

Análise das fibras colágenas do útero de pacientes autopsiadas com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Bianca Gonçalves Silva Torquato ¹
Mariana Silva Oliveira ²
Guilherme Ribeiro Juliano ³
Laura Sanches Aguiar ⁴
Gabriela Ribeiro Juliano ⁵
Luciano Matias da Silveira ⁶
Ana Paula Espíndula ⁷
Lívia Ferreira Oliveira ⁸
Camila Lourencini Cavellani ⁹
Flávia Aparecida de Oliveira ¹⁰
Vicente de Paula Antunes Teixeira ¹¹
Mara Lúcia Fonseca Ferraz ¹²

¹⁻¹² Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Frei Paulino, 30, Nossa Senhora da Abadia. Uberaba, MG, Brasil. CEP: 38025-180. E-mail: biatorquato@gmail.com

Resumo

Objetivos: comparar a porcentagem de fibras colágenas no corpo e colo uterino de mulheres autopsiadas com e sem a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids).

Métodos: foram selecionados 30 prontuários de mulheres autopsiadas no período de 1988 a 2013. Foram coletados 30 fragmentos do corpo uterino e 30 do colo uterino, dividido em dois grupos, 15 com Aids e 15 sem. A quantificação das fibras colágenas do corpo e colo uterino foi feita nas lâminas coradas por picrossírius, utilizando-se o sistema KS-300®.

Resultados: a porcentagem de fibras colágenas foi menor no colo ($U=336544$; $p=0,001$) e maior no corpo uterino ($U=308726,5$; $p=0,004$) no grupo com a retrovírose quando comparado ao grupo sem a doença. A porcentagem no grupo com Aids foi maior no colo uterino do que no corpo ($t=0,4793$; $p=0,0031$). Sendo o mesmo resultado encontrado para o grupo sem Aids ($t=2.397$; $p=0,0637$).

Conclusões: um aumento da porcentagem de fibras colágenas no corpo uterino das mulheres com Aids indica uma resposta imune frente a infecção viral e revela uma falha em manter a infecção restrita ao colo. A interpretação dos parâmetros histoquímicos e morfométricos podem ser úteis no diagnóstico das condições associadas à infecção pelo HIV, contribuindo para a melhora clínica e expectativa de vida.

Palavras-chave Síndrome da imunodeficiência adquirida, Colo do útero, Colágeno, Autópsia



Introdução

As infecções de transmissão sexual (ITS) continuam a ser um grande problema de saúde pública, no Brasil, de 2007 a junho de 2016, 136.945 casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram relatados no Sistema de Notificação de Lesões (SINAN).¹ E durante este período, um total de 44.766 casos foram relatados pelo SINAN apenas em mulheres.¹

As mulheres com síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) apresentam uma diminuição no epitélio cervical, esofágico e da pele,²⁻⁴ e a primeira linha de defesa contra a aquisição do HIV no trato genital feminino é o revestimento mucoso da barreira epitelial.⁵ Estudos demonstram que o HIV pode interagir por meio da gp120 com células imunes que ativam respostas e reparações inflamatórias locais.⁶ No entanto, às vezes essa interação pode ocorrer produzindo ativações inadequadas⁷ e aumento da produção de proteína quimioatrativa de colágeno e monócito (um quimioatrativo de macrófagos).⁸

O colo uterino é um tecido fibroso denso que está localizado na parte mais baixa do útero.⁹ A atividade mecânica do colo tem duas funções: antes do parto, deve permanecer fechada e resistir à carga mecânica da gravidez e no momento do parto, deve ser macia para se deformar e se dilatar permitindo a passagem do feto.¹⁰ A organização do colágeno no tecido cervical humano desempenha portanto um papel importante na função estrutural do tecido.¹¹

O colágeno cervical se dispõe como fibras em uma hierárquica rede embutida em uma viscosa substância superficial de glicosaminoglicanos carregados negativamente e outras proteínas.¹⁰ O colágeno (tipos I e III) compõe 34 a 77% do peso seco,^{12,13} com evidência em estudos de tecidos humanos que esse conteúdo de peso seco permanece constante durante a gestação.¹⁴ Em geral, a rede de fibra de colágeno é relatada como anisotrópica com diferentes orientações preferenciais em regiões anatômicas distintas dentro do colo do útero.¹⁵

Os pacientes com Aids geralmente apresentam um aumento do número de fibras colágenas devido à deterioração dos mecanismos imunes naturais, à susceptibilidade a agentes virais, fúngicos, bacterianos e parasitários, bem como a ocorrência de doenças inflamatórias.²

O objetivo deste estudo foi comparar a porcentagem de fibras colágenas no corpo e colo uterino de mulheres autopsiadas com e sem Aids. Assim, o estudo pretende contribuir para uma melhor compreensão da influência da Aids nas mudanças

uterinas.

Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) sob o protocolo 2689.

É um estudo quantitativo, transversal e descritivo. Analisamos retrospectivamente um total de 482 protocolos de autópsia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), Uberaba, Estado de Minas Gerais, do período de 1988 a 2013. Destes protocolos, 15 mulheres autopsiadas com diagnóstico de Aids foram selecionadas (Figura 1). Os critérios de seleção foram idade > 18 anos e gênero feminino. Excluímos as mulheres que os protocolos de autópsia estavam incompletos e que não possuíam o útero em boas condições para análise. Além disso, para o grupo selecionado, o diagnóstico de Aids foi feito pela evidência de pelo menos uma das doenças que definem a síndrome apresentada no momento da autópsia e a contagem de linfócitos T CD4 + abaixo de 200 células / mm³.¹⁶ O diagnóstico anatomopatológico realizado por dois patologistas médicos também relataram que, em todas as mulheres com Aids selecionadas para o presente estudo, a causa da morte era doença infecciosa. Para critérios de comparação, um grupo controle foi selecionado de 15 mulheres autopsiadas no mesmo período, sem Aids, pareadas ao grupo de estudo de acordo com as variáveis idade, cor (branca ou não branca) e índice de massa corporal (IMC).

No colo uterino, foi feita uma secção mediada onde foi retirado um fragmento de aproximadamente 3 milímetros (mm) de espessura. No corpo uterino, foi feito um corte na parede uterina onde o epitélio encontrava-se preservado sendo retirado um fragmento de aproximadamente 3 milímetros (mm). Assim, em ambos os grupos, reunimos 15 fragmentos do corpo e 15 fragmentos do colo uterino constituindo um total de 60 fragmentos.

Os fragmentos foram fixados em formaldeído 10% e desidratados em álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e incluídos em parafina. Foram confeccionadas lâminas em cortes seriados com 4µm de espessura. Os fragmentos foram capturados em lâminas de vidro com poli-L-lisina® e processados para a histoquímica.

Para quantificar a porcentagem de fibras colágenas no corpo e colo uterino, as lâminas foram coradas com picosírius e examinadas sob luz polarizada na objetiva de 40x (aumento final de 1600x) a

Figura 1

Fluxograma da amostra de estudo.

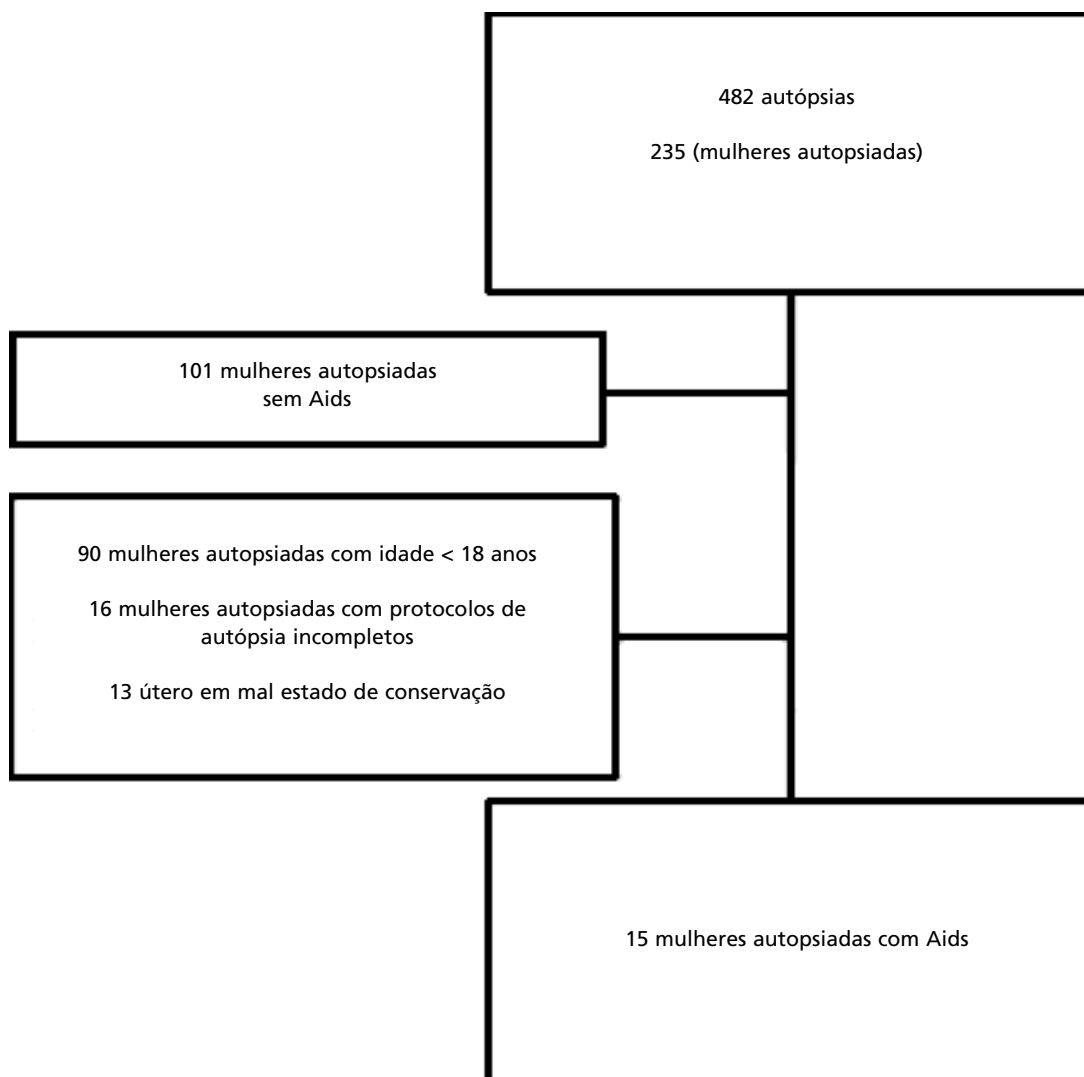


imagem digitalizada mostrava a área constituída de colágeno, com aspecto birrefringente, e coloração avermelhada. A quantificação foi realizada em todo o comprimento das lâminas usando o sistema KS-300®, no qual o observador marcou as fibras colágenas para a obtenção do percentual dessas fibras por área de campo analisada e o número de campos variou de 18 a 42.

A análise estatística foi executada usando o software *SigmaStat*® 2.03. As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. O teste paramétrico *t* de *Student* (*t*) foi aplicado para comparar dois grupos com variáveis de distribuição normal e variância homogênea. O teste não-paramétrico *Mann-Whitney* (*U*) foi utilizado para comparar dois grupos com variáveis de distribuição não normal e variância não homogênea. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas com $p < 0,05$.

Resultados

Os grupos foram pareados de acordo com a idade ($t = 1,326$; $p < 0,001$), IMC ($t = 6,165$; $p < 0,002$) e cor (branco ou não branco). Das 30 mulheres selecionadas, a idade média foi de $37,40 \pm 7,16$ anos no grupo retroviral e $38,20 \pm 8,00$ anos no grupo sem Aids e a idade variou de 25 a 49 anos para os dois grupos. Entre as mulheres com Aids, 8 (53,3%) foram classificadas como brancas, sendo o mesmo para as mulheres sem Aids. O IMC no grupo com Aids foi de $22,20 \pm 4,08$ kg / m² e no grupo sem Aids foi de $26,83 \pm 4,86$ kg / m².

A porcentagem de fibras colágenas no colo uterino foi significativamente menor no grupo com Aids ($U = 336544$; $p = 0,001$) (Tabela 1, Figura 2) quando comparado ao grupo sem a doença.

Na comparação da porcentagem de fibras colágenas no corpo uterino, o grupo com Aids apre-

Tabela 1

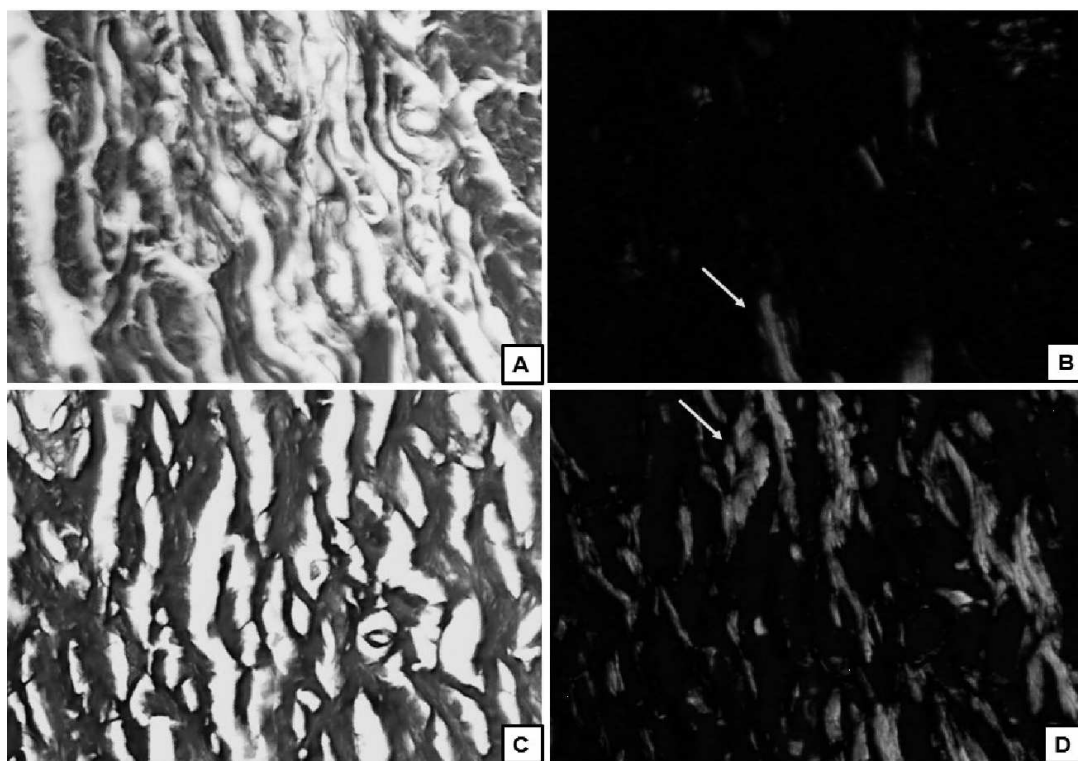
Comparação da porcentagem de fibras colágenas do colo uterino com corpo uterino entre o grupo de mulheres com e sem Aids.

Grupo	N	%	Porcentagem de fibras colágenas do colo uterino (%)	<i>p</i>	Porcentagem de fibras colágenas do corpo uterino (%)	<i>p</i>
			Mediana (25%-75%)		Mediana (25%-75%)	
Com Aids	15	50,0	20,17 (11,51-28,13) ¹	0,001	20,09 (15,06-24,21) ²	0,004
Sem Aids	15	50,0	23,23 (14,54-31,20) ¹		19,20 (13,70-23,07) ²	
Total	30	100,0				

¹U= 336544; ²U= 308726
Teste não paramétrico Mann-Whitney (U).

Figura 2

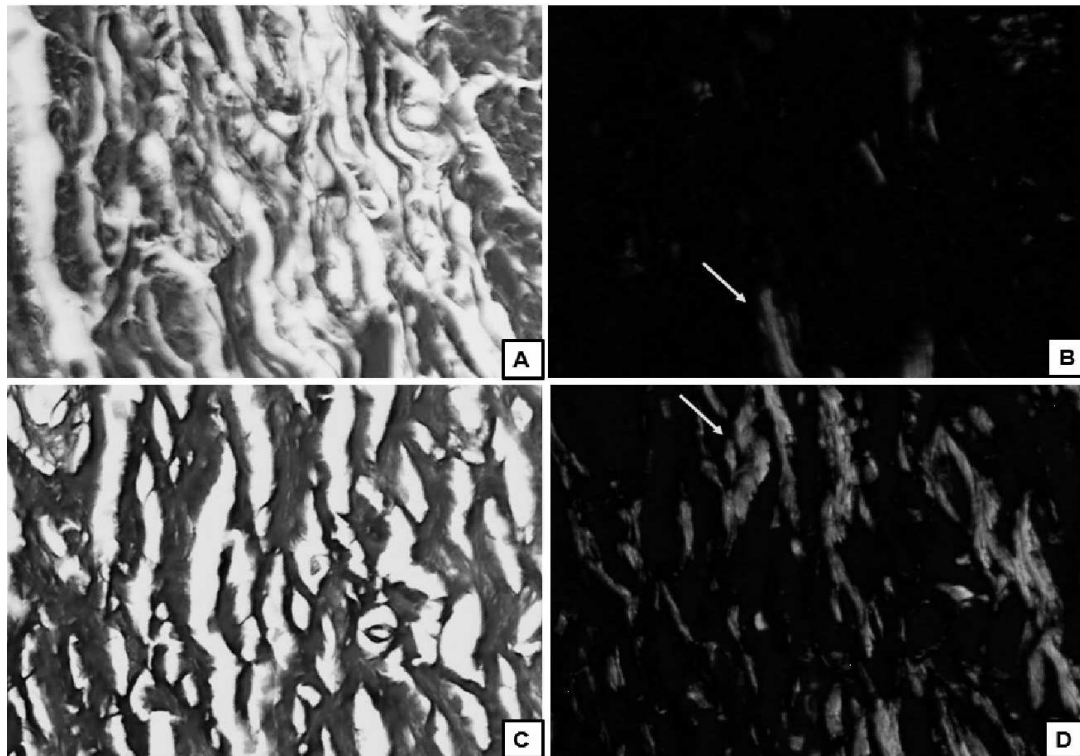
Análise microscópica das fibras colágenas, indicadas por setas amarelas, do colo uterino através de microscopia óptica. (Picosírius, 1600X).



(A) fibras colágenas de mulher com Aids, sob luz comum; (B) fibras colágenas de mulher com Aids sob luz polarizada; (C) fibras colágenas de mulher sem Aids, sob luz comum; (D) fibras colágenas de mulher sem Aids, sob luz polarizada.

Figura 3

Análise microscópica das fibras colágenas, indicadas por setas amarelas, do corpo co útero por microscopia óptica. (Picrosírius, 1600X).



(A) fibras colágenas de mulher com Aids, sob luz comum; (B) fibras colágenas de mulher com Aids sob luz polarizada; (C) fibras colágenas de mulher sem Aids, sob luz comum; (D) fibras colágenas de mulher sem Aids, sob luz polarizada.

Tabela 2

Comparação da porcentagem de fibras colágenas do colo uterino com a porcentagem de fibras colágenas do corpo uterino no grupo de mulheres com e sem Aids.

Grupo	N	%	Com Aids	p	Sem Aids	p
			$\bar{X} \pm DP$		$\bar{X} \pm DP$	
Porcentagem de fibras colágenas do colo uterino (%)	15	50,0	20,83 ± 2,26 ¹	0,003	24,40 ± 2,17 ²	0.06
Porcentagem de fibras colágenas do corpo uterino (%)	15	50,0	19,65 ± 0,97 ¹		18,35 ± 1,29 ²	
Total	30	100,0				

¹t= 0,4793; ²t= 2,397

Teste paramétrico t de Student's (t).

Tabela 3

Descrição da causa da morte e outras infecções no grupo de mulheres com e sem Aids.

Grupo	N	%	Sífilis	HPV	Herpes	Hepatite B	Causa de morte
Com AIDS			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
			Não	Não	Não	Não	Aids
Total	15	50,0					
Sem AIDS			Não	Não	Não	Não	Peritonite hemorrágica
			Não	Não	Não	Não	Nefropatia crônica
			Não	Não	Não	Não	Broncopneumonite
			Não	Não	Não	Não	Cardiopatia hipertensiva
			Não	Não	Não	Não	Nocardiose pulmonar
			Não	Não	Não	Não	Cardiopatia hipertensiva
			Não	Não	Não	Não	SRAG
			Não	Não	Não	Não	Carcinoma pulmonar
			Não	Não	Não	Não	Aneurisma encefálico
			Não	Não	Não	Não	Amiloidose sistêmica
			Não	Não	Não	Não	Hepatite alcoólica
			Não	Não	Não	Não	Arteriosclerose Aterosclerótica
			Não	Não	Não	Não	Arteriosclerose Aterosclerótica
			Não	Não	Não	Não	Cardiopatia hipertensiva
			Não	Não	Não	Não	Adenocarcinoma gástrico
Total	15	50,0					

SRAG (Síndrome respiratória aguda grave).

sentou uma porcentagem significativamente maior do que o grupo sem Aids ($U=308726,500$; $p=0,004$) (Tabela 1, Figura 3).

Na comparação da porcentagem de fibras colágenas do colo uterino com a porcentagem de fibras colágenas do corpo uterino, no grupo de mulheres com Aids, essa porcentagem foi significativamente maior no colo uterino ($t=0,479$; $p=0,003$) (Tabela 2). Sendo o mesmo resultado obtido no grupo sem Aids ($t=2,397$; $p=0,064$) (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra as causas de morte e possíveis infecções presentes em ambos os grupos.

Discussão

As mulheres com Aids apresentaram uma porcentagem significativamente menor de fibras colágenas no colo uterino quando comparadas ao grupo sem a síndrome. Na comparação da porcentagem de fibras colágenas do colo uterino com a porcentagem de fibras colágenas do corpo uterino para o grupo com Aids, essa porcentagem foi significativamente maior no corpo uterino. De acordo com a literatura, os pacientes com Aids geralmente têm um aumento na quantidade de fibras colágenas. Esse aumento está associado à ativação e inflamação do sistema imunológico de forma crônica nesses locais.² O desequilíbrio entre as células CD4 e CD8 na infecção pelo HIV pode levar à alterações nos perfis de citocinas, com redução de citocinas antifibróticas mediadas por uma diminuição do interferão (IFN) - gama de células Th1 e um aumento nas citocinas profibróticas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) devido a um aumento relativo no sinal de Th2.^{17,18}

Além do processo infeccioso, outros fatores também podem alterar os níveis de citocinas nos fluidos genitais, como o uso de contraceptivos orais, gravidez, idade e o uso de antissépticos vaginais.¹⁹ No entanto, estudos mostram que na infecção crônica pelo HIV, as células epiteliais, os fibroblastos e as células imunes que residem nos tecidos do aparelho reprodutivo feminino contribuem para o pool de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento presentes nos hormônios sexuais do tecido, estradiol e progesterona.²⁰ Como os fibroblastos respondem a vários mediadores imunológicos, as alterações imunes nos pacientes com HIV podem afetar suas funções, levando a modificações nas respostas de produção e / ou degradação de fibras colágenas.²¹

No presente estudo, uma porcentagem significativamente maior de fibras colágenas foi detectada no corpo uterino de pacientes com Aids quando comparada ao grupo não-doente. Quando as células

epiteliais do trato genital superior são expostas ao HIV, a barreira mucosa é comprometida, juntamente com a ação secreção de citocinas pró-inflamatórias pelas células epiteliais.²² As secreções pelas células epiteliais do aparelho reprodutivo feminino têm efeitos significativos para determinar se uma infecção pelo HIV irá ou não ocorrer. Por exemplo, muitos desses fatores de células epiteliais são quimiocinas / citocinas que atraem / ativam células imunes no local da infecção pelo HIV.²³ O número de células alvo do HIV ativadas (células T CD4 +, macrófagos e células dendríticas) presentes no ponto de exposição ao vírus pode aumentar as chances da infecção ocorrer. Alternativamente, alguns dos mesmos fatores têm atividade anti-HIV e previnem que a infecção ocorra. Este aparente paradoxo em relação à infecção pelo HIV é dependente de muitos fatores, incluindo a quantidade de fatores epiteliais secretados no trato reprodutivo feminino, a presença de patógenos co-infectantes, a presença de enzimas proteolíticas, o equilíbrio do hormônio sexual, o estado de ativação das células, a interação com outros fatores secretados por outras células, bem como células epiteliais e os tipos de células imunes presentes.²⁰

No útero durante a fase proliferativa, os agregados linfóides consistem em grupos de células T CD4 + ou CD8 + discretas (300 células). Durante a fase secretora, os agregados linfóides aumentam para 3000-4000 células.²⁴ Esses achados nos levam a propor a hipótese de uma "janela de vulnerabilidade" (começando na ovulação e durando entre 7 a 10 dias até a fase secretora do ciclo) o que sugere que alterações endócrinas modulam a proteção imunológica de forma a aumentar a probabilidade da infecção pelo HIV e pelas infecções sexualmente transmissíveis (ITS).^{24,20}

Portanto, esta porcentagem de fibras colágenas aumentadas no corpo uterino no grupo com Aids pode estar relacionada à infecção crônica pelo HIV, uma vez que a indução de uma resposta imune celular, caracterizada pela predominância de linfócitos T citotóxicos, apesar de ter um efeito protetor na infecção genital contra HIV-1,²⁵ não é suficiente para controlar a viremia em pacientes com infecção crônica.²⁶ Uma vez depositado na vagina, o esperma se move rapidamente no colo uterino, corpo, trompas de Falópio e ovários, levando potencialmente a exposição sobre uma grande superfície mucosa e fenotípica diversa.²⁷ Esses fatores tornam as mulheres mais vulneráveis a infecções sexualmente transmissíveis após a relação sexual e podem ser responsáveis pela dificuldade em estabelecer uma imunidade eficiente contra infecções, uma vez que a

maioria dos microorganismos de transmissão sexual são transportados em grandes quantidades de plasma seminal imunomodulador.²⁸

Nas análises histoquímicas e morfométricas deste estudo em pacientes femininas autopsiadas com e sem Aids, a porcentagem de fibras colágenas foi maior no corpo uterino de mulheres com Aids. Isso indica que uma resposta imune à infecção viral induz uma maior produção destas fibras como mecanismo para reparar as lesões causadas. Além disso, revela uma falha no organismo na tentativa de manter a infecção restrita ao colo uterino.

A interpretação dos parâmetros avaliados no corpo e colo uterino pode ser muito útil no diagnóstico de condições associadas à infecção pelo HIV.

Isso pode contribuir para as condições clínicas e expectativa de vida do paciente. Além de favorecer o desenvolvimento de medidas terapêuticas que impeçam o estabelecimento de complicações relacionadas à Aids.

Agradecimentos

O presente estudo teve apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Melhoramento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU).

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: HIV e Aids. Brasília, DF; 2016. Ano V - nº 01-26. Available in file:///C:/Users/BIA/Downloads/boletim_2016_1_pdf_16375.pdf Accessed in 13-11-17.
2. Cavellani CL, Rocha LP, Silva RSC, Oliveira LF, Faria HA, Olegario JG, Correa RR, Teixeira VP. The influence of Aids on the morphometric and immune status of the uterine cervix of autopsied patients. *Curr HIV Res.* 2011; 9 (8): 606-12.
3. Rocha LP, Silva R, Olegario J, Correa R, Teixeira VPA, Cavellani CL. Esophageal epithelium of women with AIDS: Thickness and local immunity. *Pathol Res Pract.* 2010; 206 (4): 248-52.
4. Favarato GKNA, Silva ACS, Oliveira LFO, Ferraz, MLF, Teixeira VPA, Cavellani CL. Skin aging in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2016; 24 (10): 35-9.
5. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 217-30.
6. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013; 3 (2): 785-97.
7. Del Cornò M, Cappon A, Donninelli G, Varano B, Marra F, Gessani S. HIV-1 gp120 signaling through TLR4 modulates innate immune activation in human macrophages and the biology of hepatic stellate cells. *J Leukoc Biol.* 2016; 100 (3): 599-606.
8. Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, Wang C, Ozkok D, Mosoian A, Chen P, Chen BK, Klotman ME, Bansal MB. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology.* 2010; 52 (2): 612-22.
9. Bauer M, Mazza E, Nava A, Zeck W, Eder M, Bajka M, Cacho F, Lang U, Holzappel GA. In Vivo Characterization of the Mechanics of Human Uterine Cervices. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1101 (1): 186-202.
10. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, Vink J, Bajka M, Wapner RJ, Hall TJ, House M. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech.* 2015; 48 (9): 1511-23.
11. Yao W, Gan Y, Myers KM, Vink JY, Wapner RJ, Hendon CP. Collagen Fiber Orientation and Dispersion in the Upper Cervix of Non-Pregnant and Pregnant Women. *PLoS ONE.* 2016; 11 (11): e0166709.
12. Zork NM, Myers KM, Yoshida K, Cremers S, Jiang H, Ananth CV, Wapner RJ, Kitajewski J, Vink J. A systematic evaluation of collagen cross-links in the human cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212 (3): 321.e1-8.
13. Feltovich H, Hall TJ. Quantitative imaging of the cervix: setting the bar. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41 (2): 121-8.
14. Myers K, Socrate S, Tzeranis D, House M. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 144: S82-9.
15. Gan Y, Yao W, Myers KM, Vink JY, Wapner RJ, Hendon CP. Analyzing three-dimensional ultrastructure of human cervical tissue using optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2015; 6 (4): 1090-108.
16. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. Atlanta, US. 2003; (Vol. 15): 40. Available in <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hiv-surveillance-report-2003-vol-15.pdf>.
17. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccalà P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (6): 9184-208.
18. Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int.* 2016; 36: 1481-91.

19. Sturm-Ramirez K, Gaye-Diallo A, Eisen G, Mboup S, Kanki PJ. High levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in bacterial vaginosis may increase susceptibility to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 2000; 182 (2): 476-73.
20. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Shen Z, Patel M, Fahey JV. The Role of Sex Hormones and the Tissue Environment in Immune Protection Against HIV in the Female Reproductive Tract. *Am J Reprod Immunol.* 2014; 72 (2): 171-81.
21. Coimbra DD, Lustosa JC, Sarmiento DF, Lima RB, Pessoa OMN. Colagenoma eruptivo em paciente HIV+. *An Bras Dermatol.* 2008; 83 (2): 141-5.
22. Nazli A, Kafka JK, Ferreira VH, Anipindi V, Mueller K, Osborne BJ, Dizzell S, Chauvin S, Mian MF, Ouellet M, Tremblay MJ, Mossman KL, Ashkar AA, Kovacs C, Bowdish DM, Snider DP, Kaul R, Kaushic C. HIV-1 gp120 induces TLR2- and TLR4-mediated innate immune activation in human female genital epithelium. *J Immunol.* 2013; 191 (8): 4246-58.
23. Wira CR, Ghosh M, Smith JM, Shen L, Connor RI, Sundstrom P, Frechette GM, Hill ET, Fahey JV. Epithelial cell secretions from the human female reproductive tract inhibit sexually transmitted pathogens and *Candida albicans* but not *Lactobacillus*. *Mucosal Immunol.* 2011; 4 (3): 335-42.
24. Wira CR, Fahey JV. A new strategy to understand how HIV infects women: identification of a window of vulnerability during the menstrual cycle. *AIDS.* 2008; 22 (15): 1909-17.
25. Iqbal Sm, Ball TB, Kimani P, Thottingal P, Embree JE, Fowke KR, Plummer FA. Elevated T cell counts and RANTES expression in the genital mucosa of HIV-1-resistant Kenyan commercial sex workers. *J Infect Dis.* 2005; 192 (5): 728-38.
26. Draenert R, Verril CL, Tang Y, Allen TM, Wurcel AG, Boczanowski M, Lechner A, Kim AY, Suscovich T, Brown NV, Addo MM, Walker BD. Persistent recognition of autologous virus by high-avidity CD8 T cells in chronic, progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 2004; 78 (2): 630-41.
27. Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, Aldo P, Guller S, Means RE, Romero R, Mor G. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. *J Immunol.* 2013; 191 (2): 934-41.
28. Lima YAR, Alves MFC. O Sistema imune da mucosa do trato genital feminino e o impacto das doenças sexualmente transmissíveis. *Rev Patol Trop.* 2008; 37 (4): 295-309.

Recebido em 17 de Julho de 2017

Versão final apresentada em 13 de Dezembro de 2017

Aprovado em 02 de Março de 2018