



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE
LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR**



**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE
PLACENTA MATERNA E FETAL DE MULHERES ATENDIDAS EM UM HOSPITAL
DO EXTREMO SUL DO BRASIL**

Jéssica Medeiros Minasi

AGOSTO, 2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR

**PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE
PLACENTA MATERNA E FETAL DE MULHERES ATENDIDAS EM UM HOSPITAL
DO EXTREMO SUL DO BRASIL**

Jéssica Medeiros Minasi

Monografia submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Maria Barral de Martínez

AGOSTO, 2021

JÉSSICA MEDEIROS MINASI

Monografia submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

PREVALÊNCIA DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM AMOSTRAS DE PLACENTA MATERNA E FETAL DE MULHERES ATENDIDAS EM UM HOSPITAL DO EXTREMO SUL DO BRASIL

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Carla Vitola Gonçalves – FURG

Prof^a. Dr^a. Daiane Drawanz Hartwig - UFPEL

Suplente:

Prof^a. Dr^a. Vanusa Pousada da Hora

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Ana Maria Barral de Martínez

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a todos os meus amigos e minha família que de alguma forma me apoiaram e incentivaram desde o início da minha carreira acadêmica. Em especial ao meu companheiro Carlo que em nenhum momento permitiu que eu desistisse nessa caminhada.

A minha orientadora Nani não tenho palavras para agradecer todo o acolhimento, amizade, ensinamentos e paciência que teve durante esses mais de dois anos de orientação.

Ao Rúbens que foi essencial durante essa jornada de Mestrado, pela aprendizagem no Laboratório de Biologia Molecular e por ter estado do meu lado na bancada, pelos cafés e conversas.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da saúde – FURG pela bolsa que permitiu dois anos de formação acadêmica diferenciada e de qualidade.

MINASI, J.M. Prevalência do Papilomavírus humano em amostras de placenta materna e fetal de mulheres atendidas em um hospital do extremo sul do Brasil. 2021. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS

O Papilomavírus humano (HPV) constitui-se em um dos mais importantes agentes etiológicos de quadros clínicos sintomáticos e assintomáticos de lesões dermatológicas verrucosas na epiderme, mucosas e nos mais diversos sítios. A infecção pelo HPV é atualmente considerada um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero, sendo esse tipo de câncer o quarto mais frequente em mulheres, com cerca de 570 mil novos casos em 2018, representando 7,5% de todas as mortes femininas mundialmente. Existem mais de 200 tipos de HPV's sendo 40 deles responsáveis por infecções anogenitais. Os HPV são classificados como baixo risco e alto risco de acordo com a gravidade das lesões. Os tipos mais prevalentes de HPV de alto risco associados aos cânceres genitais e orais são os HPV-16, HPV-18. Os HPV-6 e HPV-11 estão mais comumente associados à papilomatose laríngea neonatal e às verrugas genitais e são considerados de baixo risco. A transmissão pode ocorrer através do contato da pele/mucosa com as áreas onde o vírus está presente, também se estabelece como uma infecção sexualmente transmissível (IST). Além de ser considerada uma IST, estudos recentes observaram o HPV como um agente de possível transmissão vertical. O momento da infecção do feto pode ocorrer tanto na via intrauterina (placentária), por exposição durante a passagem pelo canal de parto, e pelo manejo durante o aleitamento, através do contato com pele/ mucosas infectadas. Estudos constataram que a infecção pelo HPV pode ser transmitida de forma vertical, através da placenta com prevalência de até 70%, mas que não há reais evidências de consequências para o feto. O objetivo geral dessa pesquisa foi identificar o DNA do HPV em tecido placentário materno e fetal de mulheres atendidas em um Hospital Universitário do extremo Sul do Brasil. Foram selecionadas 327 amostras placentárias deciduais de gestantes atendidas entre os anos de 2011 a 2015 no Hospital Universitário da FURG. As amostras coriônicas foram triadas de acordo com a positividade das amostras maternas. Para a detecção do HPV foi realizado um PCR (nested) com os iniciadores MY09/MY11 e GP5/GP6. As variáveis foram analisadas pelo Teste Exato de Fisher e pelo Chi-quadrado de Pearson com o nível de significância $< 5\%$. A força de associação foi calculada pela razão de prevalência e os seus intervalos de confiança a 95%. A prevalência de HPV nas placentas maternas foi de 16,8% (55/327 placentas) e nas placentas fetais 50% (24/48 placentas). Foram sequenciadas 14 amostras maternas e os genótipos mais frequentes foram HPV-16 e HPV-18. A média de idade das mulheres em geral foi de 25,6 anos ($DP \pm 7,17$). A prevalência do HPV foi associada a escolaridade menor que oito anos de estudo ($P = 0,001$). Quanto ao tipo de HPV, foi sequenciado quatorze amostras maternas (5%) e essas amostras apresentaram infecção por apenas um genótipo. Os resultados encontrados no sequenciamento foram: HPV-16 (78,6%) e

HPV-18 (21,4%). Ainda, as mulheres foram questionadas quanto a conhecimentos sobre IST's, mas nenhuma variável foi estatisticamente significativa. Esse estudo teve a prevalência do HPV semelhante à prevalência descrita em outras pesquisas realizados com o mesmo objetivo. Os genótipos do HPV de alto risco foram os mais prevalentes, sendo o HPV-16 o principal tipo viral encontrado.

Palavras-chave: HPV; placenta; papilomavírus humano; gestante

MINASI, J.M. Prevalence of human papillomavirus in maternal and fetal placental samples from women attending a hospital in the extreme south of Brazil. 2021. Dissertation (Masters) – Postgraduate Program in Health Sciences. Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande, Rio Grande, RS

Human papillomavirus (HPV) is one of the most important etiological agents for symptomatic and asymptomatic clinicians of verrucous dermatological lesions in the epidermis, mucous membranes and in the most diverse sites. HPV infection is currently considered one of the biggest risk factors for the development of cervical cancer, with this type of cancer being the fourth most frequent in women, with about 570 thousand new cases in 2018, representing 7.5% of all female deaths worldwide. There are more than 200 types of HPV's, 40 of which are responsible for infected anogenitals. HPVs are classified as low risk and high risk according to the severity of the children. The most prevalent types of high-risk HPV associated with genital and oral cancers are HPV-16, HPV-18. HPV-6 and HPV-11 are most commonly associated with neonatal laryngeal papillomatosis and genital warts and are considered to be of low risk. Transmission can occur through skin/mucosal contact with areas where the virus is present, also if it is a sexually transmitted infection (STI). In addition to being considered an STI, recent studies have looked at HPV as a vertically transmitted agent. The moment of infection of the fetus can occur both in the intrauterine (placental) route, by exposure during the passage through the birth canal, and by handling during breastfeeding, through contact with infected skin / mucous membranes. Studies have found that an HPV infection can be transmitted vertically through the placenta with a prevalence of up to 70%, but that there is no real evidence of consequences for the fetus. The general objective of this research was to identify the HPV DNA in maternal and fetal placental tissue of women treated at a University Hospital in the extreme south of Brazil. A total of 327 deciduous placental groups of pregnant women attended between 2011 and 2015 at the FURG University Hospital were selected. Chorionic orgies were screened according to maternal positivity. For the detection of HPV, a PCR (nested) was performed with the primers MY09 / MY11 and GP5 / GP6. Variables were analyzed using Fisher's exact test and Pearson's Chi-square test with a significance level of <5%. The strength of

association was associated by the prevalence ratio and its 95% confidence intervals. The prevalence of HPV in maternal placentas was 16.8% (55/327 placentas) and in fetal placentas 50% (24/48 placentas). In total, 14 maternal samples were sequenced and the most frequent genotypes were HPV-16 and HPV-18. The average age of women in general was 25.6 years (SD±7.17). The prevalence of HPV was associated with less than eight years of education (P = 0.001). As for the type of HPV, fourteen maternal samples (5%) were sequenced and these samples were infected by only one genotype. The results found in the sequencing were: HPV-16 (78.6%) and HPV-18 (21.4%). Also, women were asked about their knowledge about STIs', but no variable was statistically significant. This study had HPV prevalence similar to the prevalence described in other studies carried out with the same objective. High-risk HPV genotypes were the most prevalent, with HPV-16 being the main viral type found.

Keywords: HPV; placenta; Human papillomavirus; pregnant woman

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
	2.1 OS PAPILOMAVÍRUS PVs.....	12
	2.2 ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DOS PVs.....	13
	2.3 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV).....	14
	2.4 PREVALÊNCIA DO HPV NO COLO UTERINO.....	19
	2.5 HPV NO SÍTIO PLACENTÁRIO.....	21
	2.5.1 ESTRUTURA PLACENTÁRIA E MECANISMOS DE PROTEÇÃO.....	21
	2.5.2 HPV E PLACENTA.....	25
	2.6 HPV E TRANSMISSÃO TRANSPLACENTÁRIA.....	27
3.	JUSTIFICATIVA.....	29
4.	OBJETIVOS.....	30
	4.1 OBJETIVO GERAL.....	30
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
	REFERÊNCIAS.....	31
	ARTIGO.....	38
	ANEXO 1. QUESTIONÁRIO.....	56
	ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Descrição da amostra através da análise bivariada das características sócio-demográficas de mulheres com placenta positiva e negativa para o HPV.....	43
Tabela 2.	Descrição da amostra através da análise bivariada do histórico ginecológico das mulheres com placenta positiva e negativa para HPV. Rio Grande, RS.....	44
Tabela 3.	Tabela 3. Descrição da amostra através da análise bivariada dos dados do recém-nascido associados com as placentas maternas positivas para HPV.....	44
Tabela 4.	Descrição da amostra através da análise bruta e ajustada sobre os conhecimentos de mulheres com placenta positiva para HPV sobre Infecções sexualmente transmissíveis. Rio grande, RS.....	45
Tabela 5.	Descrição da amostra através da análise bruta e ajustada sobre os conhecimentos das mulheres com placenta materna HPV+ sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de CA de colo do útero. Rio Grande, RS.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Genoma viral do Papilomavírus Humano.....	14
Figura 2. Árvore filogenética dos Papilomavírus Humano.....	15
Figura 3. Ciclo biológico do Papilomavírus Humano.....	17
Figura 4. Esquema da placenta humano e membranas placentárias.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HPV – Papilomavírus humano

IST – Infecção Sexualmente Transmissível

CMV – Citomegalovírus

EBV – Epstein-Barr vírus

HSV – Herpes vírus simples

RCIU - Restrição de crescimento intrauterino

DNA – Ácido desoxirribonucleico

PV – Papilomavírus

Pb – pares de base

LCR - região longa de controle

URR – região reguladora

E – Early (região precoce)

L – Late (região tardia)

ORFs - open reading frame

pRB – proteína retinoblastoma

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

EUA – Estados Unidos da América

1. INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) constitui-se em um dos mais importantes agentes etiológicos de quadros clínicos sintomáticos e assintomáticos de lesões dermatológicas verrucosas na epiderme em diversos sítios do organismo. A transmissão pode ocorrer através do contato da pele/mucosa com as áreas onde o vírus está presente, estabelecendo-se também como uma infecção sexualmente transmissível (IST). Este fato já descrito na literatura, coloca o HPV como um agente patogênico de difícil controle, alto potencial infectante e de importante potencial oncogênico (REID et al., 1980; PFISTER, 1984; CHENG, 2015; PALEFSKY, 2016; LEVAN, et al., 2019).

Além de ser considerada uma IST, estudos recentes observaram o HPV como um agente de possível transmissão vertical (TUOMINEN, et al., 2018). O momento da infecção do feto pode ocorrer tanto na via intrauterina (placentária), pela exposição durante a passagem pelo canal de parto, e pelo manejo durante o aleitamento, através do contato com pele/ mucosas infectadas. Estudos constataram que a infecção pelo HPV pode ser transmitida de forma vertical, através da placenta com prevalência de até 70% (MALHOMME, et al., 1997; SIFAKIS, et al., 1998; TEIXEIRA, et al., 2015; CHATZISTAMATIOU; SOTIRIADIS; AGORASTOS, 2016; TUOMINEN, et al., 2018) e também pelo sangue do cordão umbilical (TSENG, et al., 1992; TEIXEIRA, et al., 2015).

Na gestação, a infecção pelo HPV pode estar relacionada ao risco de aborto espontâneo, parto prematuro e anormalidades placentárias (AMBÜHL, et al., 2016; RACICOT & MOR, 2017). Células trofoblásticas são sugeridas como o alvo predominante do HPV na placenta (HERMONAT, et al., 1998; AMBÜHL, et al., 2017b; BOBER, et al., 2019).

Pesquisas revelam que as IST's, de um modo geral, atingem um importante espaço no avanço de patologias no ciclo grávido-puerperal, sendo capazes de ocasionar graves problemas, como gravidez ectópica, abortos, natimortos, prematuridade, infecção congênita e perinatal, além de infecções puerperais. Se diagnosticadas e tratadas de modo antecipado e adequado, as consequências para a mãe e para o bebê podem ser minimizadas (BRASIL, 2014).

Embora nem todas as mulheres com infecção durante gravidez desenvolvam complicações, alguns vírus que já foram detectados no líquido amniótico ou tecidos gestacionais estão ligados a um aumento do risco de corioamnionite e parto prematuro. Estes incluem vírus do tipo adenovírus e herpes, como o citomegalovírus (CMV), Epstein-Barr vírus (EBV) e Herpes-vírus simples (HSV) (Srinivas, et al., 2006; Kalu, et al., 2015).

Durante o período gestacional, infecções virais maternas são consideradas fatores de risco para o desenvolvimento fetal. Diversos estudos observaram que os vírus podem atingir a placenta, ocasionando alteração morfológica do tecido placentário, má formação fetal, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e até mesmo aborto (CHEN, BLOCK, CHAN, 2014; RACICOT & MOR, 2017; BOBER, *et al.*, 2019).

Assim sendo, diante da alta prevalência do HPV na população em estudo e do baixo número de pesquisas brasileiras que abordem a prevalência de infecções virais na placenta, juntamente com a possível disseminação vertical do HPV, é de relevância a análise da presença do DNA viral neste sítio, de forma que essa análise possa ajudar na compreensão da transmissão vertical do HPV. O conhecimento sobre a temática é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e manejo de IST's durante o período gestacional.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O PAPILOMAVÍRUS

Os Papilomavírus (PVs) constituem um grupo de vírus que infecta o epitélio humano podendo causar lesões ou persistir de forma assintomática (BERNARD, et al., 2010). Desde a Grécia antiga são descritas ocorrências de lesões verrugosas e papilomatosas, mas pesquisas relacionadas ao vírus iniciaram apenas no século XX (LETO et al., 2011).

Em 1933, HPV foi isolado como o possível agente etiológico de verrugas em coelhos (GARFIELD, 1988). Desde então, essa classe viral tem sido considerada

como um agente infeccioso responsável pelo desenvolvimento de verrugas em diferentes grupos de mamíferos, inclusive no homem.

Mais tarde, em 1949, por meio de microscopia eletrônica, foram observadas partículas de HPV em verrugas humanas e em 1950, foi descoberto o potencial carcinogênico do HPV em pacientes com epidermodisplasia verruciforme (GARFIELD, 1988). A estrutura do genoma viral só foi desvendada em 1963 (CRAWFORD & CRAWFORD, 1963).

2.2 ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO PAPILOMAVIRUS (PV)

Os PV's possuem uma estrutura de simetria icosaédrica, não envelopada com cerca de 55nm de diâmetro, sendo constituídos por uma única molécula de DNA circular dupla-fita que compreende 8.000 pares de bases (pb). Seu genoma está envolto por um capsídeo composto por 72 capsômeros formados por duas proteínas estruturais – L1 e L2 – sendo que a primeira corresponde a cerca de 80-90% do conteúdo proteico do vírus (LETO, et al., 2011; DOORBAR et al., 2016). A organização genômica é similar dentre os mais diversos tipos de papilomavírus (ZUR, HAUSEN, 2002).

Quanto à estrutura e organização (Figura 1), o genoma viral está dividido em três regiões, de acordo com a sua localização e propriedades funcionais: a região longa de controle LCR (long control region) ou URR (upstream regulatory region) que é uma região não codificadora que contém elementos necessários para a regulação dos processos de replicação e transcrição viral, e as duas regiões de controle precoce E (early) e L (late) (SYRJANEN & SYRJANEN, 1998).

Essas três regiões do genoma viral são constituídas por uma série de sete ORFs (open reading frame) que codificam as proteínas virais. Conforme a Figura 1, na região E encontram-se até sete genes (E1 a E7), sendo o E1 e E2 responsáveis pela replicação do HPV, o E2 realiza a transcrição e replicação do DNA, o E4 faz maturação e liberação das partículas virais (SOUTO, FALHARI, CRUZ, 2005).

Por sua vez os genes E5, E6 e E7 são responsáveis pela proliferação e transformação celular e o E6 e E7 pela propriedade oncogênica do vírus (LETO, et

al., 2011), codificando as proteínas associadas à malignização de lesões (SYRJANEN & SYRJANEN, 1998).

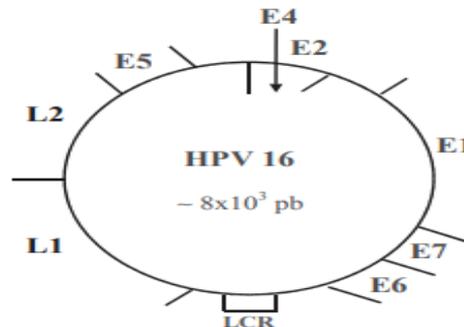


Figura 1. Esquema do genoma do Papilomavírus Humano

Fonte: Souto, Falhari, Cruz, 2005.

Os genes da região L (L1 e L2) codificam, respectivamente, as proteínas principal e secundária do capsídeo. A região tardia L1 é a mais conservada entre os HPVs. O seu produto, a proteína L1, representa 80% das proteínas do capsídeo viral, constituindo a proteína mais abundante e de alta imunogenicidade. A proteína L2, com a L1, contribui para a incorporação do DNA viral dentro do vírion (ORTH & FAVRE, 1985).

2.3 PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)

Um dos PV's mais conhecido e estudado é o HPV, o qual é um dos mais prevalentes e incidentes no mundo atual, tornando-se um desafio para a saúde pública. Atualmente, os HPV's são vírus da família *Papillomaviridae*, onde estão descritos 240 tipos distintos classificados em 37 gêneros, sendo cinco deles responsáveis pela infecção em humanos (Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mu-papillomavirus e Nu-papillomavirus) mostrados na Figura 2 (De-Villiers et al., 2004).

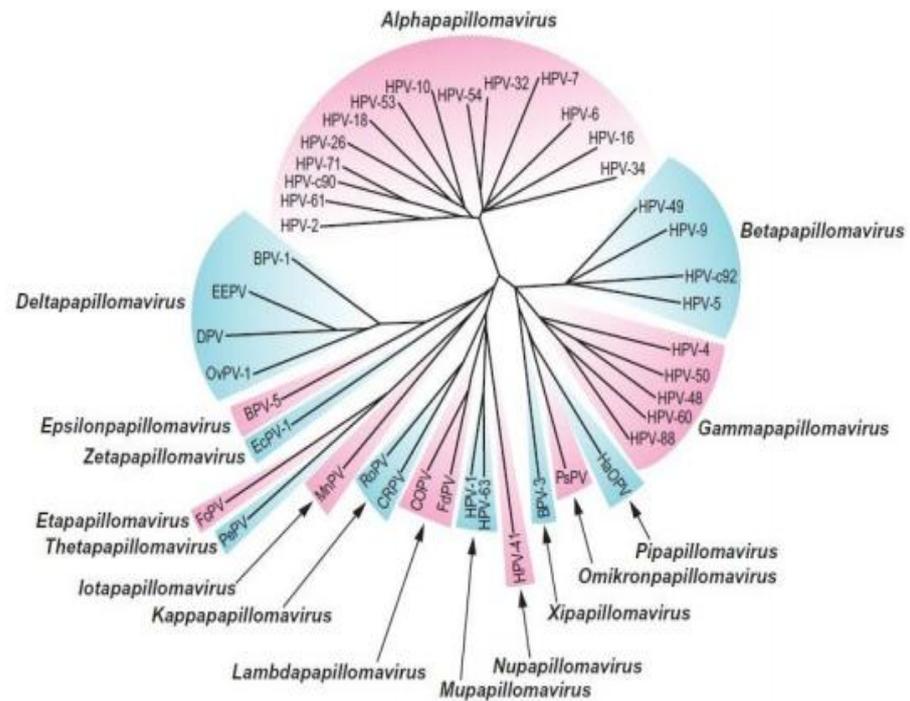


Figura2. Árvore filogenética do Papilomavírus Humano (De-Villiers et al., 2004)

Os HPVs podem ser divididos em dois grupos de acordo com o tropismo celular, aqueles que infectam a superfície queratinizada da pele, causando verrugas comuns, e os que infectam a mucosa da boca, trato respiratório e especialmente o trato anogenital, dessa forma sendo classificados como mucosos ou cutâneos (FERNANDES et al., 2013).

Quanto a sua classificação, dos mais de 200 tipos diferentes existentes de HPV, 40 podem infectar o trato anogenital. Os HPV's subdividem-se em alto e baixo risco para o desenvolvimento de câncer e surgimento de verrugas genitais. Os vírus de baixo risco são responsáveis pelo desenvolvimento de lesões dermatológicas verrucosas. Os tipos virais de alto risco apresentam potencialidade no desenvolvimento de neoplasias dependendo do órgão infectado (BERNARD et al., 2010). Dentre os diversos tipos, os mais prevalentes são o HPV16 e HPV18 (alto risco) e HPV-6 e HPV-11 (baixo risco) (Quadro 1).

Quadro 1. Relação entre o tipo de HPV e a doença associada

Tropismo	Doença	Tipos de HPV
Cutaneotrópico (Baixo Risco)	Verrugas plantares	1, 2, 4, 63
	Verrugas comuns	2, 1, 7, 4, 26, 27, 29, 41, 57, 65, 77, 1, 3, 4, 10, 28
	Verrugas vulgares (planas)	3, 10, 26, 27, 28, 38, 41, 49, 75, 76
	Outras lesões cutâneas (exs.: cistos epidérmicos, carcinoma da laringe)	6, 11, 16, 30, 33, 36, 37, 38, 41, 48, 60, 72, 73
	Epidermodisplasia verruciformis	2, 3, 10, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 50
	Papilomatose respiratória recorrente	6, 11
	Papilomas/Carcinomas conjuntivos	6, 11, 16
Condiloma acuminado (verrugas genitais)	6, 11, 30, 42, 43, 45, 51, 54, 55, 70	
Mucosotrópico (Alto risco)	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC):	
	• Não específico	30, 34, 39, 40, 53, 57, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69
	• Baixo risco (NIC I)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 74
	• Alto risco (NIC II)	16, 18, 6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66
Carcinoma cervical	16, 18, 31, 45, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 66, 68, 70	

Quadro adaptado. Fonte: SOUTO, FALHARI, CRUZ, 2005.

O risco oncogênico do vírus está diretamente relacionado ao comportamento de seu genoma no núcleo da célula hospedeira. HPV's de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e epissomal, diferente dos HPV's de alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira (MUÑOZ, et al., 2006).

A entrada do HPV na célula hospedeira depende da ligação de Sulfato de Heparan na membrana basal, essa ligação desencadeia alterações conformacionais que afetam as proteínas estruturais L1 e L2, essas alterações são um pré-requisito para a entrada do vírus na célula (SAPP; BIENKOWSKA-HABA, 2009). A entrada acontece por endocitose, resultando no estabelecimento da infecção viral (Figura 3).

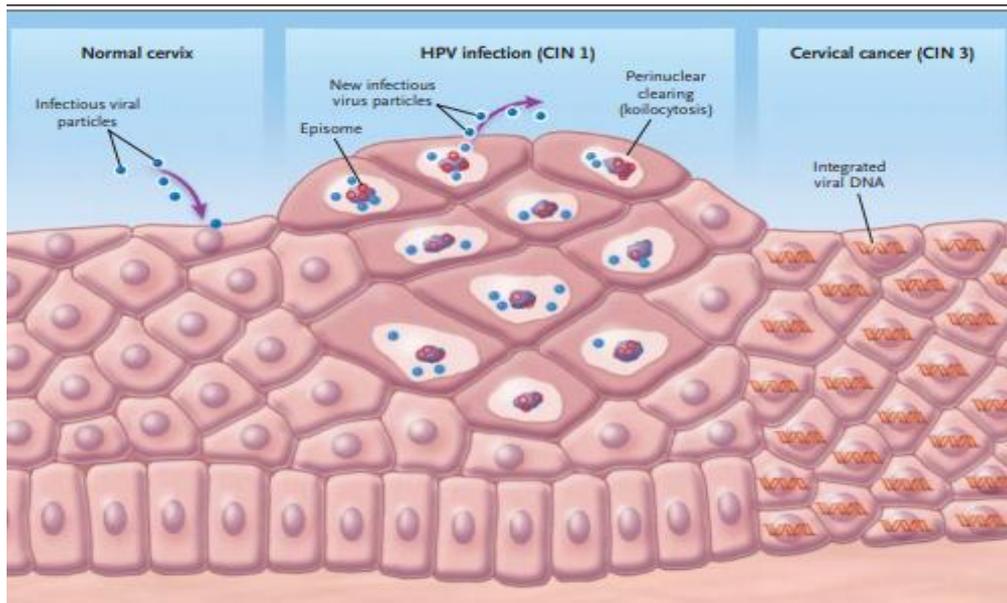


Figura 3: O lado esquerdo da figura mostra o epitélio escamoso cervical normal. Quando ocorre a infecção por HPV (centro), o vírus existe no núcleo da célula como um episossoma circular. Se o genoma viral estiver intacto, novas partículas virais infecciosas podem ser produzidas; sua presença na célula é indicada por compensação perinuclear ou coilocitose. No câncer cervical (direita), porções oncogênicas do DNA do HPV tornam-se integradas ao DNA do hospedeiro, com interrupção da região regulatória E2 e perda de outros genes necessários para formar um vírus completo. As células são indiferenciadas e não mostram coilocitose. NIC 1 e NIC 3 denotam neoplasia intraepitelial cervical, graus 1 e 3, respectivamente. Fonte: Goodman, Wilbur, 2003.

No núcleo da célula hospedeira, o DNA do HPV pode assumir duas formas de acordo com o padrão de infecção: a episossomal (latência e produtiva) e a integrada (transformante). Na forma episossomal, o DNA viral permanece circular no núcleo da célula do hospedeiro, e essa forma é identificada em lesões benignas. Para que ocorra a integração do DNA do HPV ao genoma humano, é necessário o rompimento da região E1-E2, com desregulação do controle transcricional dos genes virais (PEÑA, LAIMINS, 2002; SOUTO, FALHARI, CRUZ, 2005). Após a entrada na célula hospedeira, os genes *E1* e *E2* são expressos primeiro e codificam proteínas necessárias para a replicação do DNA viral (GANGULY, PARIHAR, 2009). Essas proteínas (*E1* e *E2*) estão vinculadas à origem da replicação viral, ao recrutamento de proteínas que participam da replicação do DNA viral e à regulação da expressão do genoma viral e são também responsáveis por manter o DNA viral como um episossoma. Além disso, regulam um número estável de 20 a 100 cópias do DNA do HPV por célula. *E2* facilita a separação do genoma do HPV durante a

divisão celular, resultando na distribuição do DNA do HPV nas células filhas, e está envolvida na promoção da montagem do vírion. Além disso, E2 tem a capacidade de reprimir a atividade do promotor E6/E7 (FELLER, *et al.*, 2009).

A transcrição de E1 e E2 causa repressão de E6 e E7, permitindo a função de supressão tumoral da proteína p53 e da proteína retinoblastoma (pRb), mantendo a homeostase epitelial. Se não há transcrição de E1 e E2, os oncogenes E6 e E7 estarão disponíveis para, respectivamente, ligarem-se às proteínas p53 e pRb, inibindo a ação desses fatores celulares (SOUZA, GONÇALVES, 2009). Os genes E6 e E7, além de envolvidos na manutenção episomal do genoma do HPV, codificam oncoproteínas que podem induzir a transformação da célula hospedeira (GANGULY, PARIHAR, 2009).

A proteína E6 do HPV de alto risco é suficiente para induzir e manter a transformação celular e tem sido identificada como ligante da p53, causando sua degradação via proteassoma 26S, o que compromete a integridade do DNA replicado, causando danos ao DNA e instabilidade cromossomal. As oncoproteínas E6 em HPV de baixo risco também podem se ligar à p53, mas com muito menos afinidade e não causam sua degradação (GANGULY, PARIHAR, 2009).

O aumento da expressão de E6 causa transformação da célula hospedeira, imortalização e proliferação celular, replicação do DNA defeituoso e acúmulo de mutações e inibição da resposta imune das células tumorais (GANGULY, PARIHAR, 2009). A oncoproteína E7 se liga à pRb e inativa sua função evitando a ligação do pRb ao fator de transcrição E2F, podendo também degradá-la. Em células com aumento da expressão da proteína E7, a inspeção do controle da transição da fase G1 para S é perdida e as células continuam a atravessar no ciclo celular, levando a uma proliferação celular descontrolada (GANGULY, PARIHAR, 2009).

A integração do genoma do HPV de alto risco ao do hospedeiro acredita-se representar um evento significativo na patogênese do câncer cervical associado à progressão de lesões pré-neoplásicas para câncer invasivo. Entretanto, a integração não é uma parte normal do ciclo de vida do HPV. Nela, ocorrem grandes deleções do DNA viral acoplado a uma descontrolada expressão das oncoproteínas E6 e E7 (GRM, BERGANT, BANKS, 2009).

A infecção pelo HPV é normalmente combatida pelo sistema imune do hospedeiro, no entanto, a persistência da infecção pode desencadear uma progressão para lesão maligna em conjunto a outros fatores de risco (LAWSON, et al., 2015).

2.4 PREVALÊNCIA DE HPV EM COLO UTERINO

A infecção pelo HPV é atualmente considerada um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em todo o mundo, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres, com cerca de 570 mil novos casos em 2018, representando 7,5% de todas as mortes femininas por essa doença. Estimam-se mais de 311 mil mortes por esse tipo de câncer a cada ano, mais de 85% delas ocorrem em regiões menos desenvolvidas do mundo (OMS, 2019).

De acordo com dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), a cada ano, mais de 56 mil mulheres são diagnosticadas com câncer de colo do útero na América Latina e no Caribe e mais de 28 mil perdem a vida por conta da doença. Esse número chega a 72 mil diagnósticos e 34 mil óbitos se os Estados Unidos e o Canadá forem incluídos (OPAS, 2019). A infecção por HPV é comum entre adultos jovens sexualmente ativos, com uma prevalência estimada entre 20% e 46% (KHAN, et al., 2016; EDNA, et al., 2017).

O Brasil é um dos líderes mundiais em incidência do HPV, sendo as mulheres o principal gênero acometido na população. Embora seja uma infecção que também se estende ao sexo masculino, acredita-se que o número de casos seja menor em relação a menor procura de homens pelos serviços de saúde (GASPAR et al., 2015).

Quando essa infecção acomete mulheres grávidas, as alterações no colo uterino podem acerretar complicações durante a gestação, já que este é um local importante para a manutenção da gravidez, servindo como barreira e com mecanismos imunológicos que protegem o crescimento do feto. A infecção por HPV pode alterar a função cervical, possivelmente aumentando o risco de infecções

intrauterinas e subseqüentes intercorrências como parto prematuro ou aborto espontâneo (CABALLERO et al., 2019).

Uma pesquisa recente que estudou a presença de HPV no colo uterino de gestantes atendida em um hospital de Virginia (EUA), encontrou uma prevalência de 39,5% (CABALLERO et al., 2019). Outro estudo realizado com gestantes na Escócia encontrou uma prevalência de 27,5% do HPV no colo uterino de gestantes (ALDHOUS, et al., 2019).

No Brasil, a realidade das altas taxas de HPV em gestantes foi investigada pelo Ministério da Saúde (MS) em um estudo multicêntrico, realizado em seis capitais brasileiras. Ao final da pesquisa, pode-se observar a prevalência de 33,4% no grupo de gestantes nestas capitais (BRASIL 2005).

Santos (2006) também encontrou altas taxas de HPV em gestantes. Este autor indica a taxa de 51,7% de prevalência de gestantes portadoras de HPV em seus resultados. Outros estudos brasileiros recentes também encontraram alta prevalência do HPV em gestantes (25,3%) comparado a mulheres não grávidas (13%) (SALCEDO, et al., 2015). Em outro estudo brasileiro realizado no extremo sul do Brasil encontrou uma taxa de 47,5% de HPV em gestantes (TEIXEIRA, et al., 2015).

Quanto as consequências da infecção em gestantes, alguns estudos sugerem que a infecção por HPV, doença cervical e / ou seu tratamento estão associados a efeitos como aborto espontâneo (HERMONAT, et al., 1997; SRINIVAS, et al., 2006; YANG, et al., 2013), ruptura prematura de membranas (PPROM), prematuro e restrição de crescimento intrauterino (SUBRAMANIAM, et al., 2016; FORD, et al., 2017; CABALLERO et al., 2019).

Para Bober e cols. (2019) a prevalência elevada de HPV em gestantes poderia ser explicada pelas altas concentrações de progesterona sérica que seria utilizada pelo vírus para regulação do seu ciclo de vida e atividade viral. Isso se deve a região LCR não codificadora do genoma viral que mostra alto grau de similaridade estrutural com os receptores de hormônio esteróide, permitindo uma reação cruzada entre o ligante (ou seja, hormônio esteróide) e receptor de glicocorticóide, bem como a sequência LCR análoga.

O processo fisiológico natural de imunomodulação materna na gestação também pode favorecer a ocorrência de infecções e conseqüentemente uma susceptibilidade fetal maior às infecções congênitas, podendo ocasionar danos à saúde do binômio mãe/ feto. As infecções virais quando adquiridas durante a gestação tornam as gestantes mais propensas a complicações, e são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade fetal (AMBÜHL, et al., 2016; RACIOT & MOR, 2017; BRICKS, et al., 2016).

Em 2014, Liu e colaboradores realizaram uma revisão sistemática sobre a prevalência do HPV em gestantes e mulheres não grávidas e relataram um risco aumentado de infecção por HPV em mulheres grávidas, apoiando assim o debate sobre até que ponto o HPV pode estar envolvido em resultados adversos na gravidez. Vários autores relataram que uma infecção pelo HPV durante a gravidez está associada ao risco de aborto espontâneo, parto prematuro espontâneo, doença placentária e outras anomalias (ZUO, GOEL, CARTER, 2011; PANDEY, 2019).

Para Campos e cols. (2016), o HPV é conhecido como uma causa bem estabelecida para o câncer do colo do útero, mas, suas implicações na evolução da gestação, entretanto, não estão completamente estabelecidas, sendo o conhecimento acerca desta temática ainda insuficiente e controversa.

2.5 PAPILOMAVÍRUS HUMANO EM SÍTIO PLACENTÁRIO

Neste tópico vamos discutir sobre a presença do HPV no tecido placentário, mas para um melhor entendimento sobre os mecanismos de ação do vírus nas células, primeiramente veremos como ocorre à formação da placenta humana e suas principais funções.

2.5.1 Estrutura e mecanismo de proteção da placenta

A placenta é o primeiro órgão a se formar em mamíferos e tem como objetivo estabelecer uma interface vascular materno-fetal capaz de suprir as necessidades bioenergéticas do feto (BRETT et al. 2014)

A placenta e as membranas fetais representam uma barreira seletiva com duas funções principais: nutrição e proteção do feto em desenvolvimento (BRETT et al. 2014; Wong e Cox 2016). A placenta humana (Figura 4) é um tecido quimérico que contém componentes maternos (deciduais) e fetais (coriônicos), que são organizados de forma a promover a comunicação entre a mãe e o feto (Aplin 2000; Coyne 2016). É um órgão complexo composto por vários tipos de células diferentes que se dedicam a realizar funções variadas, como fixação, invasão e remodelação vascular à fusão celular, produção de hormônios e transporte de nutrientes (MALTEPE & FISHER, 2015).

Ainda, a placenta, juntamente com a decidua, são responsáveis por estabelecer um microambiente favorável no local de implantação para facilitar e proteger o feto, evitando uma reação pró-inflamatória com acúmulo de citocinas produzidas em períodos de infecção, inibindo o recrutamento de células T com função citolítica, educando o sistema imunológico local a tolerar o desenvolvimento fetal, controlar o crescimento bacteriano e proteger o feto de infecções virais (MOR & KWON, 2015).

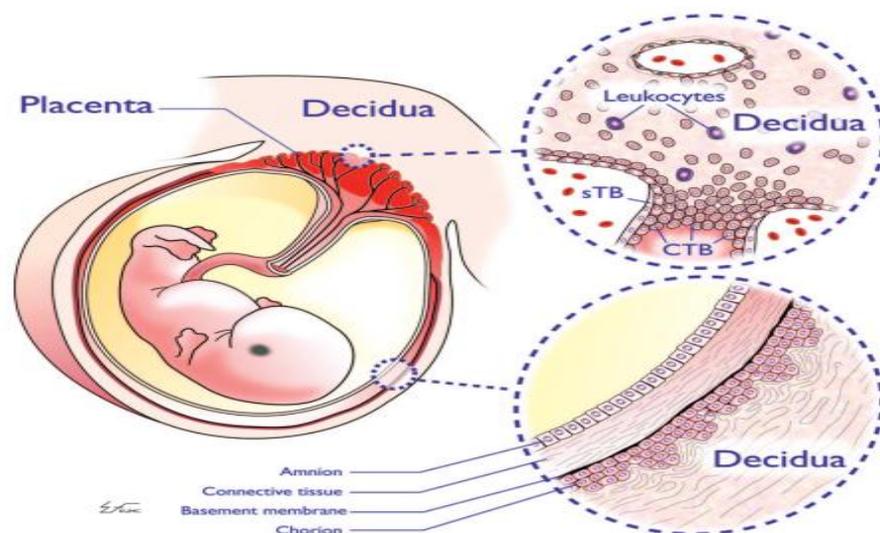


Figura 4. Uma ilustração esquemática do feto humano, placenta e membranas extraplacentárias e endométrio modificado conhecido como decidua. O feto se desenvolve dentro do saco amniótico e é rodeado e envolvido por células trofoblásticas na placenta e na membrana do córion (vermelho). Na inserção superior, as células do citotrofoblasto (CTB), dentro das vilosidades placentárias, servem como os progenitores para todas as subpopulações de células trofoblásticas

diferenciadas, incluindo a camada de sincitiotrofoblasto (sTB), que é continuamente exposta ao sangue materno. Esta única camada celular é responsável pela transferência de nutrientes materno-fetais e resíduos, síntese de hormônios placentários, e fornecimento de uma barreira física ao tráfego de células maternas para o feto. Os CTB se proliferam e migram para a decidua, anexando a placenta na mãe e facilitando certos eventos fisiológicos cruciais necessários para uma gravidez bem-sucedida. Na inserção inferior, as membranas de âmnio compostas por uma única camada de células epiteliais são um saco forte que mantém o feto em forma amniótica de fluido (HUNT, et al., 2017).

Durante o período gestacional inicial, os trofoblastos são células que compreendem a camada externa de um blastocisto, um aglomerado celular que acabará por se transformar em um embrião. Tais células desempenham um papel importante na implantação e desenvolvimento embrionário e as células que ele contém estão entre as primeiras a começar a se diferenciar à medida que um óvulo fertilizado começa a se dividir para produzir um embrião (TSATSARIS, et al., 2006; BENITES, 2008; BRUCE, 2008).

Essas células se organizam ao longo do exterior do blastocisto em desenvolvimento e começam a secretar hormônios destinados a preparar o endométrio, o revestimento do útero, para o implante. Inicialmente, o blastocisto se acumula no útero, até que o trofoblasto se conecte com sucesso ao revestimento e implantes uterinos (TSATSARIS, et al., 2006; BENITES, 2008; BRUCE, 2008).

O trofoblasto é formado por duas camadas de células: o sincitiotrofoblasto e o citotrofoblasto. O sincitiotrofoblasto forma um infiltrado de células no endométrio. Aos poucos, lacunas se formam e essas são preenchidas com fluidos e secreções uterinas. Com o crescimento dessas lacunas e o crescimento do sincitiotrofoblasto para dentro da parede uterina, capilares do endométrio são atingidos, e sangue materno passa a preencher esses espaços. Por volta da segunda semana, é estabelecida então, uma circulação uteroplacentária primitiva. Durante esse tempo, o citotrofoblasto forma colunas celulares que penetram e são cercadas pelo sincitiotrofoblasto. Essas colunas são denominadas vilosidades primárias (BENITES, 2008; BRUCE, 2008).

Na terceira semana, o desenvolvimento dos trofoblastos continua com a formação das vilosidades secundárias. Ao final dessa semana, as células mesodérmicas começam a se diferenciar em células sanguíneas, passando a vasos

sanguíneos, que formam o sistema capilar da vilosidade. A partir desse momento, as vilosidades são denominadas terciárias ou definitivas. Com o contato entre os capilares vilosos e os da placa coriônica e do pedúnculo embrionário, o sistema está pronto para fornecer nutrientes e oxigênio ao embrião (TSATSARIS, et al., 2006; BENITES, 2008; BRUCE, 2008).

A estrutura placentária é constituída por tecidos fetais derivados do saco coriônico e por tecidos maternos derivados do endométrio. A face fetal, formada pelas vilosidades coriônicas, envolve o feto durante toda a gestação e interage diretamente com o sistema imune materno. Essa região contém os macrófagos placentários (células de Hofbauer) e vasos fetais. O componente materno é formado pela decídua basal e se relaciona diretamente com o córion, sendo que a maioria das trocas materno-fetais ocorre na região terminal das vilosidades coriônicas (GUDE, et al., 2004; HUNT, et al., 2006).

Na interface útero-placenta há a membrana placentária, que é responsável pela separação do sangue da mãe e do conceito. Sua ação consiste em uma barreira protetora, agindo como isolante para proteger o embrião de substâncias tóxicas e micro-organismos infecciosos presentes no sangue periférico materno. Ao mesmo tempo, essa barreira permite a migração de nutrientes essenciais para o desenvolvimento fetal. Apesar dessa característica, alguns vírus e bactérias podem sobrepujá-la, atingindo a circulação fetal, favorecendo a ocorrência de infecções, anomalias congênitas ou até mesmo a morte fetal (SINGH, et al., 2012).

Em uma gravidez normal, a barreira placentária facilita o transporte de nutrientes e trocas gasosas da mãe para o feto, atua como barreira de tolerância imunológica e produz hormônios necessários para a manutenção da gestação (ACKERMAN & KWIEK, 2013). Ainda, participa do reconhecimento materno da gestação, alterando o ambiente imune local e as funções cardiovasculares e metabólicas maternas através da produção de hormônios parácrinos e endócrinos. Anormalidades em qualquer uma destas funções podem ser associadas a resultados adversos que vão desde restrição do crescimento intra-uterino (RCIU), falha de implantação embrionária e, morte fetal ou perinatal. A violação dessa barreira pode permitir a transmissão de infecções intraútero (CROSS, 2006).

Para Racicot & Mor (2017) as infecções virais durante a gravidez têm sido associadas com resultados adversos e defeitos congênitos na prole, pois existem poucas e limitadas ferramentas terapêuticas e preventivas para proteger a mãe e o feto durante a gestação. Os vírus raramente atravessam a barreira placentária, mas quando conseguem e atingem o feto, pode resultar em graves defeitos congênitos, como microcefalia ou até mesmo a morte fetal.

A infecção viral das células na interface materno-fetal pode afetar função da placenta, o que pode resultar em complicações na gravidez, como aborto espontâneo, RCIU ou prematuridade ao nascimento. Além disso, evidências sugerem que a infecção viral da decídua e / ou placenta pode resultar na produção de fatores imunológicos solúveis que poderiam atingir o feto podendo afetar o seu desenvolvimento (RACIOT & MOR, 2017).

2.5.2 HPV no tecido placentário

Embora seja bem estabelecido o HPV como uma IST, há evidências crescentes de que a transmissão não sexual também ocorra (TEIXEIRA et al, 2016; AMBÜL et al., 2017; BOBER et al., 2019; ARAKAWA et al., 2021). Como discutido anteriormente, a placenta representa um local importante, onde, infecções virais podem acarretar consequências para o feto, todavia, foi encontrado um número reduzido de pesquisas recentes e de qualidade sobre o tema.

Para Raciot & Mor⁹ as infecções virais das células na interface materno-fetal podem afetar a função da placenta, o que pode resultar em complicações na gravidez. Além disso, evidências sugerem que a infecção viral da decídua pode resultar na produção de fatores imunológicos solúveis que poderiam atingir o feto podendo afetar o seu desenvolvimento.

Ao analisar a presença do vírus em 49 placentas de gestantes, Rombaldi (2008) encontrou o DNA do HPV em 12 placentas (24,5%). Em relação a infecção apenas do lado materno, foram encontradas 2 casos (16,7%, n = 2/12), enquanto que no lado fetal positivaram 5 casos (41,7%, n = 5/12), em outros 5 casos (41,7%, n = 5/12) a pesquisa encontrou o DNA do HPV em ambos os lados da placenta.

No estudo de Tuominen e cols. (2018) a prevalência de HPV encontrada em placentas foi de 33%. Já Pandey e cols. (2019) encontrou uma frequência de 39,4%. Estudos anteriores chegaram a encontrar prevalências de até 70% (MALHOMME, et al., 1997; SIFAKIS, et al., 1998). Já Teixeira (2015), em seu estudo com placentas e sangue do cordão umbilical, encontrou uma taxa de transmissão vertical de 50%.

Essa elevada prevalência do HPV durante o período gestacional pode ser favorecida devido ao processo fisiológico natural de imunomodulação materna na gestação que pode favorecer a ocorrência de infecções e conseqüentemente uma susceptibilidade fetal maior às infecções congênitas, podendo ocasionar danos à saúde do binômio mãe/feto. As infecções virais quando adquiridas durante a gestação tornam as gestantes mais propensas a complicações, e são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade fetal (ZUO, GOEL, CARTER, 2011; AMBÜHL et al., 2016; RACICOT, MOR, 2017;)

Em estudos realizados com placentas, foi encontrado que a infecção placentária pelo HPV está envolvida no aborto espontâneo, parto prematuro espontâneo e anormalidades placentárias (HERMONAT, et al., 1998; GOMEZ, et al., 2008; AMBÜHL, et al., 2016). Além disso, foi sugerido que os trofoblastos são o alvo predominante do HPV na placenta (HERMONAT, et al., 1998b; YOU, et al., 2003; AMBÜL, et al., 2017).

Outras pesquisas in vitro e modelos animais demonstraram plausibilidade biológica do efeito prejudicial do HPV na gravidez (CALINISAN, et al., 2002; YOU, et al., 2008; BOULENOUAR, et al., 2010; HONG, OSHIRO, CHAN, 2013). Esses estudos experimentais demonstraram que o HPV pode se replicar nos trofoblastos levando à inibição da formação de blastocisto; implantação endometrial falhada ou subótima de células trofoblásticas e apoptose de células embrionárias (CALINISAN, et al., 2002; HENNEBERG, et al., 2006; YOU, et al., 2008; GOMES, et al., 2008; HONG, OSHIRO, CHAN, 2013; AMBÜL, et al., 2017; BOBER, et al., 2019).

Além desses efeitos diretos nas células da placenta, foi levantada a hipótese de que a interação HPV- trofoblasto pode desencadear hipersensibilidade imunológica a bactérias levando a complicações na gravidez, como pré-eclâmpsia ou parto prematuro (KWON, ROMERO, MOR, 2014).

Em outro estudo in vitro realizado com células troflobásticas humanas expostas ao HPV-16 (alto risco), constatou que nesse grupo de células, quando em contato com o vírus ocorre uma diminuição de tamanho (encolhimento celular e nuclear) e que a presença desse genótipo acabou diminuindo a viabilidade celular devido à necrose do tecido (CHEN, BLOCK, CHAN, 2014).

Ainda em relação aos HPV's de alto risco, estudos in vitro que investigam os efeitos dos genes E6 e E7 nas células trofoblásticas sugerem que pode ocorrer a diminuição na adesão das células trofoblasto-endometrial causada pela ação de estes genes, podendo influenciar a etapa inicial de implantação do embrião evoluindo para placentação anormal ou expulsão gestacional do embrião (YOU, et al., 2003; GOMES, et al., 2008).

Na pesquisa de You e cols. (2003) evidenciou-se que a infecção pelo HPV em células trofoblásticas causam alterações fisiológicas como: presença de células endometriais altamente defeituosas, morte celular e indução de um fenótipo maligno (YOU, et al., 2003). Além disso, o HPV demonstrou completar seu ciclo de vida em várias linhas de células trofoblásticas (LIU, et al., 2001; YOU, et al., 2003).

2.6 HPV E TRANSMISSÃO TRANSPLACENTÁRIA

A possibilidade de transmissão materno-fetal do HPV foi sugerida por Hayek em 1956, onde, foi descrito uma condição em que múltiplos papilomas foram localizados na laringe de crianças pequenas e adolescentes, não sendo considerados hereditários e encontrados em 20% dos casos de nascimentos. Essa condição ficou conhecida como papilomatose laríngea recorrente de início juvenil.

Para esclarecer o risco de transmissão, em 2005 foi realizada uma metanálise de estudos de coorte prospectivos incluindo mulheres grávidas da cidade de Porto Alegre/RS. Foram incluídos na análise nove estudos (conduzidos de 1994-2004) totalizando 2111 mulheres e 2113 filhos. Os resultados desta revisão mostraram que há risco de transmissão vertical do HPV quando a mãe apresenta teste HPV positivo. A transmissão conjunta do HPV de mãe para filho foi de 6,5% e foi maior após o parto vaginal do que a cesariana (18,0% versus 8,0%). O risco relativo combinado de transmissão de HPV de mãe para filho de nove estudos foi 7,3 (IC

95%: 2,4-22,2), porém a taxa de positividade para o DNA do HPV em recém-nascidos não indica infecção; pode apenas indicar contaminação. (MEDEIROS et al., 2005).

As consequências da contaminação ou infecção precoce pelo HPV no período pré ou perinatal ainda não é clara. Devido à imaturidade do sistema imunológico do feto e do bebê, qualquer exposição precoce ao HPV pode ter um grande impacto no desenvolvimento da imunidade específica ao HPV, infecções subsequentes por HPV e sua eventual progressão (GOLLWITZER, MARSLAND 2015).

Em uma pesquisa realizada com crianças que tinham placenta e/ou sangue de cordão umbilical positivo para HPV, apresentaram níveis significativamente maiores de IL-5, IL-10 e IL-17A induzidos por HPV16 E2 do que em outros subgrupos de casos, indicando um efector Th2 mais dominante ou resposta regulatória, e levantando mais questões sobre os possíveis efeitos da exposição ao HPV durante o período pré-natal (KOSKIMAA et al., 2012; SARKOLA et al., 2008).

De acordo com Koskimaa et al., (2017), pode-se hipotetizar que a infecção por HPV ou a exposição a antígenos virais durante o período pré-natal podem afetar a ativação e o tipo de respostas imunes durante encontros posteriores com HPV e, ainda, até mesmo o resultado da infecção, o que, no entanto, precisa de um acompanhamento mais longo para ser esclarecido.

Uma pesquisa publicada recentemente no *The New England Journal of Medicine* constatou a transmissão vertical rara de carcinoma cervical materno causado pelo HPV. As duas crianças, uma com dois anos e outra com seis anos, foram diagnosticados com câncer de pulmão pediátrico. Ao realizar análise dos tumores foi encontrada similaridade dos perfis gênicos das amostras de tumor das mães e dos filhos, o que indicava a transmissão. Ainda, em ambas as análises tumorais, não foram encontrados cromossomos Y, que indicassem uma possível transmissão paterna. O achado remete que a transmissão vertical do tumor no canal de parto durante o parto vaginal é teoricamente possível. Se a mãe tiver câncer cervical, o bebê pode ser exposto a células tumorais nos fluidos do canal do parto e aspirar células tumorais para os pulmões (ARAKAWA et al., 2021).

Percebe-se que a transmissão transplacentária é confirmada pelas mais diversas pesquisas já realizadas, mas ainda não está estabelecida as consequências dessa infecção ou contaminação pelo HPV. São necessárias novas pesquisas com um maior acompanhamento dessas crianças nascidas de mães com placenta, sangue de cordão e colo uterino positivos para o HPV.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto anteriormente, ainda não há um consenso na literatura que defina claramente o papel do HPV no tecido placentário e as consequências causadas para mãe/feto. Sabendo-se dos riscos e consequências que infecções virais no tecido placentário podem acarretar, aliado a alta prevalência encontrada em outros estudos e do baixo número de pesquisas brasileiras que abordem a prevalência de infecções virais no tecido placentário, torna-se relevante a realização de novas pesquisas que venham a elucidar as consequências da presença do HPV na placenta.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Identificar o DNA do Papilomavírus Humano - HPV em tecido placentário materno e fetal de mulheres atendidas em um Hospital Universitário do extremo Sul do Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar a prevalência molecular do DNA do Papilomavírus Humano em amostras de tecido placentário materno e fetal;
- Identificar o genótipo molecular do Papilomavírus Humano - HPV;
- Buscar associações entre os fatores sociodemográficos, populacionais e/ou comportamentais com a presença do vírus em ambos os sítios pesquisados;

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN WT, KWIEK JJ. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women. *J Nippon Med Sch.* 2013;80:90-4
- ALDHOUS et al. HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using Scottish Health Data. *Wellcome Open Research* 2019, 4:48 Last updated: 29 MAR 2019. DOI: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15140.1>
- AMBÜHL, L. M. M. et al. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2016, 3086036 (2016)
- AMBÜHL, et al. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells. *Pathogens*, 6(3), 40. 2017a
- AMBÜHL, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(10), 1188–1196. (2017b)
- ARAKAWA A, et al. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. *N Engl J Med* 2021;384:42-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2030391
- BENITES, M.P. la placenta y la barrera Placentaria. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;54:270-278
- BERNARD, et al.. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70–79. 2010
- BOBER, et al. Influence of Human Papilloma Virus (HPV) infection on early pregnancy. *Ginekologia Polska*, vol. 90, no. 2, 72–75. 2019 Copyright © 2019 Via Medica
- Boulenouar S. et al. Effects of HPV-16 E5, E6 and E7 proteins on survival, adhesion, migration and invasion of trophoblastic cells. *Carcinogenesis*. 2010;31(3):473–480. doi: 10.1093/carcin/bgp281.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 140 p. Série Manuais – no. 68.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde*. Brasília, 2014. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_saude_recem_nascido_v2.pdf
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV perguntas e respostas. Brasília, 2017a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS – Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC 2017b. Acesso em

09 de Novembro de 2019. Disponível em

<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/hvrs.def>

BRICKS, et al. Vacina influenza para gestantes: o que há de novo? *J. Health Biol Sci.* 2016; 4(1):30-37

BRUCE, M.C. *Human Embryology and Developmental Biology*. Mosby, 4 Ed. 2008

CALINISAN, J.H. et al. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet.* 2002;**19**(3):132–136. doi: 10.1023/A:1014736805127.

CAMPOS, et al. Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações. *Diagn Tratamento.* 2016;21(3):109-14

CROSS, J. Placental function in development and disease. *Reproduction, Fertility and Development*, 2006, 18, 71-76

CHATZISTAMATIOU, K.; SOTIRIADIS, A. & AGORASTOS, T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission – A meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 36, 10–4 (2016)

CHEN, S. S., BLOCK, B. S., & CHAN, P. J. (2014). *Pentoxifylline attenuates HPV-16 associated necrosis in placental trophoblasts. Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(3), 647–652. Doi:10.1007/s00404-014-3471-6

CHENG, H, et al. HPV Type 16 Infection Switches Keratinocytes from Apoptotic to Proliferative Fate under TWEAK/Fn14 Interaction. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(10), 2427–2436, 2015

CRAWFORD, L.V.; CRAWFORD, E.M. A Comparative Study of Polyoma and Papilloma Viruses. *Virology* 21, 258-263 (1963)

DOORBAR J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005; 32S:S7–S15.

DRELL, et al. The Influence of Different Maternal Microbial Communities on the Development of Infant Gut and Oral Microbiota. *Sci Rep.* 2017 Aug 30; 7(1):9940

EDNA, et al.. Human papillomavirus prevalence and genotype distribution among young women and men in Maputo city, Mozambique. *BMJ Open*, 7(7), e015653. 2017

GARFIELD, E. All sorts of warts – separating facts from fiction. *Current contents*, 9: 3-11,1998.

GOLLWITZER, E.S.; MARSLAND, B.J. (2015) Impact of early-life exposures on immune maturation and susceptibility to disease. *Trends Immunol* 36:684–696

GOMEZ, et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.*, 23, 709–715. 2008

GUDE, et al. Growth and function of the normal human Placenta. *Thromb Res.*2004;114:397-407

HAHN, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 2013 Jul 169(2):202–6.

HAJEK EF. Contribution to the etiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol Otol*. 1956; 70:166. [PubMed: 13307119]

HERMONAT, et al. Human papillomavirus is more prevalent in first trimester spontaneously aborted products of conception compared to elective specimens. *Virus Gen*. 1997, 14, 13–17

HERMONAT, et al. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. *Hum. Pathol*. 1998b, 29, 170–174

HENNEBERG, A.A. et al. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet*. 2006;**23**(6):255–259. doi: 10.1007/s10815-006-9030-8.

HERNANDEZ, et al. Lower genital tract infection by HPV: correlation with HPV-induced trophoblastic dysfunction in late preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(Suppl 1):68.

HONG, et al. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2013 Feb 27; 13(1):109.

HONG, L.J; OSHIRO, B.T; CHAN, P.J. HPV-16 exposed mouse embryos: a potential model for pregnancy wastage. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;**287**(6):1093–1097. doi: 10.1007/s00404-013-2711-5.

HUNT, J.S. Stranger in a strange land. *Immunol Rev*. 2006; 213: 36-47.

KALU, E. I., C. K. Ojide, A. Chuku, I. I. Chukwuonye, F. E. Agwu, V. U. Nwadike, F. C. Korie, and G. O. Okafor. 2015. Obstetric outcomes of human herpes virus2 infection among pregnant women in Benin, Nigeria. *Niger. J. Clin. Pract*. 18: 453–461.

KWON, J.Y. ROMERO, R. MOR, G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2014;**71**(5):387–390. doi: 10.1111/aji.12243.

KOSKIMAA, et al. The presence of human papillomavirus (HPV) in placenta and/or cord blood might result in Th2 polarization . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2017) 36:1491–1503

KOSKIMAA HM, Waterboer T, Pawlita M, Grénman S, Syrjänen K, Syrjänen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr*. 2012;160:837–843. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.10.027.

KHAN, et al. “A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results,” *Gynecologic Oncology*, vol. 141, no. 2, p.364–370, 2016.

- LEE, S. M. et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* 8, e66368 (2013)
- LEVAN, et al. HPV type 16 E6 and NFX1–123 augment JNK signaling to mediate keratinocyte differentiation and L1 expression. *Virology*, 531, 171–182, 2019
- LETO, et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):306-17
- MALHOMME, et al. Human genital tissues containing DNA of adeno-associated virus lack DNA sequences of the helper viruses adenovirus, herpes simplex virus or cytomegalovirus but frequently contain human papillomavirus DNA. *J. Gen. Virol.* 1997, 78, 1957–1962.
- MALTEPE, E. & FISHER, S. J. (2015). Placenta: The Forgotten Organ. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 31(1), 523–552
- MEDEIROS LR, ETHUR AB, HILGERT JB, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica.* 2005; 21:1006. [PubMed: 16021238]
- MOR, G., & KWON, J.-Y. (2015). Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), S131–S137. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.039
- MUÑOZ, et al. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10
- NOGUEIRA, et al. Estreptococos b como causa de infecções em mulheres grávidas: revisão de literatura. *Revista UNINGÁ Review.* Vol.16,n.3.,pp.36-41(Out-Dez2013)
- OMS. Organização Mundial da Saúde. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer in 2019 [Acesso em 25 de Julho de 2019]. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero 2019 [Acesso em 25 de Julho de 2019]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839
- ORTH G, FAVRE M. Human papillomaviruses. Biochemical and biologic properties. *Clin Dermatol.* 1985;3:27-42
- PALEFSKY J.M. (2016). Epidemiology of human papillomavirus infections. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
- PANDEY, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 1–5. 2019
- PFISTER, H. Biology and biochemistry of papillomaviruses. In *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology; Reviews of Physiology, Biochemistry*

- and Pharmacology; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, Volume 99, pp. 111–181. 1984
- RACICOT, K. & MOR, G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation*. Volume 127 Number 5 May 2017
- RAMOS, et al. Prevalência de infecção do trato urinário em gestantes em uma cidade no sul do Brasil. *Saúde (Santa Maria)*, Vol. 42, n. 1, p. 173-178, Jan./Jun, 2016
- REID R., LAVERTY C.R., COPPLESON M., ISARANGKUL W., HILLS E. (1980). oncondylomatous cervical wart virus infection. *Obstet Gynecol.* **55**, 476- 483.
- ROMBALDI, R.L. et al. Transmissão transplacentária do papilomavírus humano. *Virologia J.* 2008; 5: 106. Publicado em 25 de setembro de 2008. Doi: 10.1186 / 1743-422X-5-106
- SALCEDO, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(6), 1273–1278. 2015
- SANTOS, F.E. Identificação do papilomavírus humano em gestantes adolescentes por meio de captura híbrida II: correlação com a colpocitologia oncótica convencional, em base líquida e colposcopia. *RBGO*. v.28, n.10, p. 625-6, 2006
- SARKOLA, et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008 ;87 (11):1181–8
- Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MAM, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:1181–1188. doi: 10.1080/00016340802468308.
- SIFAKIS, et al. Evaluation of Parvo B19, CMV and HPV viruses in human aborted material using the polymerase chain reaction technique. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998, 76, 169–173
- SILVEIRA, et al. Chlamydia trachomatis infection in young pregnant women in Southern Brazil: a cross-sectional study. *Cad. Saúde Pública* vol.33 no.1 Rio de Janeiro 2017 Epub Feb 13, 2017
- SMITH EM, PARKER MA, Rubenstein LM, et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010; 2010:326369
- SINGH, et al. HIV-1 Nef breaches placental barrier in rat model. *PLoS One.* 2012;7:515-18
- Srinivas, S. K., Y. Ma, M. D. Sammel, D. Chou, C. McGrath, S. Parry, and M. A. Elovitz. 2006. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 195: 797–802.
- SYRJANEN, S.M.; SYRJANEN, K.J. New concepts on the role of human papillomaviruses in cell cycle regulation. *Ann Med.* 1999;31:175-87

TEIXEIRA, et al. Frequência do Papilomavírus Humano na placenta, no colostro e no sangue do cordão umbilical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 37(5), 203–207. 2015

TUOMINEN, et al. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Scientific Reports*, 8(1). 2018

TSATSARIS, et al. Placenta humana. *EMC - Ginecología-Obstetricia Volume 42*, 2006, Pages 1-23

TSENG, et al. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 166, 35–40.

YOU, et al. Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. *Virology* 2003, 316, 281–289

YOU, H. et al. Multiple human papillomavirus types replicate in 3A trophoblasts. *Placenta*. 2008;**29**(1):30–38. doi: 10.1016/j.placenta.2007.08.005.

ZUO, Z.; GOEL, S.; CARTER, J.E. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011, 136, 260–265.

Artigo 1: Está em tradução e será enviado para publicação como primeiro autor para revista “Memórias do Instituto Osvaldo Cruz”

PAPILOMAVIRUS HUMANO NO TECIDO PLACENTÁRIO DECIDUAL E CORIÔNICO
E FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO VIRAL MATERNA

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN DECIDUAL AND CHORIONIC PLACENTARY
TISSUE AND RISK FACTORS FOR MATERNAL VIRAL INFECTION

Jéssica Medeiros Minasi¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8734-5877>);
Rubens Caurio Lobato² (<https://orcid.org/0000-0002-6149-3086>);
Gisele Rodrigues de Oliveira³ (<https://orcid.org/0000-0003-0709-3652>)
Luiza Curi Lemos⁴ (<https://orcid.org/0000-0002-3017-0356>);
Carla Vitola Gonçalves⁵ (<https://orcid.org/0000-0003-4344-6355>);
Vanusa Pousada da Hora⁶ (<https://orcid.org/0000-0001-9602-9876>).
Ana Maria Barral de Martínez⁷ (<https://orcid.org/0000-0002-2821-2000>)

¹ Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande-RS, Brasil.

² Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande (RS), Brasil.

³ Programa de Pós-Graduação (Mestrado) em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande-RS, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande-RS, Brasil.

⁵ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande-RS, Brasil.

⁶ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande – FURG – Rio Grande-RS, Brasil.

Conflitos de interesses: não há.

Agradecimentos: A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Universidade Federal do Rio Grande (FURG), pelo financiamento do estudo. Aos integrantes do Projeto Placenta do Laboratório de Biologia Molecular da Faculdade de Medicina da FURG e aos funcionários do Centro Obstétrico do Hospital Universitário da FURG.

PAPILOMAVIRUS HUMANO NO TECIDO PLACENTÁRIO DECIDUAL E CORIÔNICO
E FATORES DE RISCO PARA A INFECÇÃO VIRAL MATERNA
HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN DECIDUAL AND CHORIONIC PLACENTARY
TISSUE AND RISK FACTORS FOR MATERNAL VIRAL INFECTION

Resumo: Estudos recentes observaram o HPV como um agente de possível transmissão vertical e alta prevalência do vírus em placentas maternas e fetais. O objetivo principal foi identificar o DNA do Papilomavírus Humano - HPV em tecido placentário materno e fetal de mulheres atendidas em um Hospital Universitário do extremo Sul do Brasil. Foram selecionadas 327 amostras placentárias deciduais de gestantes atendidas entre os anos de 2011 a 2015 no Hospital Universitário da FURG. As amostras coriônicas foram triadas de acordo com a positividade das amostras maternas. Para a detecção do HPV foi realizado um PCR (nested) com os iniciadores MY09/MY11 e GP5/GP6. As variáveis foram analisadas pelo Teste Exato de Fisher e pelo Chi-quadrado de Pearson com o nível de significância $< 5\%$. A força de associação foi calculada pela razão de prevalência e os seus intervalos de confiança a 95%. A média de idade das mulheres em geral foi de 25,6 anos ($DP \pm 7,17$). A prevalência do HPV foi associada a escolaridade menor que oito anos de estudo ($P = 0,001$). Quanto ao tipo de HPV, foi sequenciado quatorze amostras maternas (5%) e essas amostras apresentaram infecção por apenas um genótipo. Os resultados encontrados no sequenciamento foram: HPV-16 (78,6%) e HPV-18 (21,4%). Esse estudo teve a prevalência do HPV semelhante à prevalência descrita em outros estudos realizados com o mesmo objetivo. Os genótipos do HPV de alto risco foram os mais prevalentes, sendo o HPV-16 o principal tipo viral encontrado.

Palavras-chave: HPV; placenta; Human papillomavirus; pregnant woman

Abstract: Recent studies have observed HPV as an agent of possible vertical transmission and a high prevalence of the virus in maternal and fetal placentas. The main objective was to identify the DNA of Human Papillomavirus - HPV in maternal and fetal placental tissue of women treated at a University Hospital in the far south of Brazil. A total of 327 deciduous placental samples from pregnant women attended between 2011 and 2015 at the FURG University Hospital were selected. Chorionic samples were screened according to the positivity of maternal samples. For the detection of HPV a PCR (nested) was performed with the primers MY09/MY11 and GP5/GP6. The variables were analyzed by Fisher's exact test and Pearson's Chi-square test with a significance level $< 5\%$. The strength of association was calculated by the prevalence ratio and its 95% confidence intervals. The average age of women in general was 25.6 years ($SD \pm 7.17$). The prevalence of HPV was associated with less than eight years of education ($P = 0.001$). As for the type of HPV, fourteen maternal samples (5%) were sequenced and these samples were infected by only one genotype. The results found in the sequencing were: HPV-16 (78.6%) and HPV-18 (21.4%). This study had HPV prevalence similar to the prevalence described in other studies carried out with the same objective. High-risk HPV genotypes were the most prevalent, with HPV-16 being the main viral type found.

Keywords: HPV; placenta; Human papillomavirus; pregnant woman

Introdução

O Papilomavírus humano (HPV) constitui-se de um dos mais importantes agentes etiológicos de quadros clínicos sintomáticos e assintomáticos de lesões dermatológicas verrucosas na epiderme nos mais diversos sítios. Esse vírus mucosotrópico infecta células epiteliais e está relacionado ao desenvolvimento de verrugas genitais, ao câncer de colo do útero, ao câncer de cabeça e pescoço e ao câncer anal e peniano¹.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infecção pelo HPV é atualmente considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de colo do útero, sendo esse tipo de câncer o quarto mais frequente em mulheres, com cerca de 570 mil novos casos em 2018, representando 7,5% de todas as mortes femininas mundialmente. Estimam-se mais de 311 mil mortes por esse tipo de câncer a cada ano, mais de 85% delas ocorrem em regiões menos desenvolvidas do mundo².

Atualmente existem mais de 200 tipos diferentes de HPV, dos quais 40 podem infectar o trato genital, sendo considerados causadores de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST's). Esse grande grupo é subdividido em HPV de alto e baixo risco para o desenvolvimento de câncer. Os HPV 6 e 11 estão mais comumente associados à Papilomatose Laríngea Neonatal e às verrugas genitais^{3,4}. Os tipos mais prevalentes de HPV associados aos cânceres genitais e orais são os HPV-16, 18 e 33⁴.

Quanto à via de transmissão, a infecção pode ocorrer através do contato da pele/mucosa com as áreas onde o vírus está presente e através de atividade sexual sem proteção^{3,4}. Além de ser considerada uma IST, estudos recentes observaram o HPV como um agente de possível transmissão vertical⁵.

A transmissão materno-infantil pode acontecer pela via ascendente de contaminação, pela via hematogênica através da placenta, durante a passagem e exposição do neonato pelo canal do parto, e pelo manejo durante o aleitamento, através do contato com pele/ mucosas infectadas. Estudos constataram que a infecção pelo HPV pode ser transmitida de forma vertical, através da placenta com prevalência de até 29%^{5, 6,7,8} e sangue do cordão umbilical com prevalência de 2,2%⁶.

A placenta e as membranas fetais representam uma barreira seletiva com duas funções principais: nutrição e proteção do feto em desenvolvimento⁹. Uma das principais células para o desenvolvimento placentário são os trofoblastos, que tem duas camadas de

células: o sinciciotrofoblasto e o citotrofoblasto ^{10,12,13}. Apesar da placenta servir como barreira de proteção contra infecções por patógenos diversos, as células trofoblásticas apresentam um importante papel na entrada do HPV. Uma pesquisa que estudou a localização do DNA do HPV em placentas, utilizando a técnica de hibridização fluorescente in situ (FISH), combinada com imunohistoquímica fluorescente (FIHC), mostrou claramente que o DNA do HPV reside nas células sincitiotrofoblastas da placenta ¹⁴.

Na gestação, a infecção placentária causada pelo HPV pode estar relacionada ao risco de aborto espontâneo, parto prematuro e outras anormalidades placentárias ^{15,16}. Outra complicação para o neonato é o possível desenvolvimento da Papilomatose Respiratória Neonatal, que é uma doença resultante da transmissão vertical dos genótipos de baixo risco HPV-6 e HPV-11 e é caracterizada pelo crescimento de múltiplas lesões exofíticas na laringe, podendo ocorrer ao longo de todo aparelho respiratório ¹⁷.

Diante do exposto, percebe-se que ainda não há um consenso na literatura que defina claramente o papel do HPV no tecido placentário e as consequências causadas a curto e longo prazo para feto/RN. Aliado a alta prevalência encontrada em outros estudos, objetivou-se identificar o DNA do HPV e determinar os tipos virais prevalentes em tecido placentário materno e fetal de mulheres atendidas em um Hospital Público do extremo Sul do Brasil e analisar fatores de risco para o desenvolvimento da infecção.

Métodos

Foi realizado um estudo experimental do tipo transversal com placentas de parturientes atendidas no Centro Obstétrico do Hospital Universitário Dr. Miguel Riet Corrêa Júnior, entre os anos de 2011 a 2015.

Para que as análises sobre prevalência e fatores de risco associados tivessem poder estatístico, foi realizado o cálculo amostral utilizando o programa Epi-info, versão 7.2.3.0®. Foram utilizadas prevalências de HPV em placentas encontradas na literatura de pesquisas de 4% a 33% com intervalo de confiança de 95% ^{6,8,18}. O número mínimo adequado de amostras placentárias maternas foi de 299, adicionando possíveis perdas: mais 10%. Com isto, o total de amostras de placenta materna analisadas foi de 327. Em relação às amostras de placenta fetal, estas foram triadas de acordo com a positividade das placentas maternas, somando um total de 48 amostras fetais disponíveis.

Foram coletadas biópsias de diversas partes dos discos da placenta, logo após o parto, separadas em face materna (decídua basal) e fetal (córion viloso). A coleta do tecido placentário foi realizada com auxílio de pinças e tesouras estéreis diferentes para cada face da placenta. Os fragmentos coletados foram distribuídos individualmente em microtubos estéreis contendo 1 ml de solução tampão T.E. (Tris-HCL 10mM pH8; EDTA 1mM). A coleta foi realizada após o clampeamento do cordão e entrega completa da placenta e membranas fetais.

A extração de DNA do tecido placentário foi realizada de acordo com o Kit Purelink Genomic DNA (Life Technologies, Carlsbad, CA) em protocolo adaptado¹⁹. O DNA proveniente das extrações foi mantido a -20°C. Para garantir a viabilidade do DNA, foi amplificado um fragmento de 222 pb para o receptor de quimiocina humano CCR2 pela técnica de PCR, utilizando os *primers* senso 5'TTGTGGGCAACATGATGG3' e anti senso 5'TGAAGAAGATTCCGCCAAA3'. O mix teve o volume final de 50 µL, sendo constituído por 1,25 U da enzima Taq DNA polimerase; *primers* na concentração de 25 pmol/µL cada; 0,5 mM de MgCl₂; 0,2 mMol de DNTP; tampão da enzima taq 1x e H₂O MiliQ. A PCR foi realizada no termociclador PTC150 MinicyclerTM termocycler (MJ Research Inc., Waltham, MA, USA). A ciclagem foi: 95°C por 10 minutos, seguido de 38 ciclos subsequentes de 95°C por 30 segundos para desnaturação, 57°C por 30 segundos para anelamento e 72°C por 1 minuto para extensão. A extensão final foi de 10 minutos a 72°C²⁰. Para controle positivo, foi utilizada uma amostra de sangue total com DNA extraído segundo as orientações do fabricante.

Para detecção do HPV realizou-se uma PCR aninhada. No primeiro round foram utilizados os primers externos MY09/MY11: 5'CGTCCMAARGGAWACTGATC3'/5'GCMCAGGGWCATAAYAATGG3'²¹, os quais amplificam um produto de 450 pb na região L1 do capsídeo viral. No segundo round, foram utilizados os primers internos GP5/GP6: 5'TTTGTTACTCTGGTAGATAC3'/5'GAAA AATAAACTGTAAATCA3'²¹, que amplificam a região L1 de 150 pb. As condições da reação para o primeiro e segundo rounds foram constituídas pelas etapas de 94 °C por 5 minutos para desnaturação inicial, seguido de 40 ciclos a 94 °C por 35 segundos para desnaturação, 55°C por 45 segundos para anelamento, 72°C por 45 segundos para amplificação e 72°C por 5 minutos para extensão final. As duas PCRs foram realizadas através de protocolo adaptado¹⁶ com volume final de 25ul, sendo compostas por 2,5U da enzima *Taq* DNA polimerase; *primers* na concentração de 25 pmol/µL cada; 3,0 mM de MgCl₂; 0,20 mMol de DNTPs; tampão da enzima taq 1x, 50 mM de KCl, e H₂O Mili-Q. No primeiro round, foram utilizados 2 µL de DNA e, no segundo, 2 µL do produto da PCR MY.

A PCR foi realizada no termociclador Mastercycler Nexus, Eppendorf®. Como controle positivo da reação, foi usado um fragmento de 450 pb correspondente ao DNA do HPV integrado às células SiHa. Para o controle negativo, foi realizada uma PCR com todos os reagentes, exceto o DNA. O amplicon foi visualizado através de eletroforese em gel de agarose 2% com o produto do PCR GP5/GP6.

Os produtos de PCR positivos para o HPV foram purificados com o kit PureLink™ (Invitrogen, Carlsbad, Califórnia) segundo o protocolo do fabricante e mantidos a -20 °C até a genotipagem. A genotipagem do HPV foi realizada por sequenciamento automático do produto de PCR com o kit ET Dye Terminator Cycle Sequencing kit (GE Healthcare, UK), de acordo com o protocolo do fabricante e previamente descrito na literatura.² As sequências de nucleotídeos obtidas da mesma amostra foram editadas e montadas em dois programas: SeqMan (DNASar, Madison, Wisconsin, EUA) e CLUSTAL W – BioEdit (BioEdit Sequence Alignment Editor Software, Department of Microbiology, North California State University). Para a confirmação e identificação do tipo do HPV, foi realizada a comparação de todas as sequências nucleotídicas das amostras sequenciadas, submetendo-as ao Banco de Dados Mundial de Nucleotídeos – *Gene Bank*, utilizando o programa BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>)²².

Para análise estatística dos dados foi utilizado o software estatístico SPSS versão 20. Foi calculado pelo Chi-quadrado de Pearson e Teste Exato de Fisher o p-valor, que foi considerado significativo quando menor que 0,05. Foram calculadas as razões de prevalência (RP) brutas e seus IC95%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Área da Saúde com parecer 54/2011.

Resultados

A prevalência de HPV nas placentas maternas foi de 16,8% (55/327 placentas) e 50% (24/48 placentas) em relação às placentas fetais. Quanto ao tipo de HPV, foram sequenciadas quatorze amostras maternas (5%) e essas amostras apresentaram infecção por apenas um genótipo. Os resultados encontrados no sequenciamento foram: HPV-16 (78,6%) e HPV-18 (21,4%).

A média de idade das mulheres em geral foi de 25,6 anos (DP±7,17). No que diz respeito às mulheres com placenta positiva para HPV, 61,1% se autodeclararam brancas,

77,1% viviam com o marido ou companheiro, 61,8% possuíam oito anos ou menos de estudo, 83,9% tinham uma renda familiar maior do que dois salários mínimos e 70,6% não fazia uso de tabaco (Tabela 1). Dentre as variáveis sóciodemográficas associadas à presença do HPV, a única que mostrou significância estatística foi a escolaridade ($p < 0,001$), onde, mulheres com placenta positiva e escolaridade igual ou inferior a oito anos de estudo apresentaram maior prevalência de infecção pelo HPV quando comparadas àquelas com escolaridade igual ou maior que oito anos ($p < 0,001$).

Tabela 1. Descrição da amostra através das características sóciodemográficas de mulheres do estudo do Papilomavirus humano no tecido placentário decidual.

Variável	N*(%) Média ± DP	HPV+*	RP (IC95%)	P**
Idade	25,66 (±7,17)			
Cor da pele				0,336
Branca	138 (53,7)	22 (15,9)	1,35 (0,72 – 2,52)	
Não branca	119 (46,3)	14 (11,8)		
Estado civil				0,398
Solteira	45 (17,8)	8 (17,8)	1,37 (0,66 – 2,81)	
Casada/companheiro	208 (82,2)	27 (13)		
Escolaridade (anos)				0,001
≤ 8 anos	90 (36,9)	21 (23,3)	2,76 (1,45 – 5,24)	
≥ 8 anos	154 (63,1)	13 (8,4)		
Renda familiar***				0,251
Até R\$ 750,00	28 (12,4)	5 (17,9)	1,35 (0,56 – 3,23)	
Mais de R\$ 750,00	197 (87,6)	26 (13,2)		
Uso de tabaco				0,790
Sim	49 (19,1)	10 (20,4)	1,08 (0,58 – 2,02)	
Não	208 (80,9)	39 (18,8)		

*Todos os respondentes. ** Teste Qui-quadrado de Pearson. ***Salário mínimo na época da pesquisa: R\$750,00.

Quanto ao histórico ginecológico das mulheres com placenta HPV+, à maioria (14,4%) teve início da atividade sexual antes dos 18 anos, 15% teve até quatro parceiros sexuais durante a vida. Quanto ao número de parceiros nos últimos seis meses, grande parte relacionaram-se apenas com um parceiro. Quando questionadas em relação aos métodos de contraceptivos de escolha, 16,1% referiu utilizar anticoncepcional de via oral (ACO). Quanto a história prévia de IST's e realização do exame citopatológico a maioria referiu não ter história prévia e já ter realizado o exame. (Tabela 2).

Tabela2. Descrição da amostra através do histórico ginecológico das mulheres com placenta positiva e negativa para HPV. Rio Grande, RS.

Variável	N*(%)	HPV+ N*(%)	RP (IC 95%)	p**
Idade da primeira relação sexual				
< 18 anos	209 (82,3)	30 (14,4)	1,29 (0,53 – 3,14)	0,567
≥18 anos	45 (17,7)	5 (11,1)		
Número de parceiros sexuais na vida				
Até 4	173 (72,4)	26 (15)	1,240 (0,59 – 2,59)	0,565
≥5	66 (27,6)	8 (12,1)		
Número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses				
1	237 (97,5)	32 (13,5)	0,81 (0,13 – 4,99)	0,588
≥2	6 (2,5)	1 (16,7)		
Método contraceptivo				
ACO	155 (72,8)	25 (16,1)	1,16 (0,56 – 2,44)	0,675
Preservativo	58 (27,2)	8 (13,8)		
História prévia de IST's				
Sim	17 (7,9)	3 (17,6)	1,19 (0,40 – 3,53)	0,745
Não	197 (92,1)	29 (14,7)		
Já fez o exame Papanicolau				
Sim	171 (77,7)	27 (15,8)	1,54 (0,62 – 3,80)	0,328
Não	49 (22,3)	5 (10,2)		

*Todos os respondentes. ** Teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher. ***Infecções sexualmente transmissíveis

Quanto aos dados do recém-nascido (Tabela 3), 24,1% dos nascimentos de crianças de mães com placenta positiva foi através de cesariana, 25,5% teve o peso abaixo de 2,500 quilogramas, 27,6% teve a ruptura de membranas em um tempo igual ou maior de 240 minutos e 23,1% nasceu com 37 ou mais semanas de gestação. Não houve significância estatística nas variáveis analisadas. Dentre os bebês nascidos via cesariana com placenta materna positiva para HPV, 34% (9) também positivaram a placenta fetal para o vírus (esses dados não constam na tabela).

Tabela 3. Descrição da amostra através dos dados do recém-nascido associados com as placentas maternas positivas para HPV. Rio Grande, RS.

Variável	N*(%)	HPV+ N*(%)	RP (IC 95%)	P**
Tipo de parto				
Normal	87 (44,6)	12 (13,8)	0,57 (0,30 – 1,06)	0,072
Cesárea	108 (55,4)	26 (24,1)		
Peso do RN				
<2500	51 (25,2)	13 (25,5)	1,13 (0,65 – 1,97)	0,664
≥2500	171 (74,8)	34 (22,5)		
Tempo de ruptura de membranas (min)				
<240	108 (65,1)	21 (19,4)	0,70 (0,40 – 1,24)	0,229
≥240	58 (39,4)	16 (27,6)		

Capurro				0,820
<37	10 (6,9)	2 (20)	0,86 (0,24 – 3,10)	
≥37	134 (93,1)	31 (23,1)		

*Todos os respondentes. ** Teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher

Na tabela 4, foram analisados os conhecimentos das mulheres sobre o exame citopatológico e IST's, onde não houve resultados significativos.

Tabela 4. Descrição da amostra através da análise bruta e ajustada sobre os conhecimentos de mulheres com placenta positiva para HPV sobre Infecções sexualmente transmissíveis. Rio grande, RS.

Variável	N*(%)	HPV+ N*(%)	RP (IC 95%)	P**
Conhece o HIV				
Sim	226 (98,7)	44 (19,5)	0,58 (0,11 – 2,95)	0,483
Não	3 (1,3)	1 (33,3)		
Conhece HPV				
Sim	143 (64,1)	24 (16,8)	0,70 (0,41 – 1,20)	0,206
Não	80 (35,9)	19 (23,8)		
Conhece Herpes				
Sim	145 (64,4)	29 (20)	1,06 (0,60 – 1,86)	0,821
Não	80 (35,6)	15 (18,8)		
Conhece HCV				
Sim	182 (82)	35 (19,2)	0,96 (0,48 – 1,91)	0,911
Não	40 (18)	8 (20)		
Conhece HBV				
Sim	157 (70,1)	34 (21,7)	1,45 (0,76 – 2,76)	0,246
Não	67 (29,9)	10 (14,9)		
Conhece Gonorreia				
Sim	154 (69,1)	31 (20,1)	1,15 (0,63 – 2,11)	0,632
Não	69 (30,9)	12 (17,4)		
Conhece Clamídia				
Sim	61 (27)	9 (14,8)	0,69 (0,35 – 1,36)	0,276
Não	165 (73)	35 (21,2)		

*Todos os respondentes. ** Teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher.

DISCUSSÃO

As frequências de HPV encontradas no estudo, tanto na placenta materna, como na placenta fetal, foram menores ou similares aos resultados encontrados em outras pesquisas com o mesmo foco^{6,18,24}. Vale ressaltar que nessas pesquisas, o número de participantes foi inferior, o que pode impactar nos resultados de prevalências.

Essa prevalência do HPV durante o período gestacional pode ser favorecida devido ao processo fisiológico natural de imunomodulação materna na gestação que pode favorecer a

ocorrência de infecções e conseqüentemente uma susceptibilidade fetal maior às infecções congênitas, podendo ocasionar danos à saúde do binômio mãe/feto. As infecções virais quando adquiridas durante a gestação tornam as gestantes mais propensas a complicações, e são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade fetal ^{15, 16, 25}.

Em 2014, Liu e colaboradores realizaram uma revisão sistemática sobre a prevalência do HPV em gestantes e mulheres não grávidas e tais autores relataram um risco aumentado de infecção por HPV em mulheres grávidas, apoiando assim o debate sobre até que ponto o HPV pode estar envolvido em resultados adversos na gravidez. Vários autores relataram que uma infecção pelo HPV durante a gravidez está associada ao risco de aborto espontâneo, parto prematuro espontâneo, doença placentária e anomalias ^{25,26}.

Quanto ao sequenciamento, foram encontrados apenas dois tipos de genótipos de HPV nas amostras de placenta materna, sendo eles o HPV-16 e o HPV-18, ambos considerados de alto risco para o desenvolvimento de câncer. O HPV-16 foi o genótipo mais frequente, seguido pelo HPV-18. Em um estudo *in vitro* realizado com células troflobásticas expostas ao HPV-16, constatou que nesse grupo de células em contato com o vírus ocorre uma diminuição de tamanho (encolhimento celular e nuclear) e que a presença desse genótipo acabou diminuindo a viabilidade celular devido à necrose do tecido ²⁷.

A infecção pelo HPV é frequentemente comum em adultos jovens de ambos os sexos e sua frequência diminui com o avanço da idade em relação às mulheres. Além de indivíduos jovens, outros fatores podem influenciar na prevalência e na incidência da infecção pelo HPV, destacando-se as características da população avaliada. As principais características relacionadas à disseminação do HPV na população feminina são: o hábito de fumar, multiparidade, o uso de contraceptivos orais e a gestação ⁴.

Nesta pesquisa as mulheres tiveram uma média de idade de 25 anos, a maioria se autodenominou na cor branca e com companheiro. Quanto à escolaridade, em uma análise geral, o maior percentual apresentou oito anos ou mais de estudos. Ao observar apenas as mulheres HPV positivas, essas tinham escolaridade inferior com oito anos ou menos de estudo. A escolaridade surge como um fator essencial quando se trata de transmissão de IST's, as desigualdades socioeconômicas juntamente com o déficit no acesso a educação e aos serviços de saúde em nosso país se configuram como estruturantes da vulnerabilidade relacionada à IST/AIDS ^{28,29,30}.

Em relação ao comportamento sexual de risco, a maioria das mulheres com placenta positiva para o HPV iniciou sua atividade sexual antes dos 18 anos de vida. O número de parceiros sexuais também desponta como outro fator de risco importante. Para Moscicki (2007)³¹, mulheres e adolescentes que são sexualmente ativas apresentam as taxas mais altas de infecções incidentes e prevalentes por HPV, oscilando entre 50 e 80% de infecção com dois a três anos do início da atividade sexual.

Observa-se em alguns estudos que as taxas de prevalência mais altas de infecção por HPV e coinfeções podem estar relacionadas à idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais durante a vida, comportamento sexual do parceiro e paridade. Outros fatores de risco ainda são encontrados, incluindo o uso do tabaco, consumo de álcool e fatores socioeconômicos, como educação, ocupação e renda familiar^{29,30}. No entanto, nesse estudo nenhum desses fatores foi significativo para a prevalência do HPV na placenta.

Outro aspecto relevante, porém, não estatisticamente significativo, foi de que quando questionadas sobre a história prévia de IST's, percebe-se que poucas mulheres HPV+ relataram já ter sido diagnosticada com alguma infecção. Sabe-se hoje que, apesar da ampla divulgação sobre os sinais e sintomas e formas de prevenção de ISTs desenvolvidas no Brasil, ainda há uma visão errônea sobre o assunto que é visto como um estigma para muitas pessoas.

Em um estudo³² realizado com gestantes, demonstrou que a educação sexual recebida dos profissionais de saúde durante o pré-natal era limitada, e que muitas mulheres só obtinham tais informações se pedissem especificamente. Percebe-se que a sexualidade não costuma ser incluída no escopo dos profissionais de saúde em programas de educação pré-natal havendo escassez de informações sobre atividade sexual e proteção durante a gestação.

Direcionando a atenção para o recém-nascido (RN), a preocupação inicial é com a possibilidade da transmissão vertical. Essa via de transmissão merece destaque, pois é importante na infecção do recém-nascido e ainda pouco explorada^{33,34}. No presente estudo foi detectada a contaminação pelo HPV em metade das amostras de placenta fetais.

Essa contaminação das placentas fetais supostamente ocorre durante a passagem do feto por meio do canal do parto infectado, onde há o contato com as secreções maternas. Essa contaminação pode atingir as vias superiores e no caso do HPV, atingir a mucosa das regiões laríngea e respiratória podendo ocasionar a papilomatose respiratória (citada anteriormente)

Essa enfermidade habitualmente é sintomática, manifestando-se com rouquidão que progride para estridor. Surge na infância, restringindo-se à laringe. Em alguns casos, pode ocorrer o acometimento da traqueia e brônquios, e também comprometimento pulmonar, evoluindo para papilomatose pulmonar que em alguns casos pode ser uma infecção fatal^{17,35}.

Uma pesquisa publicada recentemente no *The New England Journal of Medicine* constatou a transmissão vertical rara de carcinoma cervical materno causado pelo HPV. As duas crianças, uma com dois anos e outra com seis anos, foram diagnosticadas com câncer de pulmão pediátrico. Ao realizar análise dos tumores foi encontrada similaridade dos perfis gênicos das amostras de tumor das mães e dos filhos, o que indicava a transmissão. Ainda, em ambas as análises tumorais, não foram encontrados cromossomos Y, que indicassem uma possível transmissão paterna. O achado remete que a transmissão vertical do tumor no canal de parto durante o parto vaginal é teoricamente possível. Se a mãe tiver câncer cervical, o bebê pode ser exposto a células tumorais nos fluidos do canal do parto e aspirar células tumorais para os pulmões³⁶.

Sabe-se que para alguns vírus como o HIV o parto via cesariana é um procedimento de segurança para a saúde do neonato. Em relação ao HPV, estudos sugerem que nem a cesariana nem o tratamento de possíveis lesões antes do parto protegerão contra a aquisição do HPV pelo RN^{4,35,37,38}. Embora na presente pesquisa a variável tipo de parto não tenha sido significativa, observa-se que a maioria dos RN's de mães HPV+ nasceram via cesariana.

No Brasil o Ministério da Saúde (MS) afirma que a operação cesariana não tem nenhum valor preventivo, somente deve ser indicada em casos de lesões condilomatosas extensas em que houver obstrução do canal de parto e/ou risco de hemorragia grave. Portanto, ela não deve ser realizada para prevenção da transmissão pelo HPV para o RN^{4,39}. Embora não tenham sido realizadas testagens com os neonatos, estes dados estão de acordo com os achados em nosso estudo, onde foram detectadas nove placentas fetais positivas para o HPV que passaram pelo processo de cesarianas.

As mulheres entrevistadas também foram questionadas quanto aos conhecimentos sobre o exame citopatológico, IST's e fatores de risco para a infecção pelo HPV. A maioria das mulheres referiu possuir conhecimento sobre o preventivo, citopatológico ou Papanicolau como conhecido popularmente. Embora possuam conhecimento sobre o exame, muitas mulheres encontram barreiras sociais e culturais para a sua realização. Estudos evidenciaram que dentre as razões para a não realização desse exame no país, destacam-se: a representação

e o conhecimento acerca da doença, presença de pudores, tabus, medo, a dificuldade no acesso aos serviços de saúde e a qualidade dos mesmos, além de condições socioeconômicas e culturais^{40,41}. Na análise dessas variáveis, não foram encontrados resultados com significância estatística.

Considerações Finais

Esta pesquisa apresenta limitações de estudo. O delineamento transversal traz a possibilidade de viés de memória em consequência do questionário autoaplicado e também não permite que as associações encontradas possam ser consideradas causais devido à possibilidade de causalidade reversa. Esta pesquisa analisou a prevalência de HPV em tecido placentário decidual e coriônico de gestantes e bebês recém-nascidos indo ao propósito do objetivo principal e confirmando a presença do HPV no tecido. Constata-se que há a necessidade ser realizado mais estudos com outros delineamentos sobre a temática com um acompanhamento longo dessas crianças, para que se definam quais as reais consequências do HPV para os recém-nascidos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais [Internet]. DST no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013 [citado Jan 2021]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/dst-no-brasil>
2. OMS. Organização Mundial da Saúde. Human papillomavirus (HPV) and cervical câncer in 2019 [Acesso em 22 de Dezembro de 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
3. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-79. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002
4. Brasil. Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV perguntas e respostas. Brasília, DF. 2017
5. Sabeena, S., Bhat, P., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2017). *Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3), 429–435. doi:10.1111/jog.13248

6. TEIXEIRA, et al. Frequência do Papilomavírus Humano na placenta, no colostro e no sangue do cordão umbilical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 37(5), 203–207. 2015
7. CHATZISTAMATIOU, K.; SOTIRIADIS, A. & AGORASTOS, T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission – A meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 36, 10–4 (2016)
8. TUOMINEN, et al. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Scientific Reports*, 8(1). 2018
9. Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014 Sep 12;15(9):16153-85. doi: 10.3390/ijms150916153. PMID: 25222554; PMCID: PMC4200776.
10. Aplin J. Maternal influences on placental development. *Semin Cell Dev Biol.* 2000;11(2):115-125. doi:10.1006/scdb.2000.0157
11. Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(29):12048-12053. doi:10.1073/pnas.1304718110
12. Wong, F., & Cox, B. J. (2017). Cellular analysis of trophoblast and placenta. *Placenta*, 59, S2–S7. doi:10.1016/j.placenta.2016.11.015
13. Boss, A. L., Chamley, L. W., & James, J. L. (2018). *Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? Human Reproduction Update.* doi:10.1093/humupd/dmy030
14. Ambühl, L. M. M., Villadsen, A. B., Baandrup, U., Dybkær, K., & Sørensen, S. (2017). *HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells. Pathogens*, 6(3), 40. doi:10.3390/pathogens6030040
15. AMBÜHL, L. M. M. et al. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2016, 3086036 (2016)
16. RACICOT, K. & MOR, G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of Clinical Investigation.* Volume 127 Number 5 May 2017
17. Omland T, Lie KA, Akre H, Sandlie LE, Jebsen P, Sandvik L, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One.* 2014;9(6):e99114
18. LEE, S. M. et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* 8, e66368 (2013)
19. PureLink® Genomic DNA Kits: for purification of genomic DNA [Internet]. Catalog Numbers K1820-01, K1820-02, K1821-04 [cited 2021 Jan 2]. Available from: https://tools.lifetechnologies.com/content/sfs/manuals/purelink_genomic_man.pdf
20. Chaouch L, Kalai M, Jbara BM, Darragi I, Chaouachi D, Hafsia R, et al. Association of MCP1-2518A/G and CCR2-V64I polymorphisms and vasoocclusive crisis among sickle cell anemia Tunisian patients. *Interdiscip J Microinflamm.* 2014;1:104
21. Venceslau EM, Bezerra MM, Lopes AC, Souza EV, Onofre AS, Melo CM, et al. HPV detection using primers MY09/MY11 and GP5+/GP6+ in patients with cytologic and/or colposcopic changes. *J Bras Patol Med Lab.* 2014;50(4):280-5

22. Van den Brule AJC, Snijders PJF, Gordjin RLJ, Bleker OP, Meijer CJLM, Walboomers, JMM. General primer-mediated polymerase chain reaction permits the detection of sequenced and still unsequenced human papillomavirus genotypes in cervical scrapes and carcinomas. *Int J Cancer*. 1990; 45: 644-9
23. Conde-Ferrández, L., Chan May, A. de A., Carrillo-Martínez, JR, Ayora-Talavera, G., & González-Losa, M. del R. (2013). Infecção por papilomavírus humano e aborto espontâneo: um estudo caso-controle realizado no México. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170 (2), 468-473. doi: 10.1016 / j.ejogrb.2013.07.002
24. BRICKS, et al. Vacina influenza para gestantes: o que há de novo? *J. Health Biol Sci*. 2016; 4(1):30-37
25. ZUO, Z.; GOEL, S.; CARTER, J.E. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am. J. Clin. Pathol*. 2011, 136, 260–265.
26. PANDEY, et al. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 1–5. 2019
27. CHEN, S. S., BLOCK, B. S., & CHAN, P. J. (2014). Pentoxifylline attenuates HPV-16 associated necrosis in placental trophoblasts. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(3), 647–652. Doi:10.1007/s00404-014-3471-6
28. Luna IT, Costa AGM, Costa MS, Alves MDS, Vieira NFC. Conhecimento e prevenção das doenças sexualmente transmissíveis entre os adolescentes em situação de rua. *Cienc Cuid Saude* [online]. 2013 abr-jun; 12(2):346-55. [citado 2014 mar 14]. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/articloe/view/18693/pdf>
29. Ribeiro AA, Costa MC, Alves RRF, Villa LL, Saddi VA, dos Santos Carneiro MA, et al. HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. *Infect Agents Cancer*. 2015;10:16
30. Sun L, Jin Q, Li H, Zhou X, Song Z, Cheng X, et al. Population-based study on the prevalence of and risk factors for human papillomavirus infection in Qujing of Yunnan province, Southwest China. *Virol J*. 2012;9:153
31. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers*. 2007;23(4):229-34
32. Fernández-Sola, C., Huancara-Kana, D., Granero-Molina, J., Carmona-Samper, E., López-Rodríguez, M. del M., & Hernández-Padilla, J. M. (2018). Sexualidade durante todas as fases da gravidez: experiências de gestantes. *Acta Paulista de Enfermagem*, 31(3), 305–312. doi:10.1590/1982-0194201800043
33. REIS A.A, BARCELOS L, DE PAULA A.A.P, DA CRUZ AD. Infecção genital assintomática pelo papilomavírus humano (hpv) em gestantes: risco da transmissão vertical. *Estudos*.v.39, n.2, p.175-181, 2012
34. ROMBALDI R.L., SERAFINI E.P., MANDELLI J., ZIMMERMANN E., LOSQUIAVOL K.P. Perinatal transmission o human papillomavirus DNA. *Virology Jour*. v.6, n. 83, p. 1-12, 2009

35. Medeiros LR, Ethrur ABM, Hilgert JB, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(4):1006-15.
36. Arakawa A, et al. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. *N Engl J Med* 2021;384:42-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2030391
37. Puranen MH, Yliskoski MH, Saarikoski SV, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(5):1039-45.
38. Rehme MFB, Carvalho NS, Ihlenfeld MFK, Chuery ACS. Condiloma acuminado em crianças e adolescentes [Condyloma acuminatum in children and adolescents]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1998;20(7):377-80
39. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV. Brasília, 2014.
40. FERNANDES, J. V. et al. Conhecimentos, atitudes e prática do exame de Papanicolaou por mulheres no Nordeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v.43, n.5, p. 851-8, 2009.
41. RICO, A. M.; IRIART, J. A. B.: "Tem mulher, tem preventivo": sentidos das práticas preventivas do câncer do colo do útero entre mulheres de Salvador, Bahia, Brasil. *Caderno de Saúde pública, Rio de Janeiro*, v. 29, n. 9, p. 1763-1773, 2013.
42. Theobald, V. D., Nader, S. S., Pereira, D. N., Gerhardt, C. R., & Oliveira, F. J. M. (2012). A universidade inserida na comunidade: conhecimentos, atitudes e comportamentos de adolescentes de uma escola pública frente a doenças sexualmente transmissíveis. *Rev AMRIGS*, 56(1), 26-31
43. Osis, Maria José Duarte, Duarte, Graciana Alves e Sousa, Maria Helena de Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. *Revista de Saúde Pública [online]*. 2014, v. 48, n. 1 [Acessado 18 Janeiro 2021], pp. 123-133. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005026>>. ISSN 1518-8787.
44. Rosa, Maria Inês da et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cadernos de Saúde Pública [online]*. 2009, v. 25, n. 5, pp. 953-964. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009000500002>>

CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO

Esta pesquisa analisou a prevalência de HPV em tecido placentário materno e fetal de gestantes e bebês recém-nascidos, indo ao propósito do objetivo principal e confirmando a presença do HPV no tecido com uma elevada prevalência em ambos os locais testados. Notou-se que a maioria das mulheres positivas eram jovens, com apenas um companheiro e com pouca escolaridade. Quanto ao sequenciamento, embora poucas amostras tenham sido avaliadas, observou-se a presença de HPV de alto risco em todos os tecidos genotipados.

Esta pesquisa apresenta limitações de estudo. O delineamento transversal trás a possibilidade de viés de memória em consequência do questionário autoaplicado e também não permite que as associações encontradas possam ser consideradas causais devido à possibilidade de causalidade reversa. Constata-se que há a necessidade ser realizado mais estudos com outros delineamentos sobre a temática com um acompanhamento longo dessas crianças, para que se definam quais as reais consequências do HPV para os recém-nascidos

ANEXO 1. QUESTIONÁRIO

Prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) na placenta e colostro de gestantes atendidas no Hospital Universitário (HU-FURG) do Rio Grande – RS, incidência de IST no cordão umbilical dos neonatos dessas gestantes e os fatores de risco associados.		Número do questionário
Categoria da paciente: (1) Gestante (2) Gestante/HIV+		_____
		catp _____
“AS PERGUNTAS DESTE QUESTIONÁRIO SÃO SIGILOSAS, NÃO EXISTE A POSSIBILIDADE DE VOCÊ SER IDENTIFICADO. PORTANTO CONTAMOS COM A SUA SINCERIDADE.”		
“VAMOS FALAR SOBRE SEUS DADOS PESSOAIS”		NÃO ESCREVER AQUI
1. Qual a cor da sua pele: (1) Branca (2) Parda/Morena (3) Preta		cor _____
2. Quantos anos você tem? _____ anos (completo)		idad _____
3. Você é: (1) Solteira (2) Casada ou tem companheiro (3) viúva (4) Separada		estaciv _____
4. Até que série você estudou? _____ ^a do _____ ^o grau (já completou)		serim _____
5. Você fuma? (1) Sim. Quantos cigarros por dia? _____ (2) Não (3) Parou de fumar		gram _____
6. No mês passado quanto ganharam as pessoas da sua casa que trabalharam?		fum _____
Pessoa 1: R\$ _____		qfum _____
Pessoa 2: R\$ _____		rend1 _____
Pessoa 3: R\$ _____		rend2 _____
		rend3 _____
“AGORA VAMOS FALAR SOBRE SEXO, GRAVIDEZ E DOENÇAS DO SEXO”		
7. Que idade você tinha quando manteve relação sexual pela primeira vez? _____ anos		idsex _____
8. Com quantas pessoas você fez sexo na sua vida? _____		sexv _____
9. Com quantas pessoas você fez sexo nos últimos 6 meses? _____		sexm _____
10. Quantas vezes você ficou grávida (partos mais abortos)? _____		gest _____
11. Quantos partos você teve (parto normal mais cesárea)? _____		para _____
12. O que a você faz para não engravidar? (1) pílula anticoncepcional (2) camisinha (3) DIU (4) ligadura das trompas (5) Outro método. Qual? _____		faz _____
13. Você usa camisinha durante as relações sexuais?		qoutro _____
(1) sim (2) não. Por que não usa? _____		usa _____
14. Você já teve alguma doença sexualmente transmissível?		pom _____
(1) sim. Qual? _____ (2) não (9) Não lembro		dst _____
15. Você já ouviu falar de Herpes genital? (1) sim (2) não (9) Não lembro		qdst _____
		herp _____

16. Se você conhece o Herpes. Como se pega? _____	pherp __
17. Se você conhece o Herpes. O que ele causa? _____	cherp __
18. Você já ouviu falar do Papiloma Virus Humano (HPV)?(1) sim(2) não(9) Não lembro	phpv __
19. Se você conhece a HPV. Como se pega? _____	chpv __
20. Se você conhece o HPV. O que ele causa? _____	
“AGORA VAMOS FALAR SOBRE O CÂNCER DO COLO DO UTERO”	
21. Você já ouviu falar no exame de pré-câncer (preventivo) do colo do útero? (1) Sim (2) Não (9) Não lembro	falacp __
22. Você já fez este exame alguma vez? (1) Sim (2) Não (9) Não lembro	
23. Marcar o que você acha importante para a mulher ter o câncer do colo uterino: (pode ser mais de uma) (1) mãe ter tido câncer (2) irmã ter tido câncer (3) corrimento (4) usar DIU (5) Papiloma Virus Humano (HPV) (6) ter ferida no colo do útero (7) Ser fumante (8) Ter muitos filhos () Outro fator? _____	fezcp __ causa1 __ causa2 __ causa3 __ causa4 __ causa5 __ causa6 __
“AGORA VAMOS FALAR SOBRE CORRIMENTO NA GRAVIDEZ”	
24. A Senhora tem ou teve corrimento vaginal nesta gravidez? (1) Sim, tratado (2) Sim, não tratado (3) Não (9) Não lembro	gecorr __
25. SE SIM Quantas vezes a senhora teve corrimento durante toda a gravidez? ___ vezes (77=durante toda a gravidez; 88=não se aplica; 99=IGN)	gvez __
26. Que cor era a maioria destes corrimentos? Branco-amarelado: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Amarelado: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Esverdeado: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Outra cor: _____	gcor1 __ gcor2 __ gcor3 __ gcor4 __
27. Este corrimento tinha cheiro ruim? (1) Sim, sempre (2) Sim, as vezes (3) Não (9) Não lembro	gcheiro __
28. Quando a senhora estava com corrimento, o que mais a senhora tinha? Coceira: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Ardência para urinar: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Dor durante relações sexuais: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro	gcoc __ gard __ gdor __
29. Alguma vez a senhora fez tratamento para este corrimento? (1) Sim: Qual? (2) Não (9) Não lembro (1) creme vaginal. Qual e por quanto tempo? _____ (2) comprimido. Qual e por quanto tempo? _____	gtrat __ gcreme __ qqcr __

16. Se você conhece o Herpes. Como se pega? _____	pherp __
17. Se você conhece o Herpes. O que ele causa? _____	cherp __
18. Você já ouviu falar do Papiloma Vírus Humano (HPV)?(1) sim(2) não(9) Não lembro	phpv __
19. Se você conhece a HPV. Como se pega? _____	chpv __
20. Se você conhece o HPV. O que ele causa? _____	
“AGORA VAMOS FALAR SOBRE O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO”	
21. Você já ouviu falar no exame de pré-câncer (preventivo) do colo do útero? (1) Sim (2) Não (9) Não lembro	falacp __
22. Você já fez este exame alguma vez? (1) Sim (2) Não (9) Não lembro	fezcp __
23. Marcar o que você acha importante para a mulher ter o câncer do colo uterino: (pode ser mais de uma) (1) mãe ter tido câncer (2) irmã ter tido câncer (3) corrimento (4) usar DIU (5) Papiloma Virus Humano (HPV) (6) ter ferida no colo do útero (7) Ser fumante (8) Ter muitos filhos () Outro fator? _____	causa1 __ causa2 __ causa3 __ causa4 __ causa5 __ causa6 __
“AGORA VAMOS FALAR SOBRE CORRIMENTO NA GRAVIDEZ”	
24. A Senhora tem ou teve corrimento vaginal nesta gravidez? (1) Sim, tratado (2) Sim, não tratado (3) Não (9) Não lembro	gecorr __
25. SE SIM Quantas vezes a senhora teve corrimento durante toda a gravidez? ___ vezes (77=durante toda a gravidez; 88=não se aplica; 99=IGN)	gvez __
26. Que cor era a maioria destes corrimentos? Branco-amarelado: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Amarelado: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Esverdeado: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Outra cor: _____	gcor1 __ gcor2 __ gcor3 __ gcor4 __
27. Este corrimento tinha cheiro ruim? (1) Sim, sempre (2) Sim, as vezes (3) Não (9) Não lembro	gcheiro __
28. Quando a senhora estava com corrimento, o que mais a senhora tinha? Coceira: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Ardência para urinar: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro Dor durante relações sexuais: (1) Sim (2) Não (9) Não lembro	gcoc __ gard __ gdor __
29. Alguma vez a senhora fez tratamento para este corrimento? (1) Sim: Qual? (2) Não (9) Não lembro (1) creme vaginal. Qual e por quanto tempo? _____ (2) comprimido. Qual e por quanto tempo? _____	gtrat __ gcreme __ qqcr __

MUITO OBRIGADO PELA SUA PACIÊNCIA!	
"PARA USO DO PESQUISADOR"	
30. STATUS HIV (/ /): CD4 _____ Carga viral _____ Terapia anti-retroviral (1) Não (2) Sim	
31. STATUS HCV: RNA (PCR): (1) negativo (2) positivo Tipo do HCV: _____	gtrc ___
32. STATUS HBV: DNA (PCR): (1) negativo (2) positivo Tipo do HBV: _____	gcomp ___
33. STATUS HERPES: DNA (PCR): (1) negativo (2) positivo Tipo do HERPES: _____	gqcomp ___
34. STATUS HPV: DNA-HPV (PCR): (1) negativo (2) positivo Genótipo HPV: _____ Genótipo HPV: _____ Genótipo HPV: _____ Genótipo HPV: _____	gtcomp ___
35. Resultado do CITOPATOLÓGICO: (1) Normal (2) Inflamatório (3) lesão de baixo grau (HPV e NIC I) (4) lesão de alto grau (NIC II e III e carcinoma "in situ") (5) Carcinoma invasor	cd4 ___
36. Tipo de parto: 1) vaginal (2) vaginal + forceps (3) cesariana	cv ___
37. Tempo de ruptura da membrana amniótica (min) 1) ≤ 360 (2) $361 \leq a \leq 720$ (3) ≥ 721	teranti ___
38. Peso Recém-nascido:	RNAHCV ___
	tipo ___
	DNAHBV ___
	tipo ___
	DNAHSV ___
	tipo ___
	DNAHPV ___
	geno1 ___
	geno 2 ___
	geno 3 ___
	geno 4 ___
	cp ___
	tipart ___
	temrupt ___
	pesoRN ___

ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO I**
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (IST) NA PLACENTA E COLOSTRO DE GESTANTES E INCIDÊNCIA DE IST NO CORDÃO UMBILICAL DE NEONATOS ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO (HU-FURG), RIO GRANDE – RS**

Investigador principal: Ana Maria Barral de Matinez/ tel: 32338857

Médico responsável: Carla Vitola Gonçalves/ <tel:32338842>

EXPLICAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA AOS PACIENTES :***Propósito de estudo***

O propósito desta pesquisa é estudar os agentes infecciosos que se transmitem sexualmente e que podem ser isolados a partir da biópsia da placenta, sangue periférico (venoso) das parturientes e sangue do cordão umbilical de seus recém-nascidos no Hospital Universitário da cidade de Rio Grande.

Procedimentos

Nós solicitamos que você responda ao questionário anexo a este termo de consentimento para que possamos conhecer algumas informações a seu respeito. Suas respostas são importantes para a realização da pesquisa.

Além disso, nós solicitaremos que sejam recolhidas amostras do sangue do cordão umbilical e biópsia da placenta para esta pesquisa, que serão coletadas logo após o parto e amostra de sangue sua (restante) de coleta já colhida pelo laboratório do HU. Reiteramos que não será necessária nova coleta de sangue.

Estas amostras serão usadas para diagnóstico microbiológico e molecular da infecção, através da detecção do DNA por técnicas de biologia molecular e método sorológico, para determinar se você é portador de HSV – Herpes e que tipo de HSV você esteja portando, caso esteja infectada.

As amostras serão enviadas para o Laboratório de Biologia Molecular, no Hospital Universitário da FURG e será utilizada apenas para esta pesquisa. A amostra retirada não será enviada para outros laboratórios e não será usada para propósitos comerciais.

A coleta da amostra não vai afetar a sua saúde nem a do seu recém-nascido.

1.1. Benefícios:

O benefício da pesquisa será diagnosticar através de técnicas moleculares e sorológicas a presença do Herpesvirus e a associação com a prevalência molecular, a carga viral e a transmissão vertical (mãe-filho) desse vírus em parturientes e seus neonatos atendidos no Centro Obstétrico do Hospital Universitário- FURG

A prevalência desse modo não-sexual de transmissão viral pode ter um impacto importante sobre as estratégias de vacinação, prevenção da infecção e manejo clínico de mulheres infectadas antes da gravidez.

1.2. Alternativas para a participação

Sua participação nesse estudo é voluntária. Caso você não queira participar, continuará a receber o melhor tratamento nesse serviço. Você é livre para retirar o seu consentimento a qualquer hora.

Caso você se recuse a participar isso não afetará seu tratamento atual ou futuro, de qualquer forma.

1.3. Custos e compensações

Você não pagará nada para participar desse estudo. Você não será pago por estar no estudo.

1.4. Confidenciabilidade

Este estudo envolve informações confidenciais. Essas informações serão mantidas estritamente confidenciais. O seu nome não será dado para ninguém além dos profissionais do Laboratório de Biologia Molecular, localizado na Faculdade de Medicina da FURG. Qualquer publicação científica dos resultados não identificará você.

1.5. Risco Global do Estudo

As duas biópsias que serão realizadas no disco da placenta (uma na porção materna e a outra na porção fetal) ocorrerão após o parto, assim como a coleta da amostra de sangue do cordão umbilical, que será realizada na porção inserida na placenta, **não** oferecendo risco ao recém-nascido.

O soro das pacientes será proveniente do sangue coletado pelo laboratório do HU, durante o pré-natal das mesmas. Portanto não há a necessidade de nova coleta e os pesquisadores **não** terão este contato com as pacientes.

As informações contidas nos questionários e prontuários assim como os resultados obtidos com a pesquisa serão sigilosas e somente disponíveis aos pesquisadores envolvidos no estudo, de forma a proteger a identidade dos sujeitos da pesquisa.

Com relação aos pesquisadores, os riscos existentes dizem respeito à manipulação de amostras clínicas e todas as implicações referentes às mesmas. A equipe de pesquisadores será treinada com objetivo de minimizar esses riscos, sendo que estes procedimentos são realizados rotineiramente no Laboratório de biologia molecular.

1.6. Perguntas ou problemas

Se você tem alguma pergunta ou problema quanto a esse estudo, pode entrar em contato com a pesquisadora Emiliania Claro Avila, fone 53 99439067

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Prevalência de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) na placenta e colostro de gestantes atendidas no Hospital Universitário (HU-FURG) do Rio Grande – RS, incidência de IST no cordão umbilical dos neonatos dessas gestantes e fatores de risco associados". Eu discuti com o Dr. Ana Maria Barral de Martinez sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data / /

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data / /

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO II

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (IST) NA PLACENTA E COLOSTRO DE GESTANTES E INCIDÊNCIA DE IST NO CORDÃO UMBILICAL DE NEONATOS ATENDIDOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO (HU-FURG), RIO GRANDE – RS

Investigador principal: Ana Maria Barral de Matinez/ tel: 32338857

Médico responsável: Carla Vitola Gonçalves/ tel:32338842**Casos especiais de consentimento:**

Paciente menor de 18 anos – com a assistência de um dos pais ou responsável;

Paciente e/ou responsável analfabeto – o presente documento deverá ser lido em voz alta para o paciente e seu responsável na presença de duas testemunhas, que firmarão também o documento;

Eu, _____, RG nº _____,
responsável legal por _____, RG nº _____,
declaro ter sido informado e concordo com a sua
participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Assinatura