

# Epidemiologia da infecção pelo HPV em mulheres infectadas pelo HIV

Epidemiology of HPV infection in women infected by HIV

Luciana Pinheiro Vaz<sup>1</sup>  
Vera Aparecida Saddi<sup>2</sup>  
Waldemar Naves do Amaral<sup>3</sup>  
Wilmar José Manoel<sup>4</sup>

## Palavras-chave

Vírus da Imunodeficiência Humana  
HPV  
Neoplasia intraepitelial cervical

## Keywords

Human Immunodeficiency Virus  
HPV  
Cervical intraepithelial neoplasia

## Resumo

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é um importante fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino, com maior chance de desenvolvimento em portadoras do HIV (vírus da imunodeficiência humana), em decorrência da imunossupressão. A alta prevalência de lesões intraepiteliais escamosas (SIL – *squamous intraepithelial lesion*) associadas ao HPV, em mulheres infectadas pelo HIV, sugere que a resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante no desenvolvimento do câncer cervical associado ao HPV. Mulheres HIV positivas apresentam alta prevalência de DNA do HPV, de câncer cervical e de SIL. A infecção pelo HIV resulta em uma progressiva perda de células TCD4+, a qual, por sua vez, está associada a um aumento na prevalência das infecções pelo HPV, levando a uma maior persistência da infecção e do risco aumentado para o desenvolvimento de câncer cervical. Nas mulheres infectadas pelo vírus HIV, as infecções são mais persistentes e geralmente apresentam múltiplos genótipos do HPV, sendo os tipos oncogênicos os mais prevalentes. O objetivo deste estudo foi revisar o corrente conhecimento sobre a associação existente entre a infecção pelo HPV nas mulheres infectadas pelo HIV, analisando os aspectos epidemiológicos da coinfeção HPV e HIV.

## Abstract

The human papillomavirus (HPV) infection is an important risk factor for the development of pre-neoplasias and neoplasias cervix lesions, with higher possibility of development in HIV (human immunodeficiency virus) carriers, as a result of the immunosuppression. The high prevalence of squamous intraepithelial lesions (SIL) associated with HPV, in women infected by HIV, suggests that the immune response of the host plays an important role in the development of the cervical cancer associated with HPV. Women with HIV presents high DNA of the HPV, cervical cancer, and SIL. The HIV infection results in a gradual loss of TCD4+ cells, which, in turn, is associated with an increase in the prevalence of HPV infections, leading to a higher persistence of the infection and increased risk for the development of cervical cancer. In women infected by HIV, the infections are more persistent and generally presents multiple genotypes of the HPV, being most prevalent the oncogenics types. The aim of this study was to revise the current knowledge on the existing association between HPV infection in women infected by HIV, analyzing the epidemiologic aspects of the HPV and HIV coinfection.

<sup>1</sup> Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia (GO), Brasil

<sup>2</sup> Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás; Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás; Professor Adjunto e Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO), Brasil

<sup>4</sup> Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás; Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás – Goiânia (GO), Brasil

Endereço para correspondência: Luciana Pinheiro Vaz – Rua 3, 906 – apto. 1.301 – Ed. John Carneiro – Setor Oeste – CEP: 74115-050 – E-mail: luciana.p.vaz@gmail.com

## Introdução

A infecção pelo HPV é um importante fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino, com maior chance de desenvolvimento em portadoras do HIV, em decorrência da imunossupressão. A alta prevalência de lesões intraepiteliais escamosas (SIL, sigla em inglês) associada ao HPV em mulheres infectadas pelo HIV sugere que a resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante no desenvolvimento do câncer cervical associado ao HPV<sup>1-3</sup>(B). Vários estudos clínicos têm estabelecido diferenças importantes nas características do trato genital de mulheres com HPV infectadas, ou não, pelo HIV. O DNA do HPV pode ser detectado em amostras cervicais de mulheres infectadas pelo HIV com uma frequência duas a cinco vezes maior quando comparadas às amostras cervicais de mulheres HIV negativas<sup>1-5</sup>(B). Outros estudos demonstram que as mulheres infectadas pelo vírus HIV comumente apresentaram infecção persistente pelo HPV, com subtipos oncogênicos, comparadas às mulheres HIV negativas<sup>6-9</sup>(B). Isto sugere que a infecção persistente pelo HPV inicia-se por meio de mudanças genéticas, as quais, por sua vez, iniciam a oncogênese<sup>10</sup>(B).

O HIV altera a história natural da infecção pelo HPV, com taxas de regressão diminuídas e progressão para lesões de alto grau e lesões invasivas, refratárias ao tratamento, necessitando assim de maior intervenção e monitoramento<sup>3</sup>(B). Esta questão é particularmente relevante, em relação ao estabelecimento de estratégias adequadas para a prevenção e o tratamento de pacientes, requerendo o conhecimento prévio da epidemiologia e da patogênese da infecção pelo HPV na população de mulheres infectadas pelo HIV.

O objetivo deste estudo foi revisar o corrente conhecimento sobre a associação existente entre a infecção pelo HPV nas mulheres infectadas pelo HIV, analisando os aspectos epidemiológicos da coinfeção HPV e HIV.

## Metodologia

O presente estudo consiste em uma pesquisa bibliográfica realizada pela revisão de artigos encontrados na literatura, por meio de pesquisa em algumas bases de dados (*PubMed*, *Lilacs*, *Bireme*, *Medline*, *SciELO*), utilizando como palavras-chave os termos: Vírus da Imunodeficiência Humana; HPV e neoplasia intraepitelial cervical. Estas foram baseadas no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) publicado pela Bireme, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>

A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de abril a julho de 2010, sendo os artigos encontrados desde 1994 a 2010,

totalizando 49 artigos de maior relevância sobre o tema proposto. Os critérios de seleção dos artigos incluídos no texto foram baseados no grau de recomendação e nas forças de evidência A e B, citados pela revista *Femina*, sendo selecionados somente os estudos de metanálise ou ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos não-randomizados ou estudos de caso-controle, respectivamente. O critério de exclusão dos artigos foi baseado no grau de recomendação e força de evidência da revista *Femina*, sendo os artigos de grau e força de evidência C e D excluídos da pesquisa. Durante a pesquisa bibliográfica, foram encontrados 56 artigos e dentre estes, os que não apresentam grau de recomendação e força de evidência A e B, citados pela revista *Femina*, ou seja, os de maior relevância foram excluídos da pesquisa.

## Discussão

No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de Aids, em 1980 até junho de 2008, já foram notificados aproximadamente 507 mil casos de Aids e cerca de 630 mil pessoas infectadas pelo HIV. O país já acumulou cerca de 206 mil óbitos devido à Aids até junho de 2008, sendo as taxas de mortalidade crescentes até meados da década de 1990, estabilizando-se em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998<sup>11</sup>(B).

O aumento da transmissão por contato heterossexual determinou o crescimento substancial dos casos na população feminina, o que tem sido considerado como uma das mais importantes características do atual quadro da epidemia no Brasil e em todo o mundo<sup>12</sup>(B). O crescimento da incidência de doenças sexualmente transmissíveis (DST), sobretudo em mulheres jovens, conferiu ao Brasil o mais rápido aumento de casos de Aids, na população feminina, descrito no mundo<sup>13</sup>(B). A infecção pelo HIV entre as mulheres incide principalmente na população sexualmente ativa, o que estabelece margem para a coinfeção pelo HPV<sup>14</sup>(B).

A coinfeção HIV e HPV é um fenômeno completamente previsível, tendo em vista que os fatores de risco para essas duas infecções são bastante similares. Múltiplos parceiros sexuais, idade precoce para a primeira relação sexual, sexo com homens que tiveram múltiplas parceiras, baixo nível socioeconômico e prática sexual sem proteção, são importantes fatores de risco comuns às duas infecções virais. Vários estudos na literatura referenciam a forte associação existente entre a oncogênese e a progressão neoplásica relacionada ao HPV e ao sistema imunológico<sup>15</sup>(B).

Mulheres HIV positivas apresentam alta prevalência de DNA do HPV<sup>2,5,7,16</sup>(B), de câncer cervical<sup>17</sup>(A) e de SILs<sup>7,18-21</sup>(B). A presença de altas prevalências da infecção pelo HPV em mulheres portadoras de HIV já foi documentada na lite-

ratura, com estimativas que variam entre 49,5<sup>22</sup>(B), 54<sup>18</sup>(B) a 100%<sup>23,24</sup>(B), dependendo do método de diagnóstico. Heard et al.<sup>22</sup>(B), analisando 307 mulheres HIV positivas, detectaram o DNA do HPV em 49,5% dos casos, usando a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo que 24,8% dessas mulheres apresentaram-se com alterações em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) e 27% com neoplasia intraepitelial escamosa (NIC), sendo 13,7% com lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL – *low squamous intraepithelial lesion*) e 13,3% com lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL – *high squamous intraepithelial lesion*).

Um estudo, utilizando o método de PCR para detecção do DNA viral, foi conduzido em mulheres HIV positivas e negativas<sup>2</sup>(B). Esse estudo demonstrou a presença do genoma do HPV em 77,4% das mulheres HIV positivas, comparadas a 54,5% das mulheres HIV negativas. O mesmo estudo revelou que 61,7% das mulheres HIV positivas, com achados citológicos normais, apresentavam o DNA do HPV nas amostras cervicais. Por outro lado, somente 29,9% das mulheres HIV negativas com achados citológicos normais apresentavam o DNA do HPV nas células cervicais. O DNA do HPV foi detectado em 90,9% de mulheres infectadas pelo HIV, que apresentaram SILs. Cerca de 90% das mulheres HIV positivas com ASCUS também foram positivas para o DNA do HPV, comparadas a 42,9% das mulheres HIV negativas.

Altas prevalências de SILs estão associadas com a infecção pelo HPV em mulheres HIV positivas. Em um estudo, no qual foram analisadas 328 mulheres infectadas pelo HIV e 325 mulheres não-infectadas, o DNA do HPV foi detectado em 54% dos casos HIV positivos comparados a 32% das mulheres HIV negativas, utilizando a técnica de PCR. Dentre as mulheres infectadas pelo HIV, 20% apresentaram SIL, sendo que 91% das lesões correspondiam a LSIL e 9% a HSIL. Entretanto, dentre as mulheres HIV negativas, apenas 5% apresentaram SIL, sendo 75% com LSIL e 25% com HSIL. O estudo demonstrou que as mulheres infectadas pelo HIV apresentam risco 4,5 vezes maior de desenvolver SILs<sup>18</sup>(B).

Um estudo como o *Women's Interagency HIV Study* (WIHS), que analisou 2.015 mulheres HIV positivas e 577 controles negativos pareados, demonstrou prevalência de 58% de mulheres coinfectadas, comparadas com 26% de mulheres HPV positivas entre as soronegativas para o HIV. Paralelamente, dados advindos dessa pesquisa revelaram que nas pacientes soropositivas para o HIV, observa-se aumento da prevalência de infecção pelo HPV quando a imunodeficiência é mais severa, bem como maior prevalência dos tipos 16 e 18, de maior poder oncogênico<sup>14</sup>(B). Em um recente estudo, também foi observada

maior prevalência dos tipos 16 e 18 do HPV em mulheres HIV positivas<sup>25</sup>(B). Dois grandes estudos de coorte identificaram altas taxas de prevalência da infecção pelo HPV nas mulheres positivas para o HIV. Tanto os tipos oncogênicos, quanto os não-oncogênicos foram significativamente mais comuns entre as mulheres infectadas com o HIV<sup>4,5</sup>(B).

Estudos brasileiros também descreveram a alta prevalência do HPV em mulheres soropositivas para o HIV. Levi et al.<sup>23</sup>(B), analisando mulheres infectadas pelo HIV, encontraram prevalência do DNA do HPV em 64,5% dessas mulheres, sendo que, em 19%, foram observadas anormalidades citológicas compatíveis com NIC (12% NICI, 5% NICII e 2% NIC III). Em outro estudo, em que 208 mulheres infectadas pelo HIV foram analisadas, os autores verificaram por análise de PCR, que virtualmente todas as mulheres eram positivas para o HPV (98%), com 80% delas infectadas por múltiplos genótipos de HPV (média de 3,1 genótipos por paciente) e 90% apresentando citologia inflamatória<sup>26</sup>(B).

Estudos prospectivos sugerem que metade das infecções por HPV em mulheres HIV positivas é adquirida sexualmente em um período recente, enquanto a outra metade representa reativação de infecções previamente adquiridas<sup>27</sup>(B). Alguns autores afirmam que as mulheres infectadas por HIV têm maior prevalência de HPV, com múltiplos genótipos de HPV e de subtipos oncogênicos, comparadas às mulheres HIV negativas<sup>2,16,18</sup>(B).

A imunidade local e sistêmica é considerada um fator determinante para as infecções pelo HPV e pode determinar o desenvolvimento de infecção primária persistente, sendo este o mais importante fator de risco para a neoplasia cervical. A infecção pelo HIV está associada a uma alta prevalência do HPV, alta incidência de SIL e alto risco para o desenvolvimento do câncer cervical em mulheres soropositivas<sup>7,10,18,28-30</sup>(B).

Mulheres HIV positivas, especialmente aquelas com imunossupressão severa, apresentam risco cinco vezes maior de desenvolverem NIC e câncer invasivo do trato genital inferior, quando comparadas às mulheres HIV negativas. A alta carga viral do HPV em mulheres HIV positivas com imunossupressão está associada a um risco 10 vezes maior de desenvolvimento de LSIL e HSIL<sup>31</sup>(B). Vários estudos demonstram que um aumento da carga viral do DNA do HPV representa fator importante para o desenvolvimento de SIL em mulheres soropositivas para o HIV<sup>25,32,33</sup>(B); entretanto, controvérsias têm sido reportadas<sup>34,35</sup>(B).

As mulheres HIV positivas apresentam risco significativamente maior de desenvolver NIC com uma prevalência que varia entre 20 a 40%. A NIC é uma lesão precursora do câncer cervical e a técnica de LEEP (procedimento por excisão eletro-

cirúrgica com alça) é usada como o tratamento inicial para NIC II e NIC III, e em alguns casos para tratamento de NIC I. Em mulheres HIV positivas, a taxa de recorrência de NIC mesmo após o tratamento com LEEP é alta (56 a 62%) e comumente está relacionada com o estado de imunossupressão. Apesar da efetividade do LEEP, a recorrência de displasia ocorre entre 5% a 64% dos pacientes<sup>36</sup>(B). Diversos autores relatam que a excisão incompleta da margem da lesão endocervical após o LEEP foi um fator significativo para a persistência ou recorrência da displasia cervical, durante o período de seguimento<sup>37</sup>(B). Em um recente estudo brasileiro que avaliou a taxa de recorrência de NIC após LEEP em mulheres HIV positivas e negativas, foi encontrada uma taxa de recorrência de 33% no grupo de mulheres HIV positivas comparada a 8,4% no grupo de mulheres HIV negativas ( $p < 0,01$ ). A taxa de recorrência de NIC foi de 87% nas mulheres HIV positivas com contagem de linfócitos TCD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, porém não houve nenhuma associação significativa entre a contagem baixa de linfócitos TCD4+ e o grau da lesão cervical. Contudo, uma análise multivariada mostrou que mulheres com contagem de linfócitos abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> apresentam risco 2,9 vezes maior de recorrência da lesão, comparado a mulheres com contagem de linfócitos TCD4+ acima de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>36</sup>(B).

Além de maior incidência, a persistência da infecção é significativamente maior entre as pacientes HIV positivas, quando comparadas com mulheres não-infectadas pelo HIV<sup>28,38</sup>(B). Em mulheres portadoras do HIV, a prevalência e a persistência da infecção aumentam com a queda da contagem de linfócitos T CD4+ e a elevação da carga viral, sendo que alguns estudos mostram que tipos oncogênicos do HPV podem ser mais comuns, com baixas contagens de CD4+ e/ou carga viral mais alta<sup>4,39</sup>(B). De acordo com Sun et al.<sup>1</sup>(B), a infecção persistente pelo HPV foi significativamente mais comum nas mulheres portadoras do HIV, quando comparadas às HIV negativas. Resultados semelhantes foram descritos em outro estudo, no qual os autores relataram que a prevalência da infecção pelo HPV aumenta à medida que ocorre progressão do dano imunológico associado à infecção pelo HIV<sup>40</sup>(B). A prevalência e a incidência das SILs também são maiores nas pacientes portadoras do HIV do que naquelas HIV negativas<sup>41</sup>(B). Mulheres infectadas pelo HIV têm menores taxas de regressão de lesões intraepiteliais de baixo grau e apresentam maior risco de progressão para lesões intraepiteliais de alto grau, principalmente quando apresentam baixa contagem de linfócitos T CD4+<sup>4,42</sup>(B).

Estudos demonstram que a detecção do DNA do HPV está associada com níveis mais baixos de linfócitos T CD4+ e cargas virais mais elevadas do HIV. O tipo viral menos afetado pela

contagem diminuída de células T CD4+ foi o HPV 16. Níveis mais baixos de linfócitos T CD4+, principalmente abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, associaram-se à detecção de múltiplos tipos de HPV<sup>4,16,27</sup>(B). A presença de múltiplos genótipos do HPV em pacientes HIV positivas também foi encontrada em vários estudos, notificando que os tipos oncogênicos 16 e 18 são os mais prevalentes<sup>4,18,22,31,33,43</sup>(B).

Mulheres infectadas pelo HIV, com ou sem anormalidades citológicas, são infectadas com múltiplos tipos de HPV comparadas às mulheres HIV negativas<sup>44</sup>(B). Em recente metanálise mundial, incluindo 5.578 mulheres HIV positivas, verificou-se que o HPV-16 estava presente em menor proporção de infecções pelo HPV, assim como em HSIL, comparados à população feminina em geral. No mesmo estudo, outros tipos de HPV de alto risco, 18,51,52 58, e de baixo risco, 11,53,61, foram frequentemente encontrados em mulheres HIV positivas com HSIL<sup>45</sup>(A).

Em um grande estudo multicêntrico, com seguimento de quatro anos, foram analisadas amostras cervicais de 5.696 mulheres, verificando-se que, destas, 148 desenvolveram NIC II e que 85,8% tinham teste positivo para o DNA do HPV. O HPV-16 foi o tipo mais prevalente (2,5%), seguido pelo HPV-31 (1,4%), HPV-45 (0,9%) e HPV-18 (0,7%). Do total de 5.696 amostras analisadas, 401 foram positivas para o DNA do HPV (87%) e tinham apenas um tipo de HPV, enquanto que, em 13% das amostras, foi detectado mais de um tipo de HPV. Dentre as mulheres HIV positivas, o risco absoluto de apresentarem NIC II foi de 36,6% para o HPV-16 e de 25,6% para o HPV-18<sup>46</sup>(B).

A infecção pelo HIV pode levar ao aumento da oncogenicidade tanto do HPV de alto risco como dos tipos de baixo risco. Entretanto, não está totalmente claro se as infecções por tipos de HPV, que raramente progridem para lesões severas em mulheres imunocompetentes, podem causar lesões de alto grau e câncer invasivo em mulheres HIV positivas<sup>44</sup>(B). Esta questão é particularmente relevante, em relação à prevenção do câncer cervical nas populações de alto risco, devido ao fato de que os métodos usualmente utilizados para detectar o DNA do HPV podem não detectar todos os tipos de HPV<sup>44</sup>(B).

A resposta imune específica ao HPV desempenha um importante papel no controle das lesões intraepiteliais precursoras do câncer cervical. A imunossupressão observada em pacientes HIV positivas parece levar a uma eliminação menos eficiente dos queratinócitos infectados pelo HPV e, conseqüentemente, a uma progressão das lesões<sup>47</sup>(B). A replicação aumentada do DNA do HPV pode ser uma consequência direta ou indireta dos efeitos do HIV, dos efeitos sinérgicos resultantes de infecções com múltiplos

tipos genótipos do HPV ou de coinfeções com outros agentes transmitidos sexualmente, como o Herpes Simples<sup>48</sup>(B).

Com isso, verifica-se alta carga viral do HPV, com infecções persistentes, levando a um risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia cervical<sup>6,22</sup>(B). A evolução das lesões para a malignidade pode ser esperada, frente ao grande *pool* de células infectadas pelo HPV e ao aumento das concentrações de oncoproteínas virais. Todos esses mecanismos podem contribuir para um curso mais agressivo das infecções cervicais pelo HPV em pacientes HIV positivas<sup>33</sup>(B). A contagem de células CD4+, o estado da Aids e a carga de RNA do HIV refletem a imunossupressão severa, em pacientes HIV positivas, e estes fatores estão associados ao aumento da carga viral do HPV em pacientes com SIL<sup>22,33</sup>(B).

Com o advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), cresceu a expectativa de mudanças na história natural da infecção pelo HPV, assim como o número de doenças induzidas pelo vírus nas mulheres portadoras do HIV. Entretanto, tais modificações não têm sido frequentemente demonstradas pela literatura atual. Nenhum estudo mostrou o efeito da HAART na presença e persistência da infecção cervical pelo HPV, mesmo naquelas mulheres que apresentaram aumento dos níveis de células T CD4+. Em relação aos efeitos da HAART na história natural das lesões intraepiteliais, os dados permanecem inconsistentes e controversos<sup>49</sup>(B).

As interações entre esses dois vírus provavelmente ocorrem via proteínas virais, com as proteínas do HIV realçando os efeitos das proteínas do HPV e provavelmente contribuindo para a desregulação do ciclo celular<sup>30</sup>(B). A imunidade local e sistêmica prejudicada pode assegurar a progressão da doença, embora o curso dessa história seja ainda incerto. Outro questionamento importante a ser feito diz respeito à associação entre os tipos específicos do HPV e o grau das SILs, como observado na população em geral. Alguns estudos demonstram uma associação similar entre lesões de alto grau em pacientes positivas para o HIV e determinados tipos oncogênicos do HPV, sugerindo incidência aumentada dos tipos de alto risco para as lesões precursoras de baixo grau<sup>2</sup>(B). Outros estudos relatam que as HSIL estão

associadas com tipos de HPV de baixo e/ou alto risco, levando às especulações de que o HIV pode aumentar a oncogenicidade dos tipos de alto risco e, possivelmente, conferir tal atividade aos HPV de baixo risco<sup>34,44</sup>(B).

## Conclusão

As mulheres representam uma proporção crescente na epidemia da Aids, sendo infectadas numa taxa muito maior do que os homens e representando agora metade da população infectada. A infecção pelo HIV está associada a uma alta prevalência de SIL e ao câncer cervical. Mulheres infectadas pelo vírus HIV apresentam maior persistência da infecção pelo HPV e geralmente apresentam múltiplos genótipos do HPV, sendo os tipos oncogênicos os mais prevalentes. A persistência da infecção pelo HPV e a multiplicidade de tipos, particularmente de alto risco oncogênico, são cofatores importantes na determinação das modificações celulares induzidas pelo HPV. Estas duas condições são frequentemente encontradas entre as mulheres infectadas pelo HIV.

A progressão da infecção pelo HIV é marcada por uma diminuição na contagem de células TCD4+ e por um aumento da carga viral do HIV, os quais têm sido associados com a persistência da infecção pelo HPV e o aumento da severidade das lesões precursoras do câncer do colo uterino. As lesões precursoras causadas pelo HPV em mulheres HIV positivas apresentam menor taxa de regressão, maiores períodos de persistência e progressão mais rápida, são mais refratárias ao tratamento e mais recorrentes, necessitando, assim, de maior monitoração e intervenção mais agressiva para evitar a evolução para o carcinoma invasor. O estabelecimento de estratégias adequadas para a prevenção e o tratamento do câncer cervical em pacientes HIV positivas requer o conhecimento da história natural da infecção pelo HPV e o desenvolvimento da NIC nessas pacientes. Uma vez que o HIV parece alterar a história natural da infecção pelo HPV, com taxas de regressão diminuídas e progressão para lesões de alto grau e lesões invasoras, intervenções mais efetivas para monitorar e controlar essas infecções se tornam bastante relevantes.

## Leituras suplementares

1. Sun X, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1343-9.
2. Moscicki A, Ellenberg JH, Vermund SH, Holland CA, Darragh T, Crowley-Nowick PA, et al. Prevalence of and risks for cervical human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in adolescent girls. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(2):127-34.
3. Palefsky JM. Biology of HPV in HIV infection. *Adv Dent Res.* 2006;19(1):99-105.
4. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(3):226-36.
5. Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P, et al. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am Obstet Gynecol.* 2002;186(1):21-7.

6. 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.
7. 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.
8. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls: risk factors and differences by phylogenetic type. *J Infect Dis*. 2004;190(1):37-45.
9. Rowhani-Rahbar A, Hawes SE, Sow PS, Toure P, Feng Q, Dem A, et al. The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women. *J Infect Dis*. 2007;196(6):887-94.
10. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Minkoff H, Levine AM, Henry D, et al. Long-term incidence of cervical cancer in women with human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2009;115(3):524-30.
11. MS – Ministério Da Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
12. Hader SL, Smith DK, Moore JS, Holmberg SD. HIV infection in women in the United States: Status at the millennium. *JAMA*. 2001;285(9):1186-92.
13. Lopes F, Latorre MR, Pignatari AC, Buchalla CM. HIV, HPV, and syphilis prevalence in a women's penitentiary in the city of Sao Paulo, 1997-1998. *Cad Saude Publica*. 2001;17(6):1473-80.
14. Lyons F, Prendiville W, Mulcahy F. Cervical disease. In: HIV-1-positive women: a review. *Intern J STD AIDS*. 2004;15(2):89-93.
15. Nicol AF, Fernandes ATG, Almeida MGB. Immune response in cervical dysplasia induced by human papillomavirus: the influence of human immunodeficiency virus-1 co-infection – review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100(1):1-12.
16. Strickler HD, Palefsky JM, Shan KV, Anastos K, Klein RS, Minkoff H, et al. Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(14):1062-71.
17. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(11):796-802.
18. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*. 2000;283(8):1031-7.
19. Duerr A, Kieke B, Warren D, Shah K, Burk R, Peipert JF, et al. Human papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):584-90.
20. Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27(5):432-42.
21. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*. 2003;188(1):128-36.
22. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):403-9.
23. Levi JE, Fink MC, Canto CL, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, et al. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected Women. *Braz J Infect Dis*. 2002;6(3):129-35.
24. Queiroz C, Travassos AG, Studart E, Araújo Filho JB, Sarno CK, Pinheiro CC. Prevalence of human Papilloma Virus in HIV-positive and HIV-negative patients in the State of Bahia. A pilot study. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(5):356-62.
25. Luchters SMF, Broeck DV, Chersich MF, Nel A, Delva W, Mandaliya K, et al. Association of HIV infection with distribution and viral load of HPV types in Kenya: a survey with 820 female sex workers. *BMC Infect Dis*. 2010;10:18.
26. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):225-31.
27. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural History and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(8):577-86.
28. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1500-10.
29. Cardillo MR, Hagan J, Abadi MA. CD4 T-cell count, viral load, and squamous intraepithelial lesions in women infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2001;93(2):111-4.
30. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:41-6.
31. Dames DN, Ragin C, Griffh-Bowe A, Gomez P, Butler R. The Prevalence of cervical cytology abnormalities and human papillomavirus in women infected with the human immunodeficiency virus. *Infect Agent Cancer*. 2009;4 Suppl 1:58.
32. Womack SD, Chirenje ZM, Gaffikin L, Blumenthal PD, McGrath JA, Chipato T, et al. HPV-based cervical cancer screening in a population at high risk for HIV infection. *Int J Cancer*. 2000;85(2):206-10.
33. Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallman P, Fuchs PG, Pfister HJ, et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol*. 2003;41(6):2763-7.
34. Tweddel G, Heller P, Cunnane M, Multhaupt H, Roth K. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia, and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. *Gynecol Oncol*. 1994;52(2):161-4.
35. Boccalon M, Tirelli U, Sopracordevole F, Vaccher E. Intra-epithelial and invasive cervical neoplasia during HIV infection. *Eur J Cancer*. 1996;32A(13):2212-7.
36. Lima MN, Tafuri A, Araújo AC, Lima LM, Melo VH. Cervical intraepithelial recurrence after coinfection in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;104:100-4.
37. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical loop coinfection: Is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynecol*. 2007;33:660-4.
38. Lefevre J, Hankins C, Money D, Rachlis A, Pourreaux K, Coutlée F, et al. Human papillomavirus type 16 viral load is higher in human immunodeficiency virus-seropositive women with high-grade squamous intraepithelial lesions than in those with normal cytology smears. *J Clin Microbiol*. 2004;42(5):2212-5.
39. Van Der Burg SH, Palefsky JM. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus – why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *J Transl Med*. 2009;7:108.
40. Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 1-224.
41. Palefsky JM. Cervical human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women positive for human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Oncol*. 2003;15(5):382-8.
42. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006;42(6):855-61.
43. Firnhaber C, Van Le H, Pettifor A, Schulze D, Michelow P, Sanne IM, et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. *Cancer Causes Control*. 2010;21(3):433-43.
44. Tornesello ML, Duraturo ML, Giorgi-Rossi P, Sansone M, Piccoli R, Buonaguro L, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants in human immunodeficiency virus-positive Italian women. *J Gen Virol*. 2008;89(6):1380-9.
45. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a metanalysis. *AIDS*. 2006;20(18):2337-44.
46. Naucleer P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, et al. HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: A population-based prospective study. *British Journal of Cancer*. 2007;97:129-32.
47. Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):209-20.
48. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, Krieg T, Pfister H, Ritzkowski A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol*. 2000;115(3):396-401.
49. Kojic EM, Cu-Uvin S. Update: human papillomavirus infection remains highly prevalent and persistent among HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(5):464-9