

PAPILOMAVÍRUS HUMANO: UMA ABORDAGEM ATUAL

LUDMILA ENTIAUSPE^{*}
CARLA VITOLA GONÇALVES^{**}
RAÚL ANDRÉS MENDOZA-SASSI^{***}
ANA MARIA BARRAL DE MARTINEZ^{****}

RESUMO

O desenvolvimento do câncer cervical e sua associação ao papilomavírus humano (HPV) estão fortemente evidenciados em estudos epidemiológicos, sendo o HPV o principal fator para a doença. A associação da infecção pelo HPV a outros co-fatores, como de comportamento sexual e socioeconômicos, mostram a importância de medidas preventivas e diagnóstico precoce dentro da rotina de serviços da saúde feminina. A prevalência da infecção por HPV em pacientes HIV-positivas é maior, permitindo que novas infecções por genótipos múltiplos do vírus agravem ainda mais a situação. Com a implementação da vacina que visa a imunizar mulheres contra a infecção por quatro genótipos de HPV, espera-se que haja uma diminuição significativa na prevalência da infecção por HPV e redução da incidência de lesões precursoras ao câncer cervical. Este estudo objetiva ressaltar que o conhecimento da extensão da infecção pelo HPV na população é fundamental para que estratégias de prevenção e controle adequados à realidade do serviço de saúde sejam propostas. Nesta revisão abordam-se as características microbiológicas e epidemiológicas da infecção pelo HPV, bem como seu potencial oncogênico.

PALAVRAS-CHAVES: Papilomavírus humano, fatores de risco, câncer cervical, mulheres HIV-1 infectadas, vacinas.

ABSTRACT

HUMAN PAPILOMAVIRUS: A CURRENT ASSESSMENT

Development of cervical cancer in association to *human papillomavirus* (HPV) is strongly evidenced in epidemiological studies, and HPV is the main factor for the disease. Other co-factors, as sexual behavior and socioeconomic factors, in association with HPV infection, show the importance of measures of health promotion and prevention with this specific objective in the routine activity of woman health care services. The prevalence of HPV in HIV-positive women is higher, allowing that new infections for multiples genotypes may also aggravate the condition. With the implementation of a vaccine that aims to immunize women against four genotypes of HPV, a significant decrease in the prevalence of HPV infection and reduction of the incidence of previous lesions of cervical cancer are expected. The aim of this review is to show the importance of the knowledge about the extension of HPV infection in the population, in

^{*} Bióloga; Mestranda em Ciências da Saúde – FURG. E-mail: ludmila.entiauspe@terra.com.br

^{**} Professora do Dep. Materno-Infantil – FURG; Mestre em Ciências Médicas – USP.

^{***} Professor do Departamento Materno-Infantil – FURG; Doutor em Epidemiologia – UFPel.

^{****} Professora do Dep. de Patologia – FURG; Doutora em Parasitologia – UFMG.

order to promote preventive and control strategies in accordance to the condition of health care systems. In this review, microbiological and epidemiological characteristics of the infection with HPV, and their oncogenic potential are also taken into account.

KEY-WORDS: *Human papillomavirus*, risk factors, cervical cancer, HIV-infected woman, vaccine.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é considerada uma doença sexualmente transmissível (DST), sendo detectada em aproximadamente 20% a 40% da população sexualmente ativa, principalmente entre os jovens^(1, 2, 3, 3). Sua alta prevalência e transmissibilidade representam um importante impacto na saúde pública⁽⁵⁾.

Atualmente, são conhecidos mais de 120 genótipos diferentes de HPV⁽⁶⁾. Cerca de 40 genótipos são transmitidos sexualmente^(7, 8), os quais podem infectar a área anogenital de homens e mulheres⁽⁹⁾. Quinze desses genótipos de HPV anogenital podem em alguns casos conduzir ao desenvolvimento de câncer cervical⁽⁶⁾. Os genótipos são subdivididos em de baixo e alto risco, de acordo com o seu potencial oncogênico^(2, 10, 11).

Relatos na literatura mostram que fatores de risco como idade, alto número de parceiros sexuais ao longo da vida, precocidade nas atividades sexuais, paridade elevada, fumo e nível socioeconômico baixo estão comumente relacionados com o desenvolvimento de lesão intra-epitelial cervical e câncer de colo uterino^(12, 13, 14, 15, 16). Esses fatores são importantes principalmente quando associados a infecções persistentes pelos genótipos de alto risco oncogênico^(2, 3, 17, 18, 19, 20).

Estudos têm mostrado que o HPV possui papel importante no desenvolvimento da displasia em células cervicais e na sua transformação em células cancerosas, estando presente em mais de 99,7% dos casos de câncer de colo de útero^(2, 10, 17, 21, 22).

Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm maior prevalência de infecção pelo HPV e de lesões intra-epiteliais⁽²³⁾, sendo estas mais graves, com rápida progressão, difíceis de tratar e com elevada taxa de recorrência⁽²⁴⁾.

Atualmente estão sendo desenvolvidas vacinas que têm por objetivo prevenir a infecção pelo HPV e induzir a regressão das lesões e do câncer cervical. Em agosto de 2006, foi aprovada no Brasil a vacina profilática tetravalente, que visa à imunização de mulheres para os HPV de genótipos 6, 11, 16 e 18⁽¹⁹⁾.

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica sobre o papilomavírus humano em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana, abordando temas como ciclo biológico, principais fatores de risco, associação com o câncer de colo de útero e lesões precursoras, e vacinas.

O VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

O agente etiológico do papiloma humano foi classificado pelo Comitê Internacional em Taxonomia de Vírus (ICTV) como pertencente à família *Papillomaviridae*. Essa família é dividida em 16 gêneros identificados por letras gregas, divididos em espécies agrupadas de acordo com suas propriedades biológicas distintas^(10, 25, 26).

Os HPVs são classificados em genótipos, baseados na homologia do DNA⁽⁹⁾, sendo considerado um novo genótipo distinto aquele HPV que tiver seu genoma isolado e apresentar uma diversidade de 10% na sequência de nucleotídeos do gene L1 de todos os tipos de HPV anteriormente descritos⁽²⁶⁾. Os papilomavírus apresentam tropismo específico por células epiteliais e mucosas, explorando o maquinário celular de seu hospedeiro natural em seu favor, na indução de tumores^(10, 27).

ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO GENÔMICA

O HPV é um vírus não-envelopado, de simetria icosaédrica (Figura 1), com 72 capsômeros e genoma DNA de fita dupla circular de 8 kb^(6, 27). Possui diâmetro de 55nm e peso molecular^(9, 28) de 5×10^6 . O capsídeo é formado por duas proteínas estruturais: a proteína de capsídeo maior (L1) e a proteína de capsídeo menor (L2)⁽²⁷⁾.

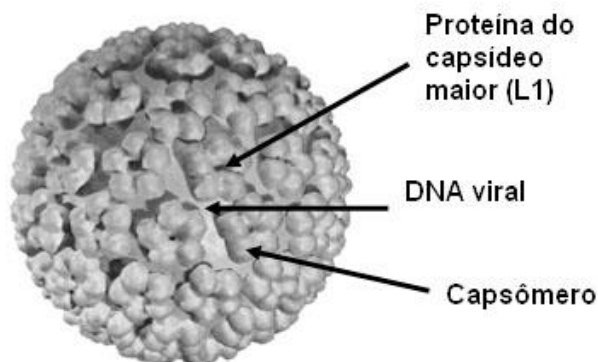


FIGURA 1 – Modelo tridimensional do virião do HPV⁽²⁷⁾

O genoma do HPV (Figura 2) está dividido em três regiões: *precoce* (E), *tardia* (L) e a *região de longo controle* (LCR)^(9, 29). A região E codifica para proteínas necessárias na replicação do DNA viral e na transformação celular, e a região L codifica para as proteínas do capsídeo^(9, 10). Uma característica comum entre os papilomavírus é a de que todas as regiões do DNA que codificam para as proteínas virais estão localizadas no filamento positivo do genoma e transcrevem o RNA para aproximadamente 10 ORFs (*open reading frames*)⁽²⁹⁾. A LCR é a única região que não contém ORF e varia de tamanho nos papilomavírus, e nela está inserida a *origem de replicação* (ORI)^(27, 30).

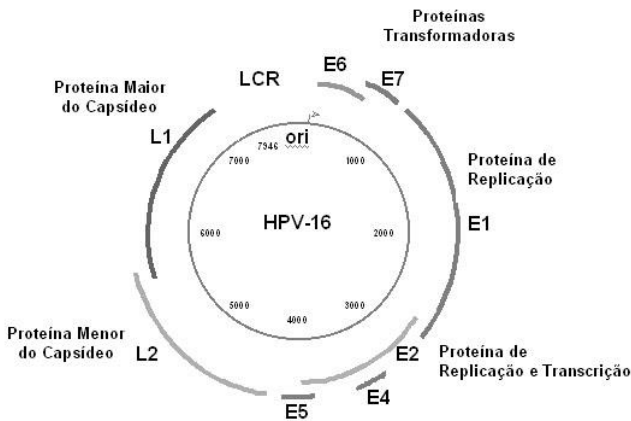


FIGURA 2 – Esquemática do genoma do HPV mostrando o arranjo das proteínas precoces (E), os genes do capsídeo (L1 e L2) e a região de longo controle (LCR)⁽¹⁰⁾

PROTEÍNAS VIRAIS

A região E codifica oito proteínas virais: *E1*, *E2*, *E3*, *E4*, *E5*, *E6*, *E7* e *E8*, também conhecidas como proteínas não-estruturais. As proteínas *E1* e *E2* são responsáveis pela replicação do DNA e controle da transcrição viral^(6, 9, 10). Juntas formam um complexo que aumenta a afinidade de *E1* se ligar à origem da replicação⁽²⁷⁾.

A oncoproteína *E6* complexa-se à proteína supressora de tumor (p53) e acelera sua degradação, inativando sua ação no controle negativo do ciclo celular e na reparação do DNA. A proteína *E7* interfere com a proteína do retinoblastoma (pRb), um produto do gene supressor de tumor, e às proteínas p107 e p130, semelhantes à Rb, das quais regulam negativamente a proliferação celular^(10, 27, 31).

A proteína viral tardia L1 é a principal proteína do capsídeo, correspondendo a 80% do conteúdo protéico viral, enquanto L2 é a menor proteína do capsídeo, e tem como função ligar-se ao DNA e facilitar o transporte da proteína L1 para o núcleo da célula^(6, 9, 27).

CICLO VIRAL DO HPV

A replicação viral ocorre em três etapas. Na primeira, conhecida como fase de estabelecimento, o HPV infecta as células do extrato basal através de microlesões e libera o genoma viral no interior do núcleo. Inicia-se então a síntese das proteínas virais iniciais E1 e E2, as quais dão início à replicação do genoma, obtendo de 20 a 100 cópias⁽³³⁾. Ainda no extrato basal, inicia-se a segunda etapa ou fase de manutenção; o DNA viral replica-se juntamente com o DNA celular, garantindo que o número de cópias permaneça igual nas células-filhas. As proteínas E6 e E7 conduzem à transformação celular, induzindo que a célula tenha um ciclo de vida mais rápido e se divida com maior frequência. As células transformadas aumentarão em número e acabarão por substituir as normais, formando assim os tumores benignos⁽³⁴⁾.

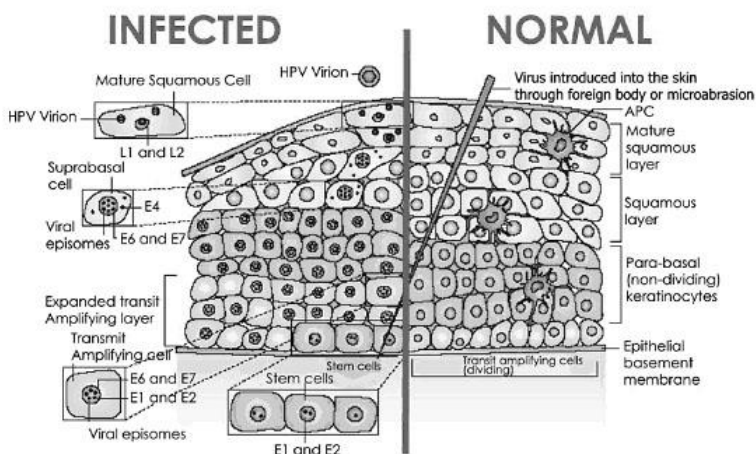


FIGURA 3 – Proliferação de células infectadas por HPV e formação do papiloma (lado esquerdo) e proliferação celular normal (lado direito)⁽¹⁰⁾

A fase produtiva ocorre no estrato suprabasal, onde as proteínas iniciais E1 e E2 promovem a amplificação das cópias de DNA viral.

Simultaneamente, ocorre a síntese das proteínas tardias L1 e L2. A diferenciação celular anormal como resultado da infecção pelo HPV é um processo totalmente dependente da expressão dos genes virais^(27, 32). A liberação dos vírus ocorre nos queratinócitos localizados mais superficialmente, à medida que estes morrem por apoptose^(10, 33). Os vírus liberados ficam imediatamente disponíveis para infectar um novo tecido, e sua localização na superfície do papiloma é indispensável para maior eficiência de contágio⁽³³⁾. A Figura 3 mostra a diferenciação celular anormal causada pela infecção do HPV, processo totalmente dependente da expressão dos genes virais^(27, 32).

FATORES DE RISCO PARA O HPV

Vários fatores estão associados à maior probabilidade de infecção pelo HPV e desenvolvimento de lesões, entre eles aspectos sociais, comportamentais e demográficos, como precocidade nas relações sexuais, múltiplos parceiros sexuais ao longo da vida, paridade elevada, baixo nível socioeconômico, deficiências nutricionais, uso de anticoncepcionais orais e tabagismo^(1, 2, 3, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 35, 37).

Alguns autores acreditam que o estado de imunocompetência do hospedeiro possa ter algum papel na evolução das lesões cervicais^(2, 23, 24, 36, 38). Fatores que levam à supressão ou abolição da imunidade celular, como o uso de drogas citotóxicas em transplantados, e imunodeficiências inatas ou adquiridas, podem aumentar a capacidade do vírus de persistir dentro do indivíduo^(38, 39, 40).

Todos esses fatores interagem em menor ou maior intensidade com oncoproteínas e outros elementos do HPV, potencializando a ação do vírus na célula hospedeira e facilitando o desenvolvimento dos processos de imortalização e carcinogênese⁽⁴¹⁾.

HPV E O CÂNCER CERVICAL

O câncer cervical é a segunda malignidade mais comum que acomete mulheres no mundo⁽¹⁹⁾. Estimativas mundiais relatam que dos 500.000 casos novos, e das cerca de 273.000 mortes por ano por câncer de colo de útero, cerca de 80% ocorrem em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento^(3, 18), onde há poucos recursos para a implantação de programas de rastreamento organizados⁽⁴⁾.

Para o ano de 2006, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que a incidência de câncer de colo uterino no Brasil seria de 19.260 casos novos, com um risco estimado de 20 casos a cada 100 mil mulheres. No estado do Rio Grande do Sul, 1.730 mulheres teriam

desenvolvido a doença, com uma incidência para Porto Alegre de 260 casos de câncer de colo de útero⁽⁴²⁾.

Da maioria dos genótipos virais detectados, os HPV-16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 e 58 são responsáveis por 90% de todos os cânceres cervicais no mundo⁽¹⁰⁾. Linhares e Villa (2006) registraram que o HPV-16 é responsável por aproximadamente metade dos casos de câncer de colo de útero, tendo também envolvimento na gênese de outros tumores anogenitais⁽³⁾.

HPV E O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

As infecções pelo HPV e HIV ocorrem em mulheres em todo o mundo. Alguns estudos têm evidenciado maior prevalência do HPV em pacientes infectadas pelo HIV. A presença de co-infecção HIV/HPV favorece o estabelecimento de lesões precursoras do câncer cervical^(36, 40, 43). Estudos detectaram que entre 93 e 100% dos carcinomas de células escamosas da cérvix uterina contêm DNA-HPV de alto grau⁽⁴³⁾. Souza et al. (2001) observaram que os tipos de alto risco foram mais prevalentes nas pacientes com contagens de linfócitos T CD4+ abaixo de 499 células/ml³, e que pacientes com o sistema imune comprometido apresentam um aumento de 100 vezes na incidência de carcinoma da vulva e do ânus, assim como o risco aumentado de aproximadamente 14 vezes para o câncer cervical^(23, 24, 34).

Em pesquisa realizada em São Paulo, foi encontrada uma prevalência de 98% de HPV em mulheres infectadas pelo HIV, assim como alta taxa de infecção por múltiplos genótipos⁽⁸⁾. Na cidade de Belo Horizonte, Campos et al. (2005) observaram que as co-infecções HIV/HPV são mais freqüentes entre as mulheres no auge de sua capacidade produtiva e reprodutiva. Tal fato também foi relatado em estudos anteriores, realizados em Porto Alegre^(1, 43). É importante considerar que a co-infecção HIV/HPV é comum devido ao comportamento de risco compartilhado para ambas as doenças, bem como a susceptibilidade no aumento do HPV devido ao comprometimento do sistema imune^(23, 36).

VACINAS CONTRA O HPV

Atualmente, dois tipos de vacinas estão sendo desenvolvidos: vacinas profiláticas, as quais previnem a infecção por HPV e as doenças a ela associadas, e vacinas terapêuticas, que induzem à regressão das lesões pré-cancerosas ou a remissão do câncer cervical avançado⁽¹⁹⁾.

Para a produção das vacinas são usadas as chamadas VLP (*virus-like particle*). As VLP são partículas cuja estrutura é muito

semelhante aos viriões isolados de lesões naturais, mas não contém o DNA viral. São expressas pelos genes tardios L1, ou L1 e L2 conjuntamente, podendo ser utilizadas para detectar anticorpos no soro de pacientes infectados^(3, 4). As vacinas desenvolvidas a partir de VLP de L1 e/ou L2 têm se mostrado promissoras na proteção contra a infecção pelo HPV e no desenvolvimento das lesões decorrentes. Acredita-se que o uso das vacinas poderia reduzir as taxas de câncer cervical na população feminina⁽¹⁸⁾.

Algumas proteínas precoces do HPV também têm sido propostas como antígenos vacinais, particularmente E6 e E7, por estarem diretamente envolvidas no descontrole da proliferação e transformação das células. Nesse caso, essas vacinas teriam um efeito terapêutico, pois atuariam no processo de proliferação e transformação celular, enquanto espera-se que as vacinas preventivas desenvolvidas a partir de VLP simulem as infecções naturais por esses vírus, estimulando uma resposta imune contra os capsídeos virais expressos pelos genes L1 e/ou L2⁽³⁾.

Em testes realizados em vacinas preventivas contendo antígenos virais para quatro genótipos de HPV^(6, 11, 16, 18), foi observado que a produção de anticorpos é maior do que a obtida naturalmente pela infecção do vírus⁽³⁾.

Vacinas compostas por VLP de HPV foram desenvolvidas por duas companhias farmacêuticas. A primeira realizou um ensaio para dois genótipos de HPV (16 e 18), e a segunda para quatro genótipos 6, 11, 16 e 18⁽¹⁹⁾. Como resultado, foram observados 100% de eficácia na fase III do ensaio clínico⁽¹⁸⁾, imunização, segurança e boa tolerância^(4, 4, 19), além de prevenir entre 95 e 100% das lesões causadas pelo HPV⁽³⁾.

Em agosto de 2006, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou no Brasil a vacina quadrivalente recombinante contra os genótipos 6, 11, 16, 18 do HPV, a qual será utilizada em meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade, com o objetivo de conferir proteção contra verrugas genitais e lesões precursoras de câncer cervical. Com essa vacina espera-se que nas próximas décadas haja possibilidade de redução nas taxas de incidência das lesões precursoras, bem como do câncer cervical, a segunda causa de morte de mulheres por neoplasias no mundo todo⁽³⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer cervical tem sido um importante problema de saúde pública em todo o mundo, com alta prevalência em mulheres, tendo como principal fator de risco a infecção pelo HPV.

Diversos estudos têm relatado altos índices de infecção causada

pelo papilomavírus humano em países subdesenvolvidos e/ou em desenvolvimento, onde há dificuldades para a implantação de programas de rastreamento da doença. Uma possível explicação para as incidências elevadas encontradas nessas regiões seria o fato de as mulheres já se estarem em um estágio avançado da enfermidade ao procurar os serviços de saúde.

Os fatores de risco encontrados comumente associados à infecção pelo HPV estão relacionados a comportamentos socioeconômicos e culturais, além da persistência da infecção pelo vírus e o comprometimento do sistema imune do hospedeiro. Explica-se assim a presença de altos índices de infecção por HPV em mulheres infectadas pelo HIV.

A implementação de vacinas eficazes e seguras contra o papilomavírus poderá ser importante ferramenta na prevenção do câncer do colo de útero em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento.

Este trabalho pretende contribuir mostrando a necessidade de melhores estratégias referentes à promoção da saúde, desenvolvendo aspectos de educação sexual nos jovens que iniciam sua vida sexual cada vez mais precocemente. Também a melhoria do nível cultural e socioeconômico da população pode ser efetivamente significativa na prevenção da infecção pelo vírus do papiloma humano.

REFERÊNCIAS

1. Nonnenmacher B, Breitenbach V, Villa LL, Prolla JC, Bozzetti MC. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev Saúde Publ* 2002; 36(1):95-100.
2. Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Cur Opin Obstet Gynecol* 2006; 18 (supp 1): S5-S13.
3. Linhares AC, Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J. Pediatr.* 2006; 82(3): S25-S34.
4. Rama, CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, de Oliveira EZ, Aldrighi JM, Neto CM. Serological detection of anti HPV 16/18 and its association with pap smear in adolescents and young women. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2006; 52(1): 43-47.
5. Parellada CI, Pereyra EAG, Guerra DMM. Papilomavírus humano. In: *Doenças Sexualmente Transmissíveis*. 1ª ed. Editora Atheneu. São Paulo. 1999; p 143-155.
6. Dôres GB. Epidemiologia do HPV. In: *HPV na prática clínica*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2006.
7. Rabelo-Santos SH, Levi JE, Derchain SFM, Sarian LOZ, Sarian LOZ, Zeferino LC, Messias S, Moraes DL, Campos EA, Syrjänen KJ. DNA recovery from Hybrid Capture II samples stored in specimen transport medium with denaturing reagent, for the detection of human papillomavirus by PCR. *J. Virol Methods* 2005; (126): 197-201.

8. Muñoz N, Bosch FX, Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(6):518-527.
9. Santos NSO, Romanos MTV, Wigg MD. Introdução à virologia humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002; p. 204-211.
10. Muñoz N, Castellsagué X, de Gonzaléz. AB, Gissman L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vac* 2006; 24(S3): S3/1-S3/10.
11. Naud P, Matos J, Hammes L, Stuckzynski J, Brouwers K, Magno V, Dias E, Crusius P, d'Avila A, Campos C. Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to human papillomaviruses (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in south of Brazil. *Euro J Obst & Ginecol Reprod Biol* 2006; (124): 110-118.
12. Teixeira JC; Derchain SFM; Teixeira JC; dos Santos CC; Panetta K; Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por papilomavírus humano (HPV). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24(5): 315-320.
13. Au WW. Life style, environmental and genetic susceptibility to cervical câncer. *Toxicology* 2004; 198(1-3):117-20.
14. Uchimura NS, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat E, Uchimura TT. Fatores biocomportamentais e as alterações no número das células de Langerhans. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26(4): 289-294.
15. Uchimura NS, Ribalta JCL, Focchi J, Uchimura TT, Simões MJ, Silva ES. Os efeitos do tabagismo na densidade das células de Langerhans do colo uterino. *J Clin Virol* 2004; (32S): S1-S6.
16. Uchimura NS, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat EC, Uchimura TT. Influência do uso de anticoncepcionais hormonais orais sobre o número de células de Langerhans em mulheres com captura híbrida negativa para papilomavírus humano. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(12): 726-730.
17. Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski J, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, Sparrow J, Lörincz A. The Survey of HPV in Ontario Women (SHOW) Group: incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *Can Med Assoc J* 2003; 168(4): 421-425.
18. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, Carvalho N. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2004; (364): 1757-1765.
19. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005; (23): 2388-2394.
20. Brummer O, Hollwitz B, Böhmer G, Kühnle H, Petry KU. Human papillomavirus-type persistence patterns predict the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 102(3):517-522.
21. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estudo custo-efetividade comparando diferentes estratégias para a detecção precoce do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. 2005. Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326
22. Pereyra EAG, Parellada CI. HPV nas mulheres. In: HPV na prática clínica. São Paulo: Ed. Atheneu; 2006; p. 59-82.

23. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J, Pannuti CS. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Ginecol Oncol* 2004; (92): 225-231.
24. Souza NST, Melo VHM, Castro LPF. Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: acuidade da histopatologia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2001; 23(6): 355-361.
25. Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; (324): 17-27.
26. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005; (32S): S1-S6.
27. Rapaport D. Biologia do HPV. In: HPV na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 2006; p. 7-23.
28. Brooks G, Butel J, Morse S, Jawetz, Melnick, Adelberg. *Microbiologia médica*; 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000; p. 448-451.
29. Murray PR; Rosenthal KS; Kobayashi GS; Pfaller MA. *Microbiologia médica*. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2000; p. 396-401.
30. Salas LMA; Hess MLB. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados. Departamento de Genética y Biología Molecular. Laboratório de Terapia Gênica. México. 2005. Disponível em: <http://cinvestav.mx/genetica/MyFiles/-Papillomavirus/PAPgeno.htm>.
31. Villa LL. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv. Cancer Res* 1997; (71): 321-341.
32. Bosch FX, Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer – burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31):3-13.
33. Hubert WG, Laimins LA. Human papillomavirus type 31 replication modes during the early phases of viral life cycle depend on transcriptional and posttranscriptional regulation of E1 and E2 expression. *J Virol* 2002; (76): 2263-2273.
34. Park RB, Androphy EJ. Genetic analysis of human-risk E6 in episomal maintenance of human papillomavirus genomes in primary human keratinocytes. *J Virol* 2002; (76): 11359-11364.
35. Brinton LA, Hamman R, Huggins GR. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; (79): 23- 30.
36. Levi JE, Fink MCS, Canto CLM, Carretiero N, Matsubara R, Linhares I, Dores GB, Castelo A, Segurado A, Uip DE, Eluf Neto J. Human Papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis*. 2002; 6(3): 129-134.
37. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3): 218-226.
38. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Kochel H, Kupsch E, Glaubitz M, Niesert S, Kuhnle H, Schedel I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesion. *Int J Cancer* 1994; (57):836-840.
39. Sanjose S; Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res*. 2002 Nov;89(2):201-211.
40. Dev D, Lo Y, Ho GYF, Burk RD, Klein ES. Incidence of and risk factors for genital human papillomavirus infection in women drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;

41(4): 527-529.

41. Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. Rev Assoc Med Bras 2002; 48(1): 73-78.

42. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/>

43. Campos RR, Melo VH, Del Castilho DM, Nogueira CPF. Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não-portadoras do vírus da imunodeficiência humana. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(5): 248-256.