

Fatores associados à persistência da infecção pelo HPV na cérvix uterina

Factors associated with HPV persistent infection in uterine cervix

Fabyola Jorge Cruz¹
Victor Hugo Melo²

Palavras-chave

Infecções por papilomavírus
HIV
Neoplasia intraepitelial cervical

Keywords

Papillomavirus infections
HIV
Cervical intraepithelial neoplasia

Resumo

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é o principal fator para o desenvolvimento do câncer cervical. A infecção pelo HPV de alto risco (oncogênico), contudo, é necessária, mas não o suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical. A infecção persistente pelo HPV oncogênico é fator de risco na progressão para a neoplasia intraepitelial cervical e para o câncer cervical invasivo. Vários fatores influenciam na persistência do HPV, tais como idade mais avançada, coinfeções por *Chlamydia trachomatis*, tabagismo, imunossupressão e fatores virais. A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) está fortemente associada com a alta prevalência, incidência e persistência de infecção pelo HPV e, assim, influencia diretamente na persistência e progressão das lesões intraepiteliais escamosas. A persistência do HPV é maior nas mulheres com a contagem de células CD4+ abaixo de 200 células/mm³. A taxa de *clearance* do HPV é menor nas mulheres HIV positivas. Existe ainda a associação do *clearance* do HPV com a contagem de células CD4+. O melhor entendimento dos cofatores da carcinogênese cervical pode ter impacto no rastreamento e no prognóstico das lesões cervicais.

Abstract

Human papillomavirus (HPV) infection is the main factor for the development of cervical cancer. However, the infection with high-risk HPV (oncogenic) is necessary but not enough for the development of cervical cancer. Persistent infection with oncogenic HPV is a risk factor for the progression to cervical intraepithelial neoplasia and cervical invasive cancer. Several factors influence HPV persistence, such as elderly, co-infections by *Chlamydia trachomatis*, smoking, immunosuppression and viral factors. The human immunodeficiency virus (HIV) infection is strongly associated with the high prevalence, incidence and persistence HPV infection and, thus, directly influencing persistence and progression of squamous intraepithelial lesions. HPV persistence is greater among women with CD4+ cells count below 200 cells/mm³. The clearance rate of HPV is lower in HIV positive women. There is still an association of HPV clearance and CD4+ cells count. The better understanding of cervical carcinogenesis factors might have an impact on screening and prognosis of cervical lesions.

¹ Médica responsável pelo Setor de Oncologia Ginecológica do Departamento de Ginecologia I da Santa Casa de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Professor associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Fabyola Jorge Cruz – Rua dos Otoni, 909, Sala 1.810. Ed. Medcenter – São Lucas – CEP: 30150-270 – Belo Horizonte (MG), Brasil – Fone: (31) 3213-7727 – E-mail: fabyolajorge@hotmail.com

Introdução

Desde 1974, quando o papilomavírus humano (HPV) foi pela primeira vez associado às neoplasias, outros trabalhos demonstraram ser a infecção por esse vírus o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino¹(D). Os tipos de HPV 16 e 18 são encontrados em aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical²(A).

A infecção pelo HPV é comum, porém muitas infecções são transitórias e se resolvem espontaneamente. Por outro lado, a infecção persistente pelo HPV oncogênico é imprescindível na progressão para a neoplasia intraepitelial cervical de alto grau e o câncer cervical invasivo³(A).

Vários fatores influenciam na persistência do HPV, incluindo os ambientais ou exógenos, os associados ao hospedeiro e os virais. As mulheres em idade mais avançada^{4,5}(B), a coinfeção por *Chlamydia trachomatis*^{6,7}(B), a imunossupressão, como nas infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)⁸⁻¹¹(B), o tabagismo^{12,13}(B) e os fatores virais¹³⁻¹⁵(B) têm sido consistentemente associados à persistência do HPV.

O objetivo deste trabalho foi rever os vários fatores associados à persistência ou *clearance* (isto é, remoção) da infecção pelo HPV, com ênfase nas mulheres infectadas pelo HIV.

Metodologia

Realizou-se pesquisa no PubMed por meio do cruzamento das seguintes palavras chave: “HPV *persistence*”, “*cervical intraepithelial neoplasia*” e “HIV”. Além disso, foi realizada pesquisa no site www.cdc.gov/std/hpv/; e busca de artigos encontrados nas referências das revisões da literatura. O período de busca avaliado foi de 1998 a 2010. Os trabalhos de maior relevância foram selecionados para a análise da presente revisão.

HPV

Mais de 100 tipos de HPV já foram descritos. Cerca de 40 infectam as mucosas, inclusive o epitélio anogenital¹⁶(D). Os diferentes tipos de HPV são divididos em HPV de alto risco (oncogênico, associado ao câncer cervical); e baixo risco (não- oncogênico). Os HPVs de alto risco mais comuns são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, e 82. São considerados de alto risco porque podem ser encontrados em associação com o câncer cervical, vulva, pênis, ou ânus. O HPV 16 é o mais comum, encontrado em quase metade de todos os cânceres cervicais. Os HPVs de baixo risco mais frequente são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, e 81.

Os tipos 6 e 11 são os mais comumente encontrados nas verrugas genitais¹⁶(D).

A infecção pelo HPV é, atualmente, a doença sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo. Meta-análise mostrou que a prevalência do HPV é maior em mulheres jovens e sexualmente ativas, e com avanço da idade, há declínio da prevalência. Além disso, a prevalência da infecção pelo HPV em mulheres com colpocitologia oncótica cervical normal foi maior naquelas com menos de 35 anos de idade. Em outros estudos, contudo, há ainda um pico de prevalência na peri ou pós-menopausa¹⁷(A).

História natural do HPV

A maioria das infecções pelo HPV é transitória e assintomática. A infecção pelo HPV 16 tende a persistir por mais tempo do que a infecção por outros tipos de HPV, mas a maioria das infecções se torna indetectável com dois anos¹⁴(B). Muitas mulheres com HPV transitório podem desenvolver células atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL, *low-grade squamous intraepithelial lesions*). Somente 10% das mulheres infectadas pelo HPV desenvolvem infecção persistente. As mulheres que apresentam infecção persistente pelo HPV de alto risco têm maior chance de desenvolver as lesões precursoras do câncer cervical e o câncer¹⁶(D).

Persistência do HPV

A persistência do HPV é comumente definida como dois ou mais testes de DNA positivos para HPV, realizados em dois diferentes momentos. Outros investigadores avaliam a persistência do HPV usando o tempo de *clearance* ou a proporção de visitas com a presença do HPV. Meta-análise publicada recentemente demonstrou que a persistência do HPV foi forte e consistentemente associada com a neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC2-3) e o câncer cervical, sobretudo se estava presente a longa duração da infecção pelo HPV (>12 meses) e um amplo intervalo da positividade de dois testes do DNA do HPV (>6 meses ou >12 meses)³(A).

Estudos recentes têm avaliado o uso do teste do HPV no rastreamento do câncer cervical em associação com a colpocitologia oncótica, realizando a colposcopia somente se o HPV estiver persistente ou a colpocitologia oncótica se apresentar alterada¹⁸(B). Comparado com o rastreamento por citologia isolada, a associação da citologia e da pesquisa do DNA do HPV resulta em aumento de 35% na sensibilidade para detectar NIC3 (neoplasia intraepitelial de alto grau) e o câncer cervical,

sem redução estatisticamente significativa no valor preditivo positivo¹⁹(B). Ambos os testes são mais específicos e de menor sensibilidade em mulheres com mais de 30 anos²⁰(B).

Fatores que influenciam a persistência do HPV e a progressão para o câncer cervical

Na população regularmente rastreada o câncer cervical raramente irá se desenvolver, mesmo na presença de infecção persistente pelo HPV, pois as lesões precursoras de alto grau são precocemente detectadas e tratadas¹⁶(D).

A idade tem sido associada com a persistência do HPV^{4,5}(B). No estudo de Castle et al., 2005, mais de 50% das infecções foram persistentes em mulheres de ≥ 65 anos. Quando avaliada a persistência do HPV 16 nessa mesma faixa etária a percentagem foi de 70%⁴(B).

Na imunossupressão por alguma causa, como nas mulheres infectadas pelo HIV, a persistência do HPV é mais elevada⁸⁻¹¹(B).

Estudo prospectivo demonstrou que, nas mulheres tabagistas, aumenta a duração da infecção pelo HPV e diminui a probabilidade de clareamento da infecção pelo vírus oncogênico, quando comparadas com as que nunca fumaram¹²(B). As mulheres com uso de mais de 20 cigarros por dia tem probabilidade aumentada de persistência do HPV, comparadas com as que fumam 10 ou menos cigarros/dia (OR=1,43; IC a 95%: 1,02-2,01)¹³(B).

A multiparidade está associada à lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL, *high-grade squamous intraepithelial lesions*) e câncer cervical em mulheres expostas ao HPV de alto risco²¹(B). As mudanças hormonais induzidas pela gravidez poderiam manter a zona de transformação do colo uterino na ectocérvice (ectopia), facilitando a direta exposição do HPV e outros cofatores²²(B). Contudo, em outro estudo, a multiparidade não esteve associada à persistência do HPV no seguimento em curto prazo¹³(B).

O uso de contraceptivos orais por um longo tempo aumenta o risco de carcinoma cervical em mulheres que são positivas para o DNA do HPV no colo uterino²³(B). Em curto prazo, entretanto, o uso de contraceptivo oral não esteve associado à persistência do HPV¹³(B).

As coinfeções cervicais, como a *Chlamydia trachomatis*, parecem estar associadas ao câncer cervical. Um possível mecanismo seria a inflamação induzida por esse microorganismo, que resultaria no impedimento da capacidade de clarear a infecção pelo HPV na cérvix uterina^{6,7}(B).

Por outro lado, tem sido atribuído a determinados fatores nutricionais efeito protetor na persistência do HPV cervical. O consumo diário de vegetais (cenoura, brócolis, repolho, salada

e grãos verdes) está associado com o *clearance* mais rápido do HPV²⁴(B).

Estudos têm também sugerido o papel de fatores virais (carga viral e variantes moleculares) na persistência e progressão do HPV. A carga viral foi considerada o mais importante fator de persistência do HPV no estudo de Muñoz et al.¹⁴(B). O polimorfismo viral nos tipos de HPV 33 e 35 associou-se à infecção persistente pelo HPV segundo um estudo de mulheres recrutadas no *Canadian women's HIV study*¹⁵(B).

Os tipos de HPV de alto risco são mais persistentes do que os tipos de baixo risco oncogênico^{25,26}(B).

O fato de a infecção pelo HPV nem sempre progredir para a neoplasia também sugere que variações interpessoais do sistema imune possam ter papel no *clearance* da infecção pelo HPV e/ou na sua aquisição. Tais mecanismos podem estar vinculados ao antígeno leucocitário humano (HLA)²⁷(D).

Em estudo com 501 mulheres assintomáticas, a persistência da infecção pelo HPV ocorreu em 34 mulheres, e os fatores que influenciaram a persistência do mesmo tipo oncogênico de HPV foram idade da primeira relação menor que 21 anos, e 4 ou mais parceiros sexuais na vida²⁵(B).

HIV e persistência do HPV

A infecção pelo HIV está fortemente associada com alta prevalência, incidência e persistência de infecção pelo HPV e relacionada com a prevalência, incidência, persistência e progressão para as lesões intraepiteliais escamosas²⁸(D).

A infecção pelo HPV incidente e persistente ocorre mais frequentemente em mulheres HIV positivas, comparadas com as HIV negativas. Estudos têm associado a persistência do HPV à contagem de linfócitos T CD4+. No estudo de Ahdieh et al., a persistência do HPV foi 1,9 vezes maior nas mulheres com a contagem de células CD4+ abaixo de 200 células/mm³, comparadas com as que apresentavam contagem de células CD4+ maior que 500 células/mm³(B)¹⁰. Em outro estudo, envolvendo mulheres HIV positivas e HIV negativas, a incidência do *clearance* do HPV foi 0,29 e 0,10, respectivamente naquelas com contagem de células CD4+ acima de 200 células/mm³ e nas que apresentaram contagem de células CD4+ menor que 200 células/mm³(B)²⁹.

Permanece controverso se o uso da terapia antirretroviral tem impacto na evolução das anormalidades cervicais. Segundo o estudo de Fife et al.³⁰(B), com o uso da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) houve declínio na detecção do HPV de 66 para 49%, após 96 semanas do seguimento de 146 mulheres infectadas pelo HIV.

Quadro 1 - Graus de recomendação sobre a persistência e o *clearance* do HPV

| Autores | Resultados | Recomendação |
|---------------------------------|---|--------------|
| Giuliano et al. ¹² | Nas mulheres tabagistas aumenta a duração da infecção pelo HPV e diminui a probabilidade de clareamento do vírus oncogênico comparadas com as que nunca fumaram | B |
| Branca et al. ⁹ | A taxa de <i>clearance</i> do HPV é menor em mulheres HIV positivas comparadas com as HIV negativas | B |
| Castle et al. ⁴ | A persistência tipo-específica do HPV aumenta com a idade. Mais de 50% das infecções foram persistentes em mulheres ≥65 anos | B |
| Silins et al. ⁶ | A infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> impede o clareamento da infecção pelo HPV | B |
| Richardson et al. ²⁴ | O consumo diário de vegetais está associado ao <i>clearance</i> mais rápido do HPV | B |
| Rosa et al. ²⁵ | A idade da primeira relação abaixo de 21 anos e 4 ou mais parceiros sexuais durante a vida estão associados com a persistência do HPV | B |
| Koshiol et al. ³ | A persistência do HPV está fortemente associada com a NIC 2-3 e o câncer cervical | A |
| Ralston et al. ²⁶ | Os tipos de HPV de alto risco são mais persistentes que os de baixo risco | B |
| Muñoz et al. ¹⁴ | A carga viral do HPV foi considerada o fator mais importante na persistência do HPV | B |
| Maucort et al. ¹³ | No seguimento em curto prazo, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais não estiveram associados à persistência do HPV | B |

Outro estudo, entretanto, mostrou que a HAART não reduziu a prevalência e a persistência da infecção pelo HPV de alto risco, ou influenciou na história natural das lesões cervicais, comparando mulheres tratadas ou não-tratadas³¹(B).

A persistência do HPV em mulheres HIV positivas tem sido também associada com a carga viral alta do HPV 16³²(B).

A mediana da duração da infecção é mais longa para a maioria dos tipos de HPV, individualmente, em mulheres HIV positivas comparada com HIV negativas³³(B).

No estudo de coorte de mulheres HIV positivas e HIV negativas de Branca et al., os fatores que predisseram a persistência significativa do HPV ($p < 0,001$) na análise multivariada foram o *status* de HIV positivo e o *status* da PCR positiva no início do estudo. Além disso, o polimorfismo do p53, o HPV oncogênico na consulta inicial, e a citologia alterada permaneceram como fatores independentes de persistência ($p < 0,005$)⁹(B).

No Quadro 1 são descritos os principais resultados e o grau de recomendação de estudos sobre a persistência e o *clearance* do HPV.

Comentários finais

A infecção pelo HPV é considerada o principal fator para o desenvolvimento do câncer cervical, apesar de vários fatores contribuírem na carcinogênese cervical. Esses fatores podem estar associados ao aumento da probabilidade de persistência do HPV ou na redução da probabilidade do *clearance*. A infecção persistente pelo HPV oncogênico está consistentemente associada à neoplasia intraepitelial cervical de alto grau e o câncer cervical invasivo. As características virais do HPV e do hospedeiro (susceptibilidade e imunossupressão) são determinantes importantes na persistência do vírus. As mulheres HIV positivas apresentam maior incidência, prevalência e persistência do HPV, apresentando maior número de lesões intraepiteliais escamosas. A pesquisa do HPV, associada à colposcopia oncológica, tem sido cada vez mais propagada em estudos no rastreamento do câncer cervical. O melhor entendimento dos cofatores da carcinogênese cervical permitirá medidas de maior impacto no rastreamento e no prognóstico das lesões cervicais.

Leituras suplementares

- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88(1): 63-73.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(2):123-37.
- Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis*. 2005;191(11):1808-16.
- Lai CH, Chao A, Chang CJ, Chao FY, Huang HJ, Hsueh S, et al. Host and viral factors in relation to clearance of human papillomavirus infection: a cohort study in Taiwan. *Int J Cancer*. 2008;123(7):1685-92.
- Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Törnberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2005;116(1):110-5.
- Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, Sternberg M, Sawyer MK, Swan D, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol*. 2005;162(7):668-75.
- Minkoff H, Feldman JG, Strickler HD, Watts DH, Bacon MC, Levine A, et al. Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1821-8.
- Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, Cappiello T, Leoncini L, Migliore G, Agarossi A, Syrjänen K, DIANAIDS Collaborative Study Group. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infection and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. *Int J STD AIDS*. 2003;14(6):417-25.
- Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001;184(6):682-90.
- D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, Seaberg EC, Weber K, Minkoff HL, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer*. 2007;121(1):143-50.
- Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(9):839-46.
- Maucort-Boulch D, Plummer M, Castle PE, Demuth F, Safaeian M, Wheeler CM, et al. Predictors of human papillomavirus persistence among women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Int J Cancer*. 2010;126(3):684-91.

14. Muñoz N, Hernandez-Suarez G, Méndez F, Molano M, Posso H, Moreno V, Murillo R, Ronderos M, Meijer C, Muñoz A; Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1184-90.
15. Gagnon S, Hankins C, Tremblay C, Forest P, Pourreaux K, Coutlée F. Viral polymorphism in human papillomavirus types 33 and 35 persistent and transient infection in the genital tract of women. *J Infect Dis*. 2004;190(9):1575-85.
16. Human Papillomavirus: HPV information for clinicians. Center for Disease Control and Prevention. 2010. [cited 23 set. 2010]. Available: <http://www.cdc.gov/std/hpv/>.
17. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
18. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BJM*. 2008;337:a1754.
19. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):88-99.
20. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, Mao C, Weiss NS, Kuypers JM, Koutsky LA. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *JAMA*. 2002;288(14):1749-57.
21. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2001;84(9):1219-26.
22. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJ, Bosch FX; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1080-1.
23. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
24. Richardson H, Abrahamowicz M, Tellier PP, Kelsall G, du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type-specific cervical human papillomavirus infection in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1149-56.
25. Rosa MI, Fachel JM, Rosa DD, Medeiros LR, Ignansi CN, Bozetti MC. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):617.e1-7.
26. Ralston Howe E, Li Z, McGlennen RC, Hellerstedt WL, Downs LS Jr. Type-specific prevalence and persistence of human papillomavirus in women in the United States who are referred for typing as a component of cervical cancer screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):245.e1-e7.
27. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):35-40.
28. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(6):545-54.
29. Ahdieh L, Muñoz A, Vlahov D, Trimble CL, Timpson LA, Shah K. Cervical neoplasia and repeated positivity of human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative women. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1148-57.
30. Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):274-82.
31. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, Origoni M, Grasso MA, Lodini S, et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2001;184(5):547-51.
32. Fontaine J, Hankins C, Money D, Rachlis A, Pourreaux K, Ferenczy A; Canadian Women's HIV Study Group. Coutlée F. Human papillomavirus type 16 (HPV-16) viral load and persistence of HPV-16 infection in women infected or at risk for HIV. *J Clin Virol*. 2008;43(3):307-12.
33. Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig CM, et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int J Cancer*. 2006;119(7):1623-9.