

Conduta nas neoplasias intraepiteliais cervicais em mulheres infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana

Management of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women

Claudia Teixeira da Costa Lodi¹
 Maria Inês de Miranda Lima²
 Angela Cristina Labanca de Araujo³
 Nara Chartuni Pereira Teixeira⁴
 Adriana Almeida de Souza Lucena⁵
 Mirian Viviane Maciel Barros
 Guimarães⁶
 Victor Hugo Melo⁷

Palavras-chave

HIV
 Neoplasia intraepitelial cervical
 Papilomavírus humano

Keywords

HIV
 Cervical intraepithelial neoplasia
 Human papillomavirus

Resumo

O carcinoma de células escamosas do colo uterino é a segunda causa de morte por câncer em mulheres no mundo. No Brasil, também ocupa o segundo lugar. Desenvolve-se a partir de lesões pré-cancerosas (neoplasia intraepitelial cervical – NIC) e está relacionado com fatores de risco, como doenças sexualmente transmissíveis (DST), principalmente o papilomavírus humano (HPV); condições infecciosas e reativas locais; hábitos sexuais e tabagismo. As mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam maior risco de desenvolver NIC, com elevadas taxas de recidiva da lesão. Existe, ainda, maior prevalência do HPV e favorecimento de tipos oncogênicos nessas mulheres, consequente à imunodepressão. Atualmente, em todo o mundo, existem milhões de mulheres infectadas pelo HIV, representando cerca de 50% do total de indivíduos contaminados pelo vírus. O objetivo desta revisão consistiu em propor um protocolo de tratamento e seguimento de mulheres infectadas pelo HIV e portadoras de NIC. Foi realizada a revisão da literatura de estudos indexados em banco de dados, como Medline, PubMed e LILACS. Embora existam vários estudos sobre o tema, ainda não está definida a melhor forma de tratamento e seguimento dessas mulheres.

Abstract

The squamous cells carcinoma of the cervix uterine is the second cause of cancer mortality among women worldwide and the second most frequent cancer in Brazil. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is a precursor lesion for cervical cancer and other several known risk factors for CIN are sexually transmitted disease (STD), mainly human papillomavirus HPV; local infectious and reactive conditions; sexual habits and smoking. Women infected by human immunodeficiency virus HIV have significantly higher risk for CIN, and recurrent disease rates are higher too. It has been shown that HPV infection is most prevalent among HIV-infected women, infected with HPV types of high oncogenic risk consequent to immunodeficiency result. At present, there are millions of HIV-infected women worldwide, representing about 50% of total HIV infected individuals. The aim of this revision was to propose a protocol to treat and follow-up HIV-infected women with CIN. A review of the literature was performed in Medline, PubMed and LILACS. Although there are many studies about this subject, doubts concerning treatment and follow-up in these women still remain.

¹ Mestre em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil; Professora Assistente de Ginecologia na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais – Belo Horizonte (MG), Brasil; Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Doutora em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil; Médica da Patologia do Colo do Posto de Atendimento Médico Sagrada Família da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG), Brasil; Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Doutora em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil; Ginecologista na Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁴ Mestre em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil; Ginecologista na Prefeitura Municipal de Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte (MG), Brasil; Presidente do Capítulo Mineiro de Patologia Cervical; Pós-graduanda da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁶ Assistente da Santa Casa de Belo Horizonte (MG), Brasil; Pós-graduanda da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁷ Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Claudia Teixeira da Costa Lodi – Avenida Francisco Sales, 1.420 – sala 1.103 – Santa Efigênia – CEP 30150-221 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: claudia.lodi@terra.com.br

Introdução

O carcinoma de células escamosas do colo uterino é a segunda causa de morte por câncer em mulheres no mundo e a primeira em países em desenvolvimento^{1,2}(C). Desenvolve-se a partir de lesões pré-cancerosas (neoplasias intraepiteliais cervicais) bem definidas, com potencial para progredir para doença invasiva, se não forem detectadas e tratadas precocemente²(C). Desde 1989 tem-se observado que mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresentam maior risco de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical (NIC). As taxas de recidiva de NIC após tratamento também são elevadas nessas mulheres, quando comparadas às não infectadas. A recidiva parece estar relacionada ao estado imunológico, à carga viral do HIV, ao uso da terapia antirretroviral potente³(B), e à própria infecção pelo HIV⁴(B). Existe, ainda, maior prevalência do papilomavírus humano (HPV) em mulheres infectadas pelo HIV, quando comparadas às não infectadas⁵⁻⁷(B).

Existem evidências epidemiológicas de que a infecção persistente – com alta carga viral por tipos oncogênicos do HPV – desempenha papel preponderante no desenvolvimento do câncer do colo uterino, sendo detectado em quase todas as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cervicais²(C).

Apresentamos a proposta de protocolo de condutas baseado em evidências científicas, para orientar o atendimento ginecológico de pacientes infectadas pelo HIV, no que diz respeito ao tratamento e seguimento das neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs).

Método

Foram utilizados como base de dados o Medline, o LILACS e PubMed, no período de 1992 a 2010. As palavras-chaves para a pesquisa foram: “vírus da imunodeficiência humana”, “neoplasia intraepitelial cervical” e “papilomavírus humano”. Realizou-se a busca por artigos nacionais e internacionais (nos idiomas inglês, francês e espanhol) das melhores evidências científicas disponíveis, as quais foram classificadas de acordo com o nível e grau de recomendação. A seleção inicial dos artigos foi realizada com base em seus títulos e resumos, e quando relacionados ao assunto buscou-se o texto completo. Foram encontrados 221 artigos, dos quais selecionamos 80 para análise, restando 30 que foram incluídos na presente revisão. Deu-se prioridade aos artigos mais recentes, pois expõem aplicabilidades mais coerentes com a prática atual, artigos com o maior nível de evidência, revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

Discussão

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV é um retrovírus com genoma constituído por ácido ribonucleico (RNA) que infecta e induz à morte celular, principalmente em uma variedade de linhagem celular humana. O linfócito TCD4+ é o maior alvo da infecção viral e as células circulantes tornam-se progressivamente diminuídas no sangue periférico, na maioria das pessoas infectadas e não tratadas. Dessa forma, a quantificação de linfócitos TCD4+ no sangue é uma maneira de determinar o dano imunológico cumulativo devido ao HIV⁸(D).

De acordo com o *National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS*⁹(D), a contagem de linfócitos TCD4+ no sangue periférico pode ser dividida em quatro faixas:

- TCD4+ > 500 células/mm³: estágio da infecção pelo HIV com baixo risco de doença;
- TCD4+ entre 200 e 500 células/mm³: estágio caracterizado por surgimento de sinais e sintomas menores ou alterações constitucionais. Risco moderado de desenvolvimento de doenças oportunistas;
- TCD4+ entre 50 e 200 células/mm³: estágio com alta probabilidade de surgimento de doenças oportunistas;
- TCD4+ < 50 células/mm³: estágio com grave comprometimento da resposta imunitária. Alto risco de doenças oportunistas e de morte.

A carga viral, ou seja, a quantificação das partículas virais no plasma é considerada um dos principais indicadores de progressão da imunodepressão induzida pelo HIV. Geralmente, a carga viral diminui em resposta à medicação antirretroviral, elevando-se quando a paciente desenvolve resistência. O objetivo do tratamento é reduzir a carga viral ao menor valor possível, idealmente para níveis abaixo do limiar de detecção dos testes disponíveis ou, no mínimo, a níveis inferiores a 5.000–10.000 cópias/mL¹⁰(D).

Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV de alto risco exerce papel fundamental na carcinogênese do colo uterino, sendo o principal fator causal do carcinoma escamoso cervical¹¹(C).

Dos vários tipos de HPV já classificados, aproximadamente 40 são comumente encontrados no trato genital⁵(B). Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 são considerados oncogênicos, ou de alto risco, por estarem associados a lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (HSIL) ou câncer. Os tipos 26, 53 e 66 são provavelmente carcinogênicos, enquanto os

tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e *cand* HPV89/Cp6108 são tidos como de baixo risco, estando presentes nas verrugas genitais e nas lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau (LSIL)¹(A),^{5,13}(B).

Estudos transversais, realizados no Brasil, mostraram que o HPV 16 é o mais prevalente, embora se acredite que haja variações regionais¹⁴(C). Estudo realizado no CTR-DIP Orestes Diniz, em parceria com o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), constatou que os genótipos mais frequentes foram os tipos 6, 11, 16 e 33^{7,15}(B).

Nos casos de adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso cervical, a prevalência do HPV é em torno de 90%, sendo o tipo 18 o mais frequente¹⁶(C).

Coinfecção HIV-HPV

A infecção pelo HIV é um fator de risco independente para a aquisição de infecções por múltiplos tipos do HPV, nas formas latentes, subclínica e clínica¹¹(C). A infecção pelo HPV ocorre em taxas elevadas na mucosa genital das mulheres infectadas pelo HIV, apresentando prevalência geralmente muito maior quando comparadas com mulheres não infectadas pelo HIV com características sociodemográficas similares⁵⁻⁷(B).

Na paciente infectada pelo HIV, a infecção pelo HPV parece ser uma condição necessária para o desenvolvimento do câncer cervical, especialmente para os genótipos oncogênicos, tipos virais de alto risco, 16 e 18¹(C),¹⁷(B).

Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)

Richart¹⁸(D) propôs a seguinte classificação histopatológica, para a neoplasia intraepitelial cervical (NIC):

- NIC 1: lesões correspondentes à displasia leve, com células atípicas comprometendo até 1/3 do epitélio;
- NIC 2: lesões correspondentes à displasia moderada, com comprometimento de até 2/3 do epitélio;
- NIC 3: lesões correspondentes à displasia acentuada ou carcinoma *in situ*, com comprometimento de todo o epitélio sem ultrapassar a membrana basal;

A terminologia citopatológica mais aceita atualmente é a incorporada pelo sistema Bethesda 2001, classificando essas lesões em lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), que incluem HPV e NIC 1, e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), que incluem NIC 2 e NIC 3¹⁹(C).

NIC na paciente infectada pelo HIV

Mulheres infectadas pelo HIV têm maior prevalência de NIC, com estimativas entre 20 a 40%¹⁷(B),²⁰(C). A alta prevalência

da infecção pelo HPV nessas pacientes, e a imunossupressão, são importantes fatores de risco para o surgimento dessas lesões^{6,21}(B). Nesse grupo de pacientes imunodeprimidas as lesões são mais agressivas e sua progressão é mais rápida do que nas imunocompetentes. Além disso, as lesões são de difícil tratamento e têm alta taxa de recorrência (RR = 3,0; IC95% = 1,38-6,48)⁴(B).

De acordo com a literatura, mulheres imunocompetentes, não infectadas pelo HIV, podem ser submetidas a conduta expectante nas lesões de baixo grau, e à excisão cirúrgica nas lesões de alto grau, com altas taxas de sucesso²²(C). No caso das mulheres imunossuprimidas, infectadas pelo HIV, o insucesso no tratamento tem sido associado com altas taxas de recidiva de NIC. Dessa forma, o tratamento de NIC nessas pacientes deve ser mais agressivo, e o seguimento mais rigoroso²³(B).

A mulher portadora de NIC, infectada ou não pelo HIV, pode se curar mesmo após incompleta excisão cirúrgica da lesão. Por outro lado, a recidiva pode ocorrer em mulheres com comprovação histopatológica de remoção completa da lesão, mostrando que o *follow-up* após a conização é muito importante para a detecção precoce de persistência ou recidiva das lesões²⁴(B).

Abordagem da paciente infectada pelo HIV com NIC

Apesar dos vários estudos publicados e de todo o conhecimento a respeito da associação entre o HIV, HPV e NIC, muitas dúvidas ainda permanecem sem resposta e, entre elas, qual é o melhor seguimento para as mulheres infectadas pelo HIV que desenvolveram NIC.

Soncini e Conde²⁵(B) verificaram que as NICs são significativamente mais frequentes e agressivas nas mulheres infectadas pelo HIV (38%), comparadas com as não infectadas (12%), o que foi posteriormente confirmado por outros autores²⁶(B).

No entanto, Harris et al.¹³(B) observaram que mulheres não infectadas pelo HIV e as infectadas com contagem de linfócitos TCD4+ > 500 células/mm³, com resultado do exame citológico normal e teste HPV-DNA negativo, apresentaram o mesmo risco de incidência de NIC em três anos ou mais de acompanhamento (RR = 1,4; IC95% = 0,7-2,7).

Outras pesquisas evidenciaram associação entre o grau de NIC e a imunossupressão induzida pelo HIV, sugerindo que, quanto menor for a contagem de linfócitos TCD4+, maior o risco de ocorrer NIC 2 e 3²⁵(B) e recidiva de lesão²⁷(B).

As pacientes infectadas pelo HIV têm mais chance de recidiva de NIC quando comparadas com as não infectadas (RR = 3,0; IC95% = 1,38-6,48)⁴(B). Parece que esse fato está relacionado ao *status* imunológico dessas pacientes (RR = 9,4; IC95% = 2,7-32,7)^{3,28}(B). Devido a esse alto risco de recidiva, alguns

autores preconizam o uso de técnicas excisionais em mulheres infectadas pelo HIV apresentando NIC 1²³(B).

Quanto ao tratamento com antirretrovirais (ARV), os estudos de Robinson et al.³(B) ($p = 0,05$), Heard et al.²⁸(B) (RR = 0,3; IC95% = 0,1-0,7) e Soncini et al.⁶(B) (RR = 0,3; IC95% = 0,1-0,7) associaram o uso de ARV a taxas mais baixas de recorrência e a regressão de lesão cervical.

Boardman et al.²⁹(B) verificaram alta incidência de margens comprometidas em cones de mulheres infectadas pelo HIV, quando comparadas com as não infectadas (OR = 2,3; IC95% = 1,1-4,8), maior tamanho da lesão e maior frequência de envolvimento glandular endocervical, contribuindo para as altas taxas de excisão incompleta. Foulot et al.³⁰(B) relataram taxas de 23% de ocupação glandular em mulheres infectadas pelo HIV.

Heard et al.²⁸(B) não identificaram relação entre o grau de NIC e o risco de recidiva ou persistência de NIC em mulheres infectadas pelo HIV. Por outro lado, outros autores mostraram que um importante fator de risco para a progressão da lesão poderia ser a presença e a persistência do DNA-HPV de alto risco²³(B). Para Bae et al.³¹(B) a persistência da infecção pelo HPV pós-conização é importante fator de risco para recidiva de lesão ($p < 0,001$).

Os resultados apresentados por Costa et al.³²(B) demonstraram que idade ($p = 0,0001$), grau da lesão na biópsia ($p = 0,0001$) e grau da lesão no cone ($p = 0,0001$) foram significativamente associados à persistência da infecção pelo HPV, que estaria associada à recidiva de NIC. Quando havia comprometimento das margens

cirúrgicas e ocupação glandular, as taxas de recidiva de NIC foram mais altas, apesar de não significantes (OR = 1,4; IC95% = 0,7-2,8), estando de acordo com outros autores^{33, 34}(B).

Segundo Maiman et al.²⁷(B), o envolvimento glandular endocervical, as lesões multifocais e a infecção persistente pelo HPV podem explicar recidivas em pacientes com margens livres ($p < 0,01$).

Paraskevaidis et al.³⁵(B) encontraram envolvimento glandular em 71% das pacientes que recidivaram, tendo margens livres de lesão (OR = 4,9; IC95% = 1,912,3). Os mesmos autores³⁵(B), e também Livasy et al.³⁶(B) e Lima et al.⁴(B) consideram que a ocorrência de ocupação glandular deve ser mais valorizada que o achado de margens comprometidas no cone, pois as células residuais de margens são facilmente detectadas em exames citológicos e colposcópicos subsequentes. O mesmo não ocorre em relação ao envolvimento glandular, de difícil avaliação colposcópica, podendo manifestar-se mais tardiamente, já com a doença em estágio mais avançado.

Tem sido sugerido que o câncer cervical não deveria mais ser considerado doença indicadora de AIDS³⁷(D). Estudo caso-controle na África do Sul confirmou que mulheres com HIV apresentaram risco mais alto para a infecção pelo HPV de alto risco (OR = 4,6; IC95% = 2,8-7,5) e NIC (OR = 41,3; IC95% = 18,8-90,5), mas não de câncer cervical invasor (OR = 1,17; IC95% = 0,8-1,9)³⁸(B). Em recente publicação realizada pelo nosso grupo de pesquisa, apresentando resultados de pacientes infectadas pelo HIV, que foram submetidas à biópsia após colposcopia alterada, a incidência de NIC1 foi de 72,3% e de NIC 2 e 3 de 27,7%, não tendo sido encontrado nenhum caso de câncer cervical invasor⁴(B).

Esses estudos corroboram evidências anteriores de que as NICs dependem basicamente de dois fatores: existência da infecção pelo HPV e incompetência do sistema imunológico. A infecção pelo HPV e a capacidade de clareamento da infecção pelo HIV são dependentes da integridade do sistema imunológico do hospedeiro. As estratégias para minimizar o risco de desenvolvimento da NIC devem focar na diminuição da infecção pelo HPV, a partir de práticas sexuais seguras, e manutenção da imunidade intacta, com controle e acompanhamento adequados das pacientes infectadas pelo HIV.

No Quadro 1 são descritos os principais estudos e o grau de recomendação de cada um sobre o risco de NIC em pacientes infectadas pelo HIV.

Assim, com base nas mais recentes evidências da literatura, e em trabalhos desenvolvidos ao longo destes 13 anos pelo nosso grupo de pesquisa, propomos um protocolo para conduta em mulheres infectadas pelo HIV com NIC, visando a melhor tratamento e seguimento adequados, minimizando as chances de supertratamentos nestas mulheres (Figuras 1 e 2) (Quadro 2).

Quadro 1 - Risco de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical, em pacientes infectadas pelo HIV, e graus de recomendação

Autores	Pacientes	Desenho do estudo	OR/RR/ Valor de p	IC95%	Grau de recomendação
Soncini e Condemí ²⁵	115 HIV + 127 HIV -	Caso-controle	$p < 0,001$	-	C
Berrébi et al. ²⁶	63 HIV + 227 HIV -	Coorte	$p < 0,001$	-	B
Harris et al. ¹³	855 HIV + 343 HIV -	Coorte	RR = 1,2	(0,5-3,0)	B
Lima et al. ⁴	94 HIV + 107 HIV -	Coorte	RR = 3,0	(1,4-6,5)	B
Robinson et al. ³	56 HIV + 62 HIV -	Caso-controle	$p < 0,01$		B
Heard et al. ²⁸	121 HIV +	Coorte	RR = 9,4	(2,7-32,7)	B
Nappi et al. ²³	75 HIV + 75 HIV -	Caso-controle	OR = 4,5	(1,5-13,7)	B
Soncini et al. ⁶	101 HIV +	Coorte	RR = 0,3	(0,1-0,7)	B
Moodley et al. ³⁸	78 HIV + 1287 HIV -	Caso-controle	OR = 1,2	(0,8-1,9)	B

OR: odds ratio; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança a 95%.

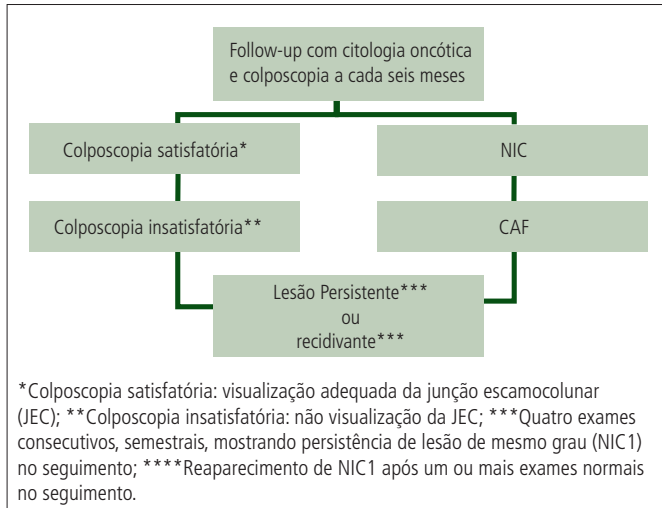


Figura 1 - Conduta na paciente infectada pelo HIV com neoplasia intraepitelial cervical grau 1 (NIC1).

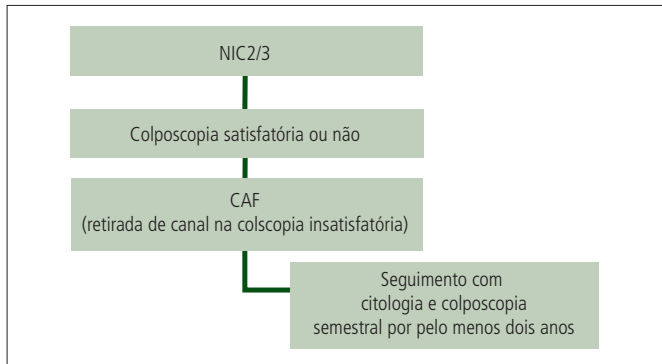


Figura 2 - Conduta na paciente infectada pelo HIV com neoplasia intraepitelial cervical grau 2 e 3 (NIC 2/3).

Quadro 2 - Graus de recomendação em diversas situações de pacientes infectada pelo HIV com NIC

Situações	Graus de recomendação
Seguimento semestral das gestantes e adolescentes infectadas pelo HIV com NIC1 e colposcopia insatisfatória.	BII
Tratamento com técnicas ablativas (eletrocoagulação do colo uterino) nas pacientes infectadas pelo HIV com NIC1 e colposcopia satisfatória.	AI
Pacientes infectadas pelo HIV com recidiva de lesão devem ser submetidas a novo CAF, de acordo com o estado do colo uterino residual.	BII
Histerectomia total é inaceitável como tratamento primário para NIC2/3, devido à necessidade de se avaliar previamente a extensão da lesão em peça cirúrgica de cone.	EII
Margens comprometidas e/ou ocupação glandular em peça de CAF não são fatores indicativos para novo CAF. Deve ser realizado seguimento semestral com citologia oncótica, incluindo, obrigatoriamente, a coleta de material de canal com escovinha e colposcopia.	BII
Quando não for possível realizar novo CAF ou o cone clássico, por dificuldades técnicas, deve ser considerada a histerectomia.	CIII
Histerectomia é aceitável nas mulheres com recidiva de NIC2/3 e prole definida.	BII

Adaptado de Wright et al.^{39(D)}.

Considerações finais

A prevalência de neoplasia intraepitelial cervical na população de mulheres infectadas pelo HIV é elevada. No entanto, a frequência de lesão de alto grau é baixa, e a de carcinoma invasor é ainda menor, sendo maior a prevalência de lesões de baixo grau.

Leituras suplementares

- Zur Hausen H. Papillomavirus in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
- Queiroz CMP. HPV: epidemiologia e oncogênese. Curso de atualização dos aspectos diagnósticos e prognósticos em lesões induzidas pelo HPV no colo uterino e na coinfeção HPV-AIDS. 2007. p. 11-5.
- 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*. 2001;184(4):538-43.
- Lima MI, Tafuri A, Araujo AC, Lima LM, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;104:100-4.
- Levi JE, Kleter B, Quint WGV, Fink MCS, Canto CLM, Matsubara R, et al. High Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Infections and High Frequency of Multiple HPV Genotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2002;40(9):3341-5.
- Soncini E, Zoncada A, Condemi V, Antoni AD, Bocchialini E, Soregotti P. Reduction of the risk of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy. *Acta Biomed*. 2007;78:36-40.
- Zimmermann JB, Melo VH. Prevalência dos genótipos do papilomavirus humano na cérvix uterina de pacientes infectadas com o vírus da imunodeficiência humana e sua associação com o grau das lesões do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(6):419.
- Greenblatt RM, Hessel NA. Epidemiology and natural history of HIV infection in women. A guide to the Clinical Care of Women with HIV. 2.ed. Hopkins University. 2001;1-32.
- National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. 1993.
- Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. Revinter. 2001;1-189.
- Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(1):73-8.

12. Clifford GM, Gonçalves MAG, Franceschi S. Human papillomavirus types among infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*. 2006;20:2337-44.
13. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA*. 2005; 293(12):1471-76.
14. Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2003;98(2):181-4.
15. Campos RR, Melo VH, Del Castilho DM, Nogueira CPF. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(5):248-56.
16. Huang LW, Chao SL, Chen PH, Chou HP. Multiple HPV genotypes in cervical carcinomas: improve DNA detection and typing in archival tissues. *J Clin Virol*. 2004;29:271-6.
17. Zimmermann JB, Melo VH, Castro LPF, Alves MJM, Zimmermann SG, Castillo DMD. Associação entre a contagem de linfócitos TCD4+ e a gravidade da neoplasia intraepitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em pacientes soropositivas para o HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(6):345-51.
18. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75(1):131-3.
19. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007;7:79-89.
20. Lehtovirta P, Paavonen J, Heikinheimo O. Risk factors, diagnosis and prognosis of cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women. *Int J STD AIDS*, 2008;19:37-41.
21. 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.
22. Wright TC, Schiffman M. Adding a test for human Papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med*. 2003;348(6):489-90.
23. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;121:226-32.
24. Paraskevidis E, Kalantaridou S N, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, Dalkalitsis N, et al. Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol*. 2003;24(6):541-3.
25. Soncini E, Condeimi V. Intraepithelial cervical carcinoma and HIV, Prevalence, risk factors and prevention strategies. *Minerva Gynecol*. 2003;55(1):51-5.
26. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A. Fréquence, persistance et récurrence des lésions à HPV du col utérin chez les patientes séropositives pour le VIH. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36:521-24.
27. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*. 1993;82:170-4.
28. Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:412-18.
29. Boardman LA, Peipert JF, Hogan JW, Cooper AS. Positive cone biopsy specimen margins in women infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(6):1395-99.
30. Foulot H, Heard I, Potard V, Costagliola D, Chapron C. Surgical management of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;141:153-7.
31. Bae JH, Kim CJ, Park TC, Namkoong SE, Park JS. Persistence of human papillomavirus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1271-7.
32. Costa S, Simone PD, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol*. 2003;90:358-65.
33. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Garcia S, et al. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):359.e1-6.
34. Tyler LN, Andrews N, Parrish RS, Hazlett LJ, Korourian S. Significance of margin and extend of dysplasia in loop electrosurgery excision procedure biopsies performed for high-grade squamous intraepithelial lesion in predicting persistent disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:622-24.
35. Paraskevidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after loop excision with clear margins. *London: Obstet Gynecol*. 2000;95:828-31.
36. Livasy CA, Maygarden SJ, Rajaratnam CT, Novotny DB. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN 3: a study of margin, endocervical gland and quadrant involvement. *Mod Pathol*. 1999;12:233-38.
37. Bower M, Mazhar D, Stebbing J. Should cervical cancer be an acquired immunodeficiency-defining cancer? *J Clin Oncol*. 2006;24:2417-9.
38. Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, et al. HIV and pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case-control study. *BMC Cancer*. 2006;6:135.
39. Wright Jr TC, Massad S, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;346-55.