

O reumatologista revisita o:

Papilomavírus humano (HPV) no lúpus eritematoso sistêmico (LES)

O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O papilomavírus humano (HPV) é o agente mais transmitido por via sexual e responsável pela mais prevalente das doenças sexualmente transmitidas^(41,47), sem diferenças significativas na sua prevalência entre países desenvolvidos e em desenvolvimento⁽⁴⁸⁾. As taxas de infecção decrescem com o aumento da idade, acometendo em torno de 10% das mulheres na faixa etária de 40 anos e 5% das acima de 55 anos. Provavelmente esta mudança na prevalência de infecção por HPV decorre das alterações no comportamento sexual, menor frequência de relações sexuais, menor número de parceiros, advindos com a maturidade^(14,47,48). Não há diferença significativa entre as raças⁽³²⁾.

Após a identificação de vários subtipos do vírus, tornou-se claro que as manifestações clínicas dependem da localização e do tipo do vírus. Atualmente são identificados mais de 70 tipos distintos do vírus, 35 deles sendo capazes de infectar o trato genital^(24,30). São vírus fortemente relacionados à patogenia das neoplasias anogenitais, em especial ao câncer do colo uterino, neoplasia mais freqüente em mulheres de países em desenvolvimento⁽¹⁵⁾.

O período de incubação do vírus varia de duas a três semanas a oito meses, na dependência principalmente da competência imunológica do hospedeiro⁽³²⁾.

Acredita-se que mais de 90% das neoplasias cervicais uterinas apresentem associação com algum dos subtipos do HPV, porém mais importante que a simples infecção pelo HPV é a persistência viral, na determinação da transformação neoplásica. Os fatores que determinam a persistência viral e sua progressão para lesões neoplásicas são os tipos virais e co-fatores, sendo os mais importantes a diminuição da atividade ou a ineficiência do sistema imunológico e o tabagismo^(19,25).

O HPV penetra em epitélios previamente lesados por abrasões ou microtraumas, infectam as células basais, tornando seu genoma estável sob a forma de episômos. Ocorrendo a diferenciação celular o genoma viral também é replicado. As células jovens infectadas migram para as camadas mais superficiais do epitélio⁽⁴⁰⁾.

Fabiana Maria Sant'Ana Ferreira de Mendonça

Mestre em Medicina Clínica do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Alexandre Domingues Barbosa

Médico do Curso de Especialização (E2) em Reumatologia do CCS da UFPE.

Mariana Sant'Ana Ferreira de Mendonça

Aluna do curso de graduação de Medicina do CCS da UFPE.

Ângela Pinto Duarte

Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do CCS da UFPE.

Vários fatores têm sido implicados na associação do HPV e a gênese do carcinoma escamoso de colo uterino, alguns com maior evidência.

O comportamento sexual é considerado como determinante da maior probabilidade de aquisição da infecção por HPV e conseqüente desenvolvimento de câncer de colo uterino. O início precoce da atividade sexual, gravidez em idade muito jovem, multiparidade, número parceiros recentes e promiscuidade sexual têm sido considerados como de grande destaque⁽³⁾. O período de tempo curto entre a menarca e primeiro intercurso sexual, o período do ciclo menstrual, a idade da primeira gestação, história de abortamento e o número de gestações parecem ter menor importância⁽⁴⁰⁾.

Condições socioeconômicas também têm sido relacionadas como favorecedoras da infecção por HPV. A baixa escolaridade, classes sociais menos favorecidas e residência em área urbana foram características encontradas freqüentemente em portadoras de câncer cervical^(22,29).

Fatores imunológicos locais e humorais estão relacionados com infecção, pois a fase essencial para desenvolvimento de lesões genitais por HPV é a interação do DNA viral com o DNA das células hospedeiras, quando os genes do HPV manipulam o ciclo celular para promover sua persistência e replicação^(15,33,46).

O tabagismo parece atuar de duas formas na carci-

nogênese na região genital. A primeira pela exposição direta do DNA de células epiteliais cervicais a nicotina e a cotidina, e de outros produtos metabólicos decorrentes de reações com hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e aminas aromáticas, bem como de outros componentes da fumaça do cigarro. O segundo mecanismo é a imunossupressão pela diminuição do número de linfócitos T auxiliares, da atividade de células *Natural Killer*, das imunoglobulinas e das células de *Langherans* cervicais⁽³⁵⁾. O uso do tabaco também foi associado à diminuição da sobrevivência de mulheres com infecção pelos subtipos 18 e 45 do HPV⁽⁴⁹⁾.

Apesar do câncer cervical não ser considerado hormônio-dependente, os hormônios esteróides, na forma de contraceptivos orais, parecem aumentar a atividade transformadora dos oncogenes do HPV^(28,35). A taxa de risco, tanto para câncer *in situ* quanto o invasivo é três vezes maior em mulheres HPV positivas e em uso de pílulas contraceptivas quando utilizadas por período de cinco anos ou mais⁽²⁾.

A infecção pelo HPV na região genital pode ocorrer de três formas distintas: clínica, subclínica e latente⁽⁶⁾.

As formas clínicas se apresentam como lesões verrucosas genitais conhecidas como condilomas acuminados, facilmente diagnosticadas pelo exame físico⁽⁶⁾. Estes estão relacionados com a infecção pelos subtipos 6 e 11, com baixo poder oncogênico.⁽¹⁵⁾ No colo uterino esta apresentação é rara⁽³²⁾.

Outra apresentação possível é sob a forma de lesões subclínicas que podem ser eficientemente diagnosticadas pelo exame colposcópico, citologia ou histologia⁽⁶⁾. As lesões subclínicas localizadas na vagina, a forma mais freqüente de apresentação neste local, tornam-se evidentes ao exame colposcópico após a coloração com ácido acético, sendo possível observar áreas de epitélio branco, mosaico ou pontilhado^(15,34). A infecção por HPV nesta localização traz poucas repercussões locais, porém é reservatório viral importante⁽³⁴⁾.

As áreas do colo uterino freqüentemente colonizadas pelo HPV e sede de lesões subclínicas são a zona de transição (epitélio escamoso para epitélio colunar) e a periferia.

O vírus pode ainda permanecer na forma latente, ou seja, sem alterações morfológicas, com diagnóstico estabelecido através de técnicas de biologia molecular. Esta é a forma mais freqüente de apresentação caracterizada pela presença do DNA do vírus em áreas sem evidências clínicas ou subclínicas de lesão, ou seja, mesmo no exame histológico não é evidenciada a presença de infecção ativa pelo HPV. Apesar de tratar-se da forma mais freqüente da infecção, é assintomática, não infectante e de menor poder lesivo, pois não tem papel

na oncogênese até evoluir para uma das outras formas⁽¹⁵⁾.

Mundialmente utiliza-se para rastreamento de lesões intra-epiteliais a citologia cervicovaginal e colpocitologia oncótica por tratar-se de métodos práticos, fáceis, de baixo custo e pouco desconfortáveis para as pacientes⁽¹⁷⁾. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que todas as mulheres com vida sexual ativa, a partir dos 25 anos de idade deve fazer exame ginecológico preventivo anualmente^(22,28).

As neoplasias intra-uterinas (NIC) de baixo grau (I) estão associadas aos subtipos virais 6, 11, 42, 43 e 44. Os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 45 e 56 estão relacionados a lesões mais graves (II ou III)^(15,22). O maior ou menor potencial oncogênico dos subtipos virais é dependente da capacidade de interação ao genoma celular⁽¹⁵⁾.

Além de ter sido identificado na região genital, o HPV também coloniza, em menor freqüência, outras localidades como região anal, conjuntiva, mucosa oral, faringe, laringe e mucosa nasal⁽¹⁴⁾.

Na laringe a infecção pelos vírus HPV determina uma proliferação benigna do tipo papilar, denominada de Papilomatose Recorrente da Laringe. Na cavidade oral o HPV pode ser responsável pelo surgimento de vegetações na úvula, hiperplasia gengival e condilomas. Os locais de maior ocorrência de tais lesões são o palato mole, a úvula, as tonsilas, a língua e o assoalho da boca⁽²⁶⁾.

A principal importância da infecção persistente por certos subtipos do HPV é a progressão das lesões para o câncer cervical. A transformação maligna é um processo lento, necessitando um período de 10 a 15 anos. Em mulheres submetidas regularmente a exames preventivos com citologia oncótica, o câncer cervical como consequência da infecção por HPV é um problema incomum. A finalidade da realização da triagem com citologia oncótica é a detecção de anormalidades cervicais em estágio inicial e tratável, prevenindo a progressão para câncer cervical invasivo. Quando detectado precocemente e prontamente tratado a taxa de sobrevivência de pacientes com câncer cervical é de 90%⁽¹⁶⁾.

A abordagem mais comum para reduzir a infectividade de doenças sexualmente transmissíveis (DST) é o tratamento. Em contraste a estas causadas por bactérias para as quais o tratamento curativo é forma eficaz de diminuir a transmissibilidade, existem poucas evidências que o tratamento do HPV associado com lesões é útil na prevenção do mesmo. Não existe tratamento para infecção por HPV que não apresentem lesões detectáveis. O tratamento tanto para verrugas genitais quanto para lesões pré-neoplásicas inclui vários agentes tópicos para remover as lesões⁽¹⁶⁾. Porém a forma inicial e ideal de prevenção de doenças transmissíveis é a profilaxia, em especial da infecção por HPV que pode não ser visível macros-

copicamente, portanto desconhecida dos portadores e seus parceiros⁽¹⁸⁾.

A prevenção da infecção por HPV torna-se difícil por envolver escolhas e alterações no comportamento sexual. O método realmente viável e eficaz seria a vacinação da população em larga escala, porém como ainda em fase de liberação de comercialização, os programas de triagem são as melhores opções disponíveis⁽¹⁸⁾.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO (LES) E NEOPLASIA

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), protótipo da doença auto-imune, tem distribuição universal, com prevalência variando de 15-50/100.000 habitantes. Observa-se nítida tendência pelo sexo feminino na fase adulta jovem⁽²⁷⁾.

Anormalidade nos diversos componentes do sistema imunológico tem sido descritas em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico^(1,7,10,12,21,27,39,42).

A relação entre doenças auto-imunes, imunossupressão e neoplasias tem sido reportada. Nos pacientes transplantados renais, 25% morrem em decorrência de complicações relacionadas a câncer. Os tumores mais comuns nestes pacientes são aqueles relacionados a víruses como infecções por Epstein Baar, citomegalovírus, HPV e herpes simples⁽¹³⁾.

Com a diminuição da mortalidade em pacientes lúpicos nos últimos 15 anos, em virtude da melhor compreensão da fisiopatogenia e tratamentos adequados com uso de drogas imunossupressoras, a possibilidade do aumento da ocorrência de neoplasias em tais pacientes tornou-se mais evidente⁽³⁶⁾, sendo o linfoma a neoplasia mais freqüentemente relatada⁽²⁰⁾.

Em estudo prospectivo realizado no período de 1962 a 1970, Canoso et al. (1974) com 70 pacientes lúpicas, malignidades ocorreram em oito (11,4%), um sarcoma de células reticulares, um mieloma múltiplo, um carcinoma cutâneo de Bowen, um carcinoma in situ de cérvix uterina e um carcinoma cervical uterino com invasão estromal. Dois dos pacientes que desenvolveram neoplasias não haviam usado corticosteróides ou imunossupressores⁽⁸⁾.

Lewis et al. (1976) em estudo retrospectivo, evidenciaram neoplasias em 18/484 (4%) pacientes lúpicas, em 17/2867 (0,6%) pacientes com artrite reumatóide e 1,36% de 3.295 pacientes-controle. Sendo que 6/18 pacientes lúpicas e 4/17 artrite reumatóide desenvolveram carcinoma de cérvix uterino ou útero⁽²³⁾.

Em estudo retrospectivo, Nyberg, Eriksson & Westberg (1981) encontraram diferenças significativas na taxa de atipia cervical uterina em lúpicas (19/80) comparada com controle (9/80), a duração da doença não influen-

ciou na ocorrência de atipia. A incidência foi maior, em 9/18 mulheres com história de uso atual ou pregresso de drogas citotóxicas sendo azatioprina em 17 e ciclofosfamida em uma⁽³¹⁾.

Blumenfeld et al. (1994) em estudo prospectivo encontraram atipia cervical uterina em 14/39 (35,9%) pacientes lúpicas e em 5/100(5%) e 6/122 (5%) dos grupos-controle, respectivamente. Em 3/14 pacientes com atipia cervical a biopsia evidenciou NIC I e II. Os autores observaram que a duração e severidade da doença, idade das pacientes e tratamentos utilizados não influenciaram a ocorrência da atipia cervical⁽⁵⁾.

Em uma coorte de 219 pacientes lúpicas, no intervalo de 1981 a 1991, Sweeney et al. (1995), encontraram 2,7% de neoplasias, sendo três de mama, uma de cólon, um linfoma não Hodgkin e um carcinoma vulvar. A freqüência encontrada foi menor que a esperada (4,42%)⁽⁴⁴⁾.

Ramsey-Goldman et al em 1998 observaram em uma coorte de 616 pacientes lúpicos em Chicago, 60 ocorrências de neoplasias, sendo oito de mama, quatro cervicais, quatro de pulmão, dois de tireóide, dois de paratireóide e um de cada: medula óssea, linfoma não-Hodgkin, leucemia, bexiga, estômago, cérebro, vesícula biliar, ovário, vagina e sitio desconhecido. O câncer de pulmão foi o único estatisticamente aumentado nesta coorte e após estratificação por raça, o aumento do risco ocorreu predominantemente entre caucasianas que desenvolveram câncer de mama⁽³⁶⁾.

Em uma coorte na Inglaterra entre 1978 e 1999, avaliado malignidades em 276 mulheres lúpicas, foram diagnosticados 16 casos (5,4%), sendo cinco neoplasias de mama, dois linfomas Hodgkin e um de próstata, carcinoma cervical, carcinoma vulvar, colangiocarcinoma, carcinoma de células pequenas de pulmão, carcinoma de células escamosas anal, carcinoma de cólon, timoma e carcinoma de células basais⁽⁴³⁾.

Em 2001, Cibere et al. observando uma coorte de 297 pacientes lúpicas evidenciaram a ocorrência de três casos de câncer cervical uterino quando o esperado era 0,36⁽⁹⁾.

Em 2001, Dhar et al. publicaram os resultados de um estudo coorte retrospectivo de citologia oncótica cervical uterina com 29 lúpicas afro-americanas residentes em região urbana comparadas com população controle. Tiveram citologias normais 22 (76%) pacientes, uma (3,4%) teve exame interpretado com NIC de alto grau e seis (20,6%) com NIC de baixo grau. Achados significativamente maiores que encontrados no grupo de 747 controles, que tiveram 638 (85,4%) de citologias normais. Neste grupo 31 (4,1%) apresentaram atipia celular de significado indeterminado na citologia oncótica, 63 (8,4%)

tiveram citologia compatível com NIC de baixo grau e nove (1,2%) NIC de alto grau⁽¹¹⁾.

Estudo transversal, realizado em Hong Kong, com 85 mulheres lúpicas e 2.080 controles, evidenciou aumento da incidência de alterações da citologia oncótica cervical em pacientes lúpicas (16,5%) comparada com controle (5,7%). NIC baixo grau foi encontrada em 8,2% das pacientes lúpicas e em 1,5% dos controles, NIC de alto grau em 3,5% e 0,5%, respectivamente⁽⁴⁵⁾.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E PAPILOMA VÍRUS HUMANO

Em 1991, Samaratunga et al. descreveram o caso de uma mulher lúpica jovem, com 31 anos de idade e 13 anos de diagnóstico, que desenvolveu vulvite granulomatosa associada à infecção cervicovulvovaginal por HPV. Os subtipos de HPV identificados por hibridação foram o 6 e o 11, em todas as localizações. Após nove anos foi evidenciado surgimento de carcinoma de células escamosas no colo uterino⁽³⁸⁾.

Berthier et al (1999) na França, observaram frequência de displasia cervical seis vezes maior em lúpicas que na população geral e, que a prevalência do HPV em biópsia das pacientes foi 37,5%, em contraste com 14,7% das mulheres não lúpicas⁽⁴⁾.

Tam et al. (2004) em estudo transversal realizado em Hong Kong relataram infecção por HPV em 10/85 (11,8%) pacientes lúpicas e em 152/2080 (7,3%) dos controles. Infecção por múltiplos subtipos do HPV foi mais frequente em lúpicas que nas controles, com 4,7% e 1,1%, respectivamente. Os subtipos do HPV considerados de alto risco para desenvolvimento de câncer cervical uterino foram encontrados em maior percentagem nas lúpicas (10,6%) que nas controles (4,2%). A maior prevalência de alterações citológicas em pacientes que usavam drogas imunossupressoras não pôde ser estabelecida, pois

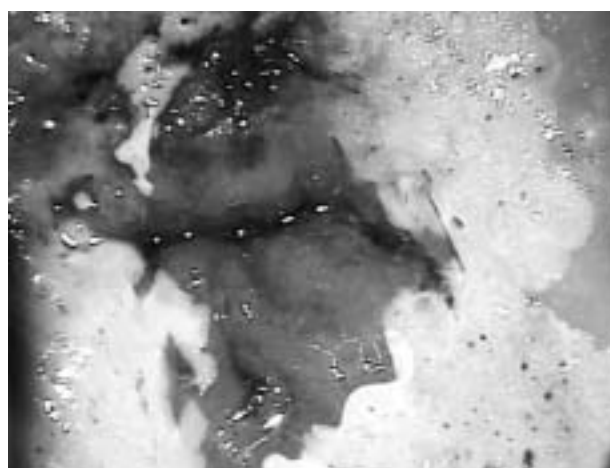


Figura 1 - Lesão subclínica em colo uterino.

a maioria das pacientes fazia uso de prednisona, assim esta não pode ser excluída como participante para ocorrência de infecção por HPV e displasia cervical uterina⁽⁴⁵⁾.

No período de julho a outubro de 2005 no serviço de Reumatologia da UFPE, das 35 pacientes portadoras de LES, avaliadas por exame colposcópico, sete (20%) tinham lesões genitais em colo uterino, associadas ao HPV. Em duas, as lesões eram macroscópicas, sendo uma em colo uterino e outra na vulva. Tinham lesões subclínicas no colo uterino, seis pacientes (Figura 1); e três das sete tinham lesão subclínica na vulva e na vagina, respectivamente.

Todas as sete tinham alteração no exame de citologia oncótica compatíveis com HPV, sendo que duas tinham só o HPV, três tinham NIC-I (Figura 2) e uma NIC-III e uma tinha NIVA III associadas ao HPV.

Ressaltamos que o lúpus acomete tipicamente mulheres na fase reprodutiva da vida e que exame preventivo de câncer de colo uterino deve ser considerado como parte da rotina destas pacientes, por serem as lesões neoplásicas cervicais uma das poucas malignidades que

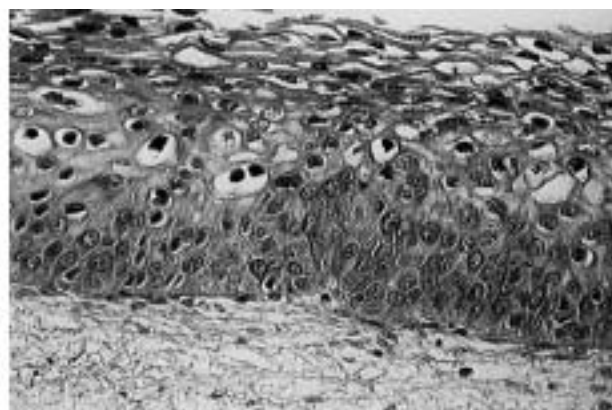


Figura 2 - Alterações citológicas e histológicas compatíveis com NIC I.

podem ser detectadas em estágio precoce e potencialmente curadas.

Estudos em populações de pacientes aids têm demonstrado a presença de infecção pelo HPV em 60% e de lesões cervicais intra-epiteliais em 15%⁽³⁷⁾. O pouco conhecimento sobre o comportamento deste vírus nas doenças de caráter imunológico nos faz acreditar que pacientes lúpicas devam ser tratadas a semelhança de pacientes aids onde se preconiza a realização da colposcopia a cada seis meses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abas, A.K. et al. Auto tolerância e Auto-imunidade. In: Abas, Lichtman. A. H., Pober J. S. *Imunologia Celular e Molecular*. 3ªed. Rio de Janeiro. Revinter, 1997. p. 416-31.
- Aldrighi, J.M.; Aldrighi, A.P.S; Petta, C.A. Contracepção Hormonal Oral, HPV e Risco de câncer cérvico-uterino. *Rev Assoc Med Bras*, 48(2):96, 2002.
- Aleixo, N.A. Aspectos Epidemiológicos do câncer cervical. *Revista Saúde Pública*, 25(4):326-33, 1991.
- Berthier, S. et al. Does a particular risk associated with papillomavirus infections in women with lupus?. *Rev Med Int*, 20(2):128-32, 1999.
- Blumenfeld, Z. et al. Systemic Lupus Erythematosus - Predisposition for Uterine Cervical. Dysplasia. *Lupus*, 3(1):59-61, 1994.
- Borges, S.C.V.; Melo, V.H; Mortaza, G.J. Taxa de detecção do papilomavírus humano pela captura híbrida II em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 26(2):105-10, 2004.
- Bouza, E.; Moya, J.; Munoz, P. Infections In: Systemic Lupus Erythematosus And Rheumatoid Arthritis. *Infectious Dis Clin of North Am*, 15(2):335-61, 2001.
- Canoso, J.J; Cohen, A.S. Malignancy in a series of 70 patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 17(4):383-90, 1974.
- Cibere, J.; Sibley J.; Haga M. Systemic lupus erythematosus and risk of malignancy. *Lupus*, 10(6):394-400, 2001.
- Crow, M.K; Friedman, S.M. Systemic Lupus Erythematosus. *Cellular Immunology*. In: Klippel. *Rheumatology*. London. Mosby, 1994. Cap 6.p.5.1-10.
- Dhar, J.P. et al. Abnormal cervicovaginal cytology in women with lupus: A retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*, 82(1):4-6, 2001.
- Edberg, J.C.; Salmon, J.E.; Kimbrelly, R.P. Systemic Lupus Erythematosus. *Immunopathology*. In: Klippel J.H. *Rheumatology*. 2.ed. London: Mosby, 1998. 2v. p.7.2.1-12.
- Estate, D.L. Systemic Lupus Erythematosus and Uterine Cervical Neoplasia. *Lupus*, 3(1):3-4, 1994.
- Focchi, J.; Oyakawa, N.; Carvalho, J.J.M. HPV sua Incidência e Prevalência. 2003. Disponível em: <http://www.virus.hpv.br> acessado em 13 dez.2004.
- Focchi, J. Papilomavírus Humano. In: Oliveira, Lembruger. *Tratado de Ginecologia Febrasg*. Rio de Janeiro. Revinter, 2001. cap 85. p. 756-766.
- Gerberding, J.L. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. www.cdc.gov/std/hpv, acessado em 13 mar. 2005.
- Gontijo, R.C. et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA - HPV e inspeção visual. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 26(4):264-75, 2004.
- Heise, A. The clinical significance of HPV. *The Am J Prim Health Care*, 28(4): 8-19, 2003.
- Ho, G.Y.F. et al. Natural History of Cervicovaginal Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med*, 338(7):423-8, 1998.
- Kigawa, J. et al. Involvement of the local immune response in case of advanced cervical cancer in patient with systemic lupus erythematosus. *Gynecol Obstet Invest*, 36(1):62-4, 1993.
- Klippel, J.H: Systemic Lupus Erythematosus. In: Klippel, Crofford, Stone, Weyand. *Primer on the Rheumatic diseases*. 12ed Atlanta. Arthritis Foundation, 2001 p. 329-352.
- Lapin, G.A; Derchain, S.F.M ; Tambascia, J. Comparação entre a colposcopia oncológica de encaminhamento e gravidade de lesões cervicais intra-epiteliais. *Revista Saúde Pública*, 34(2):120-5, 2000.
- Lewis, R.B. et al. Frequency of neoplasia in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*, 9(6):1256-60, 1976.
- Maciag, P.C; Villa, L.L. Genetic Susceptibility to HPV Infection and Cervical Cancer. *Braz J Med Biol Res*, 32(7): 915-22, 1999.
- Mackay, T. *Ginecologia*. In: Tierney Jr, McPhee, Papadakis. *Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, Atheneu, 1998, p 638-670.
- Marone, S.A.M. HPV em outras Especialidades, Epidemiologia, Diagnóstico e tratamento. In: Carvalho, J.J.M.; Oyakawa, N. *I Consenso Brasileiro de HPV*. São Paulo, BG cultural. Cap.5, p 61-110, 2000.
- Moreira, C.; Gama. G. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Moreira C. *Reumatologia Diagnóstico e Tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro, Medsi, 2001, p. 423-447.
- Murta, E.F.C. et al. Infecção pelo Papilomavírus Humano em adolescentes: Relação com métodos Anticoncepcional, Gravidez, Fumo, e Achados Citológicos. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 23(4): 217-21, 2001.
- Nonnemacher, B. et al. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomática. *Rev Saúde Pública*, 36(1): 95-100, 2002.
- Noronha, V. et al. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop*, 32(3):235-40, 1999.
- Nyberg, G.; Ericson, O.; Westeberg W. Increased Incidence of Cervical Atypia in Women with Systemic Lupus Erythematosus Treated with Chemotherapy. *Arthritis Rheum*, 24(5): 648-50, 1981.
- Okada, M.M.K.; Gonçalves, M.A.G; Giraldo, P.C. Epidemiologia e Patogenia do Papilomavírus Humano (HPV). In: Carvalho, J.J.M.;Oyakawa, N. *I Consenso Brasileiro de HPV*. São Paulo, BG cultural. cap.1, p 1-6, 2000.
- Oliveira, L.H.S. et al. HPV 16 detection in cervical lesions, physical state of viral DNA and changes in p 53. *São Paulo Med j*, 121(2):67-71, 2003.
- Pereyra, E.A.G.; Tacla M. HPV na Mulher, Colposcopia. In: Carvalho, J.J.M.;Oyakawa, N. *I Consenso Brasileiro de HPV*. São Paulo, BG cultural. cap.3, p 11-23, 2000.
- Pinto A.P.; Siumara, T.; Cruz. O.R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med. Bras*, 48(21):73-8, 2002.
- Ramsey-Goldman, R.R. et al. Increased Risk of Malignancy in Patients with Lupus Erythematosus. *J Inv Med*, 46(5): 217-22, 1998.
- Robinson, J. W. Invasive and preinvasive cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Sem Oncol*, Philadelphia, 27(4):463-70, 2000.
- Samaratunga, H. et al. Squamous cell carcinoma arising in a case of vulvitis granulomatosa or vulvar variant of Melkerson- Rosenthal syndrome. *Gynecol Oncol*, 41(3): 263-9, 2001.
- Sato, E. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Sato. *Reumatologia*. São Paulo. Manole, p 139-154, 2004
- Scheurer, M.E.; Tortolero L.G.; Adler-Schorthz K. Human Papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer*, 15(1):727-46, 2005.
- Schifman, M. et al. The Carcinogenicity of Human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*, 337(1):76-84, 2005.
- Skare, T. Lúpus Eritematoso Sistêmico. In: Skare T. *Reumatologia Princípios e Prática*. Rio de Janeiro, Guanabara, 1999, p 134-155.
- 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. *Rheumatology*, 39(10):1147-52, 2000.
- Sweeney, D.M. et al. Risk of malignancy in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 22(8):1478-82, 1995.
- Tam, L.S. et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 50(11):3619-25, 2004.
- Trunk, M.J.; Wentzensen, N.; von Knebel, D. Molecular Pathogenesis of Cervical Cancer and first steps. *Pathology*, 26(4):283-90, 2005.
- Tubaki, M.E. HPV na Adolescência. Disponível em <http://institutofleury.org.br> acessado em 15 dez.2004.
- Villa, L.L; McGrill, E.F. Papilomavírus Humano e câncer de colo do útero. acessado em outubro, 2002 Disponível em: <http://www.hcanc.gov.br>
- Wright, J.D. et al. Human Papilomavirus type and tobacco use stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 98(1):84-91, 2005.