas: ( ) não;

( ) psicose - ( ) atual; ( ) progressivo

( ) convulsão - ( ) atual; ( ) progressivo

Outros \_\_\_\_\_

Renais ( ) não;

( ) proteinúria > 0,5 g/d (>3+) → ( ) atual; ( ) progressivo.

( ) cilindrúria (hemático, granular, tubular ou misto) → ( ) atual; ( ) progressivo.

( ) outras alterações no EAS \_\_\_\_\_ → ( ) atual; ( ) progressivo.

( ) biópsia: Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Tipo \_\_\_\_\_

Hematológicas: ( ) não;

( ) anemia hemolítica com reticulocitose → ( ) atual; ( ) progressivo.

( ) Leucopenia < 4000/mm<sup>3</sup>, em > 2 ocasiões → ( ) atual; ( ) pregresso.

( ) Linfopenia < 1500/mm<sup>3</sup>, em > 2 ocasiões → ( ) atual; ( ) pregresso.

( ) Trombocitopenia < 100 000/mm<sup>3</sup> na ausência de medicamentos ofensivos → ( ) atual; ( ) pregresso.

Imunológicas: ( ) anti-DNA nativo; ( ) anti-Sm; ( ) anti-SS-A (Ro); ( ) anti-SS-B (La); ( ) anti-RNP;

( ) anticardiolipina \_\_\_\_\_ ( ) Anticoagulante lúpico; ( ) VDRL Falso +; ( ) ↓ complemento

FAN: ( ) não; ( ) sim. Título: \_\_\_\_\_ Padrão: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

SAF Associada: ( ) sim ( ) não

1 - POSITIVO; 2 - NEGATIVO ; 3 - NÃO REALIZADO

3 - Fatores de Risco para Câncer de Colo Uterino:

Doenças intercorrentes: ( ) 1- Não; ( ) 2- Sim

Citar \_\_\_\_\_

Tabagismo: ( ) 1- Não; ( ) 2- Sim; ( ) 3- Ex-tabagista Consumo diário (anos/maço) \_\_\_\_\_

DST's: \_\_\_\_\_ datas: \_\_/\_\_/\_\_; \_\_\_\_\_ datas: \_\_/\_\_/\_\_; \_\_\_\_\_ datas: \_\_/\_\_/\_\_

Menarca: \_\_\_\_ (anos); Sexarca: \_\_\_\_ (anos); Nº de parceiros sexuais / ano: \_\_\_\_ Total de parceiros: \_\_\_\_

Uso de anticoncepcionais orais: \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_

Antecedentes obstétricos: Gestações \_\_\_\_; Partos \_\_\_\_; Abortos \_\_\_\_

Menopausa: ( ) 1- Não; ( ) 2- Natural; ( ) 3- Cirúrgica

Idade Menopausa (Anos) \_\_\_\_\_

História familiar câncer: ( ) 1- Não; ( ) 2- Sim Tipo: \_\_\_\_\_

Especificar \_\_\_\_\_

Infecção pelo HPV: ( ) sim; ( ) não.

Exames preventivos anteriores: Há 1 ano: ( ) sim ( ) não, resultado: \_\_\_\_\_

Há 2 anos: ( ) sim ( ) não, resultado: \_\_\_\_\_

Há 3 anos: ( ) sim ( ) não, resultado: \_\_\_\_\_

Último exame ginecológico:

data: \_\_/\_\_/\_\_ laudo: \_\_\_\_\_ serviço: HUPE ( ); outro \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – Índice SLICC

Nome \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_

	Escore	Paciente	Data
<b>Ocular</b> Catarata	1		
Mudança na retina ou atrofia óptica	1		
<b>Neuropsiquiátrico</b> Déficit cognitivo*	1		
Convulsões tratadas por 6m	1		
AVC (score 2>1)	1 (2)		
Neuropatia craniana ou periférica (exceto óptica)	1		
Mielite transversa	1		
<b>Renal</b> TFG medida ou estimada < 50%	1		
Proteinuria > 3,5 g/24horas	1		
OU			
Doença renal terminal (aguardando diálise ou transplante)	3		
<b>Pulmonar</b> Hipertensão pulmonar (HVD ou P2 > A2 )	1		
Fibrose pulmonar (exame físico ou radiográfico)	1		
Síndrome dos pulmões encolhidos	1		
Fibrose pleural (radiográfico)	1		
Infarto pulmonar (radiográfico)	1		
<b>Cardiovascular</b> Angina ou cirurgia de revascularização miocárdica	1		
IAM (score 2 se > 1)	1 (2)		
Cardiomiopatia (disfunção ventricular)	1		
Doença Valvar (sopro sistólico ou sopro diastólico > 3/6)	1		
Pericardite por 6m ou pericardiectomia	1		
<b>Vascular periférico</b> Claudicação por 6m	1		
Perda pequena de tecido (polpa digital)	1		
Qualquer perda significativa de tecido (dedo ou membro) (score 2 se > 1)	1 (2)		
Trombose venosa com edema, ulceração ou estase venosa	1		
<b>Gastrointestinal</b> Infarto ou ressecção do intestino abaixo do duodeno, esplênico, hepático ou da vesícula biliar, por qualquer causa (escore 2 se >1 lugar)	1 (2)		
Insuficiência mesentérica	1		
Peritonite crônica	1		
Estreitamento ou qualquer cirurgia do TGI superior	1		
<b>Musculoesquelético</b> Atrofia ou fraqueza muscular	1		
Artrite deformante ou erosiva ( incluindo deformidades redutíveis, com exceção de necrose avascular )	1		
Osteoporose com fratura ou colapso vertebral ( com exceção avascular )	1		
Necrose avascular (score 2 se > 1)	1 (2)		
Osteomielite	1		
<b>Pele</b> Alopecia crônica cicatricial	1		
Cicatriz extensa ou de panículum que não seja escalpo polpa digital	1		
Ulceração de pele (excluindo trombose) por 6 m	1		

<b><i>Insuf. Gonadal prematura</i></b>	1		
Diabetes Mellitus (apesar de tratamento)	1		
Malignidade (excluindo displasia) (score 2 se > 1 lugar)	1 (2)		

## APÊNDICE C – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** PROJETO CALES - Associação entre lúpus eritematoso sistêmico (LES) e câncer de colo uterino

**Pesquisador:** Evandro Mendes Klumb

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 60117316.3.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

**Patrocinador Principal:** Faculdade de Ciências Médicas

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.813.998

#### Apresentação do Projeto:

Neste estudo serão avaliadas 172 pacientes com LES (critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia) acompanhadas na UERJ com seleção em caráter sequencial e mulheres sem LES, que tenham agendado exame colpocitológico de rotina no ambulatório de ginecologia do HUPE-UERJ ou da Policlínica Piquet Carneiro-UERJ (grupo controle). Todas as mulheres incluídas neste estudo, serão previamente esclarecidas quanto aos objetivos desse projeto e após assinarem termo de consentimento livre e esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do HUPE-UERJ (protocolo nº 1153-CEP-HUPE – CAAE: 0028.0.228.000-05), responderão a questionário semi-estruturado quanto a aspectos da doença de base, incluindo o uso de agentes citostáticos e aspectos sócio-demográficos, bem como aos relacionados à presença de fatores de risco para o câncer cervical. A avaliação citopatológica cervical será realizada de forma cega por patologista experiente e a pesquisa do Papiloma vírus humano, será realizada por método de reação em cadeia da polimerase (PCR). A análise estatística será descritiva, incluindo

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

métodos paramétricos e não paramétricos. As variáveis intra-grupo submetidas a análise uni e multivariada modeladas por regressão logística para os desfechos definidos como a presença de alterações citopatológicas e presença do vírus HPV no material cervical independentemente. As pacientes incluídas na fase inicial serão reavaliadas com os mesmos procedimentos de forma prospectiva com o objetivo de identificar a persistência das lesões ou desenvolvimento de novas bem como de infecção pelo vírus HPV. Na segunda fase de coleta, longitudinal, também serão coletadas amostras da região anal e da cavidade oral, usando escovinha e espátula de forma não invasiva com o objetivo de pesquisa de alterações citopatológicas e infecção pelo HPV nessas regiões.

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar a frequência de alterações citopatológicas cervicais, de canal anal e de cavidade oral pré-malignas e malignas e de infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com LES.

**Objetivo Secundário:**

Estabelecer a correlação entre:

- 2.2.1. O uso de agentes imunossupressores e corticosteróides e a prevalência das alterações citopatológicas em pesquisa em mulheres com LES.
- 2.2.2. O uso de agentes imunossupressores e corticosteróides e a prevalência da infecção cervical pelo HPV em mulheres com LES.
- 2.2.3. A presença de alterações citopatológicas e os fatores de risco clássicos para câncer cervical, de canal anal e de cavidade oral em mulheres com LES.
- 2.2.4. A infecção cervical pelo HPV e os fatores de risco clássicos para câncer cervical em mulheres com LES.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador:

Riscos: Os associados à coleta convencional de sangue através de venopunção e da coleta de material para citopatologia cervical, anal e da cavidade oral.

Benefícios: identificação de lesões assintomáticas em pacientes de maior risco de desenvolvê-las.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune que determina lesões inflamatórias

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

em diversos órgãos e está associada a infecções por distúrbios imunológicos primários e/ou secundários. Apesar da sobrevida a longo prazo ser atualmente a regra, o aumento da frequência de complicações cardiovasculares e neoplásicas nesses pacientes passou a ser um desafio para o reumatologista. Estudos prévios observaram uma alta incidência de displasia cervical em pacientes com LES, contudo muitos poucos abordaram especificamente o papiloma vírus humano (HPV), agente etiológico do câncer cervical e de outros sítios como canal anal e cavidade oral. Considerando que a infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) de maior prevalência no mundo, e que ela está diretamente associada ao câncer cervical (segunda neoplasia mais prevalente em mulheres), canal anal e cavidade oral dentre outros, este estudo foi desenhado com o objetivo de identificar a frequência do HPV e de alterações citopatológicas cervicais, de canal anal e de cavidade oral em mulheres com LES e sem LES (grupo controle), incluindo a análise dos fatores de risco clássicos e o uso de imunossuppressores (IM).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todas as informações necessárias para apreciação ética. Porém se faz necessário as seguintes alterações no TCLE descrita em recomendações, sem a necessidade de enviar ao CEP para apreciação.

**Recomendações:**

fazer as seguintes alterações pontuais no TCLE para melhor entendimento Ético, de acordo com a Resolução 446/12 do Conselho Nacional de Saúde/CNS:

- Dados pessoais do sujeito da pesquisa como: nº de identidade; endereço; telefones; etc. se precisar obter essas informações faça em um formulário separado;
- Mesmo sendo procedimentos rotina para os pacientes, por se tratar de uma pesquisa, se faz necessário descrever possíveis riscos em decorrência da entrada do participante na pesquisa, como exemplo: Coleta de Sangue (possível sangramento do local da punção, hematoma, dor, formação de coágulo sanguíneo ou infecção local e inflamação no braço onde a punção foi realizada) -realizar o mesmo para os outros procedimentos;

- Acrescentar o seguinte parágrafo: Contado do Comitê de Ética em Pesquisa - Caso seja

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

necessário você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa: Av. 28 de setembro, 77 térreo Vila Isabel – CEP 20551-030 - Tel: 21-2868.8253 – Email: cep-hupe@uerj.br.;

-- Os campos de assinatura devem seguir o seguinte padrão:

Nome do Participante	Assinatura do Participante	Data
Nome do Pesquisador	Assinatura do Pesquisador	Data

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entroncamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>, que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_789948.pdf	13/09/2016 08:52:56		Aceito
Parecer Anterior	CEP_projeto_CALES_aprovado_SISNE P.pdf	13/09/2016 08:49:54	Evandro Mendes Klumb	Aceito

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.813.998

Outros	VINCULO_PESQUISADOR_PPL.pdf	13/09/2016 08:45:09	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_SET_2016.pdf	13/09/2016 07:05:18	Evandro Mendes Klumb	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SET_2016.docx	09/09/2016 19:34:21	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CALES_PROJETO_LINHA_DE_PESQUISA.doc	09/09/2016 19:33:33	Evandro Mendes Klumb	Aceito
Outros	SISNEP_PROJETO_ORIGINAL.jpg	09/09/2016 18:19:21	Evandro Mendes Klumb	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Novembro de 2016

---

**Assinado por:**  
**WILLE OIGMAN**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

**APÊNDICE D – Termos de consentimento livre e esclarecido****Associação entre lúpus eritematoso sistêmico e câncer de colo uterino;**

Nome : \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ C. Identidade : \_\_\_\_\_ Emitida por : \_\_\_\_\_

Endereço : \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Este estudo tem por objetivo identificar alterações no colo do útero de mulheres com lúpus eritematoso sistêmico (LES) que utilizaram ciclofosfamida, azatioprina e/ou micofenolato mofetil. A participação neste estudo não é obrigatória, e mesmo tendo iniciado o referido estudo poderei, por razões de caráter pessoal, interrompê-lo, sem que com isto venha sofrer qualquer sanção ou restrição no meu tratamento.

Participando deste estudo não terei nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o meu tratamento, bem como também não terei qualquer custo com os exames que porventura vierem a ser realizados.

O referido estudo será conduzido por profissionais médicos e alunos de medicina, e incluirá realização de questionário clínico e coleta de material como realizado no exame preventivo ginecológico anual convencional. Participando deste estudo, também não receberei qualquer tratamento diferenciado, exceto os protocolares e habituais de meu tratamento, de acordo com a indicação técnica e disponibilidades de recursos nesta instituição.

Qualquer dúvida antes, durante ou após o estudo que guarde relação com este, será esclarecida pelo meu médico assistente.

Declaro que concordei em participar deste projeto, de acordo com os esclarecimentos que me foram dados acima:

Nome : \_\_\_\_\_

Assinatura : \_\_\_\_\_

Data : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Médico Assistente : \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo : \_\_\_\_\_

Testemunha : \_\_\_\_\_

Testemunha : \_\_\_\_\_

Estudo CALES - Estudo das alterações citopatológicas cervicais e anais e de Infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com lúpus eritematoso sistêmico

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UEJR) e do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG/UERJ) que visa identificar mulheres com infecção pelo papilomavírus humano (HPV), alterações no colo do útero e canal anal. e avaliar a presença de fatores que podem estar associados.

O referido estudo será conduzido por médicos, professores e alunos dessa universidade e incluirá a realização de questionário com perguntas de caráter pessoal, coleta de material do colo do útero (como realizado no exame preventivo ginecológico) e coleta de material do canal anal para a pesquisa do vírus HPV e de possíveis alterações citopatológicas. Também será feita coleta de sangue (dois tubos com até 10 ml) para realização de exames laboratoriais e estudos moleculares, bioquímicos e imunológicos.

Há a possibilidade de desconforto relacionado à coleta de sangue venoso, ainda que raros e passageiros, como desmaio, possível sangramento do local da punção, hematoma, dor, formação de coágulo sanguíneo ou inflamação no braço onde foi realizada a punção. A coleta do material do colo uterino e do canal anal pode ocasionar desconforto e sangramento.

É importante que você saiba que sua participação nesta pesquisa é completamente voluntária e que você pode se recusar a participar ou interromper sua participação a qualquer momento, sem que isto venha a causar qualquer prejuízo ao seu tratamento. Participando deste estudo, você também não receberá qualquer ajuda financeira ou tratamento diferenciado, exceto os recomendados, de acordo com a indicação médica e disponibilidades de recursos desta instituição.

As informações obtidas na entrevista e os resultados dos exames poderão ser consultados pelo Comitê de Ética do HUPE/UERJ e pela equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado, ainda que informações sejam utilizadas para fins educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados

obtidos.

Caso seja necessário você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE para esclarecimentos ou informações quanto a validade da pesquisa:

Av. vinte e oito de setembro, 77, térreo - Bairro: Vila Izabel, Rio de Janeiro/RJ - CEP 20551-030 - Tel: (21)2868.8253 - Email: [cep-hupe@uerj.br](mailto:cep-hupe@uerj.br)

Qualquer dúvida antes, durante ou após o estudo, que guarde relação com este, também poderá ser esclarecida pelo seu médico assistente.

Médicos responsáveis pelo projeto: Dr. Evandro M. Klumb e Dra Maruska Dib lamut - tel: 2868 8216

## CONSENTIMENTO

Com base nos esclarecimentos que me foram dados acima, declaro que concordei em participar desta pesquisa e entendo que ao fazê-lo não terei nenhum custo diferente dos que já vinha tendo com o meu tratamento, bem como também não terei qualquer custo com os exames que porventura vierem a ser realizados.

Conforme previsto neste projeto, autorizo a utilização do material coletado em estudos futuros desde que sejam mantidos os critérios do projeto atual.

---

Nome e Assinatura do Participante

---

Nome e Assinatura do Pesquisador

Testemunha:

---

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## APÊNDICE E – Artigo publicado

The Journal of Rheumatology 2023;xx:xxxx  
doi:10.3899/jrheum.230082  
First Release April 1 2023



## Letter

### Cervical Cancer Screening Is a Highly Neglected Procedure Among Women With Systemic Lupus Erythematosus

To the Editor:

We read with great interest the article published by Chung et al, which emphasizes the low frequency of guideline-congruent cervical cancer screening (CCS) among women with systemic lupus erythematosus (SLE).<sup>1</sup> An adequate CCS was correlated with the use of immunosuppressants and the presence of a gynecologist, whereas Hispanic ethnicity was negatively correlated.

We would like to make some comments and raise questions to reinforce and deepen the discussion on this issue, considering the important findings reported. We wondered whether the results might have been influenced by the data source used to define the Pap smear frequency among the patients studied. The CCS frequency and date of the last CCS may not have been specifically questioned by the consultant rheumatologist. The CCS frequency and date of the last CCS may not have been specifically questioned by the consultant rheumatologist because CCS is not generally assumed to be a rheumatology-specific issue during regular consultation. With the same question in mind, we recently conducted a similar study with 102 patients with SLE who were regularly followed up at a university hospital in Brazil.

The date of the last Pap smear performed and its agreement with the Brazilian recommendations for immunosuppressed patients according to the Ministry of Health and National Cancer Institute (INCA)<sup>2</sup> were obtained using a semistructured questionnaire. In addition to clinical and sociodemographic characteristics, we added questions regarding the reasons for nonadherence to the standardized CCS. The mean age and mean duration of disease were 41 (SD 13) and 13 (SD 8) years, respectively; lupus nephritis was diagnosed in 56% of our patients and 54% were receiving immunosuppressants or biologic therapy in addition to prednisone. Hydroxychloroquine was used by 80% of the patients (Table 1).

We found similar results, including 47% of the evaluated patients with overdue CCS, notwithstanding the methodological differences between the study by Chung et al<sup>1</sup> and ours. Both findings emphasize the low rate of guideline-congruent CCS among women with SLE, even in tertiary hospitals, and reinforce the need for higher awareness of CCS. We did not find any correlation of ethnicity, clinical manifestation, or medication used with CCS adequacy; however, patients with more severe disease who were evaluated for the accrual of permanent damage according to Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index had a higher chance of being adherent to adequate CCS frequency (Table 1), an association not found by Chung et al.<sup>1</sup> The main reasons for nonadherence were difficulty accessing a gynecologist (33.3%) and lack of medical requirements according to the patients (20.6%; Table 2). The first reason is in agreement with

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with SLE.

	SLE N = 102	Adherent n = 54	Overdue n = 48	P
Age, yrs, mean (SD)	41 (13)	42 (12)	41 (14)	0.73*
Race, n/N (%)				
White		22/49 (44.9)	22/45 (48.9)	0.69**
Afrodescendant		27/49 (55.1)	23/45 (51.1)	
Disease duration, yrs, mean (SD)	13 (8)	13 (7)	14 (9)	0.68*
Clinical manifestations, n (%)				
Nephritis	55 (56.1)	31 (58.5)	24 (53.3)	0.45**
Neuropsychiatric	6 (6.1)	3 (5.7)	3 (6.7)	0.88**
Hematologic	41 (41.8)	22 (41.5)	19 (42.2)	0.97**
Arthritis	78 (79.6)	44 (83)	34 (75.6)	0.55**
Serositis	40 (48.8)	22 (41.5)	18 (40)	0.73**
Mucocutaneous	72 (73.5)	41 (77.4)	31 (68.9)	0.20**
SDI score, median (IQR)	1 (0-5)	1 (0-5)	0 (0-2)	0.03***
SDI ≥ 1, n/N (%)	50/99 (50.5)	32/53 (60.3)	18/46 (39.1)	0.03**
Treatment, n (%)				
Hydroxychloroquine	82 (80)	43 (79.6)	39 (81)	0.85**
Prednisone ≥ 5 mg	71 (69.6)	36 (66)	35 (72.9)	0.49**
Immunosuppressant or biologics <sup>a</sup>	55 (53.9)	31 (57.4)	24 (50)	0.45**

\* *t* test. \*\* Chi square test. \*\*\* Mann-Whitney *U* test. <sup>a</sup> Azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, rituximab, belimumab. SLE: systemic lupus erythematosus; SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index.

Table 2. Reasons given by patients with SLE for nonadherence to the Brazilian standardized cervical cancer screening program (N = 102).

	n (%)
Difficulty accessing a gynecologist	34 (33.3)
Lack of medical guidance	21 (20.6)
Health problems	14 (13.7)
Lack of time	12 (11.8)
No specific reason	21 (20.6)

SLE: systemic lupus erythematosus.

the study by Chung et al<sup>1</sup>; however, the second one reinforces the important role of the rheumatologist as an organizer in this matter.

The authors suggested in their article that a lack of a control group should be interpreted as a limitation of their study<sup>1</sup>; however, it does not diminish the study's credibility because patients with SLE present much higher risk of premalignant lesions than women without SLE.<sup>3</sup> The possibility of generalizability of the results found by Chung et al<sup>1</sup> may be reinforced by a previous study conducted in our same university hospital with 177 patients with SLE and 244 healthy controls, in which the mean interval from the last CCS for patients with SLE and controls was not different ( $P > 0.05$ ), and only half of them were CCS guideline-congruent (E.M. Klumb, MD, PhD, unpublished data, 2010). In addition, Wadstrom et al and Tani et al showed similar rates of CCS in women with SLE compared with controls.<sup>4,5</sup>

Regarding the incidence of cervical cancer, we would like to emphasize that it is the fourth cause of cancer among women, mainly in high-income countries; however, it remains the second most frequent cancer among women in low- and middle-income countries.<sup>6,7</sup> The incidence of cervical cancer in countries with a low Human Development Index (HDI) is 3 times higher than that of high-HDI countries, and mortality rates are 6 times higher than those in countries with high HDI.<sup>8</sup> Further, a major effect on mortality was observed, particularly in the United States, where the cervical cancer death rate is 2-fold higher among women residing in high- vs low-poverty areas.<sup>6</sup>

The results presented by Chung et al,<sup>1</sup> in accordance with those of other authors, including ours, demonstrate the current alarming inadequacy of CCS in patients with SLE. In this context, it is important to emphasize that cervical cancer is silent until the late stages, and its control depends on adequate cervical cytology screening.<sup>9</sup> The adequacy of CCS is even more relevant among patients who are immunosuppressed who have higher frequency of human papillomavirus infection, a necessary condition for cervical cancer.<sup>10</sup> The data provided by Chung et al<sup>1</sup> and other authors emphasize the need for mandatory inclusion of CCS during regular consultations with women with SLE by rheumatologists, general practitioners, and gynecologists.

Fernanda Ribeiro Elias Cintra<sup>1</sup> , MD  
 Luiza Martins Araújo<sup>1</sup>, medical student  
 Maruska Iamut Dib<sup>2</sup>, MD, MSc  
 Leila Cristina Soares Brollo<sup>3</sup> , MD, PhD  
 Evandro Mendes Klumb<sup>1</sup> , MD, PhD

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Rio de Janeiro State University;

<sup>2</sup>Department of Proctology, Rio de Janeiro State University;

<sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil.

The authors declare no conflicts of interest relevant to this article.

Address correspondence to F.R.E. Cintra, Department of Rheumatology, Pedro Ernesto University Hospital, Rio de Janeiro State University (third floor), Boulevard 28 de Setembro, 77 – Vila Isabel, Rio de Janeiro – RJ – Cep: 20.551-030, Brazil. Email: feliasjf@hotmail.com.

## REFERENCES

1. Chung SH, Oshima K, Singleton M, et al. Determinants of cervical cancer screening patterns among women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2022;49:1236-41.
2. Brazil Ministry of Health. José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute (INCA). Brazilian guidelines for cervical cancer screening. 2<sup>nd</sup> ed. [Article in Portuguese] Rio de Janeiro: INCA; 2016.
3. Klumb EM, Araújo ML Jr, Jesus GR, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol* 2010;16:153-7.
4. Wadstrom H, Arkema EV, Sjowall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology* 2017;56:613-9.
5. Tani C, Carli L, Mosca M, et al. Adherence to cervical cancer screening in an Italian SLE cohort [Article in Italian]. *Reumatismo* 2011;63:11-7.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
7. Estimate 2020: incidence of cancer in Brazil. José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute/Ministry of Health 2019. [Internet. Accessed February 23, 2023. Website in Portuguese.] Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
8. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative. *Lancet Glob Health* 2023;11: e197-206.
9. Basu P, Mittal S, Bhadra Vale D, Chami Kharaji Y. Secondary prevention of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:73-85.
10. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010;19:1485-91.