

HIV/Aids e as neoplasias intra-epiteliais genitais*

HIV/Aids and genital intraepithelial neoplasias

MARIA ALICE GUIMARÃES GONÇALVES¹

RESUMO

O presente artigo tem por objetivo revisar alguns pontos cruciais da relação entre o vírus da Imunodeficiência humana e as neoplasias intra-epiteliais genitais, e suscitar outras questões consideradas controversas. Os primeiros relatos de casos levaram, em 1993, a que o CDC de Atlanta incluísse como critério definidor de Aids o câncer de colo uterino. O tema ainda hoje é bastante atual, levando-se em consideração o aumento do número de casos de mulheres infectadas pelo HIV na última década, atingindo em algumas regiões a proporção de 2 homens para cada mulher infectada. Paralelamente, no Brasil a prevalência de câncer de colo uterino tem se mantido persistentemente alta nas últimas décadas, sendo causa importante de morte por câncer em mulheres de faixa etária ativa. Estudos realizados com mulheres HIV-positivas mostraram uma associação entre a presença de alguns tipos de Papiloma vírus Humano (HPV) e a progressão para o câncer de colo uterino, que pode ser facilitada em função dos níveis de imunodeficiência decorrentes da infecção pelo HIV. Porém ain-

da persistem diversas controvérsias sobre o tema, principalmente após o advento dos antiretrovirais e a sua repercussão sobre a melhoria do estado imunológico, assim como da sobrevivência destas pacientes, tornando-as atualmente portadoras de uma doença crônica. Seria este um fator de risco a mais a ser considerado nesta relação? Estas e outras questões são aqui abordadas com o intuito de aprofundar o tema e fornecer subsídios para o desenvolvimento de pesquisas nesta área.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano; Vírus da Imunodeficiência humana; neoplasias intra-epiteliais cervicais; condiloma; imunodepressão; alterações citológicas; câncer cervical; câncer vulvar.

ABSTRACT

The present article aims to review some crucial points of the relation between Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Genital Intraepithelial Neoplasias and also to make rise others controversial questions. The first cases reported led, in 1993, the CDC at Atlanta, include as a criteria of definition of Aids, the cervical cancer. The subject is up-to-date until now, considering the increasing number of women HIV infected in last decade, reaching in some regions the proportion of 2 men for each infected woman. Besides, in Brazil the prevalence of cervical cancer has been persistently high in last decades, acting as an important cause of death by

¹ Doutora em Epidemiologia pela Faculdade de Saúde Pública da USP - Mestre em Ginecologia pelo Instituto de Ginecologia da UFRJ - Especialista em DST/Aids pelo Instituto Fournier, OMS, Paris, França

* Financial support from Cooperação Brasil-França. CNPq and FAPESP

cancer in women during their most active life-phase. Studies performed with HIV-positive women showed an association between some Human Papillomavirus types and the progression into cervical cancer, that maybe facilitated depending on imunological levels of HIV infection. Although, several controversies still remain about the theme, mainly after the antiretroviral therapy initiation and its reflection on the improved imunological status, as well as patients life duration, becoming them cronical patients. Should it be a new risk factor to be considered in this relation? These and others questions are approached here, in order to go further on the theme and also to provide information to the development of the research in this area.

Keywords: Human Papillomavirus, Human Immunodeficiency virus, Genital Intraepithelial Neoplasias, imunocompetent, cervical cancer, cancer vulval

PARTE 1

De fácil acesso ao exame ginecológico e aos métodos diagnósticos, o trato genital inferior feminino é, ainda hoje, sede freqüente de infecções e neoplasias. Estas doenças, mesmo sendo consideradas passíveis de prevenção e controle, são causas de aumento da morbi-mortalidade nos países em desenvolvimento, em parte devido à desinformação, em parte, devido à deficiente cobertura de Saúde Pública.

É notório o contraste existente entre a situação nos países desenvolvidos, nos quais a incidência de câncer invasivo da cérvix uterina está sob controle, e a situação nos países em desenvolvimento, onde a prevalência ainda é alta.

Paralelamente, tem-se observado cada vez mais recidivas das infecções sexualmente transmissíveis, seja pela resistência aos antibióticos tradicionalmente utilizados (1, 2); seja como resultado da queda de imunidade nos pacientes imunocomprometidos (1), ou ainda como co-participantes no desenvolvimento das Neoplasias Intra-epiteliais Cervicais (NIC) (3, 4,5).

Apesar das evidências mostrarem a forte relação de causa-efeito entre papiloma vírus humano (HPV) e câncer cervical, sabe-se que este vírus pode ser encontrado no trato genital inferior como mero "comensal", ou ao contrário, em alguns casos pode ser responsabilizado pelo desenvolvimento de lesões de alto grau de malignidade.

No Brasil, oitenta por cento das mulheres que desenvolveram Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids) encontram-se na faixa etária reprodutiva (15-44 anos)

Esta interação tem como mediador o sistema imunológico, e a evolução da NIC vai depender, entre outras variáveis, do estado geral em que se encontra o hospedeiro, do tipo, carga viral e da persistência da infecção por HPV.

tência da infecção por HPV.

Uma alta prevalência de alterações citológicas cervicais tem sido relatada em pacientes soropositivas para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (6, 7, 8, 9,10,11, 12, 13). Outrossim, displasias e carcinomas nestas mulheres parecem ser de mais alto grau e apresentar comportamento mais agressivo do que nas pacientes soronegativas para o HIV (14,15). No Brasil, oitenta por cento das mulheres que desenvolveram Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids) encontram-se na faixa etária reprodutiva (15-44 anos) (16), e em sua grande maioria foram contaminadas através de relações sexuais. Sendo esta população sexualmente ativa, espera-se encontrar um aumento da incidência de outras doenças sexualmente transmissíveis, HPV inclusive.

Devido ao prolongamento da sobrevida das pacientes soropositivas para o HIV, através dos avanços nos tratamentos de suporte imunológico e antibioticoterapia nas infecções oportunistas, destaca-se o impacto das infecções por HPV, e suas conseqüências (displasias, neoplasias do trato genital) nesta população (17).

Acreditamos que estes fatores devam ser melhor estudados isoladamente, e em conjunto, a fim de entendermos um pouco mais a dinâmica da carcinogênese no colo uterino.

1.1. CÂNCER

Estudos sobre carcinogênese realizados neste século têm se desenvolvido com base em duas teorias. Uma grande área de pesquisa estuda os agentes químicos e físicos que determinam alterações celulares em culturas de células e/ou tumores animais. Embora vários destes agentes tenham se mostrado promotores ou desencadeadores de atipias celulares, os mecanismos pelos quais as células normais se transformam ainda permanecem pouco esclarecidos.

A segunda área de pesquisa em carcinogênese é aquela promovida ou desencadeada pelas viroses. O conceito de que alguns agentes infecciosos, especialmente os vírus, têm capacidade de "transformar" as células normais em células tumorais é bastante atraente, em parte por que, nos dias atuais, os vírus podem ser purificados e suas proteínas e ácidos nucleicos podem ser

Na América Latina, em algumas regiões do Saara e no Sudeste Asiático são encontradas as mais elevadas incidências de câncer de colo

examinados em detalhes moleculares (18).

O vírus Epstein-Barr (EBV), diversos tipos de papilomavíroses, vírus da hepatite B, HTLV-I e possivelmente o II, são exemplos de vírus associados a determinados cânceres, porém não são *per se* suficientes para indução de neoplasias. Entretanto, os agentes virais em geral, estão associados a 15% de todos os cânceres, sendo considerado o segundo fator de risco para câncer, depois do tabagismo (4).

No tocante ao carcinoma invasivo de colo uterino, alguns autores (19) têm demonstrado que as mulheres portadoras desta neoplasia, apresentam anticorpos anti-*herpes vírus simplex* tipo 2 em maior concentração do que a habitualmente encontrada em grupos controle. Porém, análises epidemiológicas e experimentais não detectaram a presença de ácidos nucleicos do herpes em lesões pré-malignas e malignas de colo uterino (4, 20). Vestergaard *et al.* (3) encontraram anticorpos anti-citomegalovírus em número significativamente maior nas pacientes com câncer de colo uterino, se comparadas às não portadoras. Evidências experimentais demonstram que segmentos do HSV-2 (*herpes vírus simplex*) (21, 22) ou herpes vírus humano 6 (23) podem transformar células HPV-imortalizadas. Ainda são necessários maiores estudos investigativos *in vivo* que comprovem estes resultados (24).

Um grande número de estudos epidemiológicos e moleculares têm se desenvolvido nas últimas duas décadas, confirmando a tese de que a presença de infecção cervical por alguns tipos de HPV é um fato precursor na gênese da neoplasia cervical (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Algumas evidências atuais suscitam esta correlação (5):

- 1). O DNA, principalmente do HPV 16 foi encontrado em 90% dos tumores anogenitais;
- 2). A maioria dos tumores contém vírus do tipo DNA. A integração ocorre através da interrupção do episoma circular viral numa região específica - E2;
- 3). A grande maioria das biópsias de cânceres com HPV presente revelam transcrições específicas originárias das regiões E6 e E7 do DNA do HPV. Sabe-se porém que o câncer cervical é uma consequência rara da infecção por HPV, sendo que outros co-fatores devem atuar para que ocorra o desenvolvimento da neoplasia (32).

1.1.1. Câncer de colo uterino como problema de saúde pública

Quando diagnosticado nos estádios iniciais, o câncer de colo uterino é passível de cura em, praticamente, 100% dos casos. Este carcinoma está relacionado à deficiente cobertura de exames preventivos, à ocorrência de doenças sexualmente transmissíveis e a outros fatores de risco associados à higiene e à desinformação na esfera sexual, o que reflete no caráter sócio-econômico descrito com relação à esta neoplasia.

1.1.2. Incidência

Na América Latina, em algumas regiões do Saara e no Sudeste Asiático são encontradas as mais elevadas incidências de câncer de colo, fato que contrasta com os achados da América do Norte, Austrália, Ásia, Norte e Oeste Europeu, onde a incidência é baixa. A alta incidência desta patologia no Brasil, destaca-se especialmente na região Norte-Nordeste. Considerada como a primeira causa de morte por neoplasias femininas em Recife, Belém, Fortaleza e Goiânia, supera as taxas do Chile e Hungria - as maiores incidências mundiais. Goiânia e São Paulo apresentam valores semelhantes aos de Cali e Costa Rica, que ainda assim são considerados elevados. Em contraposição, Porto Alegre registra taxas comparáveis às encontradas em regiões de baixa incidência no mundo, como Shanghai, Los Angeles e Genebra. Ainda assim, em Porto Alegre e São Paulo, a neoplasia ocupa a terceira e quarta causa de morte, respectivamente, no período de 1980-88 (33).

Em 1994/95, foram registrados 23 mil novos casos de câncer de colo uterino no Brasil (34). Segundo estimativas de incidência e mortalidade por câncer no país em 1997, as neoplasias são responsáveis por 15% (segundo lugar) do total de óbitos ocorridos na população feminina. Em 1997, o número de casos novos de câncer de colo do útero diminuiu para 20.500 no Brasil, sendo que o câncer de mama foi o primeiro colocado com 28.310 casos (35).

Segundo dados da International Agency for Research on Cancer (IARC) (36) São Paulo apresentou incidência, ajustada mundialmente, de câncer cervical de 35,1/100.000, sendo que as taxas de mortalidade divulgadas pela Fundação SEADE (37) vinham se mantendo elevadas desde 1970 até 1992, atingindo uma média de 5,3/100.000; o que significa dizer que nesta época uma em cada sete mulheres com diagnóstico de câncer de colo uterino foi a óbito em decorrência da doença.

Entre 15 e 44 anos, período em que a participação socioeconômica da mulher se faz mais evidente, o câncer de colo atinge 40% dos casos de câncer em mulheres

Em 1997, ocorreram 5760 óbitos no país cuja causa mortis foi o câncer de colo uterino, portanto a cada 3 casos diagnosticados, um deles veio à óbito. Nas regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil, este carcinoma apresentou-se como principal causa de morte por neoplasia em mulheres, sendo que nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste, o câncer de mama ainda foi mais incidente. Com relação à região Sudeste, em 1997 foram registrados 4720 novos casos de câncer de colo de útero, sendo que as estimativas indicam que em Santos, São Paulo, houve 33 casos novos, com 50% destes evoluindo para óbito (35).

Entre 15 e 44 anos, período em que a participação socioeconômica da mulher se faz mais evidente, o câncer de colo atinge 40% dos casos de câncer em mulheres. Entre estes casos, 65% são inoperáveis, com sobrevida média de 40%, em 5 anos (38). Segundo o Ministério da Saúde (35) a faixa etária mais atingida em 1997, ocorreu entre 50 e 59 anos (1415 dos 5760 óbitos), sendo que 66,4% dos óbitos ocorreram entre 40-69 anos de idade.

1.1.3. Fatores de risco

Ao longo das últimas três décadas, estudos epidemiológicos tem apontado consistentemente as influências de alguns indicadores de atividade sexual no risco de câncer cervical. Idade do primeiro intercurso, o número de parceiros sexuais e o comportamento sexual do(s) parceiro(s) masculino(s) da mulher, entre outros estão entre os mais citados na literatura (39, 40, 41).

A frequência deste carcinoma é maior nas pacientes em que a vida sexual inicia-se antes dos 17 anos, e o risco relativo é 5 vezes superior em relação aos controles (mais de 23 anos) (42, 43). A frequência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas é maior nas mulheres com parceiros múltiplos (ex.: quatro vezes mais freqüente em prostitutas), sendo que em mulheres com três ou mais parceiros sexuais/vida o risco relativo é 3,5 vezes superior ao das que referem apenas um parceiro.

Outro fator de risco analisado em estudos controlados é que as parceiras sexuais de portadores de câncer de pênis tem risco relativo 3 vezes maior para desenvolver câncer de colo do que as mulheres dos grupos controles. Confirmando o conceito de parceiro de risco observou-se também maior incidência de câncer de colo uterino nas segundas mulheres de homens, cuja primeira mulher teve como *'causa mortis'* carcinoma de colo, e naquelas com parceiro não-circuncidado (42).

Outros fatores como o tabagismo tem sido bem estudados como de risco no desenvolvimento do câncer cervical (44, 45), tanto pela ação direta dos metabólitos da nicotina no muco cervical (46) como

pela ação indireta, associado ao comportamento sexual (41, 47).

A multiparidade é historicamente conhecida como um fator de risco importante para o câncer da cérvix. Dois grandes estudos multicêntricos caso-controle foram desenvolvidos nas regiões metropolitanas dos EUA (39) e em quatro países latino-americanos, mostrando uma tendência linear na relação de risco da paridade, mais acentuada no estudo latino-americano (48). O baixo nível sócio-econômico e as outras variáveis decorrentes (orientação sexual deficiente, dieta alimentar insuficiente) tem sido relatadas na literatura como fatores regionais nas diferenças de incidência de câncer de colo observadas entre diversos países (43).

1.1.4. Prevenção

Amplas evidências sugerem que o rastreamento com o exame de Papanicolaou diminui eficazmente a incidência de câncer cervical invasivo, conforme demonstraram as políticas de saúde aplicadas em países nórdicos, desde a metade deste século, com êxito (49).

No Brasil, dados significativos provém do levantamento realizado em 1983 pela Campanha Nacional de Combate ao Câncer, no qual das 10.684 Unidades Básicas de Saúde existentes nas Secretarias Estaduais de Saúde, apenas 7% desenvolviam prevenção do câncer cervico-uterino, correspondendo a uma cobertura de somente 1,2% da população feminina brasileira acima de quinze anos. No INAMPS, esta cobertura atinge 15% da população feminina (38).

1.1.5. HPV e Neoplasia intra-epitelial cervical

Um estudo multicêntrico mundial realizado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) em portadoras de câncer de colo uterino invasivo, detectou com a técnica do PCR presença do DNA do HPV em 92,9% dos casos. No Brasil, os tipos mais freqüentes, em ordem de importância, foram o HPV 16 (52,2%), seguido pelo HPV 18 (8,7%), e outros tipos que se mostraram menos freqüentes e confinados à América Central e do Sul, como o tipo 59 (29).

Uma pesquisa extensa a respeito da relação entre infecção pelo HPV e neoplasia cervical indica

A atividade sexual da portadora do HPV, assim como de seus parceiros é um dos fatores de risco mais relevantes

que esta satisfaz a maior parte dos critérios clássicos de Bradford Hill para inferência causal. A associação é forte com riscos relativos variando entre 20 - 70; consistente com resultados amplamente reproduzidos em populações diferentes; temporalmente plausível, pois estudos de coorte demonstraram inequivocamente que a infecção precede o início das lesões intra-epiteliais; biologicamente plausível e coerente, contribuindo para o aumento de conhecimento a respeito da história natural da doença; complementado por um corpo assoberbante de evidências experimentais, a partir de estudos laboratoriais. Dos critérios relevantes de Hill para a causalidade, apenas o critério gradiente biológico tem sido difícil de extrair dos estudos epidemiológicos atuais, pois a maior parte deles está baseada numa avaliação qualitativa da infecção, num momento temporal (43).

Estudos epidemiológicos têm assinalado claramente que tanto a infecção por HPV, como o câncer cervical, são fortemente influenciados por fatores de risco em comum. A atividade sexual da portadora do HPV, assim como de seus parceiros é um dos fatores de risco mais relevantes (27,41, 50, 51, 52).

Atualmente, através dos estudos de coorte, sabe-se que a persistência da infecção pelo HPV (ao contrário das infecções transientes, identificadas pelos estudos transversais - mais comuns) estaria mais freqüentemente associada a infecções por HPV de tipos de alto risco, e portanto podendo ser abalizada como de valor preditivo para o desenvolvimento de NICs, assim como a carga viral (5, 24, 31, 53, 54).

Mutágenos e substâncias imunodepressoras, presentes nos componentes do cigarro, podem cooperar com o HPV na indução de malignidade de diversas maneiras (52, 55).

Em 1996, Yang *et al.* (56), demonstraram a ação dos concentrados de tabaco na transformação de células endocervicais imortalizadas pelo HPV-16. A depressão imunológica local induzida pelo tabagismo e/ou ação mutagênica dos componentes do cigarro, podem favorecer a persistência viral, contribuindo para a conversão em direção à malignidade (24).

A expressão do HPV pode também ser modificada através de hormônios como a progesterona, gliocorticóides, dexametasona (57,58).

1.1.5.A. Colposcopia

A colposcopia é um método indispensável para o diagnóstico de infecção subclínica por HPV do colo uterino e da vagina, da vulva (vulvosopia) e do pênis (penisopia). Além do diagnóstico, este método

é indispensável na avaliação da extensão da lesão e para dirigir a biópsia. Entretanto, a colposcopia não é capaz de distinguir com exatidão entre a infecção pelo HPV e NIC, nem permite distinguir, senão

através de parcos e incertos parâmetros, entre lesões contendo tipos de HPV de baixo risco ou de alto risco oncogênico (59).

Alguns autores têm proposto esquemas de gradação colposcópica a fim de promover um guia objetivo reprodutível e significativo que corresponda a gravidade da lesão histológica e ao potencial de progressão neoplásica. Assim sendo, nos anos 60, Coppleson, exaltando a questão da cor e densidade do aceto-branqueamento e Stafl, na década de 70, enfatizando a distância intercapilar no diagnóstico diferencial das lesões de alto grau. Ambos foram muito criticados pela subjetividade das observações e pelas dificuldades quanto a reprodutibilidade do escore (60).

Finalmente na década de 80, Reid e Scalzi (61) aperfeiçoaram uma classificação, proposta e testada inicialmente por Reid, que se apoiou por sua vez em critérios menos subjetivos, focalizando a predição do diagnóstico histológico, com ênfase particular na diferenciação das lesões de baixo e alto grau. Quatro categorias com possibilidades de pontuação zero, um e dois são aplicadas. O grau de subjetividade inerente ao sistema, usualmente não influi na impressão colposcópica final, uma vez que para cada um dos sinais são atribuídos pontos, sendo a soma total de até 8 pontos.

A interpretação final consiste em três possibilidades: lesões que obtêm de 0-2 pontos são sugestivas de lesão de baixo grau, aquelas com pontuação entre 5-8, provavelmente corresponde a lesões de alto grau. As lesões intermediárias (3-4 pontos) equivalem àquelas imagens progressivas, mistas, fração de um *continuum*.

Algumas dificuldades se impõem na aplicação prática deste sistema. A mais importante delas ainda reside no delineamento ou descrição das lesões com associação de imagens, e/ou com grande variedade de imagens em disposições diversas. Os autores neste caso sugerem que sejam atribuídas pontuações a cada uma das regiões em separado, e que sejam realizadas biópsias individuais em cada uma delas (64). O advento da cervicografia poderá ser de grande utilidade como complemento diagnóstico nestas situações. O valor preditivo positivo deste sistema, ainda sujeito a críticas, em mãos experimentadas atingiu 17%, comparado com 22% da citologia, enquanto que as especificidades dos dois métodos foram respectivamente, 91 e 96% (63).

*São conhecidos
atualmente
aproximadamente mais
de 70 tipos de HPV,
com base na homologia
do DNA*

1.1.6. Aspectos epidemiológicos da infecção genital pelo HPV

O espectro clínico da doença é muito extenso, e nenhum teste diagnóstico simples pode por si só detectar todos os estágios da infecção. As fases da infecção do trato genital inferior pelo HPV podem ser divididas em: clínica, subclínica e latente.

Clínica: é a forma evidenciável a olho nu. A forma de verrugas exofíticas (condiloma acuminado) é a lesão mais visível clinicamente e a mais contagiosa.

Subclínica: é a forma evidenciável apenas com o uso do colposcópio (ou de uma lente de aumento) após aplicação de ácido acético a 5%. Este tipo diferencia-se da infecção clínica apenas pela percepção macroscópica. Ex. condiloma plano, espiculado, invertido - nas criptas metaplásicas da zona de transformação e colpite enfisematosa.

Latente: é evidenciável apenas através de técnicas de hibridização do DNA em indivíduos clínica, colposcópica, histológica e citologicamente normais.

Em síntese, a infecção latente pode permanecer como tal, ou pode evoluir para infecção subclínica, e esta por sua vez, pode regredir na presença de uma boa resposta imunológica ou pode progredir para infecção clínica. Enfim, sob a influência de co-fatores, pode sofrer transformação.

São conhecidos atualmente aproximadamente mais de 70 tipos de HPV, com base na homologia do DNA, incluindo tipos existentes em mucosa e cutâneos (63, 64, 65), dos quais 30 deles já foram isolados a partir de lesões anogenitais. Dentre estes existem os conhecidos como de "baixo risco" - HPV 6 e 11 - presentes em verrugas vulgares e condilomas acuminados e de improvável progressão para malignidade, assim como os tipos 26, 42, 44, 54, 70 e 73. Em contraposição, os ditos de "alto risco" - HPV 16, 18, 45, entre outros - são freqüentemente encontrados em NIC e são potencialmente oncogênicos (24, 66). Outros tipos de HPV, menos freqüentes em cânceres, porém muito freqüentemente encontrados nas SILs (cervical squamous intraepithelial lesions), estão incluídos no grupo de alto risco, embora alguns autores à eles se refiram como um grupo de risco indeterminado (24).

Os HPV dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, e 68 foram isolados de lesões displásicas moderadas e graves e carcinomas invasivos, sendo considerados HPVs de alto risco para câncer de colo uterino (24). Esta correlação ficou

mais clara após estudos realizados por Riou *et al.* (67) e Bosch *et al.* (29) entre outros, nos quais estes autores detectaram a presença de DNA de HPVs de alto risco em 84-93% dos cânceres cervicais.

Existem outras diferenças entre os HPV de alto e baixo risco. Proteínas celulares específicas se ligam fortemente às oncoproteínas E6 e E7 dos HPV de alto risco, sendo que a E7 tem preferência pelo gene do retinoblastoma (Rb) e a E6 pela proteína p53, promovendo a sua degradação (5).

1.1.6.A. Fatores de risco

Sabe-se que as verrugas genitais são mais comuns entre pessoas sexualmente ativas entre 20 e 24 anos, mais em brancos do que em negros, estando associadas à multiplicidade de parceiros, idade precoce da primeira relação sexual, ao uso de contraceptivos orais e ao tabagismo. Durante a década de 80, estudos sugeriram que infecções subclínicas cervicais estivessem associadas com idade jovem, múltiplos parceiros, gravidez e história anterior de verrugas genitais (68).

Nos dias atuais, com o desenvolvimento da técnica de Polymerase Chain Reaction (PCR) para detecção do DNA viral, estudos epidemiológicos redesenharam o perfil da infecção cervico-vaginal do HPV (28, 52, 69). Entretanto, nem todos os estudos com PCR conduzidos em diferentes populações tem reproduzido uniformemente os mesmos resultados. A partir destes dados observou-se que a associação entre atividade sexual e prevalência de HPV poderia ser forte (69, 70) moderada (97,98) ou ainda inexistente (99). Erros classificatórios podem ter existido, considerando-se que os estudos atuais realizados com o uso de PCR não devem ser comparados com estudos prévios, nos quais metodologias menos sensíveis/específicas tenham sido aplicadas (24).

Outras variáveis, além da atividade sexual, podem influenciar o risco de adquirir infecção por HPV, tais como: paridade, uso de anticoncepcionais orais e tabagismo (31, 70). O principal fator de risco permanece sendo a idade, posto que a maioria dos estudos demonstram queda acentuada da prevalência da infecção por HPV após os 30 anos, independente da atividade sexual (70, 71).

1.1.6.B. Transmissão

As vias de transmissão do HPV são sexual, não sexual (familiar ou nosocomial por fômites) e materno-fetal (gestacional, intra e periparto).

Sexual (95% dos casos): diversos estudos independentes mostraram que 60-66% dos parceiros de portadores de verrugas genitais desenvolveram verrugas genitais após um período de incubação de três meses (72, 73, 74).

Não sexual (5% dos casos): É provável que o HPV possa ser transmitido por fômites (toalhas, roupas íntimas) (75) - assim como as verrugas cutâneas - e também através do instrumental ginecológico (76). Embora não se saiba quanto tempo o vírus viva fora do organismo, considera-se que a transmissão por fômites seria possível por um período de tempo muito curto (59). O HPV pode também ser transmitido por via vertical (materno-fetal) através de secreções vaginais infectadas para a orofaringe, laringe e genitália do neonato (11, 77).

1.1.6.C. HISTÓRIA NATURAL

- Inoculação (fase 0)

O vírus penetra no novo hospedeiro através de microtraumatismos (78), e os vírions progridem até a camada basal, atravessando a membrana celular. O genoma viral é transportado para o núcleo, onde é traduzido e transcrito. Duas classes de proteínas são codificadas: proteínas transformadoras, que induzem funções na célula hospedeira e as proteínas reguladoras, que controlam a expressão dos genes virais (79).

- Fase de Incubação (fase I)

A maioria dos autores concorda que o **período de incubação (período latente)** varia de 2-3 semanas a 8 meses, parecendo estar relacionado com a competência imunológica individual. Barret *et al.* (80) foram os primeiros a estudar o período de incubação em militares que voltaram da guerra da Coreia, com verrugas genitais adquiridas após intercursos sexuais com mulheres coreanas. O tempo de incubação para as esposas americanas destes homens foi de 4 a 6 semanas. Oriol (73) sugeriu que a infectividade decresce com o tempo de duração das verrugas, mas suas análises não diferenciam verrugas cutâneas das genitais, e Adler (74) acredita que as lesões queratinizadas possuem baixo grau de infectividade.

Sedlacek *et al.* (81) realizaram estudo histológico de biópsias realizadas em 51 parceiros de mulheres com condiloma, concluindo que 72,5% tinham infecção subclínica assintomática, 16% delas tinham lesões visíveis a olho nú e as restantes apresentaram alterações inespecíficas.

É provável que o HPV possa ser transmitido por fômites (toalhas, roupas íntimas); assim como as verrugas cutâneas - e também através do instrumental ginecológico

Gross (82) questiona se o grau de infectividade estaria relacionado à idade das lesões ou à quantidade de vírus infectante (carga viral). Como o contato sexual não produz verrugas genitais em todos

os casos, parece que a imunidade celular ou outros fatores locais influenciam na transmissão da doença.

Segundo Stone (68) a infectividade das lesões subclínicas ainda é desconhecida. Os estudos de transmissão necessários para concluir esta questão são difíceis de serem feitos. Detecção completa e acurada das infecções subclínicas pelo HPV requer uso de vários testes e confirmação histológica. Além do mais, a duração da infecção fica prejudicada, por exemplo, quando o casal é portador de HPV, pois torna-se impossível determinar quem foi o primeiro a infectar-se.

A progressão da fase de incubação para a fase de expressão ativa depende de três fatores: da permissividade celular, do tipo de vírus e do estado imunológico do hospedeiro. Por mais que a infecção latente pelo HPV seja difusa, a expressão viral ativa ocorre apenas em determinados locais (79).

- Contenção por parte do hospedeiro (fase II)

Três meses após o surgimento das primeiras lesões, tem início uma resposta imune do hospedeiro (73, 83) que pode conter a infecção (regressão) ou ser insuficiente para contê-la (fase de expressão ativa).

O **estágio de contenção** não é observado nos indivíduos com déficit de função dos linfócitos T, sugerindo que a imunidade do tipo celular desempenha um papel importante na defesa do hospedeiro contra o HPV. A resposta humoral verificada em alguns pacientes com regressão das verrugas sugere que os linfócitos B também desempenhem um papel de menor importância (83).

A primeira linha de defesa celular no epitélio metaplásico depende das células T-dendríticas, ubiquamente distribuídas, denominadas células de Langerhans, que tem subgrupos T-helper/indutores, T-citotóxicas/supressoras. Após a infecção do HPV, os macrófagos formam a primeira linha de defesa e há um aumento no estroma das células Killer naturais. As células de Langerhans intra-epiteliais apresentadoras de antígeno estão em menor número na infecção cervical pelo HPV. Na displasia grave, encontra-se esta depleção na mesma intensidade (84).

A importância da regulação da imunidade celular na contenção da infecção pelo HPV é demonstrada pelas seguintes evidências:

No Brasil, alguns estudos utilizando a técnica do PCR encontraram diferentes taxas de prevalência em populações variadas

- a infecção pelo HPV acentua-se durante a gravidez, que é um período de imunodepressão transitório;
- os pacientes com transplante renal que recebem imunoterapia supressiva têm alta frequência de infecção pelo HPV genital (e neoplasia genital);
- as infecções genital e anal são mais frequentes em homossexuais masculinos HIV soropositivos do que negativos ou portadoras de Aids;
- a taxa de recidiva da infecção pelo HPV é alta em indivíduos portadores de aids ou soropositivos para o HIV (85).

Durante o estágio de contenção, os condilomas externos vão regredir espontaneamente em um certo número de indivíduos infectados (aproximadamente 10 a 20%) (86). Entretanto, na maioria dos casos (aproximadamente 60-80%), as lesões focais persistirão, embora o surgimento de novos papilomas será interrompido ou parcialmente bloqueado.

As áreas de expressão viral ativa parecem produzir fatores supressivos que retardam a resposta imune, levando à uma resposta clínica refratária. Uma das possíveis explicações para isto tem origem na observação de que a oncoproteína viral codificada pelo gene E-7 presente no interior das células infectadas é capaz de reduzir a expressão dos antígenos do complexo de histocompatibilidade (HLA), localizados na superfície celular (87).

Uma variedade específica de proteína E6 do HPV-16, isolada de câncer cervical de indivíduos HLA B7 interfere com a resposta imune das células T-citotóxicas (88). Estes estudos apresentam novas perspectivas para o conhecimento da resposta imune celular aos HPV de alto-risco e o futuro desenvolvimento de vacinas terapêuticas para as viroses.

- Fase tardia (fase III)

Após cerca de nove meses de surgimento das primeiras lesões as pacientes podem ser divididas em dois grupos: aquelas que continuam em remissão clínica e aquelas que recidivam e expressam a doença ativa. As primeiras podem não desenvolver novas lesões condilomatosas, mas ainda são portadoras de infecção latente pelo HPV, portanto potencialmente infectantes para seus parceiros sexuais (83).

1.1.6.D. Prevalência

Atualmente, a infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais frequente na população em geral. Entretanto alguns estudos

realizados com técnicas menos sensíveis subestimaram a prevalência da infecção para HPV. Utilizando o método de hibridização em filtro (sensibilidade de 40%) em esfregaços de células cervicais

detectou-se infecção latente por HPV 16 em 17% de uma população normal randomizada (89) e 29% de pacientes do pré-natal (90). Entretanto questiona-se a fidedignidade destes resultados, uma vez que o conceito de normalidade foi baseado somente no laudo de citologia negativa.

Atualmente, através de estudos conjuntos de epidemiologia e biologia molecular, com o desenvolvimento da técnica de PCR, sabe-se que o HPV pode ser muito mais frequente, desde portadoras assintomáticas até estádios terminais de câncer cervical, do que se considerava até então com os métodos ora utilizados (28, 52, 69). Na população feminina em geral, a prevalência de DNA de HPV, variou entre 30 a 50% segundo a técnica do PCR (91, 92, 93).

No Brasil, alguns estudos utilizando a técnica do PCR encontraram diferentes taxas de prevalência em populações variadas. No estudo de caso-controle realizado por Eluf-Neto *et al.* (94) em São Paulo, os autores observaram presença de 17% de DNA de HPV no grupo controle e 84% no grupo com câncer de colo uterino. Taxas de 75,6% de DNA de HPV, em uma amostra de pacientes provenientes do Instituto Nacional do Câncer (InCA), no Rio de Janeiro, apresentando 41,9% de lesões de alto grau foram detectadas por Cavalcanti *et al.* (95). Pereira (96) analisando biópsias de 20 pacientes de uma população de baixo risco na cidade de Marília, São Paulo, detectou 90% de positividade para DNA de HPV.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – PARTE 1

1. HOOK, III E.W. e HANDSFIELD, H. Gonococcal infections. In: HOLMES, K.K., ed. **Sexually transmitted diseases**. New York, McGraw-Hill. 1990. p.149-65
2. MEYER, L.; GOULET, V.; MASSARI, V.; LEPOUTRE-TOULEMON, A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence. **Genitourin. Med.**, 70: 15-21, 1994
3. VESTERGAARD, B. F.; HORNSLETH, A.; PEDERSEN, S.N. Occurrence of herpes and adenovirus antibodies in patients with carcinoma of the cervix uteri. **Cancer**, 30: 68-74, 1972
4. Zur HAUSEN, H. Herpes simplex virus in human genital cancer. **Int. Rev. Exp. Pathol.**, 25: 307-26, 1983
5. Zur HAUSEN, H. Viruses in human cancers. **Science**, 254: 1167-72, 1991a
6. SCHRAGER, L.K. et al. Cervical and vaginal squamous cells abnormalities in women infected with immunodeficiency virus. **J. Acquired. Immun. Defic. Syndr.**, 2: 570-5, 1989
7. FEINGOLD, A.R. et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, 3: 896-903, 1990
8. VERMUND, S.H. et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Obstet. Gynaecol.**, 165: 392-400, 1991
9. KREISS, J.K. et al. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. **Sex. Trans. Dis.**, 19: 54-9, 1992

10. MAGGWA, B.N.; HUNTER, D.J.; MBUGUA, S.; TUKEI, P.; MATI, J.K. The relationship between HIV-infection and cervical intraepithelial among women attending 2 family planning clinics in Nairobi, Kenya. *Aids*, 7:733-8, 1993
11. SMITH, E.M.; JOHNSON, S.R.; CRIFE, T.P.; PIGNATARI, S.; TUREK, L. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 100: 479, 1991
12. JOHNSTONE, F.D.; McGOOGAN, E.; SMART, G.E.; BRETTLE, R.P.; PRESCOTT, R.J. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 101: 986, 1994
13. SECK, A.C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection among Senegalese women seropositive for HIV-1 or HIV-2 or seronegative for HIV. *Int. J. STD Aids*, 5: 189-93, 1994
14. CONTI, M. et al. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. *Gynecol. Oncol.*, 49: 344-8, 1993
15. WRIGHT, T.C. et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol. Oncol.*, 55: 253-8, 1994a
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Distribuição dos casos de Aids segundo ano de diagnóstico, faixa etária e razão por sexo. / Distribuição dos casos de Aids em indivíduos do sexo feminino com 13 anos ou mais de idade, segundo período de diagnóstico e categoria de exposição. *Aids: Bol. Epidemiol. do Progr. Nac. Controle Aids*, 8 (4): 1995
17. MAIMAN, M. et al. Colposcopic evaluation of immunodeficiency virus seropositive women. *Obstet. Gynecol.*, 78: 84-8, 1991
18. GONÇALVES, M.A.G. Cancer genital feminino e Aids. *Femina*, 22: 455-8, 1994
19. ADELUSI, B.; OSUNKOYA, B.O.; FABIYI, A. Antibodies to herpesvirus 2 in carcinoma of the cervix uteri in Ibadan, Nigeria. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 123: 758-61, 1975
20. VONKA, V. et al. Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type 2 virus. I. Epidemiological characteristics. *Int. J. Cancer*, 33: 49-60, 1984
21. DI PAOLO, J.A. et al. HSV-2 induced tumorigenicity in HPV-16 immortalized human genital keratinocytes. *Virology*, 177: 777-9, 1990
22. DHANWADA, K.R. et al. Characterization of human keratinocytes transformed by high-risk human papillomavirus types 16 or 18 and herpes simplex virus type 2. *J. Gen. Virol.*, 74: 955-63, 1993
23. CHEN, M. et al. Human herpesvirus 6 infects cervical epithelial cells and transactivates human papillomavirus gene expression. *J. Virol.*, 68: 1173-8, 1994
24. VILLA, L.L. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv. Cancer Res.*, 71: 321-41, 1997
25. Zur HAUSEN, H. Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology*, 184: 9-13, 1991b
26. Zur HAUSEN, H. Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 122:3-13, 1996
27. MUÑOZ, N. et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population case-control study in Colombia and Spain. *Int. J. Cancer*, 52: 743-49, 1992
28. SCHIFFMAN, M.H. et al. Epidemiological evidence showing that Human Papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85: 958-64, 1993
29. BOSCH, F.X. et al. Prevalence of Human Papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87: 796-802, 1995
30. FRANCO, E.L. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia [editorial]. *Natl. Cancer Inst.*, 87: 779-80, 1995
31. SCHIFFMAN, M.H. New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia [editorial]. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87:1345-47, 1995
32. BRAUN, L. Role of human immunodeficiency virus infection in the pathogenesis of human papillomavirus-associated cervical neoplasia. *Am. J. Pathol.*, 144: 209-14, 1994
33. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional.** Rio de Janeiro, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Coordenação de programas de controle de Câncer (Pro-Onco), 1991
34. MINISTÉRIO DA SAÚDE. O número. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 28 nov. cad. cotidiano, 1994
35. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1997.** Rio de Janeiro, Pro-Onco, 1997b
36. MUIR, C. et al., ed. **Cancer incidence in five continents.** Lyon, WHO, 1987. (IARC - Scientific Publications, vol. 88)
37. FUNDAÇÃO SEADE. Mortalidade por neoplasma maligno (câncer) no estado de São Paulo - **CONJUNTIVA DEMOGRÁFICA** (23), 1993
38. VIEIRA, L.F. Câncer de colo uterino - prevenção e diagnóstico precoce. In: HALBE, H.W., ed. **Tratado de ginecologia.** São Paulo, Ed. Roca, 1987. p. 1544 - 47
39. BRINTON, L.A. et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 79: 23-30, 1987
40. BRINTON, L.A. et al. The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. *Int. J. Cancer*, 44: 199-203, 1989a
41. BRINTON, L.A. **The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus.** In: MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; SHAH, K.V.; MEHEUS, A. eds. New York. Oxford University Press, 1992. p. 3-23
42. DE PALO, G. e VECCHIONE, A. Neoplasia intra-epitelial do colo uterino. In: DE PALO, G., ed. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior.** Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1996. p. 265-311
43. FRANCO, E.L. Epidemiologia das verrugas anogenitais e do câncer. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma virus humano I. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte.** Rio de Janeiro. Interlivros, 1996. vol 3, p. 581-606
44. NAGUIB, S.M.; LUNDIN, F.E.; DAVIS, H.J. Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening program. *Obstet. Gynecol.*, 28: 451-9, 1966
45. TOMAS, D.B. An epidemiologic study of carcinoma in situ and squamous dysplasia of the uterine cervix. *Am. J. Epidemiol.*, 98: 10-28, 1973
46. SCHIFFMAN, M.H. et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia. Measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res.*, 47: 3886-8, 1987
47. WINKELSTEIN, W. Smoking and cervical cancer: current status - a review. *Am. J. Epidemiol.*, 131: 945-57, 1990
48. BRINTON, L.A. et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 130: 486-96, 1989b
49. SYRJANEN, K. Displasias e Câncer de colo: é possível a prevenção? **In: VI Congresso Brasileiro de DST/Aids/ I Congresso Pan Americano de DST/Aids (Anais)**, Porto Alegre, 1996
50. FRANCO, E.L. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence. *Rev. Infect. Dis.*, 13: 1195-1206, 1991
51. SCHIFFMAN, M.H. **Human pathogenic papillomaviruses.** In: Zur HAUSEN, H., ed. Berlin, Springer-Verlag, 1994. p. 55-81
52. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans:** Lyon, WHO, 1995 (IARC - Monographs in Human papillomaviruses, vol. 64)
53. KOUTSKY, L.A. et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *New Engl. J. Med.*, 327: 1272-8, 1992
54. HO, G.Y.F. et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87: 1365-71, 1995
55. JACKSON, M.E.; CAMPO, M.S.; GAUKROGER, J.M. Cooperation between papillomavirus and chemical cofactors in oncogenesis. *Crit. Rev. Oncogen.*, 4: 277-91, 1993
57. CHAN, W.K.; GLOSS, B.; BERNARD, H.U. Human papillomavirus 16 and genital cancer: are tests for the viral gene expression *in vitro* indicators for risk factors *in vivo*? *Ann. Acad. Med. Singapore*, 17: 232-7, 1988
58. PATER, A.; BAYATPOUR, M.; PATER, M.M. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162: 1099-1103, 1990
59. DE PALO, G.; STEFANON, B.; PILOTTI, S. Infecção pelo papiloma vírus. In: DE PALO, G., ed. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior.** Rio de Janeiro, Ed. Medsi, 1996. p.125-90
60. CAMPION, M.J. et al. **Colposcopia moderna. Um enfoque prático.** Ed Am. Association for Colposcopy and Cervical Pathology. Georgia, 1991
61. REID, R. e SCALZI, P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 153: 611-8, 1985
62. SCHNEIDER, A. e ZAHM, D. Novos métodos coadjuvantes para o rastreamento do câncer cervical. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma virus humano I. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte.** Rio de Janeiro, Interlivros, 1996. v. 3. p.637-52
63. DE VILLIERS, E.M. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J. Virol.*, 53: 4898-903, 1989
64. DE VILLIERS, E.M. Human pathogenic papillomavirus types: an update. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 186: 1-12, 1994
65. DELIUS, H. e HOFMANN, B. Primer-directed sequencing of human papillomavirus types. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 186: 13-31, 1994
66. HOWLEY, P.M. Role of human papillomaviruses in human cancer. *Cancer Res.* (Suppl., 51): 5019-22, 1991
67. RIOU, G. et al. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet*, 335: 1171-4, 1990
68. STONE, K.M. Epidemiologic aspects of genital HPV infection. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 32: 112-6, 1989
69. LEY, C. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 83: 997-1003, 1991
70. BAUER, H.M. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. *Sex. Transm. Dis.*, 20: 274-8, 1993
71. WHEELER, C.M. et al. Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologically normal women attending the University of New Mexico student health center. *Sex. Transm. Dis.*, 20: 286-9, 1993
72. TEOKHAROV, B.A. Non-gonococcal infection of the female genitalia. *Br. J. Vener. Dis.*, 45: 334-40, 1969
73. ORIEL, J.D. Natural history of genital warts. *Br. J. Vener. Dis.*, 47:1, 1971
74. ADLER, M.W. ABC of sexually transmitted diseases: genital warts and molluscum contagiosum. *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 288: 213-5, 1984.
5. BERGERON, C.; FERENCZY, A.; RICHART, R. Underwear: contamination by human papillomavirus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162: 25, 1990
76. McCANCE, D.J.; CAMPION, M.J.; BARAM, A.; SINGER, A. Risk of transmission of human papillomavirus by vagina specula. *Lancet*, 4: 816, 1986
77. SEDLACEK, T.V. et al. Mechanism for human papillomavirus transmission at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161: 55, 1989
78. JENSON, A.B.; KURMAN, R.J.; LANCASTER, W.D. Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 14: 397, 1987
79. REID, R. Aspectos biológicos e colposcópicas das patologias cervicais associadas ao papiloma virus humano. In: WRIGHT, V.C., ed. **Colposcopia. Clin. Obstet. Ginecol. Am. do Norte.** Rio de Janeiro, Interlivros, 1993. vol 1. p. 125-54
80. BARRET, T.J.; SILBAR, J.D.; MCGINLEY, J. Genital warts: a venereal disease. *JAMA*, 154: 333, 1954
81. SEDLACEK, T.V.; CUNNANE, M.; CARPINIELLO, V. Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154: 494, 1986
82. GROSS, G. Lesions of the male and female external genitalia associated with human papillomaviruses. In: SYRJANEN, K.J., GISSMAN, I.; KOSS, L., ed. **Papillomaviruses and human diseases.** Heidelberg, Springer-Verlag, 1987

83. REID, R.; LAVERTY, C.R.; COPPLESON, M.; ISARANGKUL, W.; HILLS, E. Noncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstet. Gynecol.*, 55: 476, 1980
84. CAMPION, M.J.; GREENBERG, M.D.; KAZAMEL, T.I.G. Manifestações clínicas e história natural das infecções pelo papiloma vírus humano genital. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. *Papiloma vírus humano II. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte*. Rio de Janeiro, Interlivros. 1996. p. 759-86
85. GISSMANN, L. Respostas imunológicas à infecção pelo papiloma vírus humano. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. *Papiloma vírus humano I. Clin. Obstet. Ginecol. Am. Norte*. Rio de Janeiro, Interlivros. 1996. v. 3, p. 607-620.
86. CHUANG, T.; PERRY, H.O.; KURLAND, L.T. Condyloma acuminatum in Rochester, Minnesota 1950-78. *Arch. Dermatol.*, 120: 469-75, 1984.
87. MAUDSLEY, D.J. e POUND, J.D. Modulation of MHC antigen expression by oncogenes. *Immunology Today*, 12: 429-31, 1991
88. ELLIS, J.R.M. *et al.* The association of an HPV-16 oncogene variant with HLA-B7 has implications for vaccine design in cervical cancer. *Nature Med.*, 1: 464-70, 1995
89. GISSMAN, L. e SCHWARTZ, E. Persistence and expression of HPV in genital cancer. *Ciba Found. Symp.*, 120: 190, 1986
90. HOWLEY, P.M. On human papillomaviruses. *N. Engl. J. Med.*, 315: 1089-90, 1986
91. SCHIFFMAN, M.H. *et al.* A comparison of Southern blot hybridization and polymerase chain reaction methods for the detection of human papillomavirus DNA. *J. Clin. Microbiol.*, 29:573-7, 1991
92. BAUER, H.M. *et al.* Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA*, 255: 472-7, 1991
93. THAM, K.M. *et al.* Diagnostic sensitivity of polymerase chain reaction and Southern blot hybridization for the detection of human papillomavirus DNA in biopsy specimens from cervical lesions. *Am. J. Clin. Pathol.*, 95:638-46, 1991
94. ELUF-NETO, J. *et al.* Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br. J. Cancer*, 69: 114-9, 1994
95. CAVALCANTI, S.M.B.; ZARDO, L.G.; OLIVEIRA, L.H.S. Infecções causadas por papiloma vírus humanos: correlação da colposcopia, citologia, histopatologia e hibridização in situ. *J. Bras. Patol.*, 33: 62-9, 1997
96. PEREIRA, S.R.M. **Diagnóstico da infecção pelo papiloma vírus humano. Estudo comparativo entre dados epidemiológicos, clínicos, citologia e histopatologia de biópsias dirigidas e provas de biologia molecular.** São Paulo, 1997. (Dissertação de Mestrado - Escola Paulista de Medicina)
97. ROHAN, T. *et al.* PCR-detected genital human papillomavirus infection: prevalence and association with risk factors for cervical cancer. *Int. J. Cancer*, 49: 856-60, 1991
98. HILDESHEIM, A. *et al.* Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex. Transm. Dis.*, 20:279-85, 1993
99. KJAER, S.K. *et al.* Human papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark) - a second look. *Br. J. Cancer*, 67: 830-7, 1993

PARTE 2

2.1. HIV/AIDS NA POPULAÇÃO MUNDIAL E NO BRASIL

A 'United Nations Joint Programme on HIV/Aids' (UNAIDS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimaram que existem atualmente 30,6 milhões de pessoas vivendo com HIV/Aids no mundo, das quais 5,8 milhões foram contaminadas ao longo do ano de 1997. Desde o início da epidemia estima-se que 12,9 milhões de adultos e crianças desenvolveram aids e 11,7 milhões entre eles morreram. Segundo as estimativas, 2,3 milhões destas mortes (1/5 aproximadamente) ocorreram em 1997, sendo 47% de mulheres e 460.000 de crianças (Quadro 1). Foram notificados oficialmente no mundo todo 1.736.958 casos de aids até 20 de nov/1997. Embora quase todos os países possuam redes de controle de registros de casos implantadas, sabe-se que estes sistemas variam grandemente na proporção de casos notificados. Portanto, o número cumulativo de casos registrados é menos de 15% do número total estimado de casos de aids, decorrentes de sub-diagnóstico, relatórios incompletos e/ou atrasados (100).

Quadro 1 - Países com os maiores números de pessoas vivendo com HIV/Aids no mundo, notificados até o ano de 1997 (ordem decrescente)

País (continente)	Nº de casos acumulados
EUA (Américas)	612.078
Brasil (Américas)	110.845
Tanzânia (África)	88.667
Kenya (África)	74.754
Zimbábue (África)	61.037
Tailândia (Ásia)	59.782
Uganda (África)	51.779
Espanha (Europa)	46.605
França (Europa)	46.032
Itália (Europa)	40.140

Fonte: OMS. Global Aids surveillance. Weekly Epidem. Rec., 72 (48): 357-64, 1997a

A África sub-saariana possui dois terços do número total de casos de pessoas vivendo com HIV/Aids no mundo, e tem taxas de prevalência média estimada em 7,4% entre adultos de idade de 15-49 anos. A principal via de transmissão do vírus nesta região é através do contato heterossexual (100). Nos países em desenvolvimento do continente africano, a proporção homem-mulher infectados pelo HIV aproxima-se de 1 (101).

Na América Latina, a epidemia se concentrou entre homossexuais masculinos e usuários de drogas, embora a transmissão heterossexual esteja crescendo em alguns países, tais como o Brasil. Em nosso país, desde 1982, quando foram identificados os primeiros casos autóctones de aids, o quadro de disseminação do HIV tem mudado progressivamente, aproximando-se do perfil africano de transmissão sexual da epidemia, acentuado pelo aumento da transmissão por drogas injetáveis (100).

No período de 1980-86 a porcentagem de novos casos entre mulheres adultas era de 4,0%, aumentando para 11,0% em 1988 e em 1991/92 para 14,6%. As mulheres também são o grupo de HIV-infectados que cresce mais rapidamente no mundo. Em 1990, estimava-se que 25% dos portadores de HIV no mundo eram mulheres. Em 1992 esta proporção elevou-se para 40% (102), com tendências à superar o número de casos em homens (103).

No Brasil, no início da década de 80, havia 36 homens para cada mulher infectada. Em 1986 a proporção era de 16:1, época em que se observou rápida disseminação do vírus entre os toxicômanos e por via sexual entre as parceiras de usuários de drogas injetáveis (UDI), atingindo a proporção homem:mulher de 9:1 em 1987, 4:1 em 1992, e 2:1 em 1996/97 (16, 104).

Com respeito aos casos decorrentes de transmissão heterossexual, observa-se elevação de

Tem sido sugerido que alguns sorotipos do HIV tem maior afinidade pelas células de Langerhans e portanto são mais eficientes na transmissão heterossexual

32,0% entre 1980-86, para 38% em 1989 e 51,8% em 1991/92; enquanto na população masculina, nos mesmos períodos as taxas encontradas foram respectivamente 4,0%, 12,0% e 16,0% (105).

As mulheres correspondem a 25% do total de 110.845 casos notificados até o final de maio/1997 no país. A transmissão via sexual é a responsável por 49% dos casos em mulheres, sendo 20% devido ao compartilhamento de seringas. A transmissão vertical, atualmente encontra-se em progressão, respondendo por 76% dos casos de infecção em menores de 13 anos (5).

Com relação à faixa etária, a mais atingida encontra-se entre 15-39 anos (72% do total do sexo feminino), porém tem-se observado uma tendência acentuada a um progressivo declínio na média de idade do início dos sintomas da doença. No período de 1983 à 85, a idade média dos doentes de Aids era 46 anos. No período de 1994 à 97, esta idade passou a 34 anos. Na faixa dos 30 aos 34 anos, há 24.813 casos notificados (22%) no período de março/abril/maio de 1997 (104).

O coeficiente de incidência de HIV/Aids acumulado no país entre 1980 a 1997 é de 79,5/100.000, sendo que em São Paulo encontrou-se a maior incidência por estado (184,2) e em números absolutos - 56.605, neste período. Entre as cidades de maior incidência acumulada, em ordem decrescente, encontram-se Camboriu, Itajaí, Cubatão, Santos, Ribeirão Preto, Florianópolis, Barretos, Araraquara. No período de 1996/97, Santos apresentou incidência de 98,4/100.000 e 2479 casos acumulados (2,2% do total do país), sendo 414 novos casos somente no ano de 1997, colocando-se como a 4ª cidade no Brasil em incidência de HIV/Aids (104).

2.2. Susceptibilidade feminina para a infecção pelo HIV

As mulheres dos países em desenvolvimento têm maior risco para adquirir a infecção por HIV do que os seus parceiros masculinos por diversas razões biológicas e sociais.

A taxa de transmissão homem-mulher do HIV é de duas a três vezes maior do que da mulher-homem (106, 107). SOTO-RAMIREZ et al. (108) aventaram a hipótese de que as células de Langerhans epiteliais representem uma provável porta de entrada vaginal da infecção pelo HIV-1. Expressando CD4 em suas membranas, localizadas nas superfícies de mucosas oral e genital, são abundantes no colo uterino e ausentes na mucosa retal (109). Tem sido sugerido que alguns sorotipos do HIV tem maior

afinidade pelas células de Langerhans e portanto são mais eficientes na transmissão heterossexual. Isto foi demonstrado *in vitro* para o subtipo E e provavelmente também para os subtipos não-B (109).

Inflamação ou ulceração vulvo-vaginal podem facilitar a entrada do vírus HIV. Doenças sexualmente transmissíveis (DST) são comuns nos países em desenvolvimento, como em alguns países da África e no Brasil, onde a prevalência da infecção por HIV é alta (110,111). Tratamentos inadequados ou doença "silenciosa" podem atuar como fatores de peso facilitadores da infecção pelo HIV e pela clamídia, e outras DST podem atuar como co-fatores para a transmissão (112, 113, 114). Taxas de sífilis de 30% tem sido descritas em mulheres na fase pré-natal (115), e 4,2% das mulheres na Tanzânia relataram história anterior de ulceração genital (116), a qual tem sido bem estabelecida como um co-fator para a aquisição do HIV (117,118, 119).

Em resumo, do ponto de vista epidemiológico, alguns fatores devem ser considerados:

- 1) as DST são um indicador de um comportamento de risco para todas as infecções sexualmente transmissíveis, incluindo o HIV/Aids. São os mesmos comportamentos de risco que predispõem à contaminação por DST e por HIV, ou seja aqueles decorrentes de relações sexuais não protegidas com parceiros múltiplos ou de risco;
- 2) as DST aumentam a taxa de transmissão e a infectividade do HIV entre os parceiros e provavelmente modificam a evolução do HIV/Aids (120).

Estudos realizados em grupos de mulheres HIV-positivas (101) têm freqüentemente identificado infecções por fungos e vírus no tracto genital, como a manifestação mais precoce da doença, antecedendo o diagnóstico definitivo de Aids. Alguns destes estudos relacionaram baixa imunidade local, com infecção vaginal por *Candida spp*, por papiloma vírus humano ou herpes genital. Um estudo realizado por IMAN et al. (121) avaliou a localização e a gravidade da candidíase em mulheres, de acordo com os níveis séricos de CD4. Em outro estudo, candidíase vaginal e infecção por *herpes vírus simplex* foram observados em todos os estádios da doença pelo HIV. O *herpes vírus simplex* tipo 1 atua na reativação da transcrição do HIV latente em diversos tipos de células *in vitro*. Uma vez que ambos os vírus infectam células de origem linfóide e do Sistema Nervoso Central é possível que o HSV-1 induza a replicação do HIV também *in vivo* (122).

*Em Londres, 1987,
foi publicado o primeiro
caso de uma paciente
HIV-positiva e Neoplasia
intra-epitelial Cervical*

Porém, provavelmente o maior risco para as mulheres ocorre em função das condições culturais e comunitárias que limitam o controle que as mulheres têm sobre o seu próprio corpo. Desigualdades de gênero, pobreza, menor acesso à educação e falta de oportunidades de emprego empurram as mulheres para a comercialização do sexo como meio de subsistência, e estes grupos tendem a apresentar altas taxas de infecção por HIV (123,124). Ao contrário, muitas mulheres são monógamas porém de risco, devido ao comportamento sexual de seus parceiros. Práticas e costumes sexuais tradicionais, tais como “práticas sexuais secas”, circuncisão feminina e “lavagem pós-coito” podem ter efeitos no aumento do risco de infecção pelo HIV (125, 126, 127). Não existem métodos disponíveis para utilização feminina a fim de prevenir a transmissão do HIV, independente do auxílio do parceiro masculino, com a possível exceção do condom feminino (128,129). Métodos de barreira femininos permanecem caros ou não-disponíveis na maioria dos países em desenvolvimento, nos quais a resistência ao uso de condom é freqüente.

2.1.2. Sistema Imune, HIV e Câncer

Os primeiros casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Sida/Aids) provavelmente ocorreram no Zaire no fim dos anos 70 (1976-77) (130, 131). Nos primeiros anos o vírus era conhecido pela sua agressividade, agente etiológico de uma doença, na época, de desfecho quase sempre fatal, associada à noção de grupos de risco - a aids. Conhecida desde o início da década de 80, agrega atualmente características diversas, assumindo o perfil de doença crônica e relacionando-se ao que hoje conceitua-se mais prudentemente, como comportamento ou atitude de risco.

Levando-se em consideração que a sobrevivência dos pacientes portadores de HIV/Aids vêm aumentando devido à melhoria dos tratamentos de suporte, ao controle da disseminação do vírus e das infecções oportunistas relacionadas, viroses carcinogênicas, que necessitam de um médio/longo período de incubação para desenvolver-se, tais como papiloma vírus humano, vírus da hepatite B e *Epstein-Barr* vírus ganham terreno neste hospedeiro imunossuprimido com sobrevivência prolongada, fomentando portanto, a incidência de tumores malignos nesta população (132).

2.1.3. Câncer Cervical invasivo em mulheres HIV-positivas

Em Londres, 1987, foi publicado o primeiro caso de uma paciente HIV-positiva e Neoplasia intra-epi-

telial Cervical (133). Foi realizado estudo com 11 mulheres, sendo que em cinco delas houve confirmação cito-colposcópica e anatomopatológica de NIC. Outros estudos se seguiram mostrando uma

alta prevalência de NIV (Neoplasia intra-epitelial vulvar) em pacientes HIV-infectadas (134,135). Entretanto muitas críticas surgiram, pois os estudos não possuíam grupos-controle adequados, e argumentando que as altas taxas de NIC poderiam ter ocorrido em função dos fatores de risco associados, e não em função da infecção pelo HIV *per si* (136).

As primeiras séries clínicas de mulheres HIV-positivas com câncer cervical invasivo foram publicadas por Mainan na Universidade do Estado de Nova Iorque, no Brooklyn (137,138). Entre as mulheres portadoras de câncer cervical invasivo, 19% estavam infectadas pelo HIV (137). Ainda mais alarmante do que a elevada taxa de HIV, foi a constatação de que eram pacientes muito jovens e assintomáticas no que se refere ao HIV, porém apresentando tumores volumosos e de péssimo prognóstico. Em 88% delas o câncer foi a primeira manifestação da imunodeficiência decorrente da infecção pelo HIV.

Com base nos relatos acima, desde Janeiro de 1993, a definição de caso e da classificação clínica para Aids passou também a incluir o câncer cervical invasivo (139). São também mais freqüentes nas pacientes soropositivas:

- monilíase recorrente genital;
- úlceras genitais;
- infecções herpéticas graves e refratárias aos tratamentos tradicionais;
- maior incidência de alterações celulares no Papanicolaou;
- doença inflamatória pélvica, com maior freqüência de abscessos;
- displasias cervicais (associadas ou não ao papiloma vírus humano - HPV) (140).

Porém, acredita-se que a inclusão do câncer cervical invasivo como doença determinante do diagnóstico de aids, apoiou-se em estudos populacionais bastante selecionados e não pode ser representativo do impacto da doença cervical entre as mulheres HIV-positivas, como um todo (141). A maior parte dos estudos mostrou baixa incidência de câncer invasivo (134, 138, 142, 143, 144, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174).

Análises das estatísticas vitais informam que a infecção por HIV atualmente está causando pouco impacto nas taxas de morte por câncer cervical invasivo nos Estados Unidos. Estudos realizados em Nova Jersey e Nova Iorque não detecta-

Atualmente, sabe-se
que a participação
dos linfócitos T é
fundamental no chamado
mecanismo de vigilância
imunológica

ram um aumento nas mortes pelo câncer cervical invasivo, apesar dos aumentos drásticos das mortes causadas por outros cânceres HIV-relacionados como o linfoma não-Hodgkin e o sarcoma de Kaposi (141).

Atualmente, sabe-se que a participação dos linfócitos T é fundamental no chamado mecanismo de vigilância imunológica, uma vez que eles são responsáveis pela retirada de células mortas ou atípicas do meio tecidual, impedindo que haja multiplicação exacerbada a partir destas matrizes. A falha do mecanismo de vigilância imunológica determinaria multiplicação irrefreável das células modificadas, predispondo à formação de neoplasias. O déficit de função das células T, é comprovado através da maior susceptibilidade à neoplasia (175).

2.1.4. Fatores patológicos locais

Nas pacientes portadoras de câncer invasivo de colo uterino, Souen *et al.* (176) verificaram as seguintes alterações:

- a) número total de linfócitos diminuído, nos estádios avançados da doença (com inibição do sistema imunitário celular);
- b) número de linfócitos T (imunidade celular) diminuído, principalmente nos estádios avançados do tumor;
- c) número de linfócitos B aumentados (imunidade humoral), principalmente em estádios finais da neoplasia;
- d) algum fator bloqueador, provavelmente relacionado aos linfócitos B, impede os linfócitos T de responderem à agressão neoplásica.

Ishiguro *et al.* (177) e Kietlinska (178) constataram diminuição do número de linfócitos T em pacientes portadoras de câncer de colo uterino, também nos estádios iniciais da doença. Os primeiros autores sugerem que a depressão de imunidade celular local, linfócito T-dependente, antecede o aparecimento da neoplasia.

2.1.5. HIV e Neoplasia intra-epitelial cervical

A imunodeficiência adquirida como um fator de risco para o desenvolvimento de NICs, foi bem estudada por alguns autores (101, 136, 179, 180, 181, 182). Em oposição à controvérsia sobre as associações entre HIV e câncer cervical invasivo, existe atualmente um consenso de que a infecção por HIV esteja associada com um aumento de prevalência dos precursores de câncer cervical (141).

O conhecimento sobre a história natural das NIC em pacientes imunodeprimidas até então encon-

trava-se limitado, devido à vários fatores: o desenho dos trabalhos realizados (a maioria transversais, não controlados = estudos de prevalência), amostra populacional pequena/viciada, os métodos de bi-

ologia molecular aplicados (de baixa sensibilidade, como a hibridização), e também a inclusão de pequeno número de variáveis na análise multivariada. Nos últimos anos, trabalhos mais completos tendem a suprimir as dificuldades apresentadas pelos seus antecessores.

Um dos primeiros grandes estudos controlados nesta área foi realizado por Provencher *et al.* (142) comparando citologias de 201 pacientes HIV-positivas com 213 de pacientes soronegativas, na Universidade de Miami. Os resultados mostraram achados citológicos anormais em 63% das lâminas de HIV-positivas, comparadas com 5% das HIV-negativas. No estudo de Marte *et al.* (183), em 135 pacientes portadoras de HIV das cidades de Chicago e Nova Iorque detectou-se 26% de esfregaços citológicos anormais, enquanto nas HIV-negativas apenas 6%. Outros estudos, no mundo todo, confirmaram as altas prevalências de alterações citológicas em populações HIV-positivas (entre 5 e 43%), se comparadas com os grupos-controle (entre 2 e 24%) (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

A fim de avaliar se houver erros de classificação decorrentes do 'status' citológico, alguns estudos recentes empregaram uma combinação de citologia e colposcopia para confirmar a presença de doença cervical nos grupos HIV-positivo e negativo. Dois estudos foram realizados, sendo que o maior deles foi um estudo multicêntrico na grande área de Nova Iorque desde 1991. Neste estudo observou-se NIC de baixo grau, confirmada pela biópsia, em 13% das 398 mulheres soropositivas e 3% das 357 mulheres soronegativas ($p < 0,01$). A NIC de alto grau foi detectada em 7% do grupo HIV-positivo e em apenas 1% do grupo-controle ($p < 0,001$) (15). Na outra coorte em seguimento na Itália, os autores encontraram 42% das 273 mulheres HIV-positivas portadoras de NIC, confirmadas pelas biópsias, comparado com 8% das 161 mulheres HIV-negativas. Nesta análise 51% das lesões de NIC eram de alto grau (14).

Relativamente poucos trabalhos questionaram se o aumento das taxas de NIC em mulheres HIV-positivas ocorre em função da infecção pelo HIV diretamente ou se, é apenas um reflexo da maior exposição a fatores de risco e ambientais para a NIC. Por estudos de metanálise, em todos os trabalhos já realizados sobre o tema, observou-se que quatro variáveis estavam independentemente associadas

O primeiro estudo que empregou biologia molecular para detectar a presença de DNA de HPV em mulheres HIV-infectadas foi o de Feingold

com a NIC. Estas variáveis foram as seguintes: infecção cervico-vaginal pelo HPV, soropositividade HIV, contagem de linfócitos T, CD4 < 200 células/mm³ (28% das mulheres com NIC) e idade maior que 34 anos (141).

Do ponto de vista epidemiológico, a via de transmissão do HIV é uma variável que provavelmente interfere na progressão das NIC. Alguns autores encontraram maior incidência de lesões cervicais de alto grau nas pacientes que se contaminaram por serem usuárias de drogas intravenosas (UDI) do que naquelas infectadas exclusivamente por via sexual (143), provavelmente indicando maior promiscuidade e conseqüentemente maior exposição das primeiras aos HPV de tipos oncogênicos (32). Embora o número de parceiros das pacientes UDI seja maior do que das não-drogaditas, o curso das NIC em ambas os grupos ainda é uma incógnita.

Conti *et al.* (14) observaram que em 273 UDI, HIV-positivas, 42% apresentavam alterações nos exames de Papanicolaou, comparados com 8% das 161 pacientes UDI soronegativas. Achados semelhantes foram encontrados em estudos realizados na África, por Laga *et al.* (144) entre prostitutas infectadas pelo HIV, com 27% dos resultados de Papanicolaou anormais e 3% de um grupo-controle de prostitutas HIV-negativas.

Outros fatores de risco foram descritos para o desenvolvimento de NIC em pacientes HIV positivas, além do uso de drogas injetáveis: idade do primeiro coito (menor que 16 anos); história de prostituição, grau de imunodeficiência (CD4/CD8), multiplicidade de parceiros (mais que 8/vida), paridade, uso de anticoncepcionais, faixa etária, variedades de tipos de HPV, tabagismo, DST (herpes e verrugas genitais) (15, 145, 146, 147, 148, 149).

2.3. - CORRELAÇÕES ENTRE HIV E HPV

Diversos autores descreveram casos de infecções por HPV em mulheres infectadas pelo HIV (7, 9, 11, 13, 17, 144, 148, 150, 151, 152).

O primeiro estudo que empregou biologia molecular para detectar a presença de DNA de HPV em mulheres HIV-infectadas foi o de Feingold *et al.* (7). Utilizando a hibridização pelo Southern-Blot analisaram lavados cervico-vaginais de 35 pacientes HIV-positivas e 32 não-infectadas. A presença do DNA do HPV foi detectada em 49% das mulheres infectadas com o HIV e em 25% das não-infectadas (p<0,05)

Zarcone *et al.* (165) usando a técnica de hibridização *in situ* (Enz pathogene DNA probe assay) analisaram 18 mulheres HIV positivas, sendo que 61%

delas resultaram positivas para HPV, 27,27% albergavam tipos 6 e 11; 18,18% tipos 16 e 18; 72, 72% os tipos 31, 33 e 51. Os autores não fazem menção ao grau de imunodeficiência das pacientes, nem ao

estágio da infecção por HPV. Quatro pacientes eram portadoras de mais de um tipo de HPV. Os fatores de risco foram : usuária de drogas intravenosas e relacionamento sexual com parceiros infectados.

Um estudo de prevalência realizado por Vernon *et al.* (148) pesquisou e tipou HPV (Viratype assay - Digene diagnostics, e quimioluminescência para quantificação) em lavados cervico-vaginais de dois grupos de mulheres (124 HIV soropositivas e 126 soronegativas). A prevalência estimada do HPV foi de 42,8% nas HIV soropositivas e 13,4% nas mulheres soronegativas (P< 0.001). Os tipos 31,33 e 35 foram detectados mais freqüentemente em mulheres soropositivas (30,2%) do que nas soronegativas (5,6%; P=0.01). Infecções mistas também foram mais freqüentes no primeiro grupo. As mulheres mais imunocomprometidas pareciam manter o HPV mais persistentemente.

Ho *et al.* (145) utilizando a hibridização por Southern-Blot, destacaram como fatores de risco para infecção genital por HPV (207 mulheres HIV positivas, com status imunológico conhecido, a maioria drogaditas): imunossupressão, menos que 35 anos de idade e nunca ter usado anticoncepcionais orais. A infecção por HIV, por si só não aumentou a susceptibilidade a tipos de HPV mais oncogênicos. Porém, a imunossupressão em mulheres HIV-positivas propiciou maior prevalência de HPV dos tipos oncogênicos e também de outros tipos de HPV, em relação às soronegativas para o HIV.

Utilizando a técnica do PCR, Williams *et al.* (151) através de swabs cervicais, detectaram o DNA do HPV em 30 (57%) das 53 mulheres HIV-positivas de São Francisco, comparada com 7 (13%) das 55 mulheres do grupo-controle. SUN *et al.* (152), utilizando a técnica do PCR em lavados cervico-vaginais detectaram o DNA do HPV em 208 (60%) das 344 mulheres HIV-positivas, comparadas com 116 (36%) das 325 mulheres-controles. Neste estudo observou-se que tanto a infecção latente quanto a infecção por HPV clinicamente expressa, foram significativamente mais freqüentes no grupo de mulheres infectadas pelo HIV (p< 0,001). SUN *et al.* (153) detectaram, numa amostra inicial, com o auxílio do PCR 56% de DNA de HPV em lavagens cervico-vaginais em mulheres soropositivas e 31% nas soronegativas. Após quatro amostras, a prevalência cumulativa passou a 83% no primeiro grupo e 62% no grupo-controle.

A mesma questão citada, entre o HIV e as NIC, surge ao se associar status HIV e a infecção pelo HPV, pois torna-se difícil avaliar se a alta prevalência do DNA do HPV anogenital nestas pacientes é um resultado direto ou se reflete maior exposição aos fatores de risco para o HPV. WRIGHT e SUN (141) empregaram análise multivariada, com diversas variáveis encontradas, sendo que quatro delas se destacaram: idade jovem, não estar atualmente casada, soropositividade para o HIV, e contagem de CD4 menor que 200 células/mm³.

O papel da produção de citocinas locais, medidas por PCR in situ, pode ser um instrumento útil no estudo do desenvolvimento das NIC em mulheres HIV-infectadas

que a proteína E6 do HPV 16 potencializa a transcrição do HIV em células NIH 3T3 (162).

Posto que o HIV estabelece uma infecção primária em células não-epiteliais da cérvix, é plausível que ocorra uma interação indireta entre HIV e HPV, mediada por alterações na síntese de citocinas das células infectadas, embora as células-alvo de cada virose sejam diferentes entre si (32).

Outro fator local que pode ter um possível papel na etiologia das NIC é a diminuição das células de Langerhans no epitélio cervical das mulheres HIV-positivas. A redução destas células também foi demonstrada na infecção cervical pelo papiloma vírus humano (HPV). Uma das hipóteses aventadas para explicar este fato é que o HIV pode infectar diretamente as células de Langerhans, exibindo um efeito citopático, ou ainda estas células podem migrar para o tecido linfóide regional aonde estimulariam uma resposta imune (163). Porém pesquisas mais detalhadas são necessárias afim de esclarecer o real significado destes achados.

2.3.1. Interação direta

Estudos realizados recentemente demonstraram que os sítios celulares dos vírus em questão são diferentes. O HIV por exemplo, é encontrado principalmente em células estromais, na base das glândulas cervicais, na zona de transformação e nas células da submucosa profunda em volta dos microvasos, sendo os linfócitos a maior fonte de HIV em secreções cervicais (154). Por sua vez, o HPV é encontrado essencialmente nas células escamosas do epitélio anormal (155). Apesar das diferentes preferências celulares, alguns autores detectaram HIV em culturas de células cancerígenas humanas, sem receptores para CD4 (156). Provavelmente, a interação entre os dois vírus ocorre através da produção local de proteínas reguladoras da expressão viral, tais como citocinas, que parecem interferir no desenvolvimento das NIC em pacientes HIV-positivas (157, 158, 159).

O papel da produção de citocinas locais, medidas por PCR *in situ*, pode ser um instrumento útil no estudo do desenvolvimento das NIC em mulheres HIV-infectadas. Nuovo *et al.* (155) sugeriram o uso da técnica para monitorar o nível de expressão de ambas as viroses, mesmo na presença de baixo número de cópias, e afim de correlacionar a expressão viral com o padrão temporal de produção de citocinas ao nível celular. Fatores exógenos também podem interferir nos níveis de citocinas locais. Falchetti *et al.* (160) concluíram que a cocaína *in vitro* inibe a produção de citocinas antígeno-específico pelas células esplênicas ao nível de secreção e não ao nível da síntese. Este fato corrobora a observação da alta prevalência de NIC (30%) em mulheres usuárias de drogas venosas, soropositivas para HIV (14).

Em nível molecular, a proteína regulatória *tat*, do HIV-1, em combinação com a proteína E2 do HPV 16, pode transativar a promotora P97 do HPV 16, em células do carcinoma cervical (161), facilitando a ação do HPV no tecido. Experimentos *in vitro* mostraram

2.3.2. Distribuição de tipos virais de HPV em mulheres HIV-positivas

A prevalência de HPV de tipos oncogênicos, em pacientes HIV positivas, variou de 14,4% (145), 67% (146) até 93% (147), de acordo com os níveis de CD4 circulantes. Combinações de vários tipos de HPV foram encontrados em um único indivíduo, na maioria dos grupos estudados (146, 147, 148).

Em 1992, Johnson *et al.* (150) realizaram um estudo, no qual documentaram uma forte correlação entre baixos níveis de CD4 (<200/mm³), presença de HPV (particularmente o tipo 18) e ocorrência de NIC. É importante observar entretanto, que nenhuma das pacientes gravemente imunossuprimidas tinham evidências de NIC II ou III, a despeito da alta prevalência encontrada de HPV 16 e 18 (60%). Entre estas pacientes, 50% eram portadoras de HPV do tipo 18. Estudos realizados em pacientes imunocompetentes mostraram que o HPV 18 é encontrado raramente em lesões precursoras de alto grau (6.5%), e em 26.8% dos carcinomas invasivos. A partir destes dados aventou-se a hipótese de associação do HPV 18 com cânceres de rápida evolução (164).

Múltiplos tipos de HPV foram detectados mais frequentemente nas pacientes HIV-positivas. Quando comparadas apenas as mulheres sem patologia cervical, a distribuição dos tipos de HPV foi similar entre os grupos HIV-positivo e negativo. Porém, em mulhe-

Utilizando a PCR observou-se prevalência de 77% de infecções anais por HPV nas pacientes HIV-positivas, enquanto entre as HIV-negativas encontrou-se 56%

res portadoras de NIC de alto grau foram isolados múltiplos tipos de HPV e os tipos 16 e 18, todos estes mais freqüentes e mais persistentes nas mulheres HIV-positivas do que nas negativas (152, 153).

2.3.3. Persistência da infecção e carga viral do HPV em pacientes HIV-positivas

Foram também observadas diferenças significativas quanto à persistência do HPV no trato genital de mulheres HIV-positivas. Alguns autores seguiram coortes de pacientes soropositivas, detectando maior persistência de tipos de HPV oncogênicos, fator de risco para desenvolvimento de NIC nesta população (148, 153).

Quanto à carga viral os resultados dos trabalhos ainda são discordantes entre si, com alguns autores afirmando ter observado aumento segundo o método de Southern-blot (7), com maior risco de transmissão aos parceiros das mulheres HIV-positivas. Enquanto outros, utilizando a captura híbrida quantitativa, encontraram carga viral semelhante entre os grupos de mulheres soropositivas e negativas para o HIV (148).

2.3.4. Infecções anais por HPV

Utilizando a PCR observou-se prevalência de 77% de infecções anais por HPV nas pacientes HIV-positivas, enquanto entre as HIV-negativas encontrou-se 56%. Anormalidades na citologia anal foram identificadas em 15 (14%) das mulheres HIV-positivas estudadas, sendo que uma delas apresentava Neoplasia Intra-epitelial anal de alto grau. Os autores concluíram que as alterações citológicas associadas à presença de HPV estão relacionadas à imunossupressão nas mulheres HIV-positivas (151) sendo que os HPV de tipos indeterminado e de alto risco foram os mais freqüentemente detectados (141).

RECOMENDAÇÕES DO CDC PARA O RASTREAMENTO DOS ESFREGAÇOS DE PAPANICOLAOU EM MULHERES HIV-INFECTADAS

1. Mulheres infectadas pelo HIV devem receber a recomendação de submeter-se a um exame ginecológico completo, inclusive com esfregaço Pap, como parte da sua avaliação clínica inicial.
2. Se o esfregaço Pap inicial estiver dentro dos valores normais, pelo menos um esfregaço Pap adicional deve ser obtido em aproximadamente 6 meses, para detectar a possibilidade de resultados falso-negativos no esfregaço inicial.
3. Se o esfregaço repetido for normal, mulheres infectadas pelo HIV devem receber a recomendação

de realizar anualmente um esfregaço Pap.

4. Se o esfregaço Pap inicial e subsequente mostrarem inflamação grave com alterações celulares escamosas reativas, deve ser coletado um outro esfregaço Pap no período de 3 meses.
5. Se o esfregaço Pap inicial ou o de acompanhamento mostrar SIL (ou equivalentes), a mulher deve ser encaminhada para um exame colposcópico do trato genital inferior e, quando indicado, realizar as biópsias direcionadas colposcopicamente.

Fonte: CDC: Sexually transmitted diseases guidelines. MMWR 42:90, 1993

Endereço para Correspondência:

Maria Alice Guimarães Gonçalves

R. Bergamota, 470/ ap 121A, Alto da Lapa, São Paulo CEP 05468-000

Telefax: 11. 8392463 - Cel: 11. 99638592

Email: epigin@uol.com.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – PARTE 2

100. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global Aids surveillance. Part 1. **Weekly Epidemiol. Rec.**, 72 (48): 357-64, 1997a
101. JOHNSON, M.A. e JOHNSTONE, F.D. **HIV infection in women**. Londres. Ed. Churchill Livingstone, 1993.
102. GOLDSMITH, M.F. "Critical moment" at hand in HIV/Aids pandemic, new global strategy to arrest its spread proposed. **JAMA**, 268: 445-6, 1992a
103. GOLDSMITH, M.F. Specific HIV-related problems of women gain more attention at a price - affecting more women. **JAMA**, 268:1814, 1992b
104. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Distribuição de casos de aids, segundo a categoria de exposição, período de diagnóstico e sexo. / Distribuição das incidências (taxa por 100.000 hab.), segundo o município com maiores números de casos de aids e período de diagnóstico. **Aids: Bol. Epidemiol. do Progr. Nac. Controle Aids**, 10 (4) 1997a
105. GUIMARÃES, M.D.C. Epidemiologia da Aids/HIV no Brasil. In:Qualidade de vida: compromisso histórico da epidemiologia. Belo Horizonte, Ed. Coopmed/ABRASCO. 1994. p. 45-52
106. DOWNS, A.M. e DE VINCENZI, I. European study group in heterosexual transmission of HIV: probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to number of unprotected sexual contacts. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, 11:388-95, 1996
107. ROYCE, R.A.; SENA, A.; CATES, W.; COHEN, M. Sexual transmission of HIV. **N. Engl. J. Med.**, 15: 1072-8, 1997
108. SOTO-RAMIREZ, L.E. et al. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. **Science**, 271: 1291-3, 1996
109. LEHNER, T.; HUSSAIN, L.; WILSON, J.; CHAPMAN, M. Mucosal transmission of HIV. (letter) **Nature**, 353: 709, 1991
110. LAGA, M.; NZILA, N.; GOEMAN, J. The interrelationship of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. **Aids**, 5 (Suppl. 1): 55-63, 1991
111. KLOUMAN, E. et al. HIV and reproductive tract infections in a total village population in rural Kilimanjaro, Tanzania: women at increased risk. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, 14: 163-8, 1997
112. HOEGSBERG, B. et al. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus among women with pelvic inflammatory disease. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 163:1135-9, 1990
113. DALLABETTA, G. HIV and STD(s): how are they linked? **Africa Health**, (nov.) 1994
114. IRWIN, L. e ELLERBROCK, T. Does pelvic inflammatory disease increase the risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1? (letter). **J. Infect. Dis.**, 172:898-9, 1995
115. MLISANA, K.P. et al. Syphilis in the "unbooked" pregnant women. **S. Afr. Med. J.**, 82:18-20, 1992
116. MOSHA, F. et al. A population-based study of syphilis and sexually transmitted disease syndromes in north-western Tanzania. I Prevalence and Incidence. **Genitourin. Med.**, 69:415-20, 1993
117. LATIF, A.S. et al. Genital ulcers and transmission of HIV among couples in Zimbabwe. **Aids**, 3: 519-23, 1989
118. JOHNSON, A.M. et al. Transmission of HIV to sexual partners of infected men and women. **Aids**, 3: 367-72, 1989
119. PLOURDE, P.J. et al. Human immunodeficiency virus type-1 seroconversion in women with genital ulcers. **J. Infect. Dis.**, 170: 313-7, 1994

120. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **La lutte contre les maladies sexuellement transmissibles**. Genebra, 1986
121. IMAN, N. *et al*. Hierarchical pattern of mucosal candida infection in HIV seropositive women. **Am. J. Med.**, 89: 142-6, 1990
122. MOSCA, J.D. *et al*. Herpes simplex virus type-1 can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. **Nature**, 325: 67-70, 1987
123. LAMPTEY, P. e POTTS, M. Targeting of prevention programs in Africa. In: LAMPTEY, P. e PIOT, P., ed. **Aids Prevention Handbook**, Durham, Family Health International, 1990
124. CAMPBELL, T. e KELLY, M. Women and AIDS in Zambia: a review of the psychosocial factors implicated in the transmission of HIV. **Aids Care**, 7: 365-73, 1995
125. RUNYANGA, A.; PITTS, M.; McMASTER, J. The use of herbal and other agents to enhance sexual experience. **Soc. Sci. Med.**, 35:1037-42, 1992
126. RUNYANGA, A. e KASULE, J. The vaginal use of herbs/substances: an HIV transmission factor? **Aids Care**, 7:639-45, 1995
127. CIVIC, D. E WILSON, D. Dry sex in Zimbabwe and implications for condom use. **Soc. Sci. Med.**, 42:91-8, 1996.
128. DREW, W.L.; BLAIR, M.; MILNER, R.E.; CONANT, M. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. **Sex. Transm. Dis.**, 17:110-2, 1990
129. FELDBLUM, P.J.; MORRISON, C.S.; RODDY, R.E.; CATES, W. The effectiveness of barrier methods in preventing the spread of HIV. **Aids**, 9 (Suppl. A): 585-93, 1995
130. BYGBJERG, I.C. Aids in a Danish surgeon (Zaire, 1976). **Lancet**, 1: 925, 1983
131. VAN DE PITT, J.; VERWILGHEN, R.; ZACHEE, P. Aids and cryptococcosis (Zaire, 1977). **Lancet**, 1: 925-6, 1983
132. SPINA, M. e TIRELLI, U. Human immunodeficiency virus as a risk factor in miscellaneous cancers. **Curr. Opin. Oncol.**, 4: 907-10, 1992
133. BRADBEER, C. Is infection with HIV a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia? (letter) **Lancet**, 2:1277, 1987
134. BYRNE, M.; TAYLOR-ROBINSON, D.; HARRIS, J.R.W. Cervical dysplasia and HIV infection (letter). **Lancet** 1:239, 1988
135. CROCCHIOLO, P. *et al*. Cervical dysplasia and HIV infection (letter). **Lancet**, 1: 238, 1988.
136. CENTERS FOR DISEASES CONTROL. Risk for cervical disease in HIV-infected women. New York City. **MMWR**, 39: 847-9, 1990
137. MAIMAN, M. *et al*. Human deficiency virus infection and cervical neoplasia. **Gynecol. Oncol.**, 38: 377-82, 1990
138. MAIMAN, M. *et al*. Human deficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. **Cancer**, 71: 404, 1993.
139. CENTERS FOR DISEASES CONTROL. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for Aids among adolescents and adults. **MMWR**, 41: 1-19, 1992
140. DE HOVITZ, J.A. Natural history of HIV infection in women. In: MINKOFF, H.; DE HOVITZ, J.A.; DUERR, A. ed. **HIV infection in women**. New York. Raven Press. 1995. p. 57-72
141. WRIGHT, T.C. e SUN, X.W. Infecção pelo papiloma vírus anogenital e neoplasia nas mulheres imunodeficientes. In: LORINCZ, A.T. & REID, R., ed. **Papiloma vírus humano II. Clin. Obstet. Ginecol. da Am. Norte**. Rio de Janeiro, Interlivros, 1996. v. 4, p. 837-69
142. PROVENCHER, D. *et al*. HIV status and positive Papanicolaou screening: Identification of high-risk populations. **Gynecol. Oncol.**, 31: 184-90, 1988
143. CARPENTER, C.C.J. *et al*. Human immunodeficiency virus infection in North America women: experience with 200 cases and a review of the literature. **Medicine**, 70: 307; 25, 1991
144. LAGA, M. *et al*. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia - opportunistic complications of HIV infection. **Int. J. Cancer**, 50:45-8, 1992
145. HO, G.Y.F.; BURK, R.D.; FLEMING, I.; KLEIN, R.S. Risk of genital human papillomavirus infection in women with human immunodeficiency virus-induced immunosuppression. **Int. J. Cancer**, 56: 788-92, 1994
146. PETRY, K.U. *et al*. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. **Int. J. Cancer**, 57: 836-40, 1994
147. TWEDDEL, G.; HELLER, P.; CUNNANE, M.; MÜLTHAUP, H.; ROTH, K. The correlation between HIV seropositivity, cervical dysplasia, and HPV subtypes 6/11, 16/18, 31/33/35. **Gynecol. Oncol.**, 52: 161-4, 1994
148. VERNON, S.D. *et al*. A longitudinal study of human papillomavirus DNA detection in human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative women. **J. Infect. Dis.**, 169: 1108-12, 1994
149. WRIGHT, T.C.; ELLERBROCK, T.V.; CHIASSON, M.A.; VAN DEVANTER, N.; SUN, X.W. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. **Obstet. Gynecol.**, 84: 591-7, 1994b
150. JOHNSON, J.C.; BURNETT, A.F.; WILLET, G.D.; YOUNG, M.A.; DONIGER, J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynecol.**, 79: 321-7, 1992
151. WILLIAMS, A.B. *et al*. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. **Obstet. Gynecol.**, 83: 205-11, 1994
152. SUN, X-W *et al*. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. **Obstet. Gynecol.** 85:680-6, 1995
153. SUN, X-W. *et al*. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. **N. Engl. J. Med.**, 337: 1343-9, 1997
154. VAN DE PIERRE, P. *et al*. Detection of HIV p17 antigen in lymphocytes but not epithelial cells from cervicovaginal secretions of women seropositive for HIV: implications for heterosexual transmission of the virus. **Genitourin. Med.**, 64: 30-3, 1988
155. NUOVO, G.J.; FORDE, A.; MacCONNELL, P.; FAHRENWALD, R. *In situ* detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor cDNA in cervical issues. **Am. J. Pathol.**, 143: 40-8, 1993
156. BRICHACEK, B.; DERDERIAN, C.; CHERMANN, J.-C.; HIRSCH, I. HIV-1 infectivity of human carcinoma cell lines lacking CD4 receptors. **Cancer Lett.**, 63:23-31, 1992
157. WOODWORTH, C.D.; NOTAVIO, V.; DI PAOLO, J.A. Transforming growth factors beta 1 and 2 transcriptionally regulate human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression in HPV immortalized genital cells. **J. Virol.**, 64: 4767-75, 1990
158. POLI, B. *et al*. Transforming growth factor b suppresses human immunodeficiency virus expression and replication in infected cells of the monocyte/macrophage lineage. **J. Exp. Med.**, 173: 589-97, 1991.
159. BRAUN, L.; DÜRST, M.; MIKUMO, R.; CROWLEY, A.; ROBINSON, M. Regulation of growth and gene expression in human papillomavirus-transformed keratinocytes by transforming growth factor-b: implications for the control of papillomavirus infection. **Mol. Carcinogen.**, 6: 100-11, 1992.
160. FALCHETTI, R. *et al*. *In vitro* effects of cocaine on cytokine secretion induced in murine splenic CD4 T cells by antigen-specific stimulation. **Cell Immunol.**, 164: 57-64, 1995.
161. VERNON, S.D.; HART, C.E.; REEVES, W.C.; ICENOGLE, J.P. The HIV-1 *tat* protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. **Virus Res.**, 27: 133-45, 1993.
162. DESAINTE, C.; HALLEZ, S.; VAN ALPHEN, P.; BURNY, A. Transcriptional activation of several heterologous promoters by the E6 protein of human papillomavirus type 16. **J. Virol.**, 325-33, 1992.
163. OLAITAN, A.; JOHNSON, M.A.; Mac LEAN, A.; POULTER, L.W. The distribution of immunocompetent cells in the genital tract of HIV-positive women. **Aids**, 10: 759-64, 1996.
164. LORINCZ, A. *et al*. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. **Obstet. Gynecol.**, 79: 328-37, 1992.
165. ZARCONI, R. *et al*. HPV and HIV: HPV-DNA identification of colposcopic smears in HIV positive females through in situ hybridization technique. **Clin. Exp. Obst** (s.n.) (s.d).
166. SCHRAGER, L.K. *et al*. Cervical and vaginal squamous cells abnormalities in women infected with immunodeficiency virus. **J. Acquired. Immun. Defic. Syndr.**, 2: 570-5, 1989.
167. VERMUND, S.H. *et al*. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. **Am. J. Obstet. Gynaecol.**, 165: 392-400, 1991.
168. KREISS, J.K. *et al*. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. **Sex. Trans. Dis.**, 19: 54-9, 1992.
169. MAGGWA, B.N.; HUNTER, D.J.; MBUGWA, S.; TUKEI, P.; MATI, J.K. The relationship between HIV-infection and cervical intraepithelial among women attending 2 family planning clinics in Nairobi, Kenya. **Aids**, 7:733-8, 1993.
170. SMITH, E.M.; JOHNSON, S.R.; CRIFE, T.P.; PIGNATARI, S.; TUREK, L. Perinatal vertical transmission of human papillomavirus and subsequent development of respiratory tract papillomatosis. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, 100: 479, 1991.
171. JOHNSTONE, F.D.; McGOOGAN, E.; SMART, G.E.; BRETTLE, R.P.; PRESCOTT, R.J. A population-based, controlled study of the relation between HIV infection and cervical neoplasia. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, 101: 986, 1994.
172. SECK, A.C. *et al*. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection among Senegalese women seropositive for HIV-1 or HIV-2 or seronegative for HIV. **Int. J. STD Aids**, 5: 189-93, 1994.
173. CONTI, M. *et al*. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. **Gynecol. Oncol.**, 49: 344-8, 1993.
174. WRIGHT, T.C. *et al*. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. **Gynecol. Oncol.**, 55: 253-8, 1994a.
175. HEAGY, W. *et al*. Decreased expression of human class II antigens monocytes from patients with acquired immune deficiency syndrome. **J. Clin. Invest.**, 74: 2089-96, 1984. 176). SOUEN *et al*, 1982
177. ISHIGURO, T.; SUGITACHI, I.; KATO, K. T and B lymphocytes in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, 9: 80-5, 1980.
178. KIETLINSKA, Z. T and B lymphocyte counts and blast transformation in patients with stage I cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, 18: 247-56, 1984.