

**MARIANA GIOIELLI WAISBERG**

**Avaliação de infecções genitais em pacientes com  
artrite reumatoide submetidas à terapia anti-TNF**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutora em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

**SÃO PAULO  
2017**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Waisberg, Mariana Gioielli  
Avaliação de infecções genitais em pacientes com  
artrite reumatoide submetidas à terapia anti-TNF /  
Mariana Gioielli Waisberg. -- São Paulo, 2017.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ortopedia e Traumatologia.  
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Papillomaviridae 2.Chlamydia  
trachomatis 3.Artrite reumatoide 4.Bloqueadores do  
fator de necrose tumoral 5.Infecções do sistema  
genital

USP/FM/DBD-401/17

*Quando aceitamos nossos limites, conseguimos ir além deles*

*Albert Einstein*

*Dedico em verso e poesia  
Sorriso largo  
Olhos marejados  
Coração aberto  
Transbordando alegria*

*Respiro fundo  
E dedico ...*

*Aos meus pais  
Essência do meu eu  
Motivo da minha existência*

*À minha irmã  
Primeira parceira da vida  
Com quem aprendi a dividir*

*Ao meu marido  
À vida traz paixão  
Força e calma  
Leveza aos meus pés no chão*

*Aos meus dois filhos  
Reflexos da minha alma*

*A vocês seis todo meu amor*

## **AGRADECIMENTOS**

Às pacientes pela confiança e colaboração essenciais para realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Clóvis Artur Almeida da Silva pela paciência infinita e pela capacidade de despertar em mim a coragem para enfrentar este desafio.

Às Profa. Dra. Eloisa Bonfá e Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, regentes desta disciplina sempre buscando a excelência na pesquisa, na graduação e na assistência aos pacientes.

À Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, especialmente aos Dra. Maricy Tacla, Dra. Mariana C. Beldi e Dr. César N. Matsuzaki pela parceria e empenho sem os quais este projeto não seria possível.

Aos meus queridos amigos do Cedmac com quem trilho meu crescimento profissional lado a lado diariamente.

A minha querida amiga Dra. Carla Gonçalves Schahin Saad com quem compartilho não apenas o trabalho no Cedmac, mas as mais variadas facetas da vida.

Às enfermeiras, equipe de enfermagem e secretários do Cedmac que seguem na linha de frente facilitando nosso trabalho e atendendo a nossos pedidos prontamente.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.  
*Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.*

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	4
3	MÉTODOS .....	6
3.1	Desenho do estudo e população .....	7
3.2	Determinação das infecções ginecológicas por HPV e Clamydia trachomatis.....	8
3.3	Citologia cervical e biópsia .....	9
3.4	Função sexual.....	11
3.5	Dados demográficos, parâmetros clínicos de atividade e tratamento da AR.....	12
3.6	Análise Estatística .....	13
4	RESULTADOS .....	14
4.1	Pré-terapia bloqueadora do TNF .....	15
4.2	Pós-terapia bloqueadora do TNF .....	21
5	DISCUSSÃO.....	22
6	CONCLUSÕES.....	26
7	REFERÊNCIAS .....	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	- Artrite reumatoide
ASCUS	- Células escamosas atípicas de significado indeterminado
CEDMAC	- Centro de Dispensação de Medicamentos de Alta Complexidade
CT	- <i>Chlamydia trachomatis</i>
DAS 28	- <i>Disease Activity Score</i> com 28 articulações
DMARDs	- Drogas modificadoras da doença
DST	- Doença sexualmente transmissível
EVA	- Escala visual analógica
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FR	- Fator reumatoide
HAQ	- <i>Health Assessment Questionnaire</i>
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da FMUSP
HPV	- Papilomavírus humano
HSIL	- Lesões intraepiteliais de alto grau
LSIL	- Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau
PCR	- Proteína C reativa
TNF	- Fator de necrose tumoral
URL	- Unidades relativa de luz
VHS	- Velocidade de hemossedimentação



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados demográficos e função sexual nas pacientes com AR antes da terapia anti-TNF e grupo controle .....	16
Tabela 2 -	Infecções por HPV e CT nas pacientes com AR antes da terapia anti-TNF comparadas com controles.....	17
Tabela 3 -	Dados demográficos e função sexual nas pacientes com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia anti-TNF.....	18
Tabela 4 -	Citologia, achados histológicos e doenças sexualmente transmissíveis nas pacientes com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia anti-TNF .....	19
Tabela 5 -	Parâmetros da doença e tratamentos nas pacientes com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia anti-TNF.....	20
Tabela 6 -	Avaliação da infecção por HPV pré e pós terapia anti-TNF nas pacientes com AR .....	21

## RESUMO

Waisberg MG. *Avaliação de infecções genitais em pacientes com artrite reumatoide submetidas à terapia anti-TNF* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**Objetivo:** este estudo teve como objetivo avaliar as infecções por papilomavírus humano (HPV) e *Chlamydia trachomatis* (CT) em pacientes com artrite reumatoide (AR) pré e pós-terapia anti-TNF. **Método:** foram avaliadas 50 pacientes do sexo feminino com AR (preenchem os critérios do Colégio Americano de Reumatologia) que eram elegíveis para terapia anti-TNF. Cinquenta pacientes foram incluídas no estudo de forma prospectiva. Destas, 45 pacientes foram reavaliadas após 6 meses de terapia anti-TNF. Inicialmente as 50 pacientes com AR foram comparadas com 50 controles saudáveis pareadas por idade. Foram avaliados dados demográficos, avaliação ginecológica (citologia cervical e avaliações histológicas), função sexual, parâmetros de doença e tratamento atual da AR. Os testes para detecções dos DNAs do HPV e CT nas espécimes cervicais foram realizados utilizando a captura híbrida II. **Resultados:** na avaliação inicial, a mediana da idade das pacientes com AR e controles foi de 49 (18-74) vs. 49 (18-74) anos,  $p = 1,0$ . Observou-se uma tendência de menor frequência de infecção por HPV nas pacientes com AR pré anti-TNF em relação aos controles (14% vs. 30%,  $p = 0,054$ ). Adicionalmente, realizou-se avaliação das pacientes com AR com infecção positiva e negativa por HPV antes da terapia anti-TNF que demonstrou que o primeiro grupo apresentou maior frequência de relações sexuais (100% vs. 48%,  $p = 0,014$ ), maior número de parceiros sexuais [1 (1-1) vs. 0 (0-1),  $p = 0,032$ ] e maior frequência de citologia cervical anormal (43% vs. 7%,  $p = 0,029$ ). A idade atual, a duração da doença, os parâmetros da doença e os tratamentos foram semelhantes em ambos os grupos ( $p > 0,05$ ). Após 6 meses de terapia anti-TNF, a infecção por HPV permaneceu inalterada em cinco pacientes, enquanto que dois tornaram-se negativos e uma paciente adicional tornou-se positiva ( $p = 1,0$ ). A infecção por CT foi uniformemente negativa nas pacientes com AR pré e pós-TNF, assim como nas controles. **Conclusões:** a infecção por HPV observada nas pacientes sexualmente ativas com AR antes da terapia anti-TNF foi leve, sem evidência de infecção por CT. A terapia anti-TNF não aumentou o risco de exacerbação e/ou progressão das infecções por HPV e CT em pacientes com AR.

Descritores: papillomaviridae; *Chlamydia trachomatis*; artrite reumatoide; bloqueadores do fator de necrose tumoral; infecções do sistema genital

## ABSTRACT

Waisberg MG. *Evaluation of genital infections in rheumatoid arthritis patients under anti-TNF therapy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

**Objective:** to evaluate human papillomavirus (HPV) and *Chlamydia trachomatis* (CT) infections in rheumatoid arthritis (RA) patients pre- and post-TNF blocker. **Methods:** fifty female RA patients (American College of Rheumatology criteria), who were eligible to anti-TNF therapy, [n = 50 at baseline (BL) and n = 45 after 6 months of treatment (6M)] and 50 age-matched healthy controls were prospectively enrolled. They were assessed for demographic data, gynecologic, sexual, cervical cytology and histological evaluations, disease parameters and current treatment. HPV DNA and CT DNA testing in cervical specimens were done using Hybrid Capture II assays. **Results:** at BL, the median current age of RA patients and controls was 49(18-74) vs. 49(18-74) years, p = 1.0. A trend of lower frequency of HPV infection was observed in AR patients pre anti-TNF compared to controls (14% vs. 30%, p = 0.054). Further evaluation of AR patients with and without HPV infection before anti-TNF therapy showed that the former group had higher frequency of sexual intercourses (100% vs. 48%, p = 0.014), higher median number of sexual partners [1(1-1) vs. 0(0-1), p=0.032] and higher frequency of abnormal cervical cytology (43% vs. 7%, p = 0.029). Current age, disease duration, disease parameters and treatments were alike in both groups (p > 0.05). At 6M after TNF blockage, HPV infection remained unchanged in five patients, whereas two became negative and one additional patient turn out to be positive (p = 1.0). CT infection was uniformly negative in RA patients pre- and post-TNF blockage and in controls. **Conclusions:** anti-TNF does not seem to increase short-term risk of exacerbation and/or progression of HPV and CT infections in RA patients.

Descriptors: papillomaviridae; *Chlamydia trachomatis*; rheumatoid arthritis; TNF blockers; reproductive tract infections

# **1 INTRODUÇÃO**

O papilomavírus humano (HPV) é a infecção viral sexualmente transmissível mais prevalente em todo o mundo<sup>1</sup> e é a doença sexualmente transmissível (DST) mais comumente diagnosticada nos Estados Unidos da América<sup>2</sup>. As populações mais frequentemente acometidas por esta infecção são os jovens no início da atividade sexual<sup>3</sup>. De acordo com alguns estudos a prevalência desta infecção no Brasil pode variar entre 14% a 54% dependendo da região e da população estudada<sup>1</sup>.

A infecção pelo HPV geralmente é transitória e assintomática em até 80% dos casos. A maioria dos indivíduos infectados elimina o vírus pelo sistema imunológico dentro de cinco a 15 meses após a infecção<sup>1,2</sup>. A persistência da infecção pelo HPV é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical, sendo também responsável por manifestações ginecológicas como verrugas genitais e alteração do epitélio cervical.

Alguns estudos sugerem que pacientes imunossuprimidos, incluindo aqueles portadores de doença inflamatória sistêmica tais como lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide (AR), estão sujeitos a um risco aumentado de displasia cervical e infecção pelo HPV. Além disto, pacientes com estas doenças autoimunes têm uma possível predisposição ao desenvolvimento do câncer cervical<sup>2,4</sup>.

O HPV tem sido observado em até 28% dos pacientes com AR conforme já demonstrado por meio de um estudo transversal<sup>5</sup>. Na literatura médica, há poucos dados disponíveis referentes à infecção genital causada pela *Chlamydia trachomatis* (CT) nos pacientes portadores de AR.

Frente aos dados que sugerem que o bloqueio do fator de necrose tumoral (TNF) por meio da terapia com agentes bloqueadores anti-TNF possa aumentar o risco para infecções virais e bacterianas<sup>6,7</sup>, a hipótese do presente estudo foi que pacientes portadores de AR possam estar sob risco elevado de exacerbação e/ou progressão das infecções ginecológicas por HPV e CT.

A ausência de estudo prospectivo em mulheres submetidas à terapia anti-TNF avaliando concomitantemente estas duas infecções genitais estimulou a realização desta pesquisa.

## **2 OBJETIVOS**

- a) Avaliar as infecções por HPV e CT em pacientes com AR antes da terapia com bloqueadores do TNF e comparar com controles saudáveis.
- b) Avaliar o risco de exacerbação e/ou progressão da infecção por HPV e CT em pacientes com AR após seis meses da terapia com anti-TNF.



## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo e população**

Este foi um estudo prospectivo observacional, que incluiu uma coorte de 50 pacientes do sexo feminino com AR em acompanhamento na Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no período de 2008 a 2011.

Todas as pacientes preencheram os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia para AR<sup>8</sup>, apresentavam idade acima de 18 anos e atividade sexual prévia ou atual. Foram avaliadas quantos aos dados demográficos, avaliação ginecológica, função sexual, parâmetros e tratamento da AR.

O grupo controle foi constituído por mulheres saudáveis encaminhadas ao Departamento de Ginecologia da FMUSP pelos Ambulatórios de Ginecologia da assistência básica à saúde. Estas mulheres saudáveis foram pareadas por idade com o grupo de pacientes com AR.

Os critérios de exclusão foram: mulheres gestantes, período pós-parto precoce, presença de Diabetes Mellitus, doenças psiquiátricas, história prévia ou atual de câncer cervical e uso prévio de qualquer terapia imunobiológica.

As pacientes com AR eram elegíveis para a terapia anti-TNF, pois haviam tido falha terapêutica por toxicidade e/ou ineficácia à terapia prévia

com drogas modificadoras da doença (DMARDs) em associação ou não. Foram encaminhadas para o Centro de Dispensação de Medicamentos de Alta Complexidade (CEDMAC) para iniciar terapia anti-TNF, após o devido rastreio pré-terapia imunobiológica.

O Comitê de Ética em Pesquisa local da instituição aprovou o estudo. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre esclarecido antes de ingressarem no estudo (CAPPesq #1224/07).

Cinquenta pacientes foram incluídas no estudo de forma prospectiva. Destas, 45 pacientes foram reavaliadas após seis meses de terapia anti-TNF.

Do total das 50 pacientes, 36 pacientes receberam infliximabe (3 mg/kg nas semanas zero, dois, seis e após a cada a seis ou oito semanas), 11 etanercepte (50 mg subcutâneo a cada sete dias) e três adalimumabe (40 mg subcutâneo a cada 14 dias).

### **3.2 Determinação das infecções ginecológicas por HPV e *Chlamydia trachomatis***

A detecção do DNA/HPV foi realizada pela Hibridização Molecular por Captura Híbrida utilizando *Digene HPV and CT Tests - Hybrid Capture* (HC2 alto risco, Digene Corporation, QIAGEN, Gaithersburg, MD, EUA), das sondas de DNA oncogênico.

A análise do material coletado foi realizada no Serviço de Colpocitologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP) antes do início da terapia anti-TNF e seis meses após.

Estas sondas genômicas foram designadas para detectar os seguintes sorotipos do HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68.

A detecção da infecção da CT foi realizada utilizando Captura Híbrida 2 (HC2 CT-IDADN; Digene Corporation, atualmente QIAGEN, Gaithersburg, MD, EUA).

Ambos os testes, para detecção do HPV e CT, foram realizados seguindo estritamente as instruções do fabricante. Os resultados foram apresentados como unidades relativa de luz (URL), sendo considerado positivo quando o valor fosse maior ou igual a 1,0.

### 3.3 Citologia cervical e biópsia

O exame clínico sistemático da genitália foi realizado no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia da Clínica Ginecológica do HC-FMUSP e incluiu avaliação da vulva, vagina e colo uterino. Foi coletado o esfregaço para o teste de *Papanicolaou*. Esta avaliação foi realizada antes do início da terapia anti-TNF e seis meses após.

**Citologia:** Os esfregaços para o *Papanicolaou* foram coletados após introdução do espéculo. A colpocitologia foi colhida com escova *Cytobrush*® e espátula de Ayre. O colo uterino foi visualizado e a espátula de Ayre foi inserida no orifício cervical e rodada 360° com uma leve pressão, depois a escova *Cytobrush*® foi inserida nos dois terços do canal endocervical e rodada entre 90° e 180°. O material da escova *Cytobrush*® foi rolado sobre o terço externo da lâmina e o material da espátula de Ayre espalhado em fina camada sobre o terço médio da lâmina. Após a fixação por imersão em

álcool a 95%, os esfregaços foram imediatamente transportados ao laboratório. Todos os esfregaços foram avaliados por um mesmo colpocitopatologista cego para o exame ginecológico<sup>9</sup>.

Os esfregaços foram avaliados de acordo com o Sistema de Bethesda de 2001, sendo considerados cinco padrões, com presença ou ausência de infecção pelo HPV: normal (alterações celulares benignas), alterações inflamatórias, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e carcinoma *in situ*<sup>10</sup>.

Os esfregaços também foram avaliados quanto à presença dos microrganismos: *Trichomonas vaginalis*, *Candida spp*, vaginose bacteriana, *Actinomyces spp*, vírus herpes simples.

**Colposcopia:** O exame colposcópico foi realizado utilizando o colposcópico da marca DF Vasconcelos, modelo CP-M7, que permitiu amplificação da imagem de seis a 40 vezes.

A técnica utilizada para a realização da colposcopia incluiu: introdução do espéculo vaginal, inspeção da forma e volume do colo uterino e orifício externo, seguido da coleta do esfregaço cervicovaginal para a colpocitologia oncológica, conforme descrito anteriormente. Prosseguiu-se, então, a aplicação do ácido acético a 5% e estudo detalhado da ectocérvice, zona de transformação, terço distal da endocérvice e paredes vaginais.

Devido a sua ação coaguladora de proteínas, o ácido acético possibilitou a visualização das áreas com alterações epiteliais que se revelaram como imagens colposcópicas anormais.

Nas pacientes, não alérgicas a iodo, foi realizada a aplicação de solução aquosa iodo-iodetada constituída por iodo metálico, iodeto de potássio e água destilada nas quantidades de 2 g, 4 g e 100 mL, respectivamente, para a realização do teste de SCHILLER, no qual as células contendo glicogênio se coraram de marrom escuro (teste negativo) e aquelas sem glicogênio permaneceram claras (teste positivo).

Foi realizada a biópsia dirigida pela colposcopia com a pinça de Gaylor-Medina nas regiões com imagens colposcópicas anormais; seguido de hemostasia da região com gel de percloroeto férrico composto por cloreto férrico 5 g e veículo q.s.p. 10 g, quando necessário<sup>11</sup>.

Os fragmentos obtidos pela biópsia foram fixados em frascos com formol a 10%. Os achados colposcópicos foram classificados e descritos conforme a Nomenclatura Colposcópica estabelecida no 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia, em Roma, Itália, em 1990<sup>12</sup>.

### **3.4 Função sexual**

A função sexual foi avaliada por um questionário estruturado autoaplicável incluindo idade da menarca, idade da primeira relação sexual, frequência e número de relações sexuais no último mês, número de parceiros sexuais no último mês e último ano, presença de menopausa e idade da menopausa. Estas últimas duas informações foram avaliadas quando aplicáveis.

### 3.5 Dados demográficos, parâmetros clínicos de atividade e tratamento da AR

Os dados demográficos incluíram idade atual e duração da AR em anos.

A atividade de doença foi avaliada antes do início da terapia anti-TNF, por meio do escore *Disease Activity Score* com 28 articulações (DAS 28) e de seus componentes: contagem do número de articulações com edema e dor de 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangianas, interfalangianas proximais e joelhos bilateralmente). A avaliação global da saúde pelo paciente foi realizada pela escala visual analógica (EVA) horizontal de 0 mm a 100 mm, e a velocidade de hemossedimentação (VHS) pelo método de Westergreen<sup>13,14</sup>. O instrumento genérico *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) avaliou qualidade de vida relacionada a saúde<sup>15</sup>.

As avaliações da dor pelo paciente e da doença pelo médico foram medidas pelo EVA horizontal de 0 mm a 100 mm. A medida da proteína C reativa (PCR) foi realizada por nefelometria e o fator reumatoide IgM (FR) pelo método látex e Waaler-Rose.

Foram coletados os dados do tratamento atual dos pacientes com AR, incluindo o uso de prednisona e dose diária e DMARDs não biológicos (metotrexate, leflunomida, cloroquina, azatioprina e sulfassalazina) no momento da inclusão no estudo.

### **3.6 Análise Estatística**

Este foi um estudo prospectivo observacional que utilizou uma amostra de conveniência. Os resultados foram apresentados como número (%) para variáveis categóricas e mediana (variação) ou média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas.

Os grupos foram comparados por meio do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher para as variáveis categóricas e o teste-t ou teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas conforme distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente. O teste de MacNemar foi utilizado para avaliar as diferenças entre infecção pelo HPV antes e após seis meses de bloqueio do TNF. Em todos os testes estatísticos o nível de significância foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05$ ).



## **4 RESULTADOS**

#### 4.1 Pré-terapia bloqueadora do TNF

As medianas da idade das pacientes portadoras de AR na inclusão do estudo e do grupo controle foram 49 anos (18-74) e 49 anos (18-74),  $p = 1,0$ , respectivamente. Quando comparadas as pacientes com AR e grupo controle, os dados foram semelhantes em relação à mediana da idade da menarca [13 (10-19) vs. 12 (10-19) anos,  $p = 0,76$ ], frequência de pacientes na menopausa [29/50 (58%) vs. 24/46 (52%),  $p = 0,68$ ] e mediana da idade da menopausa [46 (27-58) vs. 49 (29-62) anos,  $p = 0,08$ ] (Tabela 1).

A função sexual foi comparável em ambos os grupos ( $p > 0,05$ ). A frequência de pacientes que tiveram relação sexual no último mês foi similar ao grupo controle [28/50 (56%) vs. 14/33 (42%),  $p = 0,27$ ]. O número de relações sexuais no último mês foi semelhante e comparável em ambos os grupos [1 (0-19) vs. 0 (0-12),  $p = 0,50$ ]. As comparações também foram semelhantes em relação ao número de parceiros sexuais no último mês [1 (0-1) vs. 1 (0-1),  $p = 0,95$ ] e no último ano [1 (0-2) vs. 1 (0-4),  $p = 0,48$ ] (Tabela 1).

**Tabela 1** Dados demográficos e função sexual nas pacientes com AR antes da terapia anti-TNF e grupo controle

Variáveis	AR n = 50	Controles n = 50	p
<i>Dados demográficos</i>			
Idade, anos	49 (18-74)	49 (18-74)	1,0
<i>Função Sexual</i>			
Idade da menarca, anos	13 (10-19)	12 (10-19)	0,76
Menopausa (%)	29/50 (58)	24/46 (52)	0,68
Idade da menopausa, anos	46 (27-58)	49 (29-62)	0,08
Idade da 1ª atividade sexual, anos	18 (12-30)	18 (11-30)	0,20
Relações sexuais no último mês (%)	28/50 (56)	14/33 (42)	0,27
Número de relações sexuais no último mês	1 (0-19)	0 (0-12)	0,50
Número de parceiros sexuais no último mês	1 (0-1)	1 (0-1)	0,95
Número de parceiros sexuais no último ano	1 (0-2)	1 (0-4)	0,48

Valores expressos em mediana (mínimo-máximo) e número (%).

Houve uma tendência de menor frequência de infecção pelo HPV nas pacientes com AR pré-terapia anti-TNF, quando comparadas com os controles saudáveis [7/50 (14%) vs. 15/50 (30%),  $p = 0,054$ ]. A frequência de citologia cervical anormal foi significativamente menor nas pacientes com AR quando comparadas com o grupo controle [6/50 (12%) vs. 15/50 (30%),  $p = 0,048$ ]. Os achados citológicos foram comparáveis nas pacientes com AR e controles, sendo que nas pacientes com AR, as lesões encontradas foram frequentemente leves: ASCUS [3/6 (50%)] e LSIL [2/6 (33%)] (Tabela 2).

Outras duas doenças sexualmente transmissíveis (Candidíase e Tricomonas) foram avaliadas. Não foram observadas diferenças estatísticas nas frequências destas infecções genitais entre pacientes com AR e controles saudáveis.

Em relação aos achados histológicos, os grupos foram semelhantes. Além disso, nenhuma paciente com AR apresentou neoplasia intraepitelial ou verrugas genitais. A única alteração histológica descrita foi a cervicite crônica (Tabela 2).

**Tabela 2 - Infecções por HPV e CT nas pacientes com AR antes da terapia anti-TNF comparadas com controles**

Variáveis	AR n = 50	Controles n = 50	p
<i>Infecção HPV</i>			
>1	7 (14)	15 (30)	0,054
<i>Infecção CT</i>			
>1	0 (0)	0 (0)	1,0
<i>Citologia</i>			
Anormal	6 (12)	15 (30)	0,048
HSIL	1/6 (17)	8/15 (53)	0,18
LSIL	2/6 (33)	6/15 (40)	1,0
ASCUS	3/6 (50)	1/15 (7)	0,053
<i>Doenças sexualmente transmissíveis</i>			
<i>Candida sp.</i>	2 (4)	1 (2)	1,0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 (2)	0 (0)	1,0
<i>Achados Histológicos</i>			
Cervicite crônica	5/5 (100)	10/17 (59)	0,14
NIC 1	0/5 (0)	3/17 (18)	1,0
NIC 2	0/5 (0)	1/17 (5)	1,0
NIC 3	0/5 (0)	3/17 (18)	1,0

Valores expressos em número (%), HSIL = lesão intraescamosa de alto grau, LSIL = lesão intraescamosa de baixo grau, ASCUS = células escamosas atípicas de significado incerto, NIC = neoplasia intraepitelial cervical.

Avaliação inicial da população com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia com anti-TNF foi realizada. O grupo HPV positivo apresentou maior frequência de relações sexuais no último mês [7 (100%) vs. 21 (48%),  $p = 0,014$ ], assim como maior número de parceiros sexuais no

último mês [1 (1-1) vs. 0 (0-1),  $p = 0,032$ ]. Os demais parâmetros da função sexual foram semelhantes ( $p > 0,05$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3 - Dados demográficos e função sexual nas pacientes com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia anti-TNF**

Variáveis	HPV + (n = 7)	HPV - (n = 43)	p
<i>Dados demográficos</i>			
Idade atual, anos	43 (28-66)	49 (18-74)	0,24
Duração da doença, anos	16 (1-26)	11 (3-56)	0,59
<i>Função sexual</i>			
Idade da menarca, anos	13 (11-15)	13 (10-19)	0,51
Idade da 1ª relação sexual, anos	19 (15-26)	18 (12-30)	0,20
Relação sexual no último mês (%)	7 (100)	21 (48)	0,014
Número relação sexual no último mês	3 (1-15)	0 (0-19)	0,057
Número parceiro sexual no último mês	1 (1-1)	0 (0-1)	0,032
Número parceiro sexual no último ano	1 (1-1)	1 (0-2)	0,05
Idade da menopausa, anos	45 (35-47)	47 (27-58)	0,39
Menopausa (%)	3 (43)	26 (60)	0,43

Valores expressos em mediana (mínimo-máximo) e número (%).

O grupo de pacientes HPV positivo apresentou uma frequência maior de citologia cervical anormal em relação ao grupo de pacientes HPV negativos [3/7 (43%) vs. 3/43 (7%),  $p = 0,029$ ]. Entretanto, não foram observadas diferenças em relação aos achados histológicos nos grupos estudados (Tabela 4).

**Tabela 4 - Citologia, achados histológicos e doenças sexualmente transmissíveis nas pacientes com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia anti-TNF**

Variáveis	HPV + (n = 7)	HPV - (n = 43)	p
<i>Citologia</i>			
Anormal	3 (43)	3 (7)	0,029
HSIL	1 (14)	0 (0)	0,14
LSIL	1 (14)	1 (2)	0,26
ASCUS	1 (14)	2 (4)	0,37
<i>Doenças sexualmente transmissíveis</i>			
<i>Candida sp.</i>	0 (0)	2 (4)	1,0
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0 (0)	1 (2)	1,0
<i>Achados Histológicos</i>			
Cervicite crônica	1 (14)	4 (9)	0,55
NIC 1	0 (0)	0 (0)	1,0
NIC 2	0 (0)	0 (0)	1,0
NIC 3	0 (0)	0 (0)	1,0

Valores expressos em número (%), HSIL = lesão intraescamosa de alto grau, LSIL = lesão intra escamosa de baixo grau, ASCUS = células escamosas atípicas de significado incerto, NIC = neoplasia intraepitelial cervical.

Os grupos de pacientes HPV positivos e negativos não apresentaram diferenças nos parâmetros de atividade da AR (escala analógica visual do médico e paciente, DAS 28, VHS e PCR) ( $p > 0,05$ ). Nenhuma diferença foi evidenciada nas frequências e/ou nas medianas das doses atuais de prednisona, metotrexato, leflunomida, cloroquina, azatioprina, sulfasalazina e ciclosporina em ambos os grupos ( $p > 0,05$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5 - Parâmetros da doença e tratamentos nas pacientes com AR com e sem infecção por HPV antes da terapia anti-TNF**

Variáveis	HPV + (n = 7)	HPV - (n = 43)	p
<i>Parâmetros da doença</i>			
EVA médico	5,4 (0,1-6,7)	5,9 (0,5-10)	0,25
EVA paciente	5,5 (0,1-8)	6,3 (0-10)	0,25
Escore DAS 28	5,2 (2,7-6,7)	5,3 (2,7-8,0)	0,57
VHS, mm/1a hora	31 (2-61)	20 (4-124)	0,58
PCR, mg/dL	3 (1,2-70)	5,8 (0,1-84,2)	0,13
HAQ	1,0 (0-1,75)	1,38 (0-2,75)	0,21
Fator reumatoide	6 (86)	31 (72)	0,66
<i>Tratamento</i>			
Prednisona	7 (100)	41(95)	1,0
dose, mg/dia	10 (5-20)	10 (5-20)	0,8
Metotrexate	5 (71)	28 (65)	1,0
dose, mg/semana	25 (15-25)	25 (12,5-25)	0,51
Leflunomide	5 (71)	30 (70)	1,0
Cloroquina	2 (29)	23 (53)	0,42
Azatioprina	1 (14)	3 (7)	0,46
Sulfasalazina	2 (29)	6 (14)	0,31
Ciclosporina	0 (0)	2 (5)	1,0

Valores expressos em mediana (mínimo-máximo) e número (%), EVA = escala visual analógica, DAS 28 = *disease activity score* com 28 articulações, VHS = velocidade de hemossedimentação, PCR = proteína C reativa, HAQ = *Health Assessment Questionnaire*

#### 4.2 Pós-terapia bloqueadora do TNF

Após seis meses da terapia anti-TNF, 45 pacientes com AR foram reavaliadas. Nas sete pacientes que apresentavam HPV positivo, cinco pacientes mantiveram a infecção por HPV e em duas pacientes a pesquisa do HPV foi negativa. Das 43 pacientes que inicialmente apresentavam HPV negativo, apenas uma tornou-se positiva para HPV após a terapia com anti-TNF (Tabela 6), Teste McNemar de teste,  $p = 1,0$ ). Além disso, nenhuma paciente com AR apresentou verrugas genitais ou câncer cervical após terapia com bloqueio do TNF.

**Tabela 6 - Avaliação da infecção por HPV pré e pós terapia anti-TNF nas pacientes com AR**

Pré TNF (n = 50)	Pós TNF (n = 45)		<i>p</i>
	HPV+	HPV-	
HPV+ (n = 7)	5	2	1,00
HPV- (n = 43)	1	37	

A infecção por CT foi uniformemente negativa nas pacientes com AR e controles, antes da terapia com bloqueio do TNF e assim como seis meses após.



## **5 DISCUSSÃO**

Este foi o primeiro estudo realizado para avaliar prospectivamente as infecções por HPV e CT em pacientes com AR em uso de terapia anti-TNF, sendo claramente demonstrado que não houve risco a curto e a médio prazo de exacerbação e/ou progressão destas infecções genitais nestas pacientes.

A vantagem do presente estudo foi a avaliação sistemática das infecções por HPV e CT por meio do exame ginecológico e do exame colpocitológico, além do questionário da função sexual, nas pacientes com AR refratárias a DMARDs.

A inclusão do grupo controle de pacientes sexualmente ativas pareadas por idade (1:1) foi importante, visto que, a idade é um fator de risco para infecções persistentes por HPV<sup>9,16</sup> e CT<sup>17</sup>. Adicionalmente utilizaram-se testes para detecção do HPV e da CT, com alta sensibilidade e especificidade. De fato, estes testes são considerados padrão ouro para diagnóstico destas infecções na prática clínica<sup>18</sup>.

Os dados na literatura médica acerca da incidência de HPV e CT avaliadas prospectivamente nesta população, ainda são escassos, o que dificulta precisar a estimativa real da probabilidade da paciente ser infectada. O presente estudo permitiu determinar a prevalência destas duas condições no curto período de avaliação após a terapia de bloqueio do TNF.

Além disso, a não identificação isolada dos tipos e subtipos do vírus HPV, especialmente os oncogênicos, impossibilitou uma conclusão definitiva sobre o risco de câncer cervical, nestas pacientes.

A infecção pelo HPV identificada nas pacientes com AR ao longo do estudo foi subclínica, leve, associada com displasia cervical. Além disto, os achados histológicos foram compatíveis com cervicite crônica.

Na literatura médica há descrição de risco aumentado para displasia cervical e persistência da infecção por HPV em pacientes transplantados e pacientes com lúpus eritematoso sistêmico<sup>16,19,20</sup>. A prevalência da infecção por HPV nas pacientes com AR neste estudo foi, no entanto, menor do que a relatada em um estudo mexicano<sup>5</sup>. A explicação mais provável para esta discrepância de dados foi a idade mais elevada das pacientes com AR evidenciada no presente estudo. Na síndrome de Sjögren, que é uma doença que afeta mais frequentemente os adultos com faixas etárias superiores, também foi observada uma baixa frequência de infecção pelo HPV<sup>21</sup>.

Os fatores de risco mais importantes associados à infecção por HPV observados neste estudo foram número de parceiros sexuais ao longo da vida e número de relações sexuais, como descrito previamente<sup>22,23</sup>.

O TNF- $\alpha$  parece ter um papel crítico na proteção contra infecção e o bloqueio deste pode aumentar o risco da reativação de infecções virais<sup>16</sup>.

De fato, tanto o aparecimento quanto a exacerbação de lesões condilomatosas por HPV nas áreas genital e perianal foram relatadas, nos primeiros meses da utilização dos bloqueadores do TNF- $\alpha$ <sup>6,7</sup> em pacientes

portadores de doença inflamatória crônica. Estes achados contrastam com a ausência uniforme do condiloma acuminado em pacientes com AR deste estudo, previamente e após o tratamento com terapia anti-TNF.

A infecção ginecológica por CT também não foi observada, sendo que, a idade avançada das pacientes portadoras de AR possa ter contribuído para este resultado. Entretanto, a infecção por CT permanece epidêmica entre as mulheres jovens sexualmente ativas<sup>17</sup>.

A AR é uma doença prevalente mundialmente e ainda existe uma grande parcela de mulheres que não recebeu a vacina quadrivalente contra HPV durante a faixa etária pediátrica e adultos até os 26 anos de idade.

Assim sendo, futuros estudos prospectivos e multicêntricos nas pacientes com AR submetidas ao tratamento com biológicos ainda serão necessários para avaliar prevalência das infecções urogenitais por HPV, CT e outras infecções (como *Neisseria*) a curto, médio e longo prazo.

## **6 CONCLUSÕES**

a) A infecção por HPV observada nas pacientes sexualmente ativas com AR antes da terapia anti-TNF foi leve, sem evidência de infecção por CT.

b) A terapia anti-TNF nas pacientes portadoras de AR a curto e médio prazos não aumentou o risco de exacerbação e/ou progressão de infecções genitais por HPV e CT.

## **7 REFERÊNCIAS**

1. Coser J, Boeira Tda R, Wolf JM, Cerbaro K, Simon D, Lunge VR. Cervical human papillomavirus infection and persistence: a clinic-based study in the countryside from South Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):61-8.
2. Gillet VG, Solomon DH, Shadick NA, Weinblatt ME, Iannaccone CK, Feldman S, Kim SC. Behavioral and clinical factors associated with self-reported abnormal Papanicolaou tests in rheumatoid arthritis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(9):771-6.
3. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z Obstet Gynaecol*. 2011;51(2):103-8.
4. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, Karlson EW, Schneeweiss S, Solomon DH. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1360-7.



5. Rojo-Contreras W, Olivas-Flores EM, Gamez-Nava JI, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Trujillo X, Suarez-Rincon AE, Baltazar-Rodriguez LM, Sanchez-Hernandez J, Ramirez-Flores M, Vazquez-Salcedo J, Rojo-Contreras J, Morales-Romero J, Gonzalez-Lopez L. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2012;21(4):365-72.
6. Antoniou C, Kosmadaki MG, Stratigos AJ, Katsambas AD. Genital HPV lesions and molluscum contagiosum occurring in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Dermatology*. 2008;216(4):364-5.
7. Georgala S, Katoulis AC, Kanelleas A, Befon A, Georgala C. Human papilloma virus and molluscum contagiosum lesions related to infliximab therapy for psoriasis: a case series. *Dermatol Online J*. 2012;18(4):9.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
9. Febronio MV, Pereira RM, Bonfa E, Takiuti AD, Pereyra EA, Silva CA. Inflammatory cervicovaginal cytology is associated with disease activity in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):430-5.

10. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9.
11. Beldi MC, Tacla M, Caiaffa-Filho H, Ab'saber A, Siqueira S, Baracat EC, Alves VA, Longatto-Filho A. Implementing human papillomavirus testing in a public health hospital: challenges and opportunities. *Acta Cytol*. 2012;56(2):160-5.
12. Stafil A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(2):313-4.
13. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):916-20.
14. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.

15. da Mota Falcão D, Ciconelli RM, Ferraz MB. Translation and cultural adaptation of quality of life questionnaires: an evaluation of methodology. *J Rheumatol*. 2003;30(2):379-85.
16. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):165-74.
17. Hwang L, Shafer MA. Chlamydia trachomatis infection in adolescents. *Adv Pediatr*. 2004;51:379-40.
18. Ikenberg H. Laboratory diagnosis of human papillomavirus infection. *Curr Probl Dermatol*. 2014;45:166-74.
19. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):665-72.
20. Lyrio LD, Grassi MF, Santana IU, Olavarria VG, Gomes Ado N, CostaPinto L, Oliveira RP, Aquino Rde C, Santiago MB. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2013;33(2):335-40.
21. Cirpan T, Guliyeva A, Onder G, Terek MC, Ozsaran A, Kabasakal Y, Zekioglu O, Yucebilgin S. Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2007;28(4):302-6.

22. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Genital human papillomavirus infection identification by molecular biology among asymptomatic women. *Rev Saude Publica*. 2002;36(1):95-100.
23. Araujo DB, Borba EF, Abdo CH, Souza Lde A, Goldenstein-Schainberg C, Chahade WH, Silva CA. Sexual function in rheumatic diseases. *Acta Reumatol Port*. 2010;35(1):16-23.