

## What is new about HPV and pregnancy? The top articles of the past year

### O que há de novo sobre HPV e gravidez? Os melhores artigos do último ano

Cecilia Urzal<sup>1</sup>, Amélia Pedro<sup>2</sup>  
Sociedade Portuguesa de Ginecologia

#### Abstract

Recent evidence indicates that the persistence of HPV infection is favored by the hormonal changes inherent to pregnancy, either through direct action on the viral genome or by promoting uncontrolled cellular proliferation, and it tends to resolve spontaneously in the postpartum period. Most cervical intraepithelial lesions remain stable or regress during pregnancy, with higher postpartum regression rates observed for lesions diagnosed during gestation. The pathophysiological mechanism underlying the association between HPV infection and preterm birth remains unclear. HPV-16 has been implicated as a high-risk genotype for preterm birth and vertical transmission and viral load may serve as a risk marker for these outcomes.

**Keywords:** Human papillomavirus; Cervical intraepithelial lesions; Pregnancy.

#### Resumo

As evidências recentes indicam que a persistência da infecção HPV é favorecida pelas alterações hormonais próprias da gravidez, por acção directa no genoma viral ou através de uma proliferação celular descontrolada, e tende à resolução espontânea no pós-parto. A maioria das lesões intra-epiteliais do colo permanece estável ou regride durante a gravidez, com taxas de regressão pós-parto superiores para lesões diagnosticadas na gravidez. O mecanismo fisiopatológico subjacente à associação entre infecção HPV e parto pré-termo continua por esclarecer. O HPV-16 tem sido implicado como genótipo de risco de parto pré-termo e transmissão vertical e a carga viral poderá representar um marcador de risco destes desfechos.

**Palavras-chave:** Papilomavírus humano; Lesões intra-epiteliais do colo; Gravidez.

O papilomavírus humano (HPV) representa a infecção sexualmente transmissível mais prevalente, o que justifica a necessidade de compreender a sua relação bidireccional com a gravidez para adoptar estratégias de prevenção e abordagem clínica cada vez mais adequadas.

#### IMPACTO DA GRAVIDEZ NA HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO HPV

Tem sido admitido que o estado de tolerância imunológica fisiológica da gravidez possa favorecer a integração do HPV-DNA e a replicação activa ou diminuir a eficácia na eliminação da infecção. A supressão relativa da resposta celular e a regulação negativa da expressão de quimiocinas inflamatórias foram implicadas no processo de imunomodulação mas o impacto preciso da

1. Unidade de Patologia do Tracto Genital Inferior – ULS Algarve.  
2. Secção Portuguesa de Colposcopia e Patologia do Tracto Genital Inferior da Sociedade Portuguesa de Ginecologia; Hospital CUF Sintra.

gravidez no curso da infecção pelo HPV permanece obscuro.

Balan TA *et al.* vêm correlacionar os mecanismos hormonais presumidos com a patogênese da infecção HPV. Analisam a contribuição dos níveis elevados de estrogênio e progesterona, enquanto estímulos da proliferação e diferenciação epitelial, respectivamente, na persistência e integração de HPV. Considerando a interação entre o imunoproteoma local e a microbiota vaginal, os autores discutem o papel protector do aumento da proporção de espécies de *Lactobacillus* com a idade gestacional e a oportunidade terapêutica com probióticos para prevenir a infecção pelo HPV e as lesões displásicas cervicais. É realçada a influência hormonal sobre o microambiente imunológico cervical, com diminuição do recrutamento das células dendríticas de Langerhans e inibição da sua maturação pelo TGF- $\beta$ . Paralelamente, a conversão do estradiol em 16 $\alpha$ -hidroxiestrona na zona de transformação activa o receptor de estrogênio alfa, que induz a transcrição de E6 e E7. A acção do estrogênio sobre os queratinócitos é mediada pelo aumento da ciclina D2, que induz a proliferação celular, e através da expressão da proteína antiapoptótica bcl-2. Além disso, o estradiol inibe a expressão de GM-CSF na linhagem celular U2OS devido à interação com ER $\alpha$ , diminuindo essa produção pela ligação a Er $\beta$ . A progesterona também influencia a produção de citocinas, aumentando a produção de Ikb $\alpha$  e inibindo a secreção de GM-CSF, e modula a expressão génica do HPV, com aumento do número de cópias virais e replicação de células infectadas. Ambos, estrogénios e progesterona, estimulam as proteínas pró-apoptóticas E2 e E7 do HPV, actuando como factores de risco para a perda do gene E2 durante a integração do DNA do HPV envolvido na carcinogénese<sup>1</sup>.

### **IMPACTO DA GRAVIDEZ SOBRE AS LESÕES INTRA-EPITELIAIS CERVICAIS E DO TRATAMENTO DESTAS LESÕES NA GRAVIDEZ**

É conhecido que a maioria dos casos de lesões de baixo grau (LSIL) regride ou permanece estável durante a gravidez. Kim JY e Shim JY referem que as taxas de regressão de LSIL diagnosticadas na gravidez são inclusive superiores (63% a 76%) e as taxas de progressão inferiores (6% a 8%) às da população não grávida<sup>2</sup>.

A revisão de Balan TA *et al.* reporta taxas de regressão de HSIL na gravidez de 48 a 70% e assinala taxas de regressão pós-parto mais altas em comparação com taxas de regressão espontânea em mulheres não grávidas. Além disso, a taxa de progressão para doença invasiva não atinge 1%, justificando a abordagem conservadora durante a gravidez.

A avaliação do impacto da via de parto tem mostrado resultados contraditórios. Entretanto, verificou-se que mulheres submetidas a cesariana em fase activa do trabalho de parto apresentaram evidências de regressão citológica, fundamentando o conceito de que a descamação epitelial do colo ou uma resposta imunológica localizada aumentada, provocadas pelo traumatismo associado à dilatação cervical, podem contribuir para as maiores taxas de regressão observadas após o parto vaginal. Em contraste, foram identificadas respostas imunológicas fracas em biópsias cervicais de mulheres com displasia persistente, com contagens significativamente menores de células de Langerhans e células T auxiliares.

Relativamente aos efeitos dos procedimentos excisionais de lesões intra-epiteliais do colo, são sublinhados os riscos obstétricos futuros associados ao tratamento de mulheres em idade reprodutiva. Independentemente da gravidade da doença subjacente, o volume de tecido cervical excisado foi correlacionado com a probabilidade de parto pré-termo, fetos leves para a idade gestacional, ruptura de membranas, corioamnionite e sépsis neonatal. Peças de excisão com até 10 mm envolveram um risco de parto pré-termo 50% superior em relação à abstenção terapêutica, que aumentou 15% por cada milímetro adicional de comprimento<sup>1</sup>.

### **IMPACTO DA INFECÇÃO HPV NA TRANSMISSÃO VERTICAL E DESFECHOS OBSTÉTRICOS**

A transmissão vertical da infecção HPV pode ocorrer através da placenta e do líquido amniótico ou, na fase perinatal, durante a passagem pelo canal de parto ou após a ruptura das membranas. A passagem pelo canal de parto representa o principal mecanismo de transmissão vertical do HPV. A dinâmica da carga viral de HPV durante a gravidez e o seu impacto na transmissão vertical foram estudados a partir de dados da coorte HERITAGE. Ao contrário do que seria sugerido pelos efeitos das alterações

imunológicas e hormonais, verificou-se uma diminuição da carga viral ao longo da gravidez em mulheres com infecções persistentes. A associação entre cargas virais elevadas no primeiro trimestre (> 2 cópias/ célula) e transmissão vertical foi significativa (OR= 6,41; IC 95%: 1,10-37,34) e mais forte para HPV-16 (OR = 17,17; IC 95%: 1,18-250,28). Cada unidade de aumento da carga viral incrementou o risco de transmissão vertical global em 5%, e em 14% no caso de HPV-16. Os autores argumentam que a carga viral possa servir como um biomarcador para o risco de transmissão vertical<sup>3</sup>.

Como as células trofoblásticas são susceptíveis de infecção por HPV, com prejuízo da sua viabilidade e capacidade de migração, adesão e invasão, as consequências sobre a função placentária têm sido questionadas. Uma análise prospectiva mostrou uma associação entre a presença de HPV na urina a meio da gestação e a detecção de HPV no tecido placentário no momento do parto (OR = 13,1; IC 95%: 3,53-73,21). O risco de infecção placentária aumentou com a carga viral (OR = 8,5; IC 95%: 2,77-26,53) e, ao contrário de estudos prévios, não se relacionou com a persistência de infecção HPV na segunda metade da gravidez. Os autores verificaram a ausência de associação entre a infecção placentária por HPV e síndromes de disfunção placentária (OR = 0,4; IC 95%: 0,5-1,90)<sup>4</sup>.

A relação entre infecção HPV e parto pré-termo foi revisitada numa meta-análise que incluiu 7008 mulheres. Com base em estudos caso-controlo e de coorte, confirmou-se a associação positiva (OR 1,94; IC 95%: 1,31-2,87), concordante com múltiplas publicações prévias como a meta-análise de Xiong *et al.* em 2018 (OR 2,84; IC 95%: 1,95-4,14), a de Niyibizi *et al.* em 2020 e a de Wu *et al.* em 2021 (OR 1,81; IC 95%: 1,25-2,62). A escassez de estudos não permitiu atribuir significado estatístico à relação com ruptura de membranas pré-termo, estabelecida por Pandey *et al.* ( $p = 0.026$ ) e Cho *et al.* (OR 2,32; IC 95%: 1,08-4,98) e, pelo mesmo motivo, não foi possível analisar a relação com fetos leves para a idade gestacional. Não se verificou associação entre infecção HPV e aborto espontâneo (OR 1,02; IC 95%: 0,16-6,31). Os autores apontam a necessidade de ensaios prospectivos com metodologias e definições padronizadas<sup>5</sup>.

Em 2022, Hooda R *et al.* estabeleceram uma associação significativa entre infecção por HPV-16 e parto pré-termo, mas não para outros génotipos. Khayargoli P *et al.* vêm recentemente medir as cargas virais nas amostras

positivas para HPV-16 e mostrar a existência de um gradiente biológico, aumentando a plausibilidade de uma relação causal entre a infecção por HPV-16 e aquele desfecho. Cada aumento unitário na carga viral no primeiro trimestre associou-se a um risco aumentado de parto pré-termo em 13% (OR 1,13; IC 95%:1,03-1,25). Grávidas com mais de 1,0 cópia/célula de HPV-16 tiveram 15,03 (IC 95%: 1,75-129,26) mais probabilidade de parto pré-termo. Os autores discutem que uma carga viral mais elevada possa representar um marcador de disfunção imunológica ou provocar uma resposta local mais exuberante, com aumento do risco de transmissão viral para a placenta ou desregulação da microbiota vaginal com aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias<sup>6</sup>.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balan TA, Balan RA, Socolov D, et al. Pregnancy-Related Precancerous Cervical Lesions: Pathogenesis, Diagnosis, Evolution, and Impact upon Gestation and Fertility. *J Clin Med.* 2024;13(22):6718.
2. Kim JY, Shim JY. Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cytology in pregnancy. *J Pathol Transl Med.* 2024;58(6):283-290.
3. Bénard EA, Carceller AM, Mayrand MH, et al. Viral Load of Human Papillomavirus (HPV) During Pregnancy and Its Association With HPV Vertical Transmission. *J Med Virol.* 2025;97(2):e70221.
4. Værnesbranden MR, Staff AC, Wiik J, et al. Placental human papillomavirus infections and adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2024;152:23-30.
5. Kovács D, Szabó A, Hegyi P, et al. Association between human papillomavirus and preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(10):1933-1942.
6. Khayargoli P, Mayrand MH, Niyibizi J, et al. Association between Human Papillomavirus 16 Viral Load in Pregnancy and Preterm Birth. *Viruses.* 2024;16(2):298.

#### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ambas as autoras efectuaram a pesquisa bibliográfica, redação e revisão do artigo.

#### CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não apresentar qualquer conflito de interesse na produção deste artigo.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Amélia Pedro  
E-mail: ameliapedro@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6415-1890>

RECEBIDO EM: 21/05/2025

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 01/06/2025