

## CARGA VIRAL VAGINAL DE HIV EM MULHERES BRASILEIRAS INFECTADAS PELO HIV

ANGELA CAMPOS, ELIANA AMARAL\*, JOSÉ EDUARDO LEVI, PRISCILA PORTUGAL, MARINA VILLARROEL, KARINA C. BEZERRA, MARCOS T. NOLASCO DA SILVA, SIRLEI SIANI MORAIS

Trabalho realizado na Unicamp, Campinas/SP

### RESUMO

**OBJETIVO.** Avaliar os fatores associados à presença de RNA-HIV na vagina.

**MÉTODOS.** Estudo de corte transversal, em mulheres infectadas por HIV, excluindo-se aquelas com antecedente de histerectomia, as em uso de medicações vaginais nas últimas 48 horas, as que se referiram à relação sexual desprotegida há menos de 72 horas, as gestantes e aquelas com sangramento genital. Após consentimento, coletou-se amostra sanguínea para contagem de linfócitos T CD4 e carga viral plasmática de HIV, além de lavado vaginal com 10mL de solução salina, que foi centrifugado, aliquoteado e armazenado em freezer -70°C para posterior quantificação de RNA-HIV livre. A mensuração de carga viral de RNA-HIV livre plasmática e vaginal foi realizada utilizando-se o kit HIV Monitor v1.5 Cobas Amplicor®, Roche. Pesquisou-se a presença de HPV de alto e baixo risco, clamídia e gonococo por Captura Híbrida II®, Digene, em amostra endocervical. Colheu-se amostra vaginal para bacterioscopia com coloração de Gram, utilizando-se os critérios de Nugent.

**RESULTADOS.** Entre as 200 mulheres estudadas, 73,5% usavam terapia anti-retroviral (TARV) com drogas múltiplas. O RNA-HIV foi detectável no lavado vaginal de 18 delas (9%), mas em apenas uma daquelas que tinham carga viral plasmática indetectável (0,5%). A prevalência de HIV vaginal foi 24 vezes maior naquelas em que HIV plasmático era detectável. Carga viral plasmática de HIV, não usar TARV, CD4 reduzido e vaginose bacteriana aumentaram a prevalência de RNA-HIV vaginal, mas apenas a carga viral plasmática se manteve significativa na análise ajustada.

**CONCLUSÃO.** A prevalência de RNA-HIV vaginal foi baixa (9%). A carga viral acima de 1.500 cópias/mL foi a única variável que permaneceu como fator de risco para RNA-HIV vaginal livre.

UNITERMOS: HIV. Vagina. Carga viral. Transmissão horizontal. Heterossexualidade. Prevalência.

### \*Correspondência:

Unicamp  
Caixa Postal 6081  
Campinas – SP  
Cep: 13083-881  
elianaa@unicamp.br

### INTRODUÇÃO

A terapia anti-retroviral (TARV) reduziu de 80% a 98% a transmissão heterossexual entre casais discordantes<sup>1-2</sup>, o que é compatível com a correlação positiva entre a carga viral de HIV plasmática e vaginal em mulheres<sup>3-4</sup>. No entanto, existe a possibilidade de se encontrar o vírus no trato genital mesmo quando é indetectável no plasma, um fenômeno conhecido como compartimentalização<sup>5-7</sup>.

Embora o uso consistente de condom seja recomendado para evitar a exposição a novas variantes genotípicas de HIV ou vírus resistente de um dos parceiros, mesmo em casal concordante, há uma adesão inconsistente a esta recomendação. Assim, o conhecimento sobre a compartimentalização genital pode ser um componente importante nas mensagens preventivas de transmissão heterossexual.

Também já se identificou RNA-HIV vaginal quando a carga plasmática estava indetectável em gestantes infectadas pelo HIV<sup>8</sup>. Da mesma forma, a compartimentalização do HIV também poderia ter importância na definição de via de parto, particularmente perante protocolos que recomendam parto vaginal para as mulheres infectadas pelo HIV com carga viral plasmática abaixo de 1000 cópias<sup>9-10</sup>.

Tem sido utilizado o ponto de corte de 1.000 cópias/mL para identificar carga viral plasmática baixa o suficiente para permitir parto por via vaginal<sup>6</sup>. Este limite seria 1.500 cópias para risco de transmissão

sexual<sup>11</sup>. Estes dados são insuficientes para definir a carga viral vaginal considerada de baixo risco para transmissão vertical e horizontal.

Estes achados sugerem ser necessário explorar melhor o comportamento biológico da carga viral vaginal em mulheres infectadas pelo HIV e os fatores a ela relacionados. Neste estudo, avaliamos os fatores associados à detecção de RNA-HIV livre em lavado-vaginal de mulheres não grávidas.

### MÉTODOS

Trata-se de um estudo de corte transversal, no qual foram estudadas 200 mulheres infectadas pelo HIV que compareceram para consulta ginecológica de rotina no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Estes dados derivam da análise secundária de um estudo sobre a correlação entre a detecção de HPV e HIV, para o qual se calculou o tamanho amostral de 180 casos, considerando a prevalência estimada de HPV por Captura Híbrida II de 64,5%<sup>12</sup> e 32% de HIV em amostra vaginal para mulheres sob terapia anti-retroviral<sup>4</sup>, sendo  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$ .

Foram convidadas a participar as mulheres infectadas pelo HIV não grávidas e sem antecedente de histerectomia. Excluíram-se aquelas que informavam relação sexual desprotegida nos três dias anteriores à

**Tabela 1 - Características das mulheres HIV (+), segundo presença de RNA-HIV vaginal**

	HIV vaginal				P*
	(+)		(-)		
	média	DP	média	DP	
Idade	37,00	11,13	37,51	8,59	0,5113
IMC	23,93	4,51	24,21	4,22	0,6920
Tempo infecção	7,44	4,30	7,31	4,37	0,79
Tempo de TARV	6,57	4,55	6,57	3,45	0,8749
CD4 absoluto	259,26	138,49	488,4	303,92	0,0007

\* Teste de Mann-Whitney

consulta e que se referiram a sangramento genital e uso de medicações vaginais nas 48 horas prévias.

Todas as voluntárias foram submetidas à coleta de amostras de sangue para contagem de linfócitos T CD4 e carga viral plasmática de HIV e exame ginecológico. Foi colhido um lavado cérvico-vaginal para dosagem da carga viral do HIV, após instilação de 10mL de soro fisiológico<sup>13</sup>. Posteriormente, este lavado foi submetido à centrifugação de 3.000g, 10 minutos, 4°C. O sobrenadante foi distribuído em quatro alíquotas de 200µL, armazenado em freezer -70°C e oportunamente transportado para o laboratório de referência. A carga viral vaginal de HIV foi identificada como a quantidade de cópias de RNA do vírus livre no sobrenadante, utilizando kit HIV Monitor v.1.5, Cobas Amplicor, Roche®, com limite de detecção de 50 cópias/mL. A carga viral plasmática do HIV foi realizada pela mesma técnica e laboratório. Quantificaram-se os linfócitos T CD4 por citometria de fluxo.

Foi realizado teste de Captura Híbrida II (CH II) para HPV clamídia e gonococo em amostra endocervical e posterior tipagem do HPV com Linear Array - Roche®<sup>14</sup>, após amplificação do DNA. Foi coletada amostra ecto e endocervical para citologia oncológica do colo uterino. A presença de vaginose bacteriana e candidíase foram avaliadas pela bacterioscopia, corada pelo Gram, associada ao índice de Nugent.

As médias de idade, índice de massa corpórea (IMC), tempo de diagnóstico e TARV e valor CD4 foram comparadas utilizando-se o teste Mann Whitney. Foi calculada a razão de prevalência de carga viral vaginal de RNA-HIV livre com intervalo de confiança de 95% para as variáveis potencialmente associadas, incluindo carga viral plasmática de HIV, uso de TARV e TARV com inibidor de protease, uso de anticoncepcional combinado ou de progestógeno, alteração na colpocitologia oncológica, detecção de HPV por Captura Híbrida, detecção HPV por PCR, monilíase e vaginose bacteriana. Realizou-se análise multivariada por regressão logística, incluindo variáveis com  $p < 0,20$  na análise bivariada, utilizando a carga viral plasmática menor que 1.500 como ponto de corte<sup>11</sup>.

## RESULTADOS

Os dois grupos de mulheres (com e sem HIV vaginal detectável) eram comparáveis em relação à média de idade, índice de massa corpórea (IMC), tempo de infecção e de uso de TARV, mas o valor do CD4 foi menor quando havia HIV vaginal (Tabela 1).

Apenas 9% das amostras tinham RNA-HIV livre vaginal, embora

**Tabela 2 - Razão de prevalência da presença de RNA-HIV vaginal, segundo fatores clínicos e hábito de tabagismo em mulheres HIV (+)**

	Total (%)	HIV vaginal		RP*	IC 95%
		(+)	(-)		
<b>HIV plasmático</b>					
Detectável	39,7	16	63	24,3	3,29-179,63
Indetectável	60,3	1	119	1,00	
<b>TARV#</b>					
Não usa	26,5	13	40	7,21	2,70-19,26
Usa	73,5	5	142	1,00	
<b>TARV com IP</b>					
Sim	37,5	4	71	0,26	0,03-2,27
Não	36,0	1	71	1,00	
<b>ACH combinado</b>					
Sim	15,0	3	27	1,13	0,35-3,68
Não	85,0	15	155	1,00	
<b>ACH progestágeno</b>					
Não	88,0	14	162	1,00	
Sim	12,0	4	20	2,10	0,75-5,85
<b>Citologia oncológica</b>					
Alterada	10,6	3	18	1,07	0,33-3,51
Normal	89,4	15	163	1,00	
<b>Monília</b>					
Sim	9,0	3	15	2,01	0,64-6,29
Não	91,0	15	166	1,00	
<b>Vaginose bacteriana</b>					
Sim	30,1	10	50	2,90	1,20-6,97
Não	59,9	8	131	1,00	
<b>HPV detectável por captura híbrida</b>					
Sim	37,5	6	69	0,83	0,32-2,13
Não	62,5	12	113	1,00	
<b>Tipagem HPV</b>					
Algum tipo	80,4	14	145	0,86	0,30-2,46
Nenhum tipo	19,6	4	35	1,00	
<b>HPV 62</b>					
Sim	25,0	8	42	2,40	1,00-5,75
Não	75,0	10	140	1,00	

# Análise multivariada: carga viral plasmática = 1500, RP = 10,89 (3,13-37,89)

**Tabela 3 - Descrição dos 18 casos com RNA-HIV vaginal detectável**

Caso	RNA-HIV vaginal	RNA-HIV plasmático	TARV	Tempo de diagnóstico	CD4	HPV CHII Alto risco
011	415	75000	Não	10	471	negativo
017	834	9340	Não	5	408	negativo
020	1080	52800	AZT/3TC/EFV	13	75	1516,69
043	232	29100	Não	6	524	negativo
052	74	9630	Não	8	269	negativo
065	527	305	Não	5	330	negativo
066	658	91500	LPVr/SQV/3TC	13	126	negativo
073	925	43600	Não	0	190	negativo
079	3100	22800	Não	6	275	negativo
093	1230	< 50	Não	1	118	negativo
099	1330	495000	AZT/3TC/RTV/ATV	12	182	1848,13
116	8580	8560	Não	7	402	negativo
118	19300	16600	Não	4	268	negativo
122	3300	47400	Não	7	292	negativo
126	12600	266000	AZT/3TC/LPVr	10	42	3,81
170	1680	12000	Não	2	288	3,19
186	2490	Ign	AZT/3TC/ATV/RTV	15	90	56,29
187	749	40400	Não	10	315	negativo

39,7% das mulheres tivessem HIV detectável no plasma. A correlação entre HIV plasmático e vaginal foi significativa, mas baixa ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,0001$ ). Uma voluntária com HIV indetectável plasmático tinha HIV vaginal detectável (Tabela 2).

Na análise univariada, além da presença de HIV plasmático detectável, não utilizar TARV, vaginose bacteriana e infecção por HPV 62 (baixo risco oncológico) aumentaram a prevalência de HIV vaginal, mas não a presença de HPV por CH II, múltiplos tipos (mais que três) ou tipos oncogênicos de HPV. Na análise multivariada, apenas carga viral plasmática de HIV igual ou maior que 1.500 cópias/mL permaneceu associada à presença de HIV vaginal (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra todos os casos com HIV vaginal. Pode-se observar que, entre as mulheres que usavam TARV, muitas tinham infecção conhecida há mais de dez anos, utilizavam esquemas de resgate e apresentavam cargas virais elevadas.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, apenas 9% das mulheres tiveram RNA-HIV no lavado cérvico-vaginal, prevalência correspondente a um terço e um quarto daquela relatada por outros autores<sup>6,13</sup>. Ainda assim, confirmou-se a associação entre as cargas virais de HIV vaginal e plasmática, com uma correlação baixa. Como outros autores<sup>15</sup>, a carga viral vaginal foi menor que a plasmática. Ainda, redução de CD4, não usar TARV e a presença de vaginose bacteriana se associaram ao RNA-HIV livre vaginal na análise não-ajustada. A menor prevalência observada talvez se explique pelas boas condições gerais de saúde e

cuidados desta população, com idade média de 37 anos, IMC adequado, valores elevados de CD4 e de uso de TARV iniciada um ano após o diagnóstico da infecção, em média.

Observou-se o fenômeno de compartimentalização num único caso, com carga viral detectável na vagina, mas indetectável no plasma. Kovacs et al.<sup>13</sup> detectaram HIV vaginal quando o vírus era indetectável no plasma, utilizando 500 cópias/mL como limite de detecção. Se tivéssemos utilizado o mesmo valor, em lugar de 50 cópias/mL, teriam sido identificados mais três casos. Também se sabe que a diversidade e evolução das cepas do HIV livre vaginal diferem daquelas encontradas no plasma, o que se associa aos níveis de linfócitos CD4<sup>16</sup>. O comportamento diferenciado do HIV no sangue e no meio cérvico-vaginal são aspectos da compartimentalização não estudados nesta casuística.

A variação de HIV vaginal, segundo método anticoncepcional, não está claramente demonstrada. Isso não foi encontrado neste estudo, que teve poder da amostra limitado. Entretanto, Wang et al.<sup>17</sup> mostraram que o início de contracepção hormonal aumenta o DNA-HIV, não infectante, mas não o RNA-HIV genital, potencialmente infectante. Também se estuda a variação do HIV vaginal durante o ciclo, com maiores valores no período pré-menstrual<sup>18</sup>. Esta não foi uma variável estudada.

Sabidamente, processos inflamatórios na vagina aumentam a detecção de RNA-HIV, e isso inclui doenças de transmissão sexual, vaginose bacteriana ou lesões cervicais<sup>19</sup>. A presença de lesões intra-epiteliais, o não uso de TARV, infecção vaginal e maior concentração de citocinas em secreção cérvico-vaginal

aumentaram a eliminação vaginal de HIV no estudo de Zara et al.<sup>20</sup>. Cummins et al.<sup>21</sup> concluíram que os fatores imunológicos vaginais são mais importantes para a eliminação vaginal do HIV que a carga viral plasmática ou outros determinantes sistêmicos. Levi et al.<sup>22</sup> encontraram redução das células de Langerhans em mulheres com RNA-HIV vaginal, sugerindo comprometimento da resposta imunológica celular para infecções locais. Neste estudo aqui relatado, a vaginose bacteriana triplicou a prevalência de HIV vaginal na análise bruta, mas não permaneceu significativa na análise ajustada.

A multiplicidade, mas não o predomínio de HPV de alto risco, foi marcante nesta casuística. O HPV mais prevalente, HPV 62 (risco intermediário), presente em 25% das amostras, duplicou a prevalência de HIV vaginal. Talvez as alterações imunológicas locais que permitem a presença de HIV vaginal sejam as mesmas associadas ao HPV de risco baixo oncológico. A resposta imunológica do tipo TH1, com produção de TNF $\alpha$ , contribui para o clearance do HPV, enquanto a resposta TH2, com IL-6 e IL-10, pode favorecer persistência e progressão de lesões epiteliais induzidas por este vírus<sup>23</sup>. A resposta imunológica local que propicia a detecção do HIV pode ser a mesma que se associa com HPV de menor risco oncológico.

A presença, mas não a quantidade de sangue na amostra, é importante na positividade dos exames para detecção de HIV vaginal. Entretanto, apenas 5% do RNA-HIV devem ser de origem sangüínea, mesmo quando há contaminação<sup>3,13</sup>. Aqui, utilizou-se o lavado cérvico-vaginal para coleta da amostra vaginal, considerado menos traumático, com menor contaminação por sangue, oferecendo grande volume de material se comparado à coleta de amostra por swab<sup>24,6</sup>. Também se utiliza papel de filtro ou uma pequena esponja, próprios para lágrima ou saliva, que oferecem uma amostra bastante reduzida<sup>25</sup>. Kovacs et al.<sup>13</sup> mostraram que há 46,4% de positividade para RNA-HIV em amostra colhida com swab endocervical, 26% em lavado e 6% DNA-HIV por cultura endocervical. O DNA-HIV identifica células infectadas, mas não a presença de vírus, enquanto o RNA-HIV ligado à célula ou livre marca a replicação viral in vivo, infectante. No lavado há células do colo uterino, vagina, útero, além de muitas células epiteliais, macrófagos e linfócitos. Estes aspectos justificam nossa opção por quantificar RNA-HIV livre em lavado cérvico-vaginal.

Este estudo corrobora com a conclusão de que o uso de TARV é uma potente intervenção para redução de vírus livre, infectante, no meio vaginal. O início da TARV reduz a eliminação vaginal do HIV<sup>26</sup>, embora as mulheres usuárias de TARV com inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa tivessem o dobro de RNA-HIV cervical do que as usuárias de inibidores da protease<sup>27</sup>. Não observamos o impacto dos diferentes esquemas terapêuticos na prevalência de HIV vaginal, mas o poder da amostra para identificar tais diferenças foi reduzido. Novos estudos sobre as respostas imunológicas locais associadas à detecção do HIV vaginal e seus determinantes poderiam contribuir para direcionar as orientações fornecidas às mulheres e aos casais.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração de Denise R. Pitta Lima e Elisabete Campos na composição dos tipos HPV.

**Conflito de interesse:** não há

## SUMMARY

### HIV VAGINAL VIRAL LOAD IN BRAZILIAN HIV-INFECTED WOMEN

**OBJECTIVE.** To evaluate factors associated to presence of free RNA-HIV in the vagina. **Methods.** Cross-sectional study with HIV-infected women, excluding those who had undergone hysterectomy, had used vaginal medication within the last 48 hours, had had unprotected sex less than 72 hours before, were pregnant, or had genital bleeding. After signing an informed consent, blood samples were obtained for T CD4 lymphocytes count and plasmatic viral load, in addition to cervico-vaginal lavage using 10mL of sterile normal saline, later centrifuged, aliquoted and stored at -70°C to quantify free HIV-RNA. Plasmatic and vaginal viral load were measured using the kit HIV Monitor v1.5 Cobas Amplicor, Roche. Hybrid Capture test Digene was utilized for HPV (high and low risk), clamidia trachomatis and N. gonorrhoeae detection from an endocervical sample. Vaginal swab for bacterioscopy by the Gram method, evaluated according to Nugent criteria was obtained.

**RESULTS.** Among 200 women evaluated, 73.5% were using HAART. The RNA-HIV was detectable in the vaginal lavage of 18 (9%), but in only one of those who had undetectable plasma viral load (0.5%). The vaginal prevalence of HIV was 24 times higher among those with detectable plasmatic HIV. Plasma viral load  $\geq 1500$  copies/mL, no HAART use, reduced CD4 and bacterial vaginosis had increased prevalence of vaginal HIV-RNA, but in the adjusted statistical analysis, only the former remained significant

**CONCLUSION.** Prevalence of vaginal HIV-RNA was low (9%). Plasmatic viral load  $\geq 1500$  copies/mL, was the only risk factor for free vaginal HIV-RNA. [Rev Assoc Med Bras 2008; 54(1): 67-71]

**KEY WORDS:** HIV. Vagina. Viral load. Horizontal disease transmission. Heterosexuality, prevalence.

## REFERÊNCIAS

1. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(1):96-101.
2. Malamba SS, Mermin JH, Bunnell R, Mubangizi J, Kalule J, Marum E, et al. Couples at risk: HIV-1 concordance and discordance among sexual partners receiving voluntary counseling and testing in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39(5):576-80.
3. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis.* 1999;179(4):871-82.
4. Kovacs A, Chan LS, Chen ZC, Meyer WA 3rd, Munderspach L, Young M, et al. HIV-1 RNA in plasma and genital tract secretions in women infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1999;1;22(2):124-31.
5. Debiaggi M, Zara F, Spinillo A, De Santolo A, Maserati R, Bruno R et al. Viral excretion in cervicovaginal secretions of HIV-1-infected women

- receiving antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(2):91-6.
6. Spinillo A, Debiaggi M, Zara F, De Santolo A, Polatti F, Filice G. Human immunodeficiency virus type 1-related nucleic acids and papillomavirus DNA in cervicovaginal secretions of immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):999-1004.
  7. Andreoletti L, Chomont N, Gresenguet G, Matta M, Dieu Longo J, Carreno MP, et al. Independent levels of cell-free and cell-associated human immunodeficiency virus-1 in genital-tract secretions of clinically asymptomatic, treatment-naive African women. *J Infect Dis.* 2003;188(4):549-54.
  8. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(2):111-5.
  9. Brasil. Programa Nacional de DST/AIDS. Consenso: recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes: 2006 [citado 8 jun 2007]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/main.asp?View={62902F1A-FEB4-406E-8934-C8FE401615D2}>
  10. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. October 12, 2006 1-65. [cited 2007 Jun 8]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
  11. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;30;342(13):921-9.
  12. Levi JE, Fernandes S, Tateno AF, Motta E, Lima LP, Eluf-Neto J et al. Presence of multiple human papillomavirus types in cervical samples from HIV-infected women. *Gynecol Oncol.* 2004;92(1):225-31.
  13. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet.* 2001;358:1593-64.
  14. Coutlee F, Rouleau D, Petignat P, Ghattas G, Kornegay JR, Schlag P, et al. Enhanced detection and typing of human papillomavirus (HPV) DNA in anogenital samples with PGMV primers and the Linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2006;44(6):1998-2006.
  15. Cu-Uvin S, Snyder B, Harwell JI, Hogan J, Chibwesa C, Hanley D, Ingersoll J, Kurpewski J, Mayer KH, Caliendo AM. Association between paired plasma and cervicovaginal lavage fluid HIV-1 RNA levels during 36 months. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(5):584-7.
  16. Sullivan ST, Mandava U, Evans-Strickfaden T, Lennox JL, Ellerbrock TV, Hart CE. Diversity, divergence, and evolution of cell-free human immunodeficiency virus type 1 in vaginal secretions and blood of chronically infected women: associations with immune status. *J Virol.* 2005;79(15):9799-809.
  17. Wang CC, McClelland RS, Overbaugh J, Reilly M, Panteleeff DD, Mandaliya K, et al. The effect of hormonal contraception on genital tract shedding of HIV-1. *AIDS.* 2004;18(2):205-9.
  18. Benki S, Mostad SB, Richardson BA, Mandaliya K, Kreiss JK, Overbaugh J. Cyclic shedding of HIV-1 RNA in cervical secretions during the menstrual cycle. *J Infect Dis.* 2004;189(12):2192-201.
  19. Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV, Lennox JL, Evans-Strickfaden T, Smith DG, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female genital tract in association with cervical inflammation and ulceration. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;84(3):279-85.
  20. Zara F, Nappi RE, Brerra R, Migliavacca R, Maserati R, Spinillo A. Markers of local immunity in cervico-vaginal secretions of HIV infected women: implications for HIV shedding. *Sex Transm Infect.* 2004;80(2):108-12.
  21. Cummins JE, Christensen L, Lennox JL, Bush TJ, Wu Z, Malamud D, et al. Mucosal innate immune factors in the female genital tract are associated with vaginal HIV-1 shedding independent of plasma viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22(8):788-95.
  22. Levi G, Feldman J, Holman S, Salarieh A, Strickler HD, Alter S, Minkoff H. Relationship between HIV viral load and Langerhans cells of the cervical epithelium. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(2):178-84.
  23. Nicol AF, Estevez AS, Nuovo GJ, Grinsztejn B, Tristao A, Russomano FB, Lapa E Silva JR, Deoliveira MP, Pirmez C. Immune factors involved in the cervical immune response in the HIV/HPV co-infection. *J Clin Pathol.* 2007; [Epub ahead of print]
  24. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiegné-Traore V, Coulibaly IM, Yeboue KM, Kalish ML, Maurice C, Whitaker JP, Greenberg AE, Laga M. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS.* 1997;11(12):F85-93.
  25. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS.* 2003;17(4):455-80.
  26. Graham SM, Holte SE, Peshu NM, Richardson BA, Panteleeff DD, Jaoko WG, et al. Initiation of antiretroviral therapy leads to a rapid decline in cervical and vaginal HIV-1 shedding. *AIDS.* 2007;21(4):501-7.
  27. Neely MN, Benning L, Xu J, Strickler HD, Greenblatt RM, Minkoff H, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(1):38-42.

---

Artigo recebido: 04/07/07  
Aceito para publicação: 11/10/07

---