

HPV/HIV – UMA DISCUSSÃO: ASPECTOS BIOLÓGICOS E PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

Adrienne Maria Berno de Rezende DUARTE, Ângela Maria GOLLNER, Sônia Maria Neumann CUPOLILO, Raimunda Violante Campos ASSIS, Denise Gasparetti DRUMOND, João Carlos ARANTES JUNIOR, Vicente Rosauro VIDAL

Universidade Federal de Juiz de Fora

RESUMO

Estudos epidemiológicos incluindo grande número de mulheres e vários fatores de risco têm confirmado que a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) é significativamente comum entre mulheres que apresentam sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Como a infecção pelo HPV está associada ao desenvolvimento de lesões intra-epiteliais escamosas (SIL), uma grande proporção de mulheres HIV+ apresenta risco para o desenvolvimento dessas lesões. Se compararmos mulheres HIV com mulheres HIV+, verificaremos que mulheres HIV+ apresentam grande número de tipos de HPV, sem apresentarem, contudo, risco maior para se infectarem com tipos de maior oncogenicidade. A alta prevalência do HPV em mulheres HIV+ reflete mais a persistência, ou reativação, de uma infecção prévia, do que a aquisição de uma infecção recente. Os fatores de risco para infecção pelo HPV são significantes e mostram similaridades com aqueles identificados como de risco para mulheres HIV+ e HIV- de grupo de risco. Esses incluem idade inferior a 30 anos, história de verrugas genitais prévia e, mais frequentemente observados em mulheres HIV+, multiplicidade de parceiros, promiscuidade, tabagismo e indicadores de AIDS avançada. O restabelecimento da competência do sistema imune é necessário para modificar o desenvolvimento das SIL relacionadas ao HPV. Mulheres infectadas com HIV têm altas taxas de SIL recorrente/persistente, a despeito dos protocolos terapêuticos. Em mulheres HIV+, câncer invasivo tem pior prognóstico devido à sua específica agressividade. Baixos níveis de linfócitos CD4+ e envolvimento de margens nos espécimes obtidos pela cirurgia de alta frequência constituem fatores de risco para recorrência. O uso da terapia anti-retroviral altamente ativa está associado a baixo risco de recorrência/persistência e progressão das SIL. Dessa forma, o tratamento anti-retroviral e profilaxia anti-infecciosa devem ser reforçados.

PALAVRAS CHAVE

HPV; HIV; comportamento biológico e terapêutica.

INTRODUÇÃO

Tendo em vista a importância do Papiloma Vírus Humano (HPV) na gênese das lesões intra-epiteliais escamosas (SIL-Squamous Intraepithelial Lesion) e do carcinoma do colo uterino, muitos estudos vêm sendo realizados com o intuito de investi-

gar a relação entre o comportamento dessas lesões e o Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV).¹⁻⁴

Estudos epidemiológicos amplos e com análise de múltiplos fatores têm confirmado que a infecção pelo HPV é significativamente mais comum em mulheres com sorologia positiva para HIV, do que naquelas com sorologia negativa para HIV, mesmo quando essas não pertencem a grupo de risco para HIV.^{2,3 e 4}

O comportamento das SIL e do carcinoma do colo diferem grandemente, se ocorrem em mulheres HIV+ ou HIV-. A infecção pelo HIV e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), em suas fases avançadas, constituem os fatores de risco independentes mais fortes para a infecção pelo HPV, reforçando o papel da resposta imune no controle da infecção pelo HPV. Corroborando esse aspecto, tem sido demonstrado que a detecção do HPV em mulheres HIV+ reflete mais um processo de reativação ou persistência de infecção pré-existente, do que aquisição recente. O fato pode ser confirmado pela história patológica pregressa dessas mulheres, quando há relato de anormalidades celulares nos preventivos ou de verrugas genitais, caracterizando exposição prévia ao HPV.^{2,7}

O conhecimento de aspectos imunológicos, prevalência, fatores de risco e do comportamento biológico do HPV em mulheres HIV+, ou portadoras de AIDS em suas diversas fases, permite estabelecer parâmetros confiáveis para a proposta de protocolos de tratamento/acompanhamento das SIL e do carcinoma do colo uterino. Sabe-se que, em mulheres HIV+ com baixos níveis de Linfócitos T circulantes, CD4+ e elevada carga viral, o tratamento das SIL é mais difícil, com freqüente recorrência, e que o carcinoma, quando se desenvolve, apresenta um curso mais rápido e agressivo, se comparado àquele que se desenvolve em mulheres HIV.¹⁺²⁻⁸

ASPECTOS BIOLÓGICOS

Os HPVs representam uma família de vírus DNA, com mais de 150 genótipos. Estima-se que mais de 40 desses genótipos sejam capazes de infectar as células do trato anogenital de humanos, alguns causando apenas verrugas e outros sendo responsáveis pelo desenvolvimento de SIL e lesões invasivas. Considera-se que cerca de 20 tipos de HPV podem estar relacionados à patologia cervical. Estudos moleculares têm demonstrado que DNA-HPV está presente em 90% dos carcinomas cervicais.⁹⁻¹⁰

Os tipos sorológicos mais prevalentes de HPV no trato anogenital têm sido dividido em três grupos, conforme seu potencial oncogênico. Os mais freqüentes são: baixo risco: os HPVs 6,11,42,43 e 44; risco intermediário: 31,33,35,51 e 52 e

alto risco: os HPV 16, 18, 45 e 56. Dentre os considerados de alto risco: existem os de maior oncogenicidade e maior prevalência, que é o caso dos HPV 16, no epitélio escamoso, e 18, no epitélio glandular cervical.⁹

Para que o câncer do colo uterino seja induzido pelo HPV, não basta apenas que a mulher seja infectada, é necessário que haja interação entre o genoma do HPV e a célula humana hospedeira. Além disso, outros fatores, tais como: co-carcinógenos, estado imunológico do indivíduo, nutrição, tabagismo influenciam na infecção pelo HPV, determinando se ela irá permanecer subclínica (latente), transformar-se-á em SIL ou, por fim, progredirá para o câncer.¹⁻⁸

A interação entre o genoma do HPV e a célula do epitélio escamoso é clonal, isto é, o local de integração é idêntico no interior de todas as células de determinado câncer.^{11,12} O sítio em que o DNA viral é interrompido no processo de integração é bastante constante, situando-se quase sempre dentro da estrutura de leitura abertura E1/E2 do genoma viral. Como a região E2 do DNA viral normalmente reprime a transcrição dos genes virais iniciais E6 e E7, sua interrupção provoca a hiperexpressão das proteínas E6 e E7 dos HPV com potencial oncogênico. A proteína E7, derivada dos HPV 16, liga-se à pRb (proteína supressora tumoral do Retinoblastoma) e desloca os fatores de transcrição E2F normalmente ligados pela pRb. A proteína E6 liga-se ao produto gênico p53, facilitando sua degradação. Nas lesões pré-cancerosas e no câncer induzido pelo HPV, somente as proteínas virais E6 e E7 são expressas, não há produção viral. Por conseguinte, parece que as proteínas E6 e E7 dos HPV de alto risco incapacitam as proteínas supressoras tumorais importantes que regulam o ciclo celular.^{9,11,12}

A associação do HPV e HIV em relação às SIL e ao câncer do colo uterino se dá, provavelmente, em bases moleculares, uma vez que os dois vírus não co-infectam o colo uterino. Se interações moleculares ocorrem entre o HIV e o HPV, elas são provavelmente mediadas por fatores extracelulares. Demonstrando a interação molecular HPV-HIV, estudos evidenciaram que a proteína transativadora (*tat 1*), solúvel, produzida pelas células infectadas pelo HIV, era capaz de induzir o aumento da expressão da região reguladora inicial (*URR-upstream regulatory region*) que contém os sítios de ligação do HPV 16 e que codifica proteínas críticas para o estabelecimento do ciclo de vida do vírus, levando à reversão da repressão de E2, resultando na intensificação da replicação do HPV, independente da queda da imunidade.⁸⁻¹³

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

A infecção com o HPV, de pele e mucosas, freqüentemente resulta em uma infecção crônica. A infecção crônica ocorre em indivíduos imunocompetentes, sugerindo que os antígenos virais não são reconhecidos pelo sistema imune. O aumento da incidência de doença clínica provocada pelo HPV ocorre em indivíduos com imunossupressão (em uso de terapia imunossupressora, transplantados ou portadores de AIDS). Essas observações indicam que a imunidade mediada por células é importante no controle da infecção pelo HPV. O decréscimo da relação das taxas de Linfócitos T, CD4⁺ e CD8⁺ tem sido relatado em pacientes com infecção pelo HPV ou com SIL, manifestação clínica da infecção pelo HPV, ainda que sejam HIV negativas. De outra forma, nas mulheres HIV positivas, tal fato se agrava, quando se tornam portadoras da AIDS.^{8,10}

Resposta humoral a proteínas do capsídeo do HPV pode ser também detectada no soro de mulheres infectadas, da mesma forma que anticorpos contra proteína E7 do HPV 16 e 18 são freqüentemente encontrados em pacientes com câncer cervical.^{8,10}

A atividade de células *natural killer* (NK), o número de células

de Langerhans, potentes células teciduais apresentadoras de antígenos, encontram-se reduzidos nas mulheres infectadas pelo HPV, aspectos que se superpõem quando há AIDS associada manifesta.^{10,13-16}

PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO

As infecções pelo HPV e HIV são transmitidas sexualmente e suas populações de risco apresentam características demográficas em comum.

Vários estudos têm mostrado que a prevalência de SIL e lesões multifocais relacionadas ao HPV são significativamente mais altas entre as mulheres portadoras do HIV do que entre as não-portadoras. Lesão intra-epitelial escamosa pode ser mais difícil de ser tratada em pacientes HIV⁺ do que nas HIV⁻, e o câncer do colo uterino que se desenvolve em mulheres HIV⁺ pode ser muito mais agressivo e responder pior ao tratamento. Conhecer a prevalência e os fatores de risco para a infecção pelo HPV em mulheres HIV⁺ é, portanto, de grande importância.^{1-8,17-20}

Dentre os fatores de risco mais importantes, podemos destacar:

1-Infecção pelo HPV é significativamente mais comum entre mulheres HIV⁺ do que em mulheres HIV⁻, ainda que de grupo de risco para HIV.

2-Infecção pelo HIV e doença avançada, caracterizada por baixo nível de CD4⁺ e elevada carga viral, constituem o maior fator de risco independente para a infecção pelo HPV, confirmando o importante papel da resposta imune, no controle da infecção pelo HPV.

3-Combinada com a ausência de papel significativo para a atividade sexual nos últimos 6 meses, a detecção da infecção pelo HPV em mulheres HIV positivas reflete mais uma reativação ou persistência de HPV pré-existente, do que uma aquisição recente.

4-A combinação de níveis de Linfócitos CD4⁺ e de carga viral do HIV podem constituir excelente indicador de risco para infecção pelo HPV, em mulheres HIV positivas. Taxas extremas, Linfócitos CD4⁺ inferior a 200 células/mm³ e contagem de cópias de HIV superiores a 20.000 são importantes na ativação, replicação e facilitação da subsequente detecção do HPV.

5-Mulheres HIV⁺, infecção por apresentam maior número de tipos de HPV, se comparadas com as HIV⁻, o que parece não significar, contudo, maior predisposição para apresentar vírus de grupo de maior ou menor oncogenicidade.

6-Risco maior de desenvolvimento de SIL e câncer associado à infecção pelo HPV para as mulheres HIV positivas: promiscuidade sexual ou contato com parceiros promíscuos, tabagismo, o desenvolvimento da AIDS.

7-Risco similar para mulheres HIV positivas e negativas de desenvolverem lesões decorrentes da infecção pelo HPV: idade inferior a 30 anos, uso de drogas injetáveis, verrugas genitais, raça/grupo étnico.

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

Como a manifestação da infecção pelo HPV e HIV está associada, direta ou indiretamente, à imunossupressão através de interações moleculares, provavelmente mediadas por fatores extracelulares, seria de se esperar que uma terapia que reconstituísse a competência ao sistema imune reduziria a progressão e auxiliaria a regressão das lesões induzidas pelo HPV.^{8,10,21-23,25-28}

A imunossupressão acarreta maior prevalência de um ou vários tipos de HPV, progressão mais rápida para lesões de alto grau, aumento nos índices de SIL e câncer cervical e altos índices de recorrência pós-tratamento.^{2,21,22}

A prevalência e a persistência do HPV aumentam com a diminuição da contagem de Linfócitos T CD4⁺ e/ou aumento da carga viral - ambos preceptores do aumento da prevalência do HPV, como também a dos subtipos oncogênicos, que parecem ser mais comuns com baixa contagem de Linfócitos CD4⁺ e alta carga viral. Tanto a frequência quanto a gravidade dos esfregaços anormais foram correlacionadas à queda da de Linfócitos T CD4⁺ e ao aumento da carga viral.^{21,16}

Mulheres imunodeprimidas com SIL de baixo grau tratadas por crioterapia ou conduzidas de forma expectante foram acompanhadas por um ano. Apesar de 56% das mulheres tratadas por crioterapia se apresentarem livres das lesões, em comparação com 24% no grupo das mulheres de conduta expectante, o risco de progressão das lesões foi o mesmo nos dois grupos, o que coloca a observação, nessas circunstâncias, como uma possibilidade não intervencionista.^{21,22}

O tratamento das mulheres com lesões escamosas intraepiteliais alto grau (NIC II ou mais) e colposcopia satisfatória pode ser tanto por métodos ablativos, como a crioterapia e a ablação a laser, quanto por métodos excisionais, como a conização uterina ou o CAF. A resposta ao tratamento das SIL de alto grau nessas mulheres, é muito mais difícil que nas imunocompetentes, apresentando risco de recorrência de 68.4% e 48.9%, quando as margens estão comprometidas ou não, respectivamente.²¹⁻²⁴

Nos casos de câncer invasivo, o tratamento preconizado é cirurgia e radioterapia, com ou sem quimioterapia associada. Outras formas de tratamento não cirúrgicas têm sido propostas como adjuntas no tratamento ou como abordagem inicial nas lesões.

A Terapia Anti-retroviral Altamente Ativa (HAART), um coquetel de drogas anti-virais, tem sido administrada às mulheres, para aumentar a resposta imune.⁴ O uso do HAART, além de desempenhar um papel de melhorar o desempenho do sistema imune, reduziria também a carga viral do HIV nas células cervicais, reduzindo o ciclo do HPV, facilitado pela afinidade com o HIV com melhora na evolução das SIL.²⁵⁻²⁸

Depois de controlados a contagem de Linfócitos CD4⁺ e o estado da colpocitologia, observou-se que as mulheres que estavam em tratamento com o HAART apresentavam 40% de chance maior de regressão das lesões do que as que não estavam, e chance de progressão menor em 32%.²⁵⁻²⁸ Acredita-se, assim, que tratamento anti-retroviral e profilaxia anti infecciosa devam ser reforçados.

Sendo o câncer do colo uterino uma patologia prevenível, com o atual aumento da expectativa de vida das pacientes HIV +, esse grupo de mulheres merece atenção ginecológica diferenciada, com consultas mais frequentes e livre acesso à colposcopia, para diagnóstico precoce das lesões induzidas pelo HPV.²¹⁻²⁸

Por isso, recomenda-se a utilização de um protocolo padrão para acompanhamento de mulheres portadoras de HPV, HIV positivas, considerando que a evolução das SIL induzidas pelo HPV é mais rápida e agressiva nessas mulheres.

O protocolo consiste em: citologia anual para mulheres com CD₄⁺ acima de 500 cel/mm³; citologia a cada 6 meses e colposcopia anual para mulheres com CD₄⁺ entre 200 e 500 cel/mm³; citologia a cada 3 meses e colposcopia semestral para mulheres com CD₄⁺ abaixo de 200 cel/mm.²¹⁻²⁸



SUMMARY

HPV/HIV- QUESTIONS ABOUT BIOLOGICAL BEHAVIOR AND MANAGEMENT

Epidemiologic studies including higher number of women and several risk factors for HIV have suggested that human papillomavirus (HPV) infection is significantly frequent among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women when compared with a group of high risk HIV-negative women. Since HPV infection is strongly associated with precancerous cervical squamous intraepithelial lesions, a high proportion of HIV-positive women are at risk for this disease. Compared with HIV-negative women, HIV-positive ones had a higher number of HPV types per person, but did not appear to be at increased risk of oncogenic HPV types compared to types presenting a lower oncogenic risk. Several risk factors for HPV infection have shown similar distribution among HIV-positive and high risk HIV-negative women, including younger age, history of genital warts, and in HIV-positive women, lower household income, smoking and laboratory markers of severe HIV disease. Restoration of specific immune reactivity is necessary to modify the clinical course of HPV-related precancerous cervical squamous intraepithelial lesions. The higher prevalence of HPV infection among HIV-positive women reflects persistence or reactivation of previously acquired HPV types rather than recent acquisition of new types, despite standard therapy. Invasive cancers have a worse prognosis, due to the specific aggressiveness of cervical carcinoma in seropositive women. Lower CD4⁺ levels and marginal involvement of the tissue sample are risk factors for recurrence. The use of highly active antiretroviral therapy is associated with a lower risk of recurrence/persistence, and progression of cervical squamous intraepithelial lesions. Then antiretroviral treatment and infectious prophylaxis have to be reinforced.

KEYWORDS

HPV; HIV; biological behavior; management.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Pautier P, Morice P, de Crevoisier R. HIV and uterine cervical cancer. Bull Cancer, 90:399-404,2003.
- 2 - Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, 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. J Natl Cancer Inst. 91: 226-36, 1999.
- 3 - Strickler HD, Palefsky JM, Shah KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff Duerr A, Massad LS, Celentano DD, Hall C, Fazzari M, Cu-Uvin S, Bacon M, Schumann P, Levine AM, Durante HJ, Gange S, Melnick S, Burk RD. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. J Natl Cancer Inst 95:1062-71,2003.
- 4 - Stover CT, Smith DK, Schmid DS, Pellett PE, Stewart JA, Klein RS, Mayer K, Vlahov D, Schuman P, Cannon MJ; HIV Epidemiology Research Study Group. Prevalence of and risk factors for viral infections among human immunodeficiency virus (HIV) infected and high-risk HIV-uninfected women. J Infect Dis. 187:1388-96, 2003.
- 5 - Jay N, Moscicki AB. Human papillomavirus infections in women with HIV disease:prevalence, risk, and management. AIDS Read, 10:659-68, 2000.

- 6 - Calore EE, Pereira SM, Cavaliere MJ. Progression of cervical lesions in HIV-seropositive women: cytological study. *Diagn Cytopathol*,24:117-119,2001.
- 7 - Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, Anderson J, Shah KV; HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*, 188:128-36, 2003.
- 8 - Pinto AP, Túlio S, Russo Cruz O. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Bras*,48:73-8,2002
- 9 - Guilherme EM, Assis RVC, Gollner AM, Cupolilo SMN, Drumond, DG, Arantes Junior JC, Vidal VR. *Biologia Molecular do Câncer do Colo Uterino*. HU-Revista, 30: 49-56, 2004.
- 10 - Auburn KJ. Papillomavirus, infection and immunity. <http://apress.gvpi.net/cgi-bin/ acesso em 28/10/04>.
- 11 - zur Hausen H. Oncogenic DNA viruses. *Oncogene*. 20:7820-3, 2001 .
- 12 - zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*.;2:342-50, 2002 .
- 13 - Vernon S, Hart CE, Reeves W, et al. The HIV-1 tat protein enhances E2 dependent HPV 16 transcription. *Virus Res*. 27:133-145, 1993
- 14 - Lehtinen M, Rantala I, Toivonen A, Luoto H, Aine R, Lauslahti K, Yla-Outinen A, Romppanen U, Paavonen J. Depletion of Langerhans cells in cervical HPV infection is associated with replication of the virus. *APMIS*.;101:833-7, 1993 .
- 15 - Connor JP, Ferrer K, Kane JP, Goldberg JM. Evaluation of Langerhans' cells in the cervical epithelium of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*.;75:130-5, 1999.
- 16 - Ahmed SM, Al H, Reid WM, Johnson MA, Poulter LW. The cellular response associated with cervical intraepithelial neoplasia in HIV+ and HIV- subjects. *Scand J Immunol*.;56:204-11,2002.
- 17 - Zimmermann JB. Prevalência dos Genótipos do Papilomavírus Humano na Cérvix Uterina de Pacientes Infectadas com o Vírus da Imunodeficiência humana e sua Associação com o Grau das Lesões de Colo Uterino. Belo Horizonte, 2002. (Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Minas Gerais).
- 18 - Assis EAC, Andrade FF, Campos RCA, Braga RC, Arantes Júnior JC, Assis RVC. Hábito de fumar em pacientes portadoras de neoplasias do colo uterino. *HU-Revista*, 29:475-9, 2003.
- 19 - Suarez Rincon AE, Vazquez Valls E, Ramirez Rodriguez M, Montoya Fuentes H, Covarrubias Rodriguez Mde L, Sanchez Corona J. Squamous intra-epithelial lesions in HIV seropositive females. Their frequency and association with cervical neoplasia risk factors. *Ginecol Obstet Mex*. 71:32-43,2003.
- 20 - Ahdieh L, Lein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence and type specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive and HIV negative women. *J Infect Dis*. 15:184:682-90,2001.
- 21 - COX, JT. Management of women with cervical câncer precursor lesions. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 29:787-816, 2002.
- 22 - Vieira LHC, Drumond DG, Arantes Junior JC, Vidal VR, Gollner AM, Assis RVC, Cupolilo SMN. Acompanhamento das lesões intraepiteliais escamosas cervicais. *HU Revista*, 30:28-32,2004.
- 23 - Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*.184:538-43,2001.
- 24 - Nagai, Y; Maehama, T; Asato, T; Kanazawa, K. Persistence of Human Papillomavirus Infection after Therapeutic Conization for CIN 3: Is It na Alarm for Disease Recurrence?. *Gynecologic Oncology*, 79:294-299, 2000.
- 25 - Dorrucci M, Suligo B, Serraino D, Tirelli U, Rezza G; Italian HIV-Seroconversion Study. Incidence of invasive cervical cancer in a cohort of HIV-seropositive women before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 26:377-80,2001.
- 26 - Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS. et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associates with oncogenic HPV among HIV-infected women. *Aids*. 9:2157-2164, 2001.
- 27 - Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Hessel NA, Melnick S, Bitterman P, Anastos K, Silver S, Levine AM, Minkoff H. Low incidence of invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *AIDS*. 18:109-13,2004.
- 28 - Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS*.16:1799-802,2002.