

Relação da infecção pelo papilomavírus humano com desfechos adversos na gravidez e parto: uma revisão integrativa

Relationship of human papillomavirus infection with adverse outcomes in pregnancy and childbirth: an integrative review

Relación de la infección por el virus del papiloma humano con resultados adversos en el embarazo y el parto: una revisión integradora

Recebido: 11/12/2022 | Revisado: 18/12/2022 | Aceitado: 19/12/2022 | Publicado: 24/12/2022

Alessandra Aziz Borges Bitá

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5937-8903>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: ale.aziz.bitar@gmail.com

Naiá Lauria da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-2446>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: naialauria.silva@gmail.com

José Claudio Garcia Lira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2777-1406>
Universidade de Ribeirão Preto, Brasil
E-mail: jlira@live.com

Breno de Oliveira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0979-3911>
Universidade Federal do Amazonas, Brasil
E-mail: breno.oli@hotmail.com

Resumo

O Papilomavírus Humano (HPV) é um dos vírus que mais acomete a população mundial. Sua disseminação pode carrear a desfechos negativos, dentre eles, alguns tipos de câncer. Todavia, quando presente na gravidez, parece estar ligado a inúmeros quadros patológicos que vão desde parto prematuro à óbito fetal. Assim, faz-se imperioso investigar tal ocorrência. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre a infecção pelo HPV e desfechos adversos na gravidez e no parto. Para isso, foi conduzida uma revisão integrativa sobre o tema, nas bases de dados PubMed, CINAHL e Scopus. Outros achados foram identificados na plataforma AskMEDLINE. Após o cruzamento dos termos HPV, Pregnancy e Adverse Pregnancy Outcome, foram identificados 115 estudos. Destes, apenas 10 se enquadraram na questão proposta e aos critérios de elegibilidade traçados. Quando identificado em gestantes, os principais desfechos adversos causados pela infecção do HPV foram: ruptura prematura de membranas, parto prematuro e aborto espontâneo. Novos estudos precisam ampliar as investigações acerca do subtipo do HPV e suas complicações na gravidez.

Palavras-chave: HPV Papilomavírus humano; Gravidez; Complicações da gravidez; Ensino.

Abstract

The Human Papilloma Virus (HPV) is one of the viruses that most affects the world's population. Its dissemination can lead to negative outcomes, including some types of cancer. However, when present during pregnancy, it seems to be linked to numerous pathological conditions ranging from premature birth to fetal death. Thus, it is imperative to investigate such an occurrence. Our aim was to assess the relationship between HPV infection and adverse outcomes in pregnancy and childbirth. For this, an integrative review on the subject was conducted in the PubMed, CINAHL and Scopus databases. Other findings were identified on the AskMEDLINE platform. After crossing the terms HPV, Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcome, 115 studies were identified. Of these, only 10 fit the question proposed and the eligibility criteria outlined. When identified in pregnant women, the main adverse outcomes caused by HPV infection were premature rupture of membranes, premature birth, and spontaneous abortion. New studies need to expand investigations about the subtype of HPV and its complications in pregnancy.

Keywords: HPV Human papillomavirus; Pregnancy; Adverse pregnancy outcome; Teaching.

Resumen

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es uno de los virus que más afecta a la población mundial. Su diseminación puede conducir a resultados negativos, incluidos algunos tipos de cáncer. Sin embargo, cuando está presente durante el embarazo, parece estar relacionado con numerosas condiciones patológicas que van desde el nacimiento prematuro

hasta la muerte fetal. Por lo tanto, es imperativo investigar tal ocurrencia. Nuestro objetivo fue evaluar la relación entre la infección por VPH y los resultados adversos en el embarazo y el parto. Para ello, se realizó una revisión integradora sobre el tema en las bases de datos PubMed, CINAHL y Scopus. Se identificaron otros hallazgos en la plataforma AskMEDLINE. Después de cruzar los términos HPV, Pregnancy y Adverse Pregnancy Outcome, se identificaron 115 estudios. De estos, solo 10 se ajustan a la pregunta propuesta y los criterios de elegibilidad descritos. Cuando se identificaron en mujeres embarazadas, los principales resultados adversos causados por la infección por VPH fueron: ruptura prematura de membranas, parto prematuro y aborto espontáneo. Nuevos estudios necesitan ampliar las investigaciones sobre el subtipo de VPH y sus complicaciones en el embarazo.

Palabras clave: Alhpapapillomavirus; Embarazo; Complicaciones del embarazo; Enseñanza.

1. Introdução

O Papilomavírus Humano (HPV), tipicamente transmitido pelo contato direto de órgãos infectados, seja pela pele ou mucosa, é a infecção sexualmente transmissível mais comum do mundo, colocando as mulheres jovens e em idade reprodutiva em alto risco de contraí-la (Hooda et al., 2022).

Embora a grande maioria dos casos desapareça espontaneamente dentro de um a dois anos, a infecção persistente por HPV continua sendo uma séria preocupação de saúde pública, pois tem sido repetidamente associada ao desenvolvimento de múltiplas malignidades, incluindo câncer cervical, anogenital e orofaríngeo. Além disso, dados mais recentes sugerem um efeito prejudicial da infecção pelo HPV na gravidez (Niyibizi et al., 2020).

Como o ambiente hormonal materno e o sistema imunológico sofrem mudanças significativas durante a gravidez, a persistência do HPV é indiscutivelmente favorecida. Experimentos *in vitro* e em animais sugerem que o HPV pode completar seu ciclo de replicação completo em trofoblastos e, assim, causar inibição da formação de blastocistos, falha na implantação endometrial e apoptose de células embrionárias. As anormalidades placentárias observadas *in vitro* podem se traduzir *in vivo* em várias formas de resultados adversos da gravidez (Nadeau et al., 2016; Sehnal et al., 2019).

Outros estudos relataram um risco aumentado de resultados adversos da gravidez com o impacto clínico abrangendo uma variedade de condições, incluindo parto prematuro, aborto espontâneo, distúrbios hipertensivos induzidos pela gravidez, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas e morte fetal (Ambuhl et al., 2016; Condrat et al., 2021).

Portanto, entender a relação da infecção por HPV em gestantes e seus desfechos adversos na gravidez e no parto é importante para otimizar intervenções que favoreçam a saúde do binômio mãe-bebê. Logo, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a infecção pelo HPV e desfechos adversos na gravidez e no parto, por meio de uma revisão integrativa.

2. Metodologia

Foi conduzida uma busca dos dados através do método de revisão integrativa, que se configura como um instrumento de obtenção, identificação, análise e síntese de publicações sobre um tema específico, por meio de uma ampla gama de estudos. As etapas percorridas contaram com: a) identificação do problema, onde foi definido o tema da revisão, através de uma questão norteadora e aplicada à estratégia PECO; b) seleção da amostra; c) categorização dos estudos; d) avaliação das investigações selecionadas; e) interpretação e discussão dos resultados, e; f) síntese dos dados (Galvão, 2006; Cacchione, 2016).

Para tanto, foi traçada a seguinte questão norteadora: “A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) provoca desfechos adversos na gravidez e parto?”. Essa questão foi investigada, inicialmente, na plataforma AskMEDLINE, em inglês. Para tanto, utilizamos como estratégia a estrutura PECO, onde P (população) = mulheres grávidas, E (exposição) = infecção por HPV, C (controle) = mulheres não expostas ao HPV, O (*outcome*) = resultados adversos na gravidez.

Para identificação dos estudos, foram utilizadas as bases PubMed, CINAHL e Scopus, uma vez que essas concentram a maioria dos achados disponíveis na íntegra. Ademais, os resultados encontrados na busca coordenada no AskMEDLINE

também foram considerados. A estratégia de busca foi formulada considerando os seguintes cruzamentos dos descritores/palavras-chaves: *HPV AND Pregnancy AND Adverse Pregnancy Outcome*, unidos pelos operadores booleanos indicados. Os cruzamentos dos termos foram adaptados de acordo com as bases de dados eletrônicas, uma vez que também se utilizam de sinônimos ou palavras-chaves específicas. A estratégia de busca realizada está disponível no Quadro 1, abaixo.

Quadro 1 – Estratégia de busca utilizada nas bases de dados eletrônicas. Manaus, AM, Brasil, 2022.

Base de dados	Estratégia de busca	Estudos identificados
PubMed	("adverse pregnancy outcomes"[All Fields]) AND ("hpv infection"[All Fields]) (("hpv"[All Fields]) AND ("pregnancy"[All Fields])) AND ("adverse pregnancy outcomes"[All Fields])	17
CINAHL	HPV AND Pregnancy AND Adverse Pregnancy Outcomes Limit to: all open access / Date to: 01012012-12012022.	10
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (hpv) AND TITLE-ABS-KEY (pregnancy) AND TITLE-ABS-KEY (adverse AND pregnancy AND outcomes)) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2022) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2013))	39
AskMEDLINE	<i>Human Papilloma Virus infection causes adverse outcomes in pregnancy and childbirth?</i>	49
Total		115

Fonte: Autores (2022).

Foram identificados um total de 115 estudos e incluiu-se na amostra os estudos prospectivos, retrospectivos e ensaios clínicos randomizados. Já aqueles com método de séries de casos, relatos de casos, metanálises, revisões e revisões sistemáticas foram excluídos. Os estudos considerados na análise tiveram um recorte temporal de 10 anos (2012-2022). Ademais, também precisavam estar disponíveis na íntegra, de forma gratuita e online, nos idiomas inglês, português ou espanhol, respondendo à questão norteadora traçada. Assim, do total, inicialmente identificado, apenas 10 estudos compuseram a amostra final.

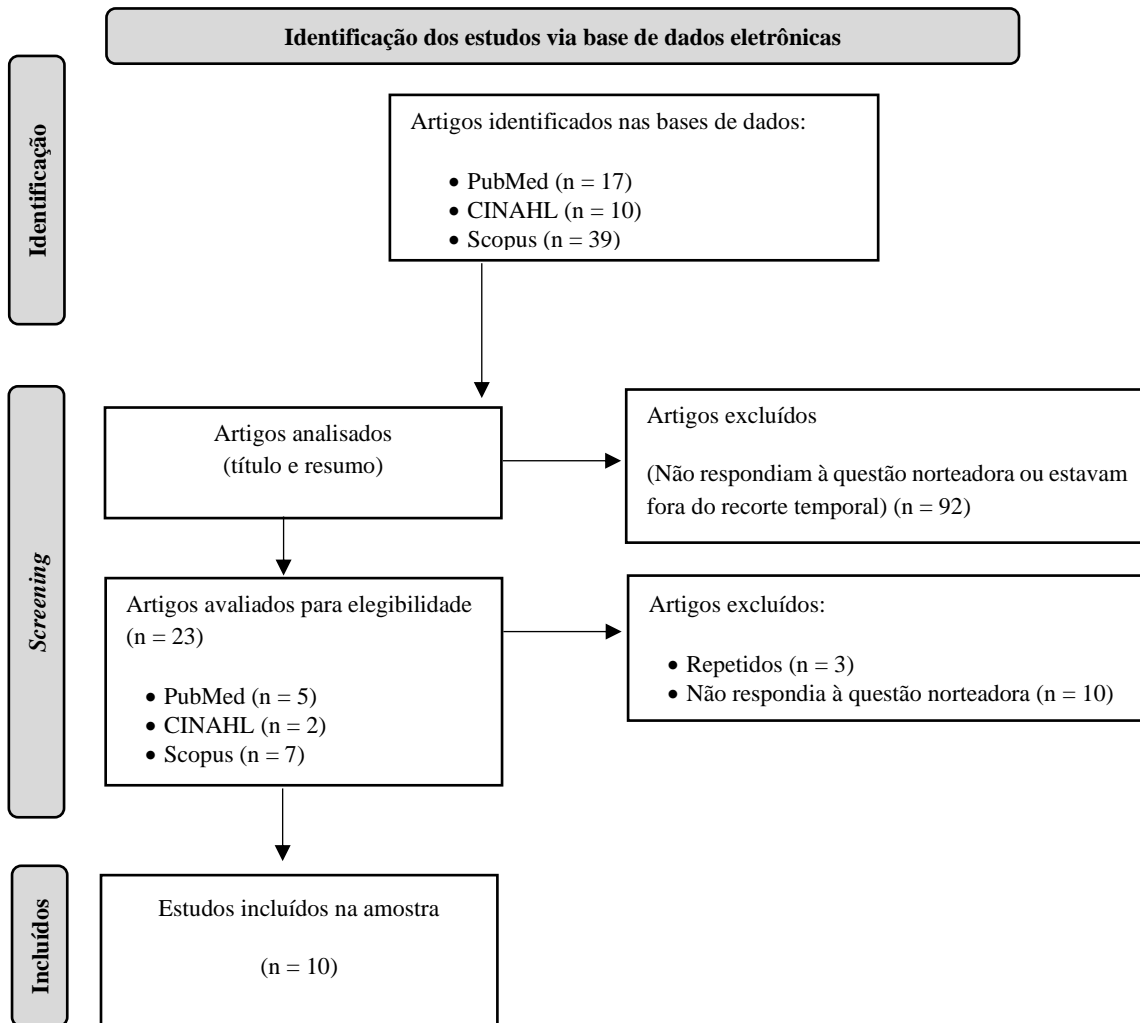
Para maiores delimitações sobre os estudos incluídos, em nosso estudo, foram incluídas mulheres em idade reprodutiva, que tiveram partos únicos, abortos ou gestações ectópicas. Em relação às intervenções/exposições, o grupo exposto considerado foi composto por mulheres que testaram positivo para o HPV antes, durante ou logo após a gravidez, por qualquer tipo de método diagnóstico (por exemplo, esfregaço cervical, amostra vulvar ou tecido placentário). Quanto a comparação, consideramos as mulheres grávidas que não foram expostas ao HPV.

Como resultados esperados que serão considerados como desfechos adversos, inclui-se: a) Ruptura prematura de membranas, entendida como ruptura do saco gestacional antes do início do trabalho de parto, sem atividade uterina; b) Baixo peso ao nascer, que se configura como o peso do recém-nascido é inferior a 2.500 gramas; c) Restrição de crescimento intrauterino, quando o peso do neonato está abaixo do percentil 10 para a idade gestacional; d) Ruptura prematura de membranas pré-termo, que pode ser entendido como a ruptura do saco gestacional antes do início do trabalho de parto, sem atividade uterina antes do final da 37ª semana gestacional; e) Transtorno de hipertensão induzida pela gravidez (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia ou eclâmpsia), e; f) Parto prematuro (parto espontâneo de feto vivo antes do final da 37ª semana de gestação). No caso de dados suficientes, incluiremos também os seguintes resultados: aborto espontâneo, morte intrauterina e gravidez ectópica.

Após a busca, seguimos as recomendações da Colaboração Cochrane durante as fases de seleção e extração. Os artigos foram exportados e selecionados por meio do programa gerenciador de referências Endnote X9 (Clarivate Analytics, Filadélfia, PA, EUA), para a remoção das referências duplicadas. Em seguida, os dados foram inseridos no software *Rayyan*, onde foi

possível analisar e selecionar os estudos a serem inclusos na amostra. Dois revisores seguiram com a avaliação, de forma independente, através da realização da leitura e análise dos títulos, resumos e critérios de elegibilidade traçados. Os estudos elegíveis foram explorados na íntegra, para melhor conferência dos achados. Quando houve discordância entre os revisores, um terceiro revisor/pesquisador com expertise no tema foi incluído para dar seguimento à análise e seleção ou não do estudo. A Figura 1 detalha as etapas de identificação e seleção dos estudos.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção de estudos. Manaus, AM, Brasil, 2022.



Fonte: Autores (2022).

Os dados dos estudos foram coletados utilizando as seguintes variáveis: identificação (nome dos autores e o ano de publicação do estudo), objetivo, amostra e principais resultados. O nível de evidência também foi incluído para melhorar as decisões na prática clínica, bem como, para orientar formuladores de políticas e tomadores de decisões sobre o tema. A qualidade das evidências é classificada em seis níveis, que foram utilizadas como determinação do nível de evidências em nosso estudo, sendo: nível 1 (metanálise), nível 2 (estudo individual com delineamento experimental), nível 3 (estudos com delineamento quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais e caso-controle), nível 4 (estudo com delineamento não-experimental), nível 5 (relatório de casos ou dados obtidos de forma sistemática), e nível 6 (pesquisas de opinião) (Galvão, 2006).

Os estudos selecionados para fazer parte desta revisão foram mapeados e dispostos em uma planilha no programa

Excel®, com informações sobre autor(es), ano de publicação, título, país de origem e trechos descrevendo os principais resultados de interesse desta revisão. Em seguida, utilizou-se uma estrutura analítica descritiva para examinar o texto de cada artigo, bem como, para categorizar os achados, de acordo com os tópicos de interesse.

Na etapa final, foi realizada a compilação e a comunicação dos resultados, com a intenção de apresentar a visão geral de todo o material, por meio de uma construção temática, organizada de acordo com os elementos que influenciam na resposta da questão desta investigação.

Vale pontuar a análise de conteúdo de Bardin foi adotada como estratégia de categorização dos principais achados na literatura, seguindo as três etapas, a seguir descritas: 1) diretrizes para a organização dos dados; 2) processos de categorização das informações e; 3) interpretação/inferência face à questão tematizada.

Destaca-se, por fim, que por se tratar de pesquisa secundária com base em dados de acesso irrestrito, o presente estudo não fere os princípios éticos que tratam dos estudos envolvendo seres humanos, dispensando trâmite ético institucionalizado

3. Resultados e Discussão

De 115 trabalhos identificados através das buscas nas bases de dados, apenas 10 trabalhos foram selecionados, todos disponíveis no idioma inglês, e desenvolvidos nos seguintes países: China (1), Polônia (1), Coreia do Sul (1), Israel (1), Estados Unidos (2), Suécia (1), Índia (2) e Bósnia e Herzegovina (1). A maioria das publicações sobre o tema se concentrou no ano de 2019 (30%), seguido do ano de 2021 (20%). No total, 4.199 mulheres/gestantes com HPV foram incluídas na amostra final desse trabalho (Quadro 2).

Quadro 2 – Síntese dos estudos incluídos na amostra. Manaus, AM, Brasil, 2022. (n = 10).

Autores (ano)	Objetivo	Amostra	Desfechos adversos	NE*
Cho et al. (2013)	Avaliar a prevalência da infecção de HPV em gestantes coreanas e sua associação com desfechos adversos na gravidez	44 gestantes com HPV	As gestantes têm risco aumentado de apresentarem ruptura prematura de membranas. Além de partos prematuros e diabetes mellitus gestacional	4
Hong et al. (2014)	Determinar a relação da infecção por HPV com parto prematuro	213 gestantes com alterações no exame Papanicolau	Não houve diferença no risco de parto prematuro geral, mas a infecção do HPV pode estar associada ao parto prematuro espontâneo	3
Nimrodi et al. (2018)	Determinar a associação entre a citologia cervical anormal antes da gravidez e os desfechos obstétricos	201 mulheres com HPV	Houve maior ocorrência de parto prematuro por ruptura prematura de membranas, descolamento prematuro da placenta, neonatos pequenos para a idade e insuficiência cervical nas mulheres com HPV	3
Bober et al. (2019)	Avaliar a prevalência de HPV e sua influência na gravidez	19 gestantes com HPV, no primeiro trimestre	Há presença de maiores desfechos adversos em gestantes com HPV, tais como o aborto espontâneo e maior ocorrência de infecção trofoblástica	4
Caballero et al. (2019)	Determinar se a infecção materna pelo HPV está associada à ruptura prematura de membranas	829 gestantes com HPV	Em mulheres com HPV houve mais episódios de ruptura prematura de membranas. Além disso, também foi observada parto prematuro e maiores episódios de morbidade neonatal	4
Pandey et al. (2019)	Determinar a prevalência de HPV no início da gravidez e sua correlação com desfechos na gestação	41 gestantes com HPV	Maior incidência de ruptura prematura de membranas antes do trabalho de parto	3
Markovic, Bogdanovic & Cerovac (2020)	Comparar a prevalência de ruptura prematura de membranas e ruptura prematura de membranas pré-parto entre gestações adolescentes e adultas, e a influência da idade gestacional e da gravidez na adolescência	150 gestantes com HPV	Maior chance de ruptura prematura de membranas e ruptura prematura das membranas pré-parto em gestantes adolescentes com HPV	3

Wiik et al. (2021)	Investigar se a infecção por HPV antes ou durante a gravidez está associada com parto prematuro e outros desfechos adversos obstétricos e neonatais	2.550 mulheres com infecção por HPV	A infecção por HPV foi associada a parto prematuro, ruptura prematura de membranas antes do trabalho de parto e mortalidade neonatal	3
Wu, Wang, Xing (2021)	Descrever o impacto da infecção por HPV na microecologia vaginal e nos resultados maternos e neonatais	140 gestantes com HPV	Maior proporção de candidíase e vaginose bacteriana, desequilíbrio microecológico vaginal, parto prematuro, hemorragia pós-parto e ruptura prematura de membranas	4
Hooda et al. (2022)	Comparar os resultados perinatais de gestantes com HPV com aquelas sem HPV	12 gestantes com HPV	Gestantes com HPV do subtipo 16 tem maiores chances de partos prematuros	3

Legenda: *NE = Nível de evidência. Fonte: Autores (2022).

Esse estudo teve como objetivo avaliar a relação da infecção do HPV em gestantes com desfechos adversos na gravidez e parto. Os principais resultados apontaram a ruptura prematura de membranas (Cho et al., 2013; Nimrodi et al., 2018; Pandey et al., 2019; Wiik et al., 2021), parto prematuro (Caballero et al., 2019; Hooda et al., 2022), desequilíbrio microecológico vaginal, com a ocorrência de vulvovaginites, descolamento prematuro da placenta, hemorragia pós-parto (Wu ET AL., 2021), aborto espontâneo e morbidade neonatal (Caballero et al., 2019), como principais desfechos adversos relacionados ao diagnóstico de HPV em gestantes.

Em termos de prevalência, a literatura tem indicado que o HPV está mais presente em mulheres grávidas que mulheres não grávidas da mesma idade (24,2% vs 14,8%) (Luo et al., 2021). Kim et al. (2013) mostraram que genótipos de HPV de alto risco foram detectados em 68,2% das gestantes infectadas, incluindo HPV 16 (18,7%), 39 (16,4%), 53 (10,1%) e 56 (9,4%). Genótipos de HPV de alto risco foram significativamente mais prevalentes no segundo trimestre (23,8%) em comparação com os outros períodos (primeiro trimestre, 13,2%; terceiro trimestre, 17,4%; pós-parto, 15,1%; $p = 0,010$). No entanto, os subtipos 16 e 18 foram detectados com maior frequência no terceiro trimestre (7,2%), em comparação com os outros períodos (primeiro trimestre, 2,9%; segundo trimestre, 5,2%; pós-parto, 2,1%; $P = 0,03$). Esses são achados importantes, uma vez que a vacina disponível no Brasil, pelo Sistema Único de Saúde, protege as mulheres contra os subtipos 6, 11, 16 e 18 do HPV. Logo, a vacinação deve ser uma medida incentivada como prática clínica e como política pública. Todavia, a vacinação contra HPV não é recomendada durante a gravidez, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2017), embora a literatura encontrada não aponte para eventos adversos extras àqueles já encontrados em mulheres fora do período gestacional (Condrat et al., 2021).

No Brasil, a prevalência do vírus em mulheres grávidas ultrapassa os 25% (Salcedo et al., 2015). Isso pode ser explicado pois durante o período pré-natal as mulheres grávidas acabam rastreando mais alterações, através de exames como o Papanicolau, que aquelas fora do período gestacional. No entanto, ao que parece, o DNA do vírus também pode ser detectado na placenta, líquido amniótico e no cordão umbilical, o que pode indicar transmissão vertical para o bebê. Ademais, a literatura também demonstra que no trofoblasto – responsável pela constituição placentária, há receptores para HPV e um processo que facilita a replicação viral dele (Rombaldi et al., 2009; Liu et al., 2014; Slatter et al., 2015). Isso chama atenção para uma transmissão facilitada do vírus circulante entre a mãe e o bebê gestado.

No entanto, a literatura não é unânime quanto a ocorrência de alterações dada a infecção por HPV. Conde-Ferráez et al. (2013), Hong et al. (2014) e Subramaniam et al. (2016), por exemplo, não demonstram qualquer desfecho adverso da infecção pelo HPV nas gestantes. Por sua vez, Niyibizi et al. (2020), encontraram alterações além das destacadas em nosso estudo, mostrando que o HPV pode estar relacionado com distúrbios hipertensivos induzidos pela gravidez, restrição do crescimento

intrauterino e até morte fetal. Tais contradições entre os estudos podem estar relacionados às distintas amostras, tipos de métodos e eventuais vieses de seleção e análise.

Dentre os desfechos adversos em destaque, a ruptura prematura de membranas foi a mais citada. Definida como uma abertura no saco amniótico antes do trabalho de parto, essa condição ocorre em cerca de 10% das gestações e leva a riscos maternos e neonatais, tais como descolamento prematuro da placenta, hipoplasia pulmonar do feto, prolapso e/ou compressão do cordão umbilical, o que pode aumentar o sofrimento fetal por hipóxia (Condrat et al., 2021). Em seu estudo, Cho et al. (2013) analisaram a ruptura prematura de membranas entre mulheres com e sem HPV, e encontraram que o desfecho adverso esteve presente em 27,3% das participantes com HPV contra 14,2% naquelas sem HPV. Pandey et al. (2019), em sua coorte prospectiva, realizada com mulheres indianas, também mostraram que a ruptura prematura de membranas esteve mais presente nas mulheres com diagnóstico positivo para HPV (14,6%), do que naquelas com diagnóstico negativo (3,2%) ($p = 0,026$). Wiik et al. (2021), em sua análise com mais de 400 mil partos, mostraram relação estatisticamente significativa entre a infecção por HPV e a ruptura prematura das membranas.

Sublinha-se também a ocorrência do parto prematuro, destacado por alguns autores (Caballero et al., 2019; Hooda et al., 2022). O parto prematuro, que se refere a nascimentos ocorridos antes dos 37 anos e após as 20 semanas de idade gestacional, e está normalmente associado a taxas de morbimortalidade elevadas e alterações no desenvolvimento motor e cognitivo, cresceu nas últimas duas décadas (Condrat et al., 2021). Quando infectada pelo HPV, a gestante pode ter alterações na microbiota vaginal, que desencadeiam uma resposta inflamatória, promovendo a síntese de prostaglandinas, e por sua vez, a contratilidade uterina, que pode dar início ao trabalho de parto prematuro. Cotton-Caballero et al. (2017), que realizaram um estudo de coorte retrospectivo com mais de 2.150 mulheres, mostraram que na infecção por HPV, há maiores taxas de ruptura prematura de membranas, o que levou ao parto prematuro.

Em seu estudo retrospectivo de base populacional, conduzido com 2.550 mulheres com HPV, estudiosos destacaram o aumento do risco de parto prematuro entre mulheres com infecção por HPV e/ou Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) (Wiik et al., 2021). Esse achado encontra apoio no estudo de Aldhous et al. (2019), que mostrou relação entre as lesões cervicais de alto grau por HPV e o parto prematuro.

Outras razões para o aumento da prematuridade são o aumento nas taxas de gravidez múltipla após tecnologias de reprodução assistida, idade materna mais avançada, aumento da obesidade materna e uso de cigarros eletrônicos (Alfadhli, 2021; Glick et al., 2021; Pereira et al., 2022).

Em relação ao aborto espontâneo, apenas Bober et al. (2019) e Pandey et al. (2019) relataram sua ocorrência quando na presença do HPV. Ambuhl et al. (2016), em seu estudo de revisão, mostraram que a existência do HPV estava mais ligada a episódios de abortos espontâneos e partos prematuros espontâneos, quando identificados no colo do útero (abortos espontâneos: 24,5% e partos prematuros: 47%, respectivamente) e placenta (abortos espontâneos: 24,9% e partos prematuros: 50%, respectivamente), que em gestações normais a termo ($p < 0,05$ e $p < 0,0001$). No entanto, Niyibizi et al. (2020), em seu estudo de metanálise, não encontraram qualquer associação significativa entre HPV e aborto espontâneo.

A pré-eclâmpsia também foi citada pelos autores, e quando existente, acaba por levar a danos em órgãos-alvo, associados ao aumento da proteinúria, e elevação dos riscos de morbimortalidade. Embora tenha etiologia diversa, muitos autores referem que a pré-eclâmpsia se dá pela lesão vascular, inflamação e disfunção endotelial. Embora Cho et al. (2013) e Nimrodi et al. (2018) não tenham demonstrado qualquer ligação entre o HPV e a pré-eclâmpsia, os autores não excluíram a possibilidade de existência e sugeriram mais estudos acerca disso. Por outro lado, estudo conduzido por McDonnold et al. (2014), referiram aumento de duas vezes no risco de pré-eclâmpsia entre mulheres com diagnóstico para HPV. Pela escassez dos estudos que traçam essa relação, recomenda-se a extensão de investigações sobre a temática para dar mais robustez aos achados até então disponíveis.

Não muito explorado pelos estudos de nossa amostra, mas presente em outras duas revisões sistemáticas publicadas nos últimos anos (Niyibizi et al., 2020; Condrat et al., 2021), o crescimento intrauterino restrito também pode estar associado à infecção de HPV em gestantes. Enquanto os fetos pequenos para a idade gestacional são constitucionalmente pequenos, o crescimento intrauterino restrito é uma condição que deixa o feto com peso abaixo do percentil 10 para sua idade gestacional, como resultado de uma combinação de fatores maternos, fetais e placentários, patológicos. Dentre esses fatores, algumas infecções maternas podem levar ao crescimento restrito do bebê, tais como a infecção por *Toxoplasma gondii*, citomegalovírus, *Treponema pallidum*, e até o HPV (Condrat et al., 2021).

Slatter et al. (2015) conduziram uma coorte com 339 gestantes, observando o HPV decidual e endometrial, e descobriram que a infecção pelo HPV estava correlacionada não apenas com taxas mais altas de crescimento intrauterino restrito, mas também com prematuridade e corionamnionite aguda. Tal achado corrobora com o estudo de Ford et al. (2019), que indicaram uma taxa de 11,1% de prevalência de restrição do crescimento fetal quando há infecção por HPV na gestante.

Assim, diante dos dados expostos, pode-se dizer que o HPV possui uma forte relação com eventos adversos na gravidez, no parto e até mesmo sobre a saúde do neonato. Tais resultados devem ser considerados a medida em que se estabelecem diretrizes mais robustas quanto a investigação, controle e tratamento do HPV entre o público feminino. Embora estratégias nacionais, como o Plano de Ações Estratégicas no Enfrentamento das Condições Crônicas de Saúde tenham sido lançadas, incentivando pesquisadores, gestores e clínicos no alcance de metas acerca da minimização da ocorrência de patologias como o câncer, trabalhar com a prevenção dos fatores associados, como o HPV para o câncer de colo uterino, também se faz imperioso.

Ressalta-se que não são muitas as pesquisas conduzidas acerca do tema, e que embora tenhamos sido rigorosos na busca dos dados descritos, é preciso apontar algumas limitações desse estudo. Uma delas está ligada ao quantitativo de bases e as condições de elegibilidade escolhidas. Além disso, nessa revisão não foi incluído uma análise que permitisse o estabelecimento de razão de chances ou intervalo de confiança dos dados. Faz-se necessário, portanto, ampliar o desenho proposto para o método, a fim de se atingir uma maior sensibilidade acerca dos resultados.

4. Conclusão

Esta revisão sugere que a infecção por HPV está associada a desfechos adversos na gestação e no parto. Os resultados também indicam uma possível associação entre o HPV e a ruptura prematura das membranas, trabalho de parto prematuro, aborto espontâneo e outras condições que podem gerar morbimortalidade materna e infantil.

Sugere-se que novos estudos sejam realizados utilizando testes de HPV na gravidez para definir a exposição ao HPV. Também se faz necessário um controle adequado para minimizar variáveis e análises que levem à confusão, dados os vários fatores de risco comuns associados ao HPV e aos resultados adversos da gravidez.

Além disso, a realização de coortes prospectivas de mulheres no início da gravidez seria vantajosa para apreender resultados adversos precoces da gravidez. Outrossim, dados de estudos com poder adequado que investiguem o impacto de genótipos específicos de HPV no risco de resultados adversos da gravidez são necessários. Essas descobertas teriam um grande impacto na saúde pública, uma vez que a vacinação contra o HPV poderia diminuir a importante carga associada a resultados adversos da gravidez. Estudos subsequentes podem ser desenvolvidos para aprimorar a literatura, gerar resultados relevantes e garantir aperfeiçoamento de políticas de saúde.

Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

- Aldhous, M.C., Bhatia, R., Pollock, R., Vragkos, D., Cuschieri, K., Cubie, H.A., Norman, J.E. & Stock S.J. (2019). HPV infection and pre-term birth: a data-linkage study using scottish health data. *Wellcome Open Res*, 4, 48.
- Alfadhli, E.M. (2021). Maternal obesity influences birth weight more than gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 21, 111.
- Bardin, L. (2011). *Análise de conteúdo*. Edições 70.
- Bober, L., Guzowski, G., Moczulska, H. & Sieroszewski, P. (2019). Influence of human Papilloma Virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekol Pol*, 90(2), 72-75.
- Caballero, A., Dudley, D., Ferguson, J., Pettit, K. & Boyle, A. (2019). Maternal human papillomavirus and preterm premature rupture of membranes: a retrospective cohort study. *Journal of Women's Health*, 28(5), 606-611.
- Cacchione, P. Z. (2016). The evolving methodology of scoping reviews. *Clin Nurs Res*, 25:115-9.
- Cho, G., Min, K. J., Hong, H. R., Kim, S., Hong, J. H., Lee, J. K. et al. (2013). High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, 173.
- Conde-Ferrández, L., May, A. D. A. C., Carrillo-Martínez, J. R., Ayora-Talavera, G., del Refugio González-Losa, M. (2013). Human papillomavirus infection and spontaneous abortion: A case-control study performed in Mexico. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*, 170, 468–473.
- Condrat, C. E., Filip, L., Gherghe, M., Cretoiu, D. & Suci, N. (2021). Maternal HPV infection: effects on pregnancy outcome. *Viruses*, 13(12), 2455.
- Cotton-Caballero, A., Dudley, D., Ferguson, J., Pettit, K. & Boyle, A. (2017). Maternal human papillomavirus infection increases the risk of premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol*, 129, S137.
- Ford, J. H., Li, M., Scheil, W. & Roder, D. (2019). Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 32, 279-285.
- Galvão, C. M. (2006). Níveis de evidência. *Acta Paulista de Enfermagem*, 19(2): 1-5.
- Glick, I., Kadish, E. & Rottenstreich, M. (2021). Management of pregnancy in women of advanced maternal age: improving outcomes for mother and baby. *Int. J. Womens Health*, 13, 751-759.
- Hong, J. N., Berggren, E. K., Campbell, S. L., Smith, J. S. & Rahangdale, L. (2014). Abnormal cervical cancer screening in pregnancy and preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 28(4), 297-301.
- Hooda, R., Baghla, N., Malik, N. & Kaushik, S. (2022). To evaluate the role of placental human papilloma virus (HPV) infection as a risk factor for spontaneous preterm birth: a prospective case control study. *J Perinat Med*, 50(4):427-432.
- Kim, Y. H., Park, J. S., Norwitz, E. R., Park, J. W., Kim, S. M., Lee S. M. et al. (2014). Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(1), 200-207.
- Liu, P., Xu, L., Sun, Y. & Wang, Z. (2014). The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol. Infect*, 142, 1567-1578.
- Luo, D., Peng, M., Wei, X., Pan, D., Xue, H., Xu, Y. & Dong, B. (2021). Prevalence of Human Papillomavirus and genotype distribution in pregnant and non-pregnant women in China. *Risk Manag. Healthc Policy*, 14, 3147–3157.
- Marković, S., Bogdanović, G. & Cerovac, A. (2020). Premature and preterm premature rupture of membranes in adolescent compared to adult pregnancy. *Med Glas (Zenica)*, 17(1), 136-140.
- McDonnold, M., Dunn, H., Hester, A., Pacheco, L. D., Hankins, G. D., Saade, G. R. & Costantine M. M. (2014). High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 210(138), e1–138.
- Nadeau, H. C., Subramaniam, A. & Andrews, W. W. (2016). Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21, 100-105.
- Nimrodi, M., Kleitman, V., Wainstock, T., Gemer, O., Meirovitz, M., Maymon, E. et al. (2018). The association between cervical inflammation and histologic evidence of HPV in PAP smears and adverse pregnancy outcome in low risk population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 225, 160-165.
- Niyibizi, J., Zanré, N., Mayrand, M.-H. & Trottier, H. (2020). Association between maternal human papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*, 221(12), 1925-1937.
- Pandey, D., Solleti, V., Jain, G., Das, A., Prasada, K. S., Acharya, S. & Satyamoorthy, K. (2019). Human Papillomavirus (HPV) infection in early pregnancy: prevalence and implications. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2019, e4376902.
- Pereira, C. E. P., Lira Neto, J. C. G. & Ferreira, B. O. (2022). Análise dos riscos do uso de cigarros eletrônicos na gravidez: uma revisão integrativa. *Research, society and development*, 11(10), e185111032797.
- Rombaldi, R.L., Serafini, E.P., Mandelli, J., Zimmermann, E. & Losquiavo, K.P. (2009). Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Viol. J*, 6, 83.
- Salcedo, M. M. B. P., Damin, A. P. S. & Agnes, G. et al. (2015). Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant women in Brazil. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(6): 1273–1278.

Sehnal, B., Zikan, M., Nipcova, M., Dusek, L., Cibula, D. & Slama, J. (2019). The association among cervical, anal, and oral HPV infections in high-risk and low-risk women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 4, e100061.

Slatter, T. L., Hung, N. G., Clow, W. M., Royds, J. A., Devenish, C. J. & Hung, N. A. (2015). A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod. Pathol.*, 28, 1369-1382.

Subramaniam, A., Lees, B. F., Becker, D. A., Tang, Y., Khan, M. J. & Edwards, R. K. (2016). Evaluation of Human Papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension. *Obstet. Gynecol.*, 127, 233-240.

Wiik, J., Nilsson, S., Kärrberg, C., Strander, B., Jacobsson, B. & Sengpiel, V. (2021). Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: A Swedish population-based study. *PLoS Med.*, 18(5), e1003641.

World Health Organization. (2017). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Vaccine*, 35, 5753-5755.

Wu, X., Wang, L. & Xing, Z. (2021). Impact of HPV infection on vaginal microecology and maternal and neonatal outcomes. *Journal of Central South University Medical Science*, 46(5), 497-502.