

Gestação e papilomavírus humano (HPV): vias de transmissão e complicações

*Renata Sanzovo Pires de Campos¹, Laila Batata Lopes Nunes de Souza¹,
Maiky Carneiro da Silva Prata¹, Lúcia de Fatima Cahino da Costa Hime^{II}*

Universidade de Santo Amaro (Unisa)

RESUMO

Introdução: Dentre as doenças que acometem as gestantes, temos a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). A principal via de transmissão do HPV é o contato sexual. Há, entretanto, crescentes evidências de que a infecção pelo HPV é adquirida por meio de vias não sexuais, como a transmissão vertical. A complicação mais temida é a papilomatose juvenil nos recém-nascidos (RNs). **Objetivo:** Avaliar as vias de transmissão do HPV em gestantes e as possíveis complicações dessa infecção para o RN. **Metodologia:** Pesquisa realizada nas bases de dados: Lilacs, PubMed, Embase e Cochrane Library. **Descritores:** gravidez, Papillomaviridae, Papillomavirus humano, transmissão e condiloma acuminado. O critério de escolha foi selecionar artigos que tivessem como enfoque a gestação e a infecção pelo HPV. **Resultados e discussão:** A transmissão não sexual do HPV ocorre de diversas formas, como contato com pele e mucosas, autoinoculação, fômites ou no período perinatal. A transmissão perinatal pode ocorrer no canal do parto, na cesariana por infecção ascendente, transmissão na fertilização de espermatozoides ou transplacentária, além da amamentação. A infecção traz complicações como parto precoce, aborto e papilomatose juvenil. **Conclusão:** Embora o mecanismo clássico da contaminação seja a passagem no canal de parto, outras vias de transmissão podem ocorrer desde o período pré, peri e pós-natal. Não está estabelecido se o HPV detectado ao nascimento causa infecção persistente ou transitória. Por isso, as gestantes devem ser orientadas quanto as diferentes vias de transmissão e sobre as possíveis complicações nos RNs.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez, papillomaviridae, papillomavirus humano, transmissão, condiloma acuminado

INTRODUÇÃO

Dentre as doenças que acometem gestantes, temos a infecção pelo papilomavírus humano (HPV).¹⁻³ O HPV causa diversas lesões, como a verruga comum e a genital ou condiloma.⁴⁻¹¹ Na gestação, o condiloma é a manifestação mais comum, com incidência de 11,6% a 51,7%. Durante o período gravídico ocorrem alterações imunológicas que criam ambiente propício à proliferação do HPV.^{11,12}

Sabe-se que a principal via de transmissão do HPV é a sexual.^{4,5} Destaca-se ainda a transmissão vertical.¹²⁻¹⁶ Gestantes

infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o recém-nascido (RN) durante o parto e na gestação. Estudos sugerem que nem a cesariana nem o tratamento das lesões antes do parto protegerão contra a aquisição do HPV pelo RN.^{13,17-25}

O HPV contribui para abortos, anormalidades genéticas fetais e parto prematuro. A principal complicação no RN é a papilomatose recorrente juvenil ou papilomatose respiratória recorrente juvenil (PJ). Apesar de os neonatos estarem sob menor risco de exposição ao HPV com a cesárea, a taxa de infecção pelo HPV por esta via é alta e o parto cesáreo pode não ser eficaz na proteção.^{14,26-30}

¹Acadêmicos do sexto ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP.

^{II}Professora Doutora titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Renata Sanzovo Pires de Campos

Rua José Antonio Coelho, 103 — apto 262 — Vila Mariana — São Paulo (SP) — CEP 04011-060

Cel. (11) 98461-8899 — E-mail: renatasanzovo@gmail.com

Fontes de fomento: nenhuma — Conflito de interesse: nenhum

Entrada: 10 de agosto de 2015 — Última modificação: 26 de abril de 2016 — Aceite: 2 de maio de 2016

OBJETIVO

Geral: realizar revisão narrativa da literatura sobre gestação e infecção pelo HPV.

Específico: avaliar as vias de transmissão vertical do HPV em gestantes e as possíveis complicações associadas a esta infecção para o RN.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura que, em sua técnica, abrange um maior conjunto de questões relacionadas ao tópico específico e estudos de diferentes metodologias, tendo como produto final uma alargada perspectiva do assunto em revisão. Para isso, foram acessadas as bases de dados Lilacs, PubMed, Embase e Cochrane Library, tendo como referência o Medical Subject Headings (MeSH). Realizou-se uma pesquisa utilizando-se os descritores: gravidez, papillomaviridae, papillomavirus humano, transmissão e condiloma acuminado.

Foram selecionados os estudos de maior relevância relacionados ao tema. Critérios de inclusão: selecionar artigos que tivessem como enfoque a gestação e a infecção pelo HPV e os seguintes desfechos: vias de transmissão vertical e as complicações oriundas da infecção nos recém-nascidos. Artigos originais, incluindo estudos observacionais e experimentais foram incluídos. Os critérios de exclusão incluíram artigos que não possuíam texto completo, relato de casos e artigos repetidos em diferentes bases de dados.

RESULTADOS

Através da busca sistematizada da literatura, foram selecionados 146 artigos. Do total de estudos encontrados (146), foram selecionados os estudos de maior relevância relacionados ao tema (60 artigos), conforme os critérios de inclusão e exclusão (**Tabela 1**).

Tabela 1. Resultados da busca sistematizada em bases de dados

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos
PubMed	(Papillomaviridae) and (pregnancy) and (transmission)	99
Lilacs	(Papillomaviridae or papillomavirus) and (pregnancy) or (transmission) or (condiloma acuminado)	19
Embase	(Papillomavirus) and (pregnancy)	17
Cochrane Library	(Papillomaviridae) and (pregnancy) or (transmission) or (condiloma acuminado)	11

Após a leitura dos artigos, estes foram agrupados criteriosamente em duas categorias principais: vias de transmissão do HPV durante a gestação e as complicações dessa infecção para o RN.

Vias de transmissão

As principais vias de transmissão do HPV da mãe para o RN identificadas foram parto vaginal, cesárea e durante a gestação. Outras formas de menor incidência identificadas foram no manejo da mãe com o RN (amamentação, fômites) e ainda abuso sexual.

Complicação no RN

A discussão mais prevalente foi com relação à existência de infecção verdadeira ou apenas contaminação do RN. Os estudos apontaram que, quando há contato com o HPV, a complicação mais temida é a PJ, tendo sido evidenciadas também em menor gravidade lesões verrucosas no RN, parto precoce e aborto.

DISCUSSÃO

A transmissão perinatal pode ocorrer diretamente, durante a passagem do feto pelo canal do parto, na cesariana e no manejo da mãe com o RN.^{19,20} Quanto ao tipo de parto, verificamos que a transmissão fetal do HPV tanto no parto vaginal quanto na cesária e a opinião entre os autores são divergentes, os dados relatados são discordantes ainda mais quando se considera a possibilidade de transmissão durante a gestação.^{13,14}

A transmissão do HPV ocorre, na maioria das vezes, pelo ato sexual (98%). Entretanto existe a transmissão vertical. Durante a gestação há maior replicação viral, principalmente na segunda metade, ocorrendo maior risco de transmissão vertical.^{5,12,15}

A transmissão vertical é a que ocorre durante o trabalho de parto com transmissão direta da mãe para o RN. A presença de lesões em crianças com menos de três anos sugere esse modo de transmissão, visto que o período de latência estimado por alguns autores pode variar de um a três anos. Nas crianças com mais de três anos portadoras de verrugas anogenitais, tem sido relatado abuso sexual.^{11,17}

A frequência de transmissão vertical do HPV é baixa (2,8%), embora não se possa afastar esta via de transmissão.^{3,14,15} Contrastando com esses dados, nove estudos, que contaram com 2.111 gestantes e 2.113 RNs, demonstraram que o teste positivo para HPV na mãe aumentou o risco de transmissão vertical. Foi observado maior risco de infecção por HPV após parto vaginal (95%). Concluiu-se que a transmissão perinatal de HPV pode ocorrer e, após parto vaginal, os RN têm risco maior para exposição ao vírus.¹⁸

Estudos sugerem que nem a cesariana nem o tratamento das lesões do HPV antes do parto protegerão contra a infecção do RN.^{3,15-17} Uma metanálise com o objetivo de avaliar o risco da transmissão perinatal utilizou-se de 711 mães. Foi utilizada a reação de polimerase em cadeia (PCR) para identificar o DNA do HPV em lavagens cérvico-vaginais das mães e aspirações nasofaríngeas de RNs. Os casos positivos foram então amplificados para tipos específicos de HPV 6, 11, 16, 18, e 33. Todos os RN de mães positivas para o HPV ficaram sob observação por 18 meses a fim de constatar o aparecimento do HPV na mucosa orofaríngea. O HPV foi detectado em 11 RN nascidos por parto vaginal de mães positivas e a taxa de transmissão vertical foi 30%. As aspirações nasofaríngeas se apresentaram negativas para o HPV em 11 casos em que houve ruptura de membranas menos de 2 horas antes do parto. Quando a ruptura de membranas precedeu o parto em 2-4 horas e quando isso ocorreu após mais de 4 horas, as taxas respectivas para a positividade do HPV foram de 7 em 21 e de 4 em 5. Em testes subsequentes observou-se que o vírus havia sido eliminado das amostras orofaríngeas na quinta semana.²⁷

O tempo entre a ruptura da bolsa amniótica e o parto parece ser um fator crítico na transmissão; pode-se sugerir que, quanto maior o tempo de ruptura, maior a exposição ao vírus e maior a contaminação dos RNs. Reforça-se, entretanto, que os RNs positivos para o HPV devem ser considerados contaminados e não infectados, já que o vírus é eliminado alguns meses após o parto.

Tseng e cols. realizaram estudo de prevalência de HPV detectado por PCR em amostras cérvico-vaginais e em células mononucleares do sangue periférico de 52 gestantes e em células mononucleares do sangue do cordão umbilical de seus RNs. Encontraram DNA do HPV-16 no lavado cervical de 6 (11,5%) gestantes e em células mononucleares do sangue periférico em 9 (17,3%). Em 7 (13,5%) RNs o HPV foi detectado em células do cordão umbilical. A prevalência do HPV no sangue, considerando os dois tipos virais testados, foi de 21,1% para as gestantes e de 13,5% nos RNs.²⁹ Os autores concluíram que existe transmissão transplacentária do HPV antes do nascimento, reforçando a presença dessa forma de transmissão muitas vezes negligenciada.

Outros estudos também afirmam que a transmissão vertical do HPV pode acontecer durante a gravidez ou durante o parto, porém a presença de HPV, com ou sem condiloma genital, não representa indicação de cesárea.³¹⁻³³ Revisão sistemática evidenciou que 5,5 a 65% das gestantes estão contaminadas, quando se utiliza PCR para documentação do DNA-HPV, embora lesões visíveis estejam frequentes em um menor número dessas. No Brasil, detectou-se prevalência de 40,4% de HPV e 5,7% de verrugas genitais em

gestantes. A contaminação RN varia entre 1,5% a 46,6%, porém os autores reafirmam que a contaminação não indica infecção, existindo estudos que documentam a resolução do HPV na maioria dos RN contaminados. Também já se verificou elevada discordância nos subtipos de HPV entre mães e conceptos, sugerindo, mais uma vez, outras vias de contaminação neonatal.¹⁸

A detecção de infecção gera risco de PJ no RN. Outra complicação que pode ocorrer é o desenvolvimento de lesões papilomatosas nas regiões anogenital e conjuntival do RN.⁵

A condilomatose vaginal na gestante, por HPV 6 e 11, aumenta o risco de PJ, porém a PJ não justifica a indicação de cesárea.^{19,34} A PJ representa uma neoplasia rara e benigna da laringe que provoca rouquidão e desconforto respiratório em crianças, associada aos tipos 6 e 11. A incidência é de 4 por 100 mil crianças, sendo que 7 de cada 1.000 RN de mulheres com condiloma genital irão desenvolvê-la na infância.^{19,35} Como a infecção pode ser transmitida durante a gravidez, a cesárea não tem efeito protetor, e estudos sugerem que formas mais graves de PJ podem se associar à cesariana.^{5,19,35-40}

Evidência adicional da transmissão intraútero foi fornecida por estudos que relatam DNA do HPV em líquido amniótico, placenta e amostras de sangue do cordão umbilical. Os fetos podem ser infectados pela transmissão direta do vírus para células amnióticas que são subsequentemente ingeridas pelo feto.³⁸⁻⁴² Alguns estudos iniciais relataram a presença de DNA do HPV em células mononucleares de sangue periférico.⁴⁰⁻⁴³ Há ainda diversas referências de positividade para HPV no líquido amniótico. A detecção de DNA de HPV no líquido amniótico tem taxas que variam de 15% a 65%.^{5,24,34}

A transmissão durante a concepção poderia ocorrer através do oócito infectado ou no DNA do espermatozoide HPV-positivo. HPV tem sido detectado em 8-64% das amostras de sêmen de homens assintomáticos.³⁹ Além disso, o HPV16 foi transcricionalmente ativo nos espermatozoides.⁴⁰ Consistente com esses dados, Syrjänen,²⁴ encontrou DNA do HPV no canal deferente e verificou que o HPV estava presente no endométrio já na fase de invasão do trofoblasto. O DNA do HPV também foi detectado no trato genital feminino, no endométrio e nos ovários.⁴¹⁻⁴⁵

Outras possibilidades para a transmissão de HPV intrauterino poderia ser uma infecção ascendente do HPV a partir do trato genital materno através das membranas fetais ou do sangue através da placenta.⁴¹⁻⁴⁸ Armbruster-Moraes e cols. relataram correlação positiva entre o grau das lesões cervicais e da presença de DNA do HPV no líquido amniótico e sugeriu infecção ascendente.⁴¹

As células trofoblásticas têm sido demonstradas amplamente permissivas para o HPV. O HPV dos tipos 11, 16, 18

e 31 é capaz de completar o seu ciclo de vida em cultura de trofoblastos placentários.^{46,48} Esses estudos mostram que, *in vitro*, parte dos abortos espontâneos podem ser causados pela infecção do HPV nos trofoblastos.⁴⁹⁻⁵¹ Estudos anteriores também implicaram a infecção da placenta pelo HPV como contribuidora para aborto,⁵¹ anormalidades genéticas fetais e parto prematuro.^{43,49-51}

HPV 6 e 16 foram localizados em sinciciotrofoblastos usando-se técnicas de hibridização. A taxa de detecção do DNA HPV em amostra placentária tem variado de 0% até 42,5%. A detecção de HPV na placenta foi significativamente associada com anormalidades do Papanicolaou. Se a placenta for HPV-positiva, o risco de o RN ser portador de HPV no parto aumenta em 8,6 vezes.⁴⁵ Rombaldi e cols. encontraram infecções placentárias em 23,3% e transmissão transplacentária em 12,2% dos casos. Esses autores também relataram associação significativa entre HPV e imunossupressão da gestante.⁴⁶ Sendo assim, a imunossupressão constitui fator importante para a infecção do RN.

Estudos têm encontrado DNA do HPV no sangue do cordão umbilical com prevalência de 0% a 13,5%.^{30,46,48,51} No trabalho de Syrjänen, o DNA do HPV estava presente em 3,5% das 311 amostras de sangue do cordão umbilical, os HPV genótipos 6, 16 e 39 foram detectados. Quando o sangue do cordão foi HPV-positivo, o risco de o RN ser portador de HPV genital aumentou 4,0 vezes e de ser portador oral de HPV aumentou 4,4 vezes.²⁴ Há algumas evidências de que as mães que transmitiram a infecção aos seus RNs tinham maior carga viral.⁴⁹⁻⁵¹

O debate continua se a positividade do HPV reflete a contaminação passiva ou infecção verdadeira do RN.^{24,41,49-58} A concordância entre as infecções por HPV da mãe e do RN foi 39%. Atualmente, a única maneira de estimar a persistência da infecção por HPV é detectar DNA de HPV em amostras subsequentes em RNs em estudos de *follow up*. Alguns estudos indicam que o HPV é detectável apenas 2-4 dias após o parto, implicando apenas uma contaminação passiva.⁴⁹ No entanto, outros autores relatam que o HPV foi detectado em até 6 semanas, de 6 meses, 12 meses e até mesmo 3 anos após o parto, indicando, nesses casos, infecção verdadeira.^{49,51,58}

Além disso, os RNs poderiam adquirir a infecção durante a amamentação.^{44,52} Um estudo examinou a presença de HPV na secreção ductal mamária, sendo que a taxa de detecção de DNA HPV nessas amostras de leite era de

8%.⁵² No leite materno, o DNA do HPV foi detectado em 4,5% e 19,7% das amostras obtidas em 3 dias e em 2 meses após o parto, respectivamente.⁵³ Um achado interessante é a presença de RN HPV-positivos em mães HPV-negativas. As próprias mães e fômites podem ser fontes contaminantes. HPV 16 foi o mais frequentemente detectado em mães e em RN.⁵⁴⁻⁵⁷

O abuso sexual é considerado uma forma de transmissão. Crianças abusadas sexualmente têm outros sinais de abuso que devem ser analisados. A probabilidade de abuso sexual como fonte de infecção do HPV aumenta com a idade. O valor preditivo positivo para possível abuso sexual foi de 36% entre as crianças 4-8 anos de idade e de 70% em crianças mais de 8 anos de idade.^{25,44,56,58}

Considerando as diversas vias de transmissão do HPV, notou-se a importância das estratégias de intervenções preventivas relatadas nos artigos pesquisados. Verificou-se, entre os estudos, que as principais medidas de prevenção com impacto na redução da transmissão vertical referem-se às mudanças comportamentais de hábitos sexuais, como uso de camisinhas e redução do número de parceiros, além das medidas que se concentram na vacinação de adolescentes. A vacinação não apenas protege contra o câncer de colo de útero como previne futuras complicações que a infecção do HPV pode trazer na gestação e ao RN.^{59,60}

CONCLUSÃO

Após revisão da literatura, conclui-se que, embora a principal transmissão vertical do HPV seja a sexual e o mecanismo clássico da contaminação dos RNs seja pela passagem do RN pelo canal de parto vaginal, outros modos de transmissão têm sido citados nos períodos pré, peri e pós-natal. Não está estabelecido se o HPV detectado ao nascimento causa infecção persistente ou transitória. Por isso, a presença de infecção pelo HPV não constitui indicação para parto cesariano e todas as gestantes devem ser orientadas quanto as diferentes transmissão vertical e sobre as possíveis complicações inerentes ao HPV, principalmente a PJ. A vacinação e as mudanças comportamentais foram as medidas de prevenção de maior impacto na redução da transmissão vertical. Além disso, este estudo trouxe contribuições que se refere ao fomento de políticas públicas, com estratégias voltadas não apenas para a população, mas também para os profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

- Vela RAR. Relação de infectividade entre Papilomavírus humano (HPV) e *Chlamydia trachomatis* em gestantes com lesões genitais sugestivas de doença HPV induzida [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2006.
- Govender L, Hoosen AA, Moodley J, Moodley P, Sturm AW. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;55(1):23-8.
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. Sexually transmitted diseases. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams Obstetrics*. 21th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1740-70. Disponível em: <http://202.114.128.24/fck/kecheng/reference/Ginecologia%20Williams%20Obstetrics%2021st%20Ed.pdf>. Acessado em 2016 (20 abr).
- Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. *Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2002. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/079.pdf. Acessado em 2016 (20 abr).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico*. 5^a ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alto_risco.pdf. Acessado em 2016 (20 abr).
- Brown DR, Fife KH. Human papillomavirus infections of the genital tract. *Med Clin North Am*. 1990;74(6):1455-85.
- Chang F. Role of papillomaviruses. *J Clin Pathol*. 1990;43(4):269-76.
- Syrjänen KJ. Epidemiology of human papillomavirus (HPV) infections and their associations with genital squamous cell cancer. Review article. *APMIS*. 1989;97(11):957-70.
- Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):328-37.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Câncer do colo do útero: condutas do INCA [Cervix uteri cancer: INCA]*. *Rev Bras Cancerol*. 2000;46(4):351-4.
- Gomes CM, Rades E, Rezende W, Zugaib M. Condiloma acuminado e gestação: transmissão vertical e tratamento [Condyloma acuminata and pregnancy: perinatal transmission and treatment]. *Femina*. 2008;36(9):543-9.
- Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology*. 2008;5:106.
- 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.
- Arena S, Marconi M, Ubertosi M, et al. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol*. 2002;54(3):225-37.
- Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, et al. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(2):365-73.
- Coleman N, Birley HD, Renton AM, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol*. 1994;102(6):768-74.
- 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.
- Wang X, Zhu Q, Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J (Engl)*. 1998;111(8):726-7.
- Hermonat PL, Kechelava S, Lowery CL, Korourian S. Trophoblasts are the preferential target for human papilloma virus infection in spontaneously aborted products of conception. *Hum Pathol*. 1998;29(2):170-4.
- Marcoux D, Nadeau K, McCuaig C, Powell J, Oligny LL. Pediatric anogenital warts: a 7-year review of children referred to a tertiary-care hospital in Montreal, Canada. *Pediatr Dermatol*. 2006;23(3):199-207.
- Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol*. 1995;47(3):209-18.
- Syrjänen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11(2):259-74.
- Queiroz AMA, Cano MAT, Zaia JE. O papiloma vírus humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG [Papiloma human virus (HPV) in women taken care of for the SUS the city of Patos de Minas – MG]. *Rev Bras Anal Clin*. 2007;39(2):151-7.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010;118(6-7):494-509.
- 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.
- Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. Association of *Chlamydia trachomatis* with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol*. 2005;162(7):668-75.
- Tenti P, Zappatore R, Migliora P, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):475-9.
- Russomano F. Presença de HPV nos fluidos em geral. *Cervical. Colposcopia e Cirurgia de Alta Frequência*. Disponível em: URL: <http://www.cervical.com.br/sys/images/stories/pdf/texto04.htm>. Acessado em 2016 (Apr 01).
- Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, et al. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1 Pt 1):35-40.
- Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-11):1-94.
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):645-52.
- Chen S, Slavin J, Fairley CK, et al. The absence of HPV DNA in genital specimens from infants. *Genitourin Med*. 1993;69(4):270-2.
- Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(5):372-6.

34. Goon P, Sonnex C. Frequently asked questions about genital warts in the genitourinary medicine clinic: an update and review of recent literature. *Sex Transm Infect.* 2008;84(1):3-7.
35. Castellsagué, Drudis T, Cañadas MP, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis.* 2009;9:74.
36. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis.* 2004;31(1):57-62.
37. Rintala MA, Grénman SE, Pöllänen PP, Suominen JJ, Syrjänen SM. Detection of high-risk HPV DNA in semen and its association with the quality of semen. *Int J STD AIDS.* 2004;15(1):740-3.
38. Pakendorf UW, Bornman MS, Du Plessis DJ. Prevalence of human papilloma virus in men attending the infertility clinic. *Andrologia.* 1998;30(1):11-4.
39. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, et al. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol.* 2002;54(3):225-37.
40. Bodaghi S, Wood LV, Roby G, et al. Could human papillomaviruses be spread through blood? *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5428-34.
41. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugaib M. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol.* 1994;54(2):152-8.
42. You H, Liu Y, Agrawal N, et al. Infection, replication, and cytopathology of human papillomavirus type 31 in trophoblasts. *Virology.* 2003;316(2):281-9.
43. Gomes LM, Ma Y, Ho C, et al. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod.* 2008;23(3):709-15.
44. Srinivas SK, Ma Y, Sammel MD, et al. Placental inflammation and viral infection are implicated in second trimester pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(3):797-802.
45. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(11):1181-8.
46. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of Human Papillomavirus. *Virology.* 2008;5:106.
47. Fedrizzi EN, Villa LL, de Souza IV, et al. Does human papillomavirus play a role in endometrial carcinogenesis? *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(4):322-7.
48. Bodaghi S, Wood LV, Roby G, et al. Could human papillomaviruses be spread through blood? *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5428-34.
49. Pakarian F, Kaye J, Cason J, et al. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(6):514-7.
50. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, Syrjänen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(2):694-9.
51. Syrjänen S. HPV infections in children. Invited review. *Papillomavirus Report.* 2003;14:93-110.
52. Cazzaniga M, Gheit T, Casadio C, et al. Analysis of the presence of cutaneous and mucosal papillomavirus types in ductal lavage fluid, milk and colostrum to evaluate its role in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):599-605.
53. Sarkola M, Rintala M, Grénman S, Syrjänen S. Human papillomavirus DNA detected in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(6):557-8.
54. Johnson LW. Communal showers and the risk of plantar warts. *J Fam Pract.* 1995;40(2):136-8.
55. Puranen M, Syrjänen K, Syrjänen S. Transmission of genital human papillomavirus infections is unlikely through the floor and seats of humid dwellings in countries of high-level hygiene. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(3):243-6.
56. Handley JM, Maw RD, Bingham EA, et al. Anogenital warts in children. *Clin Exp Dermatol.* 1993;18(3):241-7.
57. Sinclair AL, Nouri AM, Oliver RT, Sexton C, Dalgleish AG. Bladder and prostate cancer screening for human papillomavirus by polymerase chain reaction: conflicting results using different annealing temperatures. *Br J Biomed Sci.* 1993;50(4):350-4.
58. Rintala MA, Grénman SE, Järvenkylä ME, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(12):1728-33.
59. Kaufman J, Synnot A, Ryan R, et al. Face to face interventions for informing or educating parents about early childhood vaccination. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD010038.
60. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;4:CD001035.