

A multiplicidade do Papilomavírus humano na cérvix uterina de pacientes portadoras do vírus da imunodeficiência humana e sua interação na neoplasia intra-epitelial cervical

The multiplicity of human papillomavirus in the uterine cervix of HIV infected patients and its interaction with intraepithelial cervical cancer

Juliana Barroso Zimmermann¹
Victor Hugo de Melo²
Larissa Lana Reis³
Luciana Giarolla de Matos³
Bianco Cassiano de Souza Couto³
Márcio José Martins Alves⁴

RESUMO

palavras-chave

Neoplasias do Colo do Útero
Sorodiagnóstico da AIDS
Sondas DNA HPV

Com o objetivo de avaliar a prevalência e interação dos genótipos de HPV na cérvix uterina e a associação destes com o grau das neoplasias cervicais, foi realizado um estudo prospectivo com 104 pacientes HIV positivas. Obteveram-se 87 pacientes com PCR positiva para HPV. Realizaram-se 60 biópsias, nas quais se diagnosticaram 35 casos de lesão intra-epitelial de baixo grau (58,3%), 11 casos de lesão de alto grau (18,3%) e 14 casos (23,3%) de cervicite crônica. Os HPVs mais prevalentes foram os genótipos 6 e 16, sendo que o tipo 6 esteve associado às lesões de baixo grau ($p < 0,05$) e o tipo 33 às lesões de alto grau ($p < 0,05$). Não houve interação entre os genótipos virais do HPV no determinismo da neoplasia cervical, avaliados através da regressão multivariada.

ABSTRACT

To evaluate the prevalence of cervical HPV genotypes a prospective study was carried out on 104 HIV-infected patients. HPV was found in 87 patients (83,6%). The most prevalent genotypes were 6 (47,1%) and 16 (47,1%). Sixty biopsies were performed, from which 35 cases of Lo SIL (58,3%) and 11 cases of Hi SIL (18,3%) were diagnosed. Type 6 was associated with low-grade lesions ($p < 0,05$) and type 33 was associated with high-grade lesions ($p < 0,05$). This multivariate analysis did not demonstrate differences, showing that viral genotypes effects are independent, or in other words, there is no interaction between them.

keywords

Uterine Cervical Neoplasms
AIDS Serodiagnosis
DNA Probes, HPV

INTRODUÇÃO

Os Papilomavírus humanos (HPV) são vírus da família Papillomaviridae e são capazes de infectar células epiteliais, causando lesões na pele ou mucosas. O período de incubação é muito variável, mas a maior parte das mulheres infectadas pelo HPV não apresenta sintomas clínicos e, em geral, a infecção regride espontaneamente sem nenhum tipo de tratamento. Entretanto, a infecção por alguns genótipos definidos como de alto risco oncogênico está relacionada à

transformação neoplásica de células epiteliais, sendo considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento do câncer de colo uterino (CAMPOS *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2001).

Dados atuais demonstram que o DNA do HPV do tipo oncogênico é prevalente em 99,7% dos casos de câncer cervical, o que sugere que o HPV esteja presente em todos os casos de câncer cervical. O potencial carcinogênico do HPV é relacionado a duas proteínas virais, E6 e E7, as quais são capazes de interagir com proteínas que regulam o ciclo celular e que atuam

1 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Departamento Materno Infantil, Juiz de Fora, Minas Gerais. E-mail: julianabz@uol.com.br
2 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Belo Horizonte, Minas Gerais.
3 Faculdade de Medicina de Barbacena - Fundação José Bonifácio Lafayette Andrada, Barbacena, Minas Gerais.
4 Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais.

como supressoras de tumores, como a p53 e pRb. Essa interação provoca a degradação e inativação das proteínas celulares, o que conduziria à transformação, imortalização celular e, posteriormente, à formação das neoplasias (ZIMMERMMANN *et al.*, 2007).

Numerosos estudos epidemiológicos têm evidenciado que, nos grupos de mulheres HIV- soropositivas, observa-se maior frequência de infecção do trato genital inferior pelo HPV e acredita-se que a imunossupressão e a própria carga viral do HIV sejam fatores facilitadores da persistência do HPV no colo uterino (CALORE *et al.*, 2001; CARDILLO *et al.*, 2001; CODEMI, 2003; MELO *et al.*, 2003; PALEFSKY *et al.*, 1999; SONCINI; SOPRACORDEVOLE *et al.*, 1996).

Estudo realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM/UFMG) verificou que as mulheres soropositivas para o HIV apresentam maior prevalência do DNA-HPV na cérvix uterina em relação às soronegativas, não havendo predomínio de tipos específicos quando os dois grupos foram comparados (ARAÚJO *et al.*, 2005). Em São Pulo, também se verificou alta prevalência de HPV (98%), detectado pela PCR (reação em cadeia de polimerase), em mulheres infectadas pelo HIV, assim como alta prevalência de infecção com múltiplos genótipos (78,9%) (COELHO *et al.*, 2004).

Embora exista multiplicidade viral na cérvix uterina destas pacientes, seria lícito imaginar que estes genótipos virais poderiam interagir-se no determinismo da neoplasia intra-epitelial cervical. Por isso, avaliar a frequência e a interação dos genótipos do HPV no determinismo da neoplasia intra-epitelial cervical se faz necessário.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal envolvendo 104 pacientes atendidas no período de julho de 2002 a outubro de 2004 oriundas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infeciosas e Parasitárias Orestes Diniz - Universidade Federal de Minas Gerais (CTR-DIP - UFMG).

Para avaliar o número de pacientes necessário para atender ao objetivo do estudo, foi realizado o cálculo do tamanho da amostra, utilizando o programa Epi Info, versão 6.04b. Considerando a possibilidade de neoplasia intra-epitelial cervical de 35% na população soropositiva para o HIV, com erro alfa de 5% e precisão de 10%, estimou-se ser necessário o recrutamento de 87 pacientes soropositivas para o HIV.

Todas as pacientes tiveram diagnóstico confirmatório da infecção pelo HIV, conforme o protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008). Os critérios de inclusão foram: ser portadora do HIV; ter idade maior

ou igual a 18 anos; ser portadora do HPV genital; concordar em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídas as gestantes.

A detecção da presença do DNA HPV foi realizada pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Esta técnica multiplica o DNA do material em estudo. Assim, mesmo que determinada célula contenha somente uma cópia viral, ao fim do procedimento, mais de um milhão de seqüências de DNA estarão presentes em um único tubo. Com isso, a concentração de DNA cresceu, permitindo a identificação do HPV. As amostras positivas foram genotipadas para os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35.

Após a anamnese, foram submetidas a exame ginecológico com inspeção da genitália externa e, após a colocação do espécuro, colheu-se material cervical para a realização da PCR. Este procedimento foi realizado raspando-se o colo uterino com espátula de madeira (Ayre). O material para a PCR foi enviado ao Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD) para processamento e diagnóstico em um frasco estéril, contendo 1 mL de solução fisiológica.

A colposcopia foi realizada rotineiramente, utilizando-se o aparelho de marca Leisegang, modelo padrão, aplicando-se ácido acético a 3%, solução de Schiller e bissulfito a 5%. A terminologia colposcópica seguida foi a da Federação Internacional de Patologia Cervical (LAUDO COLPOSCÓPICO, 2002). Os achados colposcópicos considerados alterados (epitélio acetobranco, pontilhado, mosaico e vasos atípicos) determinaram a realização da biópsia do colo uterino, utilizando a pinça de Gaylor-Medina. A seguir, o material foi fixado em formol a 10% e enviado ao laboratório.

No laboratório de histopatologia, foram realizados cortes dos blocos de parafina com 5µm de espessura e corados com hematoxilina-eosina. As lâminas foram examinadas em microscópio binocular, marca Leica, modelo DMLB, de três cabeças. O material biopsiado foi revisado por um único patologista. As categorias histopatológicas foram definidas segundo a classificação de Richart em neoplasia intra-epitelial cervical grau I, neoplasia intra-epitelial cervical grau II e neoplasia intra-epitelial cervical grau III. Entretanto, para a avaliação estatística, utilizaram-se os termos lesão intra-epitelial cervical de baixo grau (Lo Sil): em que se incluíram as neoplasias intra-epiteliais cervicais grau I e o efeito citopático produzido pelo HPV; lesão intra-epitelial cervical de alto grau (Hi Sil): em que se incluíram as neoplasias intra-epiteliais de grau II e grau III.

Os dados foram digitados e armazenados no software Epi-Info, versão 6.04b e exportados para o software SPSS versão 8.0. O teste estatístico utilizado

foi o qui-quadrado (χ^2). Foi considerado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (Parecer 085/2002).

RESULTADOS

Das 104 pacientes soropositivas para o HIV, verificou-se que 87 pacientes apresentaram reação de polimerase em cadeia (PCR) positiva para algum genótipo do HPV (83,65%) na cérvix uterina. As outras 17 pacientes (16,35%) foram consideradas negativas e, portanto, excluídas do estudo, o que determinou uma prevalência na amostra de 83,65% de pacientes com infecção pelo HPV.

Entre as 87 pacientes incluídas no estudo, a idade variou de 18 a 71 anos, com mediana de 32 anos e média de $32,9 + 8,8$ anos, sendo 43,7% solteiras. O início da atividade sexual em idade variou de 12 a 30 anos, com mediana de 17 anos e média de $18,1 + 3,69$ anos, sendo que 54 (62,1%) encontravam-se sexualmente ativas. Quanto ao número de parceiros sexuais em toda a vida, 57 (66,3%) apresentaram de um a três parceiros, com mediana de três parceiros.

A multiplicidade para o HPV foi encontrada em 63,23% das pacientes (média de 2,8 genótipos, variação de um a quatro genótipos), sendo que os mais prevalentes foram os tipos 6 (47,1%) e 16 (47,1%). Em 21,83% dos casos, detectou-se o vírus (HPV), mas não foi possível sua genotipagem, conforme GRÁF. 1.

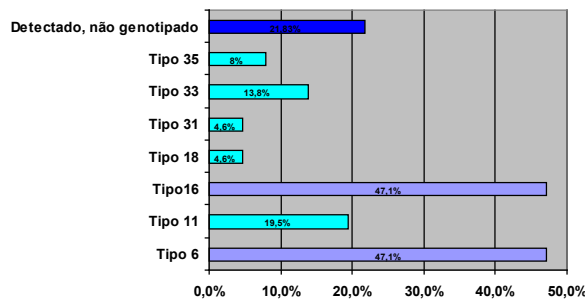


Gráfico 1: Prevalência na amostra dos genótipos do Papilomavírus humano.

Fonte: O autor

Entre as 87 pacientes genotipadas para o HPV, verificou-se que 32 apresentaram colposcopia normal (36,78%). Todas as 55 pacientes com colposcopia alterada foram biopsiadas. Outras cinco pacientes, embora com colposcopia normal, apresentavam grande área de ectopia e também foram biopsiadas. Assim, foram biopsiadas 60 pacientes e os resultados histopatológicos encontrados foram: 35 casos de lesão intra-epitelial de baixo grau (58,30%) e 11 casos de lesão intra-epitelial de alto grau (18,3%). Não se identificou lesão intra-epitelial cervical em 14 casos (23,3%), tendo sido consideradas como cervicites crônicas, conforme GRÁF. 2.

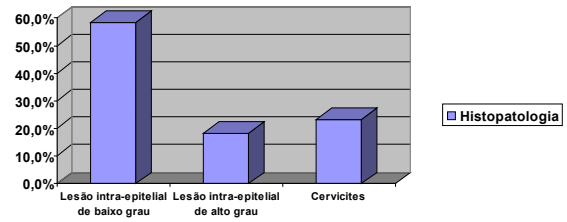


Gráfico 2: Resultados histopatológicos das pacientes estudadas
Fonte: O autor

Foi realizada a associação entre o tipo de lesão e o genótipo do HPV identificado através da PCR. Através da associação entre tipo 6 e a lesão histopatológica, verificou-se que este genótipo foi associado à lesão de baixo grau ($p = 0,007$; $X^2 = 9,908$). A associação entre genótipo 33 e histopatologia mostrou que este genótipo está associado à lesão de alto grau ($p = 0,01$). Por outro lado, o tipo 16 distribuiu-se em todos os graus de lesão, não havendo predomínio por nenhuma delas ($p = 0,577$), também não houve associação para os genótipos 11, 18 e 35 ($p > 0,05$) (TAB.1).

A fim de avaliar a interação entre os genótipos no determinismo das lesões intra-epiteliais cervicais, foi realizada regressão multivariada, com todas as combinações genotípicas encontradas. Tal análise não demonstrou diferença entre as OR calculadas isoladamente (nas tabelas 2x2) e as OR calculadas em associação, o que demonstra que os efeitos dos genótipos virais são independentes.

Tabela 1

Associação entre genótipos do HPV e resultado histopatológico

Genótipos	Histopatologia			Valor de p	X ²
	N	BG	AG		
Tipo 6					
sim	10	18	1	0,007	9,908
não	4	7	10		
Tipo 11					
sim	5	7	2	0,454	1,58
não	9	28	9		
Tipo 16					
sim	8	16	4	0,577	1,09
não	6	19	7		
Tipo 18					
sim	0	3	1	0,520	1,308
não	14	32	10		
Tipo 31					
sim	0	2	0	0,478	1,47
não	14	33	11		
Tipo 33					
sim	0	6	5	0,01	8,580
não	14	29	6		
Tipo 35					
sim	0	3	2	0,263	2,672
NÃO	14	32	9		

Fonte: O autor

DISCUSSÃO

A literatura é unânime ao afirmar a importância dos genótipos do HPV como fator de risco para a neoplasia cervical, especialmente os tipos 16, 18, 33, 35, 51, 52, 58 e 83 (CAMPOS *et al.*, 2005; SOUZA *et al.*, 2001). Nas pacientes soropositivas para o HIV, a participação do HPV é também necessária, embora outros fatores sejam importantes na progressão da lesão intra-epitelial cervical, como, por exemplo, a carga viral do HIV, a imunossupressão sistêmica e até o mecanismo imunitário local, representado pelas células de Langerhans (ZIMMERMMANN *et al.*, 2006; ZIMMERMMANN *et al.*, 2007).

Estudo realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais verificou que pacientes soropositivas para o HIV com carga viral maior que 400 cópias/mL apresentaram chance 3,17 vezes maior de desencadear lesão intra-epitelial cervical (ARAÚJO *et al.*, 2005). Outro estudo realizado na mesma Universidade não verificou associação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e a gravidade da neoplasia cervical, na vigência de terapia anti-retroviral de alta potência (HAART), deste modo, apesar de o grau de imunossupressão contribuir para o desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial nas pacientes soropositivas, ele não interfere quando a neoplasia já se encontra instalada (ZIMMERMMANN *et al.*, 2006).

Neste estudo, os genótipos 6 e 16 do HPV foram os mais frequentes (47,1%), seguidos pelos genótipos 11 (19,5%), 33 (13,8%), 35 (8%), 31(4,6%) e 18 (4,6%), tendo sido compatíveis com a literatura médica (CARDILLO *et al.*, 2001; PALEFSKY *et al.*, 1999). Trabalhos recentes relatam que o HPV-16 é o tipo prevalente em lesões neoplásicas cervicais em todo o mundo, com exceção da Indonésia, onde o HPV-18 é mais frequentemente identificado (BOSCH *et al.*, 1995). Estudo realizado em Nova Iorque verificou que os genótipos mais frequentes foram os tipos 56, 53, 16, 58, 52 e 33, sendo que os genótipos 56 e 53 associaram-se à lesão intra-epitelial de baixo grau e os genótipos 52 e 58 se associaram à lesão intra-epitelial de alto grau (LUQUE *et al.*, 2006).

No Brasil, estudos mostram uma regionalização dos diferentes genótipos do HPV e estudos demonstram que o genótipo 16 é o mais prevalente em todas as regiões brasileiras, entretanto o genótipo 18 é o segundo mais frequente no sudeste, sul e norte do Brasil e os genótipos 31 e 33 ocupam a segunda posição na parte central e norte do Brasil (RABELO-SANTOS *et al.*, 2003).

Estudos realizados com pacientes soropositivas para o HIV também demonstram esta regionalização. Em São Paulo, identificou-se o genótipo 6 como o mais frequente (39,2%), além disso, os genótipos 51 (31,9%),

11 (26,0%), 18 (24,0%), e 16 (22,5%) foram os mais identificados. Outros estudos realizados no Brasil, com pacientes soropositivas para o HIV, verificaram que os genótipos mais prevalentes em Santos foram o 16 e o 18, com frequências similares de 30,5% (GONÇALVES *et al.*, 1999; LEVI *et al.*, 2002). Comparando estes dados com nossos resultados, verificamos que o genótipo 16 parece ter uma distribuição universal. Entretanto, o HPV 18, em nosso estudo, mostrou-se com distribuição baixa (4,6%), completamente diferente de outras regiões brasileiras. Com isso, genótipos prevalentes em uma região poderão ter pouca ou nenhuma participação em infecções cervicais em outras localidades, o que poderia influenciar na eficácia da vacina anti - HPV. Em Minas Gerais, recente estudo realizado na FM/UFMG verificou que a frequência dos genótipos do HPV variou com a cidade estudada: em Barbacena, os genótipos do HPV mais frequentes foram 31 e 33, em Belo Horizonte, Betim e Divinópolis, predominaram os genótipos 6 e 16 (CORRÊA; MELO, 2008).

O genótipo 6 foi associado à lesão de baixo grau, sendo considerado um genótipo de baixo risco. O HPV 33 foi associado à lesão de alto grau, sendo considerado, então, um genótipo de alto risco. Deste modo, a presença do genoma viral episomal nos tumores benignos ou a forma linear, tumores malignos, acaba por determinar um comportamento viral mais agressivo (ZIMMERMMANN *et al.*, 2006).

Verificou-se ainda multiplicidade do HPV na cérvix uterina em 63,23%, fato comparável à literatura médica, já que outros autores perceberam taxa de multiplicidade viral variando de 36% a 64% em pacientes soropositivas (GONÇALVES *et al.*, 1999; LEVI *et al.*, 2004; PALEFSKY *et al.*, 1999; VUYST *et al.*, 2008). Esta multiplicidade parece estar associada à carga viral do HIV, mas não à contagem de linfócitos TCD4+, entretanto, quando se associou através da regressão multivariada os genótipos virais no determinismo da neoplasia cervical, não se verificou diferença, o que demonstra que os efeitos virais são independentes. Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que a persistência da carga viral parece ser fator de risco na progressão das neoplasias cervicais (CUBIE *et al.*, 2000; FONTAINE *et al.*, 2008).

CONCLUSÃO

Concluimos que as pacientes soropositivas para o HIV apresentam multiplicidade viral para o HPV no colo uterino, entretanto esta multiplicidade não interfere no determinismo da neoplasia cervical. Outros estudos estão sendo realizados a fim de associar a multiplicidade viral à carga viral, à contagem de linfócitos TCD4+ e à imunidade local representada pela contagem de células de Langerhans.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. C. L.; MELO, V. H.; CASTRO, L. P. F.; GUIMARÃES, M. D. C.; ALEIXO, A. W.; SILVA, M. L. Associação entre a carga viral e os linfócitos TCD4+ com as lesões intra-epiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 3, p. 106-111, 2005.
- BOSCH, F. X.; MANOS, M. M.; MUÑOZ, N.; SHERMAN, M.; JANSEN, A. M.; PETO, J.; SCHIFFMAN, M. H.; MORENO, V.; KURMAN, R.; SHAH, K. V. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*, Bethesda, v. 87, n. 11, p. 796-802, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico Sorológico da Infecção pelo HIV** - Comentários sobre a Portaria nº 488/98 do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/20diagnostico_sorologico.pdf> Acesso em: 15 set. 2008.
- CALORE, E. E.; PEREIRA, S. M.; CAVALIERE, M. J. Progression of cervical lesions in HIV- seropositive women: a cytological study. *Diagnostic Cytopathology*, New York, v. 24, n. 2, p.117-119, 2001.
- CAMPOS, R. R.; MELO, V. H.; DEL CASTILHO, D. M.; CASTRO, L. P. F. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p. 248-56, 2005.
- CARDILLO, M.; HAGAN, R.; ABADI, J.; ABADI, M. A. CD4 T-cell count, viral load, and squamous intraepithelial lesions in women infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*, New York, v.93, n.2, p.111-114, 2001.
- COELHO R. A.; FACUNDO, M. K. F.; NOGUEIRA, A. L.; SAKANO, C. R. S. B.; RIBALTA, J. C. L.; BARACAT, E. C. Relação entre diagnóstico citopatológico da neoplasia intraepitelial cervical e índices de células CD4 e de carga viral em pacientes HIV- soropositivas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 97-102, 2004.
- CORRÊA, C. M.; MELO, V. H. Prevalência e multiplicidade do papilomavírus humano (HPV) na cérvix uterina de mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p.101, 2008.
- CUBIE, H. A.; SEAGAR, A. L.; BEATTIE, G. J.; MONAGHAN, S.; WILLIAMS, A. R. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sexually Transmitted Infections*, London, v. 76, n. 4, p. 257-61, 2000.
- DE VUYST, H.; GICHANGI, P.; ESTAMBALE, B.; NJUGUNA, E.; FRANCESCHI, S.; TEMMERMAN, M. Human papillomavirus types in women with invasive cervical carcinoma by HIV status in Kenya. *International Journal of Cancer*, New York, v. 122, n. 1, p. 244-46, 2008.
- FONTAINE, J.; HANKINS, C.; MONEY, D.; RACHLIS, A.; POURREAUX, K.; FERENCZY, A. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) viral load and persistence of HPV-16 infection in women infected or at risk for HIV. *Journal of Clinical Virology*, Amsterdam, n. 9, 2008 (in press).
- GONÇALVES, M. A.; MASSAD, E.; BURATTINI, M. N.; VILLA, L. L. Relationship between human papillomavirus (HPV) genotyping and genital neoplasia in HIV-positive patients of Santos City, Sao Paulo, Brazil. *International Journal of STD & AIDS*, London, v. 10, n.12, p. 803-7, 1999.
- LAUDO Colposcópico: A Classificação Barcelona, 2002. Disponível em <<http://www.colposcopy.org.br/laudo.php>> Acesso em: 15 set. 2008.
- LEVI, J. E.; FERNANDES, S.; TATENO, A. F.; MOTTA, E.; LIMA, L. P.; ELUF-NETO, J.; PANNUTI, C. S. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecologic Oncology*, New York, v. 92, n. 1, p. 225-231, 2004.
- LEVI, J. E.; KLETER, B.; QUINT, W. G. V.; FINK, M. C. S.; CANTO, C. L. M.; MATSUBARA, R.; LINHARES, I.; SEGURADO, A.; VANDERBORGHT, B.; ELUF NETO, J.; VAN DOORN, L. J. High Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Infections and High Frequency of Multiple HPV Genotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women in Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*, Washington, v. 4, n. 9, p. 3341-45, 2002.
- LUQUE, A. E.; JABEEN, M.; MESSING, S.; LANE, C. A.; DEMETER, L. M.; ROSE, R. C.; REICHMAN, R. C. Prevalence of human papillomavirus genotypes and related abnormalities of cervical cytological results among HIV-1-infected women in Rochester, New York. *The Journal of Infectious Diseases*, Chicago, v. 194, n. 4, p. 428-34, 2006.
- MELO, V. H.; ARAÚJO, A. C. L.; RIO S. M. P.; CASTRO, L. P. F.; AZEVEDO, A. A.; CASTRO, M. M. Problemas ginecológicos mais freqüentes em mulheres soropositivas para o HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 661-6, 2003.
- PALEFSKY, J. M.; MINKOFF, H.; KALISH, L. A.; LEVINE, A.; SACKS, H. S.; GARCIA, P.; YOUNG, M.; MELNICK, S.; MIOTTI, P.; BURK, R. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *Journal of National Cancer Institute*, Bethesda, v. 91, n. 3, p. 226-36, 1999.
- PALEFSKY, J. M.; MINKOFF, H.; KALISH, L. A.; LEVINE, A.; SACKS, H. S.; GARCIA, P. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV) positive and

high risk HIV negative women. *Journal of National Cancer Institute*, Bethesda, v. 91, n. 3, p. 226-36, 1999.

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

SONCINI, E.; CONDEMI, V. Intraepithelial cervical carcinoma and HIV. Prevalence, risk factors and prevention strategies. *Minerva Ginecologica*, Torino, v. 55, n. 1, p. 51-55, 2003.

SOPRACORDEVOLE, F.; CAMPAGNUTTA, E.; PARIN, A.; VACCHER, E.; VOLPE, R.; SCARABELLI, C. Squamous intraepithelial cervical lesions in human immunodeficiency virus-seropositive women. *The Journal of Reproductive Medicine*, Chicago, v. 41, n. 8, p. 586-90, 1996.

SOUZA, N. S. T.; MELO, V. H, CASTRO, L. P. F. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV positivas: acuidade da histopatologia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 355-61, 2001.

ZIMMERMMANN, J. B.; MELO, V. H.; CASTRO, L. P. F.; ALVES, M. J. M.; ZIMMERMMANN, S. G.; CASTILHO, D. M. Associação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e a gravidade da neplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 345-51, 2006.

ZIMMERMMANN, J. B.; MELO, V. H.; ZIMMERMMANN, S. G. Resposta imune local nas lesões do colo uterino induzidas pelo HPV em mulheres soropositivas para o HIV. *Femina*, Belo Horizonte, v. 35, p. 771-76, 2007.

Enviado em 16/09/08

Aprovado em 20/11/08