

Papilomavirus humano no tecido placentário decidual e coriônico e fatores de risco para a infecção viral materna

Jéssica Medeiros Minasi^a, Rubens Caurio Lobato^{2*}, Ana Clara Araújo de Santana^c, Gisele Rodrigues de Oliveira^d, Luiza Curi Lemos^a, Carla Vitola Gonçalves^{a,c}, Vanusa Pousada da Hora^{a,b}, Ana Maria Barral de Martínez^{a,b}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil

^b Laboratório de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Rio Grande, Rio Grande do Sul, Brasil

^d Laboratório de Genética, Instituto Nacional do Câncer (INCA) Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Histórico do artigo

Recebido em 27/02/2023

Aceito em 08/05/2024

Palavras-chave:

Papilomavírus humano; HPV; placenta; mulher grávida

Palavras-chave:

Papilomavírus humano; HPV; placenta; mulher grávida

RESUMO

Estudos recentes observaram o HPV como um agente de possível transmissão vertical e uma 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 Qui-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±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.

Human papillomavirus in decidual and chorionic placental tissue and risk factors for maternal viral infection

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±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.

* Autor correspondente: rubenslobatobio@gmail.com (Lobato R.C.).

1. 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 peniano (1).

Segundo o Observatório Global do Câncer, um braço da 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 660 mil novos casos e 350.000 mortes no mundo em 2022 (2). Estima-se que aproximadamente 94% das mortes por câncer de colo de útero em 2022 ocorreram em regiões menos desenvolvidas do mundo (3), sendo o segundo tipo de câncer mais frequente nessas localidades.

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 (4, 5). Os tipos mais prevalentes de HPV associados aos cânceres genitais e orais são os HPV-16, 18 e 33 (5).

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 (4, 5). Além de ser considerada uma IST, estudos recentes observaram o HPV como um agente de possível transmissão vertical (6, 7, 8, 9).

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 33% (6, 7, 8, 9) e sangue do cordão umbilical com prevalência de 2,2% (7).

A placenta e as membranas fetais representam uma barreira seletiva com duas funções principais: nutrição e proteção do feto em desenvolvimento. Uma das principais células para o desenvolvimento placentário são os trofoblastos, que têm duas camadas de células: o sinciciotrofoblasto e o citotrofoblasto (10). 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 imuno-histoquímica fluorescente (FIHC), mostrou claramente que o DNA do HPV reside nas células sinciciotrofoblásticas (11).

Na gestação, a infecção placentária causada pelo HPV pode estar relacionada ao risco de aborto espontâneo, parto prematuro e outras anormalidades placentárias (12). 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 (13).

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.

2. Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo experimental do tipo transversal com amostras de 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 realizadas acerca da prevalência e dos fatores de risco associados tivessem poder estatístico, foi realizado o cálculo amostral utilizando o programa Epi-info, versão 7.2.3.0®. Assim, as prevalências de HPV em placentas aqui utilizadas foram as encontradas na literatura de pesquisas a partir de sua razão de prevalência, de 4% a 33% com intervalo de confiança de 95% (7, 8, 14). 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 adaptado (15). 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 Minicycler™ 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°C (16). 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' (17), 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 adaptado (18) 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. 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>) (19)

Para análise estatística dos dados foi utilizado o software estatístico SPSS versão 20.

Foi calculado pelo Qui-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 n. 54/2011.

3. Resultados

A prevalência de HPV foi de 16,8% nas placentas maternas e de 50% nas placentas fetais. Quanto ao tipo de HPV, foram sequenciadas quatorze amostras maternas (5%) e essas amostras apresentaram infecção por apenas dois genótipos. 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 sociodemográficas 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 sociodemográficas de mulheres do estudo do Papilomavírus 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 01 SM	28 (12,4)	5 (17,9)	1,35 (0,56 – 3,23)	
Mais de 01 SM	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. ***SM: Salário mínimo.

Quanto ao histórico ginecológico das mulheres com placenta HPV+, 14,4% tiveram o início da atividade sexual antes dos 18 anos e 15% até quatro parceiros sexuais durante a vida. Quanto ao número de parceiros nos últimos seis meses, grande parte relacionou-se apenas com um parceiro. Quando questionadas em relação aos métodos de contraceptivos de escolha, 16,1% referiram 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).

Tabela 2 - 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				0,565
Até 4	173 (72,4)	26 (15)	1,240 (0,59 – 2,59)	
≥5	66 (27,6)	8 (12,1)		
Número de parceiros sexuais nos últimos 6 meses				0,588
1	237 (97,5)	32 (13,5)	0,81 (0,13 – 4,99)	
≥2	6 (2,5)	1 (16,7)		
Método contraceptivo				0,675
ACO	155 (72,8)	25 (16,1)	1,16 (0,56 – 2,44)	
Preservativo	58 (27,2)	8 (13,8)		
História prévia de IST's				0,745
Sim	17 (7,9)	3 (17,6)	1,19 (0,40 – 3,53)	
Não	197 (92,1)	29 (14,7)		
Já fez o exame Papanicolau				0,328
Sim	171 (77,7)	27 (15,8)	1,54 (0,62 – 3,80)	
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 foram 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				
<37	10 (6,9)	2 (20)	0,86 (0,24 – 3,10)	0,820
≥37	134 (93,1)	31 (23,1)		

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

4. 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 (7, 14). 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 (18, 12, 20). Vários autores relataram que uma infecção pelo HPV durante a gravidez está associada ao risco de aborto espontâneo, parto prematuro espontâneo, doença placentária e alterações neonatais (20, 21).

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 trofobásticas 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 (22)

A infecção pelo HPV é frequentemente comum em adultos jovens de ambos os sexos e sua frequência diminui, no sexo feminino, com o avançar da idade. Além da idade,

outros fatores podem influenciar na prevalência e na incidência da infecção pelo HPV, destacando-se as características da população feminina avaliada, como o hábito de fumar, a multiparidade, o uso de contraceptivos orais e a gestação (5).

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 combinadas ao déficit do acesso à educação e aos serviços de saúde em nosso país se configuram como estruturantes da vulnerabilidade relacionada à IST/AIDS (23).

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 (24), 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 estudados, incluindo o uso do tabaco e fatores socioeconômicos, como educação, ocupação e renda familiar (25, 26). No entanto, nesse estudo apenas o fator escolaridade 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. Em um estudo (27) 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, fator que corrobora a ideia de que a educação sexual não costuma ser incluída no escopo das orientações e práticas 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 (28). 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 (28).

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 pode se apresentar de forma leve ou de forma severa (28, 29). Uma pesquisa realizada no Japão, constatou a transmissão vertical rara de um tipo de carcinoma cervical materno causado pelo HPV, que nos seus dois conceitos, gerados em gestações distintas, com relativo período de intervalo, evoluíram para um tipo de câncer de pulmão pediátrico. Ao realizar análise molecular

dos tumores, foi encontrada similaridade dos perfis gênicos das amostras de tumor das mães e dos filhos, o que indicava a transmissão (30).

Ainda, em ambas as análises tumorais, não foram encontrados cromossomos Y, que indicariam uma possível transmissão paterna. O achado remete que a transmissão vertical do tumor no canal de parto durante o parto vaginal é teoricamente possível e, neste caso, 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 (30).

Sabe-se que para alguns casos de infecções virais gestacionais o parto via cesariana é um procedimento de segurança para a saúde do neonato, no entanto, em relação ao HPV, estudos sugerem que nem a cesariana nem o tratamento de possíveis lesões antes do parto protegem contra a aquisição do vírus pelo RN (5, 29). 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 (5, 31). 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 (32, 33). Na análise dessas variáveis, não foram encontrados resultados com significância estatística.

Esta pesquisa apresenta limitações de estudo especialmente no que tange ao delineamento transversal, aspecto que 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. Mas demonstra potencialidades de estudos futuros, no momento em que apresenta ser um estudo inicial com resultados promissores para a investigação futura da presença e consequências neonatais do HPV e de sua provável transmissão por via transplacentária.

5. Considerações Finais

Esta pesquisa analisou o tecido placentário decidual e coriônico de gestantes e bebês recém-nascidos com o fito de encontrar o HPV nessas amostras, demonstrando a possibilidade de sua transmissão de forma vertical. Ao examinar toda a amostra placentária e fazer a análise estatística, foi visto que os genótipos encontrados foram somente o HPV-16 e HPV-18, e que dentro de todas as variáveis sociodemográficas, a única que se apresentou significativa para o estudo foi a maior prevalência de positividade para o vírus nas placentas de mães com escolaridade menor de 8 anos, o que vai ao encontro de estudos publicados na literatura, uma vez que a limitação do

acesso à informação em saúde ainda denota uma vulnerabilidade dessa população no que tange às doenças infecciosas, principalmente as sexualmente transmissíveis.

Ainda, há a necessidade de serem realizados mais estudos, inclusive com outros delineamentos, sobre a temática e com um acompanhamento a longo prazo destes neonatos, para que possam ser definidas quais as reais consequências do contato com o HPV de forma tão precoce em suas vidas. Vale ressaltar que por não fazer parte oficialmente dos protocolos de investigação de infecções no período gestacional, a infecção do HPV e sua transmissão via placenta que este estudo demonstra, vale como um pequeno indicador específico destes quadros clínicos possíveis e deve ser avaliado como possibilidade de maior discussão junto às políticas de saúde.

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.

6. Referências

1. Elst L, Albersen M. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? *Semin Oncol Nurs.* 2022; 38(3): 151284.
2. World Health Organization (WHO). Cervical cancer; 5 mar 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer#:~:text=Persistent%20infection%20with%20high-risk,causes%2095%%20of%20cervical%20cancers>.
3. World Health Organization (WHO). Human papillomavirus and cancer; 5 mar 2024 [citado 7 abr 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer>
4. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen HZ, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010; 401(1):70-79.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV perguntas e respostas. Brasília, DF. 2017
6. Petca A, Borislavski A, Zvanca M, Petca RC, Sandru F, Dumitrascu M. Non-sexual HPV transmission and role of vaccination for a better future (Review). *Exp Ther Med.* 2020; 20(6):186.
7. Teixeira LO, Amaral SC, Finger-Jardim F, Hora VP, Gonçalves CV, Soares MA, Martinez AMB. Frequência do Papilomavírus Humano na placenta, no colostro e no sangue do cordão umbilical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia,* 2015; 37(5): 203–207.
8. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission – A meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2016; 36: 10–4.

9. Tuominen H, Rautava S, Syrjänen S, Collado MC, Rautava J. HPV infection and bacterial microbiota in the placenta, uterine cervix and oral mucosa. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 9787.
10. Boss AL, Chamley LW, James JL. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? *Hum Reprod Update*. 2018; 24(6): 750-760.
11. Ambühl LMM, Villadsen AB, Baandrup U, Dybkær K, Sørensen S. HPV16 E6 and E7 Upregulate Interferon-Induced Antiviral Response Genes ISG15 and IFIT1 in Human Trophoblast Cells. *Pathogens*. 2017; 6(3):40.
12. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest*. 2017; 127(5): 1591-1599.
13. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, Bellia Munzón G. Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 116(3): e471-e475.
14. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, Kim SM, Kim YH, Park CW, Song YS. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One*. 2013; 8: e66368.
15. 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
16. 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
17. 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
18. Ambühl LM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Ulbjerg N, Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2016: 3086036.
19. 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
20. Zuo Z, Goel S, Carter JE. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am. J. Clin. Pathol*. 2011; 136: 260–265.
21. Pandey D, Solleti V, Jain G, Das A, Shama Prasada K, Acharya S, Satyamoorthy K. Human Papillomavirus (HPV) Infection in Early Pregnancy: Prevalence and Implications. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2019; 2019: 4376902.
22. Chen SS, Block BS, Chan PJ. Pentoxifylline attenuates HPV-16 associated necrosis in placental trophoblasts. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291(3): 647-52.
23. 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*. 2013; 12(2): 346-55.
24. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. *Dis Markers*. 2007; 23(4): 229-34
 25. 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
 26. 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
 27. Fernández-Sola C, Huancara-Kana D, Granero-Molina J, Carmona-Samper E, López-Rodríguez MM, Hernández-Padilla JM. Sexuality throughout all the stages of pregnancy: Experiences of expectant mothers. *Acta Paul Enferm*. 2018; 31(3):305-12.
 28. Gama AR, Carvalho Jr MAB, Wastowski IJ, Rodrigues SO, Souza MFB, Botacin LS, Avelino MAG, Carneiro LC. HPV detection in oral mucosa samples in pediatric patients. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2021; 57: 1-5
 29. 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.
 30. Arakawa A, Ichikawa H, Kubo T, Motoi N, Kumamoto T, Nakajima M, Yonemori K, Noguchi E, Sunami K, Shiraishi K, Kakishima H, Yoshida H, Hishiki T, Kawakubo N, Kuroda T, Kiyokawa T, Yamada K, Yanaihara N, Takahashi K, Okamoto A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Manabe A, Ono K, Matsuoka M, Arai Y, Togashi Y, Shibata T, Nishikawa H, Aoki K, Yamamoto N, Kohno T, Ogawa C. Vaginal Transmission of Cancer from Mothers with Cervical Cancer to Infants. *N Engl J Med*. 2021; 384(1): 42-50.
 31. IFF/Fiocruz Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Conteúdo para profissionais de saúde, voltado para prática clínica e baseado em evidências científicas. Principais Questões sobre HPV: prevenção, diagnóstico e abordagem. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-hpv-prevencao-diagnostico-e-abordagem/>.
 32. Mariño JM, Nunes LM, Ali YC, Tonhi LD, Salvetti MD. Intervenções educativas para prevenção do câncer do colo do útero: revisão de escopo. *Rev Bras Enferm*. 2023; 76(5): e20230018.
 33. Rico AM, Iriart JAB. “Tem mulher, tem preventivo”: sentidos das práticas preventivas do câncer do colo do útero entre mulheres de Salvador, Bahia, Brasil. *Caderno de Saúde pública*. 2013; 29(9): 1763-1773.