

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

ROBERTA SERON SANCHES

Polimorfismo do *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1

Ribeirão Preto  
2012

ROBERTA SERON SANCHES

Polimorfismo do *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental.

Área de concentração: Ciência e Tecnologia em Enfermagem

Orientadora: Ana Paula Morais Fernandes

Ribeirão Preto  
2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Sanches, Roberta Seron

Polimorfismo do *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1. Ribeirão Preto, 2012.

109 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Ciência e tecnologia em Enfermagem.

Orientador: Ana Paula Morais Fernandes

1. HIV-1. 2. Transmissão materno-infantil. 3. HLAG.

SANCHES, Roberta Seron

Polimorfismo do *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1

Tese apresentada à Escola de Enfermagem  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo, para obtenção do título de Doutor em  
Ciências, Programa Enfermagem  
Fundamental.

Aprovado em        /        /

Comissão Julgadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Dedico este trabalho aos meus pais, **MIGUEL** e **CRISTINA**, ao meu irmão **GUSTAVO**, ao meu esposo **DIEGO** e à pós-graduanda e amiga **JULIANA**.

Obrigada pelo incentivo, paciência e por acreditarem em mim, até mesmo, quando eu já não acreditava.

## **AGRADECIMENTOS**

A **DEUS** que tornou minha vida possível e permitiu que a saúde me ajudasse nessa caminhada,

A minha **FAMÍLIA**, pelo apoio incondicional,

A minha orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dra. **ANA PAULA MORAIS FERNANDES**, que tornou possível a realização deste trabalho,

Aos amigos pós-graduandos **JULIANA, BETO, MARIANA , CINTIA e CAMILA**, e a futura pós-graduanda **FRANCIELLY**, que me socorreram nos momentos mais difíceis,

Ao Prof. Dr. **EDUARDO ANTONIO DONADI**, Prof. Dr. **CELSO TEIXIRA MENDES JUNIOR**, a Dra. **JULIANA DOBLAS MASSARO** e aos funcionários e pós-graduandos do Laboratório de Biologia Molecular, pelos preciosos ensinamentos, sem os quais esse trabalho não seria possível,

A Prof<sup>ª</sup>. Dra. **SIMONE KASHIMA HADDAD** pelo fornecimento de amostras importantes para a realização desse estudo,

Aos meus **AMIGOS** que sempre estiveram presentes, colaborando cada um a sua maneira com o desfecho desta história.

*“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve. E a vida é muito para ser insignificante”*

(Charles Chaplin)

## RESUMO

SANCHES, Roberta Seron. **Polimorfismo do *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1**. 2012. 109 f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

A principal via de infecção pelo HIV-1 em crianças é a transmissão materno-infantil (TMI). Estimativas para taxas de TMI do HIV-1 são de 3% entre gestantes sob terapia antirretroviral e de 25 a 30% para as não tratadas. Apesar da exposição viral durante a gestação, a maioria dos recém-nascidos não são verticalmente infectados, o que sugere a existência de barreiras protetoras à TMI do HIV-1. Diversos fatores podem estar associados com a TMI do HIV-1. Polimorfismos genéticos são descritos em associação com a infecção pelo HIV-1, incluindo os dos antígenos leucocitários humanos (HLA). A molécula HLA-G tem sido implicada nas interações imunológicas materno-fetais e é expressa em células da placenta, especificamente nos citotrofoblastos extravilosos, que formam a camada responsável pela interface entre os tecidos fetais e maternos. Este estudo avaliou os polimorfismos de inserção e deleção de 14pb do *HLA-G* na TMI do HIV-1. Participaram do estudo, 86 duplas de mães e filhos, sendo 58 duplas de mãe-filho em que a TMI do HIV-1 não ocorreu e 28 duplas em que a TMI ocorreu. Os resultados mostraram maior frequência de genótipo deleção/deleção em mães pertencentes ao grupo TMI positiva, sem utilização de antirretrovirais ( $p=0,05$ ). Foi observada associação significativa entre conhecimento prévio da soropositividade, realização de pré-natal, utilização de antirretrovirais na gestação e não amamentação com a prevenção da TMI ( $p<0,05$ ). Nesse contexto, a enfermagem pode contribuir com ações que envolvem o pré-natal, parto e puerpério, por meio de aconselhamento quanto à realização do teste anti-HIV-1 no pré-natal, utilização adequada de antirretrovirais e promoção de práticas ideais de alimentação infantil. Adicionalmente, o estudo contribui para a ampliação de conhecimentos da enfermagem sobre a temática do HLA-G na TMI, e destaca a importância de que a enfermagem, fundamentada em ciências biológicas, esteja envolvida na produção de conhecimentos e tecnologias, o que reflete na melhoria da prestação do cuidado ao paciente.

Palavras-chave: HIV-1. Transmissão materno-infantil. HLA-G.

## ABSTRACT

SANCHES, Roberta Seron. ***HLA-G polymorphism in mother-child transmission of HIV-1***. 2012. 109 f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

The main way of HIV-1 infection in children is mother-child transmission (MTCT). TMI rates estimates for HIV-1 are 3% in pregnant women in antiretroviral therapy and 25 to 30% for untreated ones. Despite the viral exposure during pregnancy, most newborns are not vertically infected, suggesting the existence of protective barriers to TMI of HIV-1. Several factors may be associated with MTCT of HIV-1. Genetic polymorphisms are described in association with HIV-1, including the human leukocyte antigens (HLA). The molecule HLA-G has been implicated in maternal-fetal immune interactions and is expressed in placenta cells, particularly in extravillous cytotrophoblasts, forming the layer responsible for the interface between fetal and maternal tissues. This study evaluated the *HLA-G* 14pb insertion and deletion polymorphisms in MTCT of HIV-1. Participated in the study 86 mother-child pair, 58 mother-child pairs in which the MTCT did not occur and 28 doubles in which the MTCT occurred. The results showed a higher frequency of genotype deletion/deletion in mothers in which MTCT occurred belonging to the group without using antiretroviral ( $p=0.05$ ). Significant association was observed between prior knowledge of seropositivity, conducting prenatal, use of antiretroviral during pregnancy and not breastfeeding to the prevention of MTCT ( $p < 0.05$ ). In this context, nursing can contribute to actions involving prenatal, birth and postpartum, conducting counseling for the conduct of HIV testing during prenatal care, proper use of antiretroviral and promotion of optimal infant feeding practices. Additionally, the study contributes to the expansion of nursing knowledge about the topic of HLA-G in MTCT, and highlights the importance of nursing, grounded in basic sciences, is involved in the production of knowledge and technology, which reflects improvement in the provision of patient's care.

Keywords: HIV-1. Mother-to-child transmission. HLA-G.

## RESUMEN

SANCHES, Roberta Seron. **Polimorfismo del *HLA-G* en la transmisión madre-hijo del VIH-1**. 2012. 109 f. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

La principal vía de infección por el VIH-1 en niños es la transmisión madre-hijo (TMH) o perinatal. Estimativas de las tasas de TMH del VIH-1 son de 3% entre gestantes bajo terapia antirretroviral y de 25 a 30% para las no tratadas. A pesar de la exposición viral durante la gestación, la mayoría de los recién nacidos no son infectados verticalmente, lo que sugiere la existencia de barreras protectoras contra la TMH del VIH-1. Diversos factores pueden estar asociados a TMH do VIH-1. Polimorfismos genéticos son descritos en asociación con la infección por el VIH-1, incluyendo los de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). La molécula HLA-G ha sido implicada en las interacciones inmunológicas materno fetales y es expresada en células de la placenta, específicamente en los citotrofoblastos extravilosos, que forman la camada responsable por la interface entre los tejidos fetales y maternos. Este estudio avalió los polimorfismos de inserción y delección de 14pb de lo *HLA-G* en la TMH de lo VIH-1. Participaron del estudio, 86 parejas madre-hijo, 58 parejas de madre-hijo en que la TMH de lo VIH-1 no ocurrió y 28 parejas en que la TMH ocurrió. Los resultados muestran mayor frecuencia del genotipo delección/delección en madres pertenecientes al grupo TMH positivo, sin la utilización de los antirretrovirales ( $p=0,05$ ). Fue observada asociación significativa entre conocimiento previo de la seropositividad, realización del prenatal, utilización de los antirretrovirales en la gestación y el non amamantamiento con la prevención de la TMH ( $p<0,05$ ). En este contexto, la enfermería puede contribuir con acciones que envuelven el prenatal, parto y puerperio, realizando aconsejamiento cuanto la realización de lo teste anti-VIH en el prenatal, utilización adecuada de antirretrovirales y promoción de prácticas ideales de alimentación infantil. Además, el estudio contribuye para la ampliación de conocimientos de la enfermería sobre la temática del HLA-G en la TMH, y destaca la importancia de que la enfermería, fundamentada en ciencias básicas, esté involucrada en la producción de conocimientos y tecnologías, lo que refleje en la mejoría de la prestación del cuidado a los pacientes.

Palabras-clave: VIH-1. Transmisión madre-hijo. HLA-G.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da estrutura do HIV.....	19
Figura 2 - Distribuição percentual dos casos de aids por região de residência. Brasil 1980-2011. ....	21
Figura 3 - Distribuição dos casos de HIV-1 nos municípios brasileiros (1980-2004). ....	22
Figura 4 - Localização dos genes HLA de classe I, II e III no braço curto do cromossomo 6.....	28
Figura 5 - Estrutura do gene <i>HLA-G</i> , com representação das moléculas ligadas à membrana e solúveis. ....	29
Figura 6 - Atividades imunorregulatórias mediadas pelo HLA-G.....	30
Figura 7 - Formação de bandas no gel de poliacrilamida não desnaturantes 7% após coloração e secagem (DD – Deleção/Deleção, DI – Deleção/Inserção, II – Inserção/Inserção.....	57

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Exames laboratoriais recomendados para gestante portadora da infecção pelo HIV.....	39
Quadro 2 - Antirretrovirais recomendados para uso na gestação. ....	42
Quadro 3 - Indicação da via de parto conforme carga viral materna. ....	42
Quadro 4 - Caracterização das duplas de mães e filhos apresentando a TMI Negativa, segundo status sorológico para a infecção pelo HIV-1, polimorfismo do <i>HLA-G</i> , idade, cor da pele, estado civil, conhecimento soropositividade antes da gestação, realização de pré-natal, uso de ARV na gestação, tipo de ARV utilizado na gestação e parto, tipo de parto, amamentação, número de células T-CD4 <sup>+</sup> materno no momento do parto e carga viral do HIV-1 materno no momento do parto.....	73
Quadro 5 - Caracterização das duplas de mães e filhos apresentando a TMI Positiva, segundo <i>status</i> sorológico para a infecção pelo HIV-1, polimorfismo do <i>HLA-G</i> , idade, cor da pele, estado civil, conhecimento soropositividade antes da gestação, realização de pré-natal, uso de ARV na gestação, tipo de ARV utilizado na gestação e parto, tipo de parto, amamentação, número de células T-CD4 <sup>+</sup> materno no momento do parto, carga viral do HIV-1 materno no momento do parto. ....	77

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Frequência do polimorfismo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras da infecção pelo HIV-1. ....	78
Tabela 2 - Frequência do polimorfismo de inserção / deleção de 14 pb nos filhos infectados ou não pelo HIV-1. ....	79
Tabela 3 - Frequência dos alelos de inserção ou deleção de 14pb em mães e filhos dos grupos TMI positiva e negativa. ....	79
Tabela 4 - Probabilidade de aderência às proporções do Equilíbrio de Hardy-Weinberg nas populações (mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva, filhos TMI positiva) do estudo. ....	79
Tabela 5 - Heterozigose esperada e observada nas populações (mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva, filhos TMI positiva) do estudo. ....	80
Tabela 6 - Matriz de distância das populações de mães e filhos baseada nos valores de $F_{st}$ (abaixo da diagonal) e de $p$ (significante a 0,05) com seu respectivo erro padrão (acima da diagonal) entre os pares possíveis das amostras dos grupos mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva e filhos TMI positiva. ....	80
Tabela 7 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência de TMI do HIV-1. ....	81
Tabela 8 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência de TMI do HIV-1. ....	81
Tabela 9 - Frequência de similaridade e dissimilaridade genotípica entre mãe-filho e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência de TMI do HIV-1. ....	81
Tabela 10 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 ocorreu. ....	82
Tabela 11 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 não ocorreu. ....	82
Tabela 12 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1. ....	83
Tabela 13 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em filhos de mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1. ....	84

Tabela 14 - Frequência de similaridade e dissimilaridade genotípica entre mãe-filho e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1 .....	84
Tabela 15 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 ocorreu .....	84
Tabela 16 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 não ocorreu.....	85

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição das 58 mães do grupo de TMI Negativa segundo uso de antirretrovirais durante a gestação e parto.....	63
Gráfico 2 - Distribuição das mulheres do grupo TMI positiva quanto à realização de sorologia anti-HIV no pré-natal.....	65
Gráfico 3 - Distribuição das 28 mães do grupo de TMI Positiva segundo uso de antirretrovirais durante a gestação e parto.....	66

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	17
1.1	HISTÓRICO DO HIV .....	17
1.1.1	Estrutura do HIV-1 .....	18
1.2	O PAPEL DO HIV-1 .....	19
1.3	ESTIMATIVAS DA AIDS .....	20
1.4	TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DO HIV-1 .....	23
1.5	HLA-G.....	27
1.6	HLA-G E POLIMORFISMOS GENÉTICOS.....	31
1.7	HLA-G E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS .....	32
1.8	POLIMORFISMO DO HLA-G E TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DO HIV-1 .....	35
1.9	POTENCIAL TERAPÊUTICO DO HLA-G .....	36
1.10	ASSISTÊNCIA DE ENFERMAGEM NA SAÚDE MATERNO-INFANTIL .....	37
2	JUSTIFICATIVA .....	45
3	OBJETIVOS .....	47
3.1	OBJETIVOS GERAIS .....	47
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4	METODOLOGIA .....	49
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	49
4.2	LOCAL DE ESTUDO .....	49
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	50
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	50
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	51
4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	51
4.7	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	52
4.8	COLHEITA DE MATERIAL BIOLÓGICO .....	53
4.9	EXTRAÇÃO DO DNA.....	53
4.10	AMPLIFICAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DE 14PB DO GENE HLA-G (RS16375) .....	54
4.11	VISUALIZAÇÃO DOS SEGMENTOS DE DNA .....	55
4.12	SEPARAÇÃO ELETROFORÉTICA DOS PRODUTOS AMPLIFICADOS .....	55

4.13	COLORAÇÃO COM NITRATO DE PRATA.....	56
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	59
5.1	ESTIMATIVA DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS E GENOTÍPICAS.....	59
5.2	TESTE EXATO DE DIFERENCIAÇÃO POPULACIONAL .....	59
5.3	ADERÊNCIAS AO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG .....	59
6	RESULTADOS.....	61
6.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	61
6.1.1	Descrição do grupo da TMI Negativa .....	61
6.1.1.1	Aspectos sócio-demográficos em duplas da TMI negativa .....	61
6.1.1.2	Aspectos clínico/comportamentais em duplas da TMI negativa .....	62
6.1.2	Descrição do grupo da TMI Positiva.....	64
6.1.2.1	Aspectos sócio-demográficos em duplas da TMI positiva.....	64
6.1.2.2	Aspectos clínico/comportamentais em duplas da TMI positiva .....	65
6.1.3	Comparações entre os grupos da TMI Negativa e Positiva.....	66
6.2	POLIMORFISMO DE INSERÇÃO/DELEÇÃO DE 14 PB DO GENE HLA-G.....	78
6.2.1	Polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb do gene HLA-G em duplas de mãe-filho que não utilizaram antirretrovirais.....	82
7	DISCUSSÃO .....	87
8	CONCLUSÕES .....	94
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	96
	APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	108

## **INTRODUÇÃO**

---

---

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Histórico do HIV**

A aids (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), considerada uma das síndromes mais importantes das últimas décadas, é decorrente da infecção causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1 e/ou do tipo 2 (HIV-1 ou HIV-2), que se distinguem pelas suas propriedades antigênicas, moleculares e biológicas. O HIV-1 é o agente responsável pela pandemia em nível mundial, enquanto que o HIV-2 é responsável por epidemias localizadas, sobretudo em países da África Ocidental e por um número reduzido de casos na Europa e outros continentes, casos esses que ocorrem, sobretudo, em indivíduos oriundos da África Ocidental ou com ligações a esta região (HOGLUND et al., 1992). No presente estudo abordaremos a infecção causada pelo HIV-1.

Essa doença foi descrita pela primeira vez nos Estados Unidos da América, em 1981, o que causou amplo impacto epidemiológico (VERONESI; FOCCACIA; LOMAR, 2000). A descoberta do agente etiológico foi realizada pela equipe do Dr. Jean Luc Montagnier, em 1983, no Instituto Pasteur de Paris (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983).

O HIV tem origem no Vírus da Imunodeficiência Símia (SIV). O SIV pode ser encontrado naturalmente em espécies de macacos dos gêneros *Cercopithecus* e *Cercocebus*, porém, esses não apresentam sintomas da síndrome. No entanto, em macacos do gênero *Rhesus*, o SIV pode causar uma doença semelhante a aids. Nos anos 80, o HIV foi descoberto em macacas desse gênero, contaminadas pelo SIV, mantidas em cativeiro. Uma das hipóteses desenvolvidas para explicar a presença dessa zoonose no homem foi a caça predatória de chimpanzés no continente africano (HAHN et al., 2000). Mediante a possibilidade da existência desses vírus em primatas, alguns pesquisadores começaram, então, a analisar as fezes de gorilas, retiradas de áreas florestais africanas, onde foram encontrados vírus com a forma semelhante ao HIV que hoje é disseminado em todo o mundo. Diante dos resultados, os cientistas afirmaram que a possível transmissão do vírus para os

humanos ocorreu no Sudeste da República de Camarões e se espalhou para todo o planeta (VAN HEUVERSWYN et al., 2006).

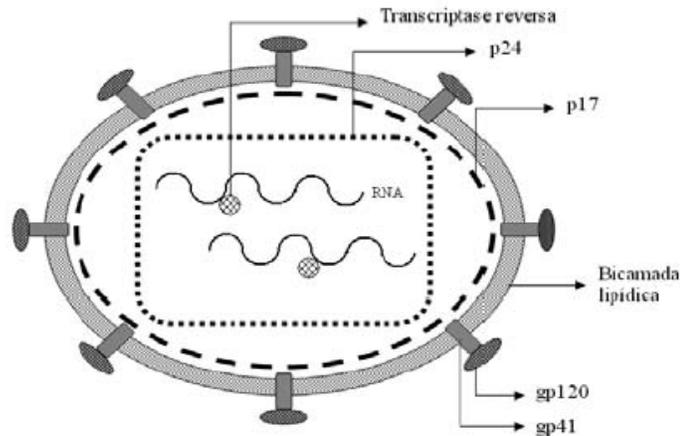
O Centro para o Controle de Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention = CDC*), localizado nos EUA, em 1981, relatou os primeiros casos de pneumonia com um quadro de imunodeficiência grave em homens homossexuais, que passaram a apresentar uma acentuada diminuição na quantidade de linfócitos T auxiliares (GOTTILIEB et al., 1981). Em 1982, já eram relatados casos semelhantes em usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, usuários de hemoderivados e na prole de mães que faziam uso de drogas injetáveis (CDC, 1982a, 1982b).

Na ocasião da descoberta do HIV, em 1983, a síndrome já era descrita como sendo uma doença infecciosa que podia ser transmitida por contato sexual ou sanguíneo (BARRÉ-SINOUSI et al., 1983). Hoje, sabidamente, a transmissão do HIV pode ser consumada por três vias: a) relações sexuais não protegidas com parceiros (as) contaminadas; b) contaminação via sanguínea, típica em usuários de drogas intravenosas que partilham seringas com pessoas contaminadas ou indivíduos que fazem uso de transfusões sanguíneas ou hemoderivados sem um controle específico e c) transmissão materno-infantil que pode ocorrer durante a gravidez, no parto ou no aleitamento materno (NISHIMOTO; ELUF NETO; ROZMAN, 2005).

### **1.1.1 Estrutura do HIV-1**

O HIV-1 é membro da família Retroviridae, sendo classificado como um lentivírus. Sua partícula madura possui cerca de 100nm de diâmetro, tem formato esférico, possuindo um envelope formado por uma dupla camada lipídica (HOGLUND et al., 1992). A membrana externa possui 72 estruturas protuberantes, formadas por trímeros da proteína de superfície gp120, ligados à proteína transmembrana gp41 (ARTHUR et al., 1992). Em seu interior encontramos um nucleocapsídeo, com um core denso em forma de cone (HOGLUND et al., 1992). O core está envolto por uma matriz proteica, formada predominantemente pela proteína denominada p17, e é formado principalmente pelas proteínas p24 e p6

(figura 1).



**Figura 1 - Representação da estrutura do HIV.**

Adaptado de Melo; Bruni; Ferreira, 2006.

Em seu interior encontram-se duas moléculas idênticas de RNA de fita simples, com orientação positiva, intimamente associada à proteína p7, que por sua vez liga-se à proteína p24. Outras proteínas virais, importantes nas fases iniciais do ciclo viral, também estão presentes no core, tais como: transcriptase reversa, responsável pela transcrição reversa do RNA viral no DNA pró-viral, a integrase, fundamental na integração deste ao genoma da célula humana, a protease que participa da maturação viral, um tRNALys na terminação 5' do RNA, que serve como primer para a iniciação da síntese da fita de DNA de polaridade negativa (STREICHER; REITZ Jr.; GALO, 2000).

## 1.2 O papel do HIV-1

A infecção é iniciada pela ligação da glicoproteína viral, gp120, à molécula CD4 encontrada na superfície de alguns linfócitos T, macrófagos e células da microglia. A ligação ao CD4 não é suficiente para a entrada do HIV-1, sendo necessária a presença de co-receptores. Foram identificados alguns receptores de citocinas, tais como o CXCR4, como um segundo receptor em células de linhagem T, e o receptor CCR5 em macrófagos (ALKHATIB, 1996).

O HIV-1 tem como principal alvo os linfócitos T auxiliares, portadores do receptor CD4. Após a infecção, esses agentes patológicos causam um efeito devastador nessas células que, em associação com a destruição das células já infectadas, causam uma diminuição na quantidade de linfócitos T CD4<sup>+</sup> que são indispensáveis para a imunidade. Assim, outros agentes denominados oportunistas podem se desenvolver, sem controle, no organismo contaminado pelo HIV-1, provocando infecções graves (CDC, 1982b).

É possível perceber que a evolução da infecção causada pelo HIV-1 varia em diferentes indivíduos. Em uma minoria das pessoas infectadas pelo HIV-1, a evolução da doença é relativamente lenta e essas são conhecidas como progressores lentos (LP). Alguns indivíduos não apresentam sintomas algum nos estágios iniciais da doença, isto é, os sintomas só são manifestados muito após o período de incubação. Esses são chamados moderadamente progressores (MP). A maioria dos indivíduos contaminados com o HIV-1 passa a apresentar os sintomas logo após o período de incubação da doença e são denominados rápidos progressores (RP) (ABE-SANDES et al., 2010).

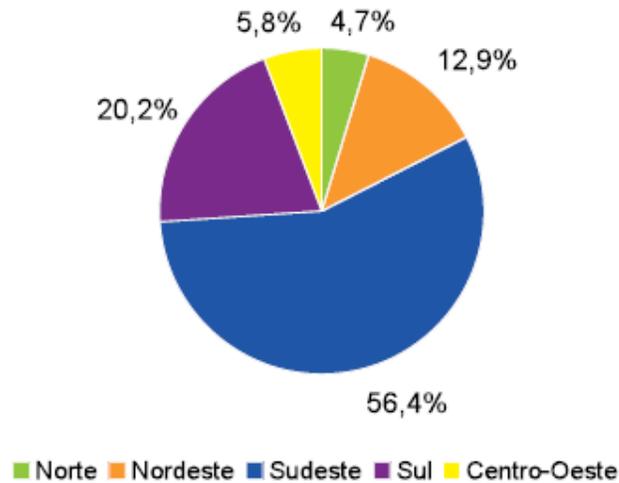
### **1.3 Estimativas da aids**

Atualmente, o número de pessoas vivendo com HIV-1/aids em todo o mundo é de 34 milhões (UNAIDS, 2011).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o levantamento de dados acerca da quantidade de indivíduos portadores de HIV-1, põe o continente africano na primeira posição, com cerca de 22,9 milhões de pessoas contaminadas, seguido da região Sul e Sudeste da Ásia, com 4 milhões de casos relatados. A América Latina encontra-se na terceira colocação, compartilhando a mesma posição com Europa Oriental e a Ásia Central, apresentando 1,5 milhões de infectados (UNAIDS, 2011).

O Brasil é um dos países mais afetados pelo HIV-1 na América Latina. Os primeiros casos de aids em brasileiros foram oficialmente notificados em 1982, nas cidades de São Paulo e do Rio de Janeiro (BRASIL, 2010). O número de casos de

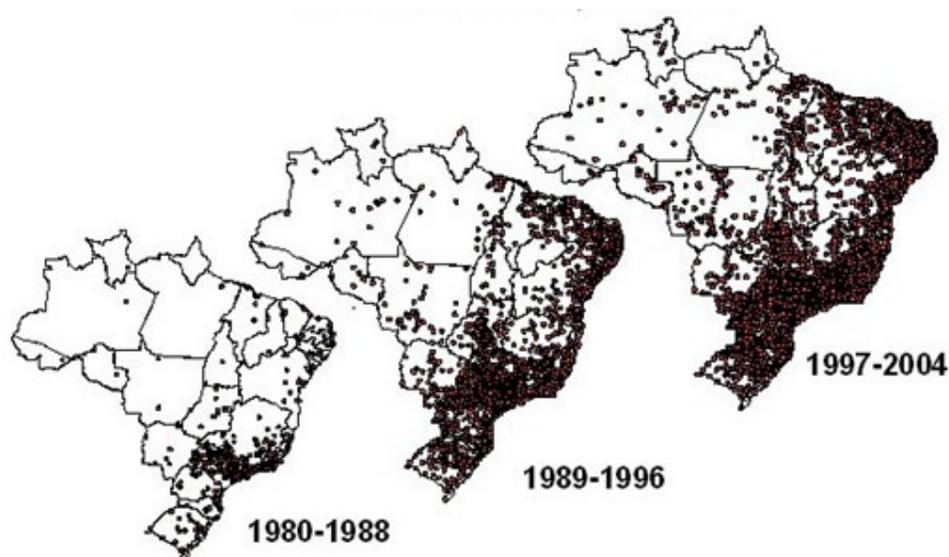
aids registrados, entre os anos de 1980 até 2011, no território brasileiro, divulgado pelo boletim epidemiológico do Ministério da Saúde, foi de 608.230, sendo que cerca de 56% dos casos concentram-se na região Sudeste (BRASIL, 2012), conforme demonstrado em figura 2.



**Figura 2 - Distribuição percentual dos casos de aids por região de residência. Brasil 1980-2011.**

Adaptado de BRASIL, 2012.

No final dos anos 80, a partir do eixo Rio - São Paulo, os casos de aids disseminaram-se para outras regiões como Porto Alegre, Recife, Curitiba, Belo Horizonte e Salvador. A partir daí houve uma difusão geográfica da doença em direção aos municípios de médio e pequeno porte do interior do País. Em 2004, a epidemia já atingia 79% dos 5.508 municípios brasileiros (BRITO, 2006). A figura 3 evidencia a difusão geográfica da infecção pelo HIV-1 nos municípios brasileiros.



**Figura 3 - Distribuição dos casos de HIV-1 nos municípios brasileiros (1980-2004).**

Adaptado de Brito, 2006.

Assim, nos últimos 12 anos, tem-se observado redução da taxa de incidência de casos de aids na região Sudeste e aumento nas demais regiões do Brasil (BRASIL, 2012).

O município de Ribeirão Preto, situado na região nordeste do estado de São Paulo, registrou, desde o início da epidemia, de 1985 até setembro de 2009, cerca de 6.235 casos de aids (RIBEIRÃO PRETO, 2009).

A propagação da aids no território brasileiro, ao longo do tempo, vem sofrendo extensas transformações na sua evolução e distribuição social. Atualmente, a síndrome é marcada pelos processos de heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização. O aumento da transmissão por contato heterossexual tem resultado em um crescimento substancial de casos em mulheres (BRITO, 2006; FELICIANO; KOVACS, 2003).

Em 1984, 71% dos casos de infecção pelo HIV-1 notificados referiam-se a homossexuais e bissexuais masculinos (BRASIL, 2009). Hoje, a via de transmissão heterossexual constitui a mais importante característica da dinâmica da epidemia no território brasileiro (BRASIL, 2012).

Atualmente, ainda há mais casos de aids em homens do que em mulheres, porém, essa diferença diminui ao longo do tempo. Em 1989 a razão entre os sexos

era de cerca de 6 casos de aids no sexo masculino para cada 1 caso no sexo feminino (BRASIL, 2009). Em 2010, chegou a 1,7 casos em homens para cada 1 caso em mulheres (BRASIL, 2012), o que enfatiza a crescente feminização da doença.

Segundo Feliciano e Kovacs (2003) esse aumento, nos casos femininos, está atrelado à população antes identificada como grupo não exposto, isto é, mulheres que tem um único parceiro e não usam drogas.

#### **1.4 Transmissão Materno-Infantil do HIV-1**

O primeiro caso de aids em crianças foi relatado em 1982, somente um ano após a descrição inicial da doença em adultos. Com o surgimento de mais casos de crianças com sintomatologia semelhante, evidenciou-se que tais indivíduos apresentavam em comum, mães portadoras da infecção pelo HIV-1 (ORTIGÃO, 1995).

A principal via de infecção pelo HIV-1 em crianças é a transmissão materno-infantil (TMI) que se caracteriza pela transmissão da mãe infectada para o seu concepto durante a gravidez, parto ou aleitamento materno.

A prevalência de gestantes infectadas pelo HIV é de 0,41%, o que corresponde a um total estimado de 12.456 recém-nascidos expostos anualmente (BRASIL, 2007a).

Desde o ano 2000 até junho de 2011, foram notificados 61.789 casos de infecção pelo HIV-1 em gestantes, sendo 43,3% na região sudeste, 31,8% na região sul, 13,7% na região nordeste, 5,6% na região centro-oeste e 5,5% na região norte. A taxa de detecção de casos de HIV em gestantes no Brasil corresponde a 2 casos por 1.000 nascidos vivos (BRASIL, 2012).

No entanto, desde 1997, após a introdução universal da terapia antirretroviral para gestantes de todo o país, observa-se uma redução significativa de novos casos de aids em crianças nascidas a partir daquele ano (BRITO, 2006).

Desde 1980 até junho de 2011, foram notificados 14.127 casos de aids em menores de cinco anos. Em 2010 foram notificados 482 novos casos, com taxa de incidência de 3,5 por 100.000 habitantes (BRASIL, 2012).

No Brasil, a taxa de incidência de HIV em menores de cinco anos é utilizada como indicador de monitoramento da TMI. Ao longo dos últimos 12 anos, observa-se redução de 40,7%, tendo a incidência aumentada nas regiões norte e nordeste e diminuída no restante do território nacional (BRASIL, 2012).

Estimativas para taxas de TMI do HIV-1 são de 3% entre gestantes sob terapia antirretroviral e 25 a 30 % para as não tratadas (THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP, 1999).

Praticamente, todos os bebês filhos de mães portadoras da infecção pelo HIV-1, após o nascimento apresentam anticorpos anti-HIV. Isso não se deve a produção de anticorpos pelo lactente, mas sim à passagem de anticorpos maternos via placenta. Espera-se que após 18 meses de idade, os anticorpos maternos tenham negativado ou sejam substituídos pelos anticorpos da criança (ORTIGÃO, 1995).

Na literatura existem evidências de que a infecção viral pode ocorrer até a oitava semana de gestação (LEWIS et al., 1990; SPRECHER et al., 1986). Os receptores CD4 dos linfócitos fetais começam a surgir ao final do primeiro trimestre de gestação, o que exclui a possibilidade de contágio embrionário. Os vírus que estão livres na corrente sanguínea da mãe cruzam a placenta por transporte ativo ou por meio de células trofoblásticas. Algumas dessas células expressam o receptor CD4 e, portanto, podem servir de alvo para o HIV-1 (ORTIGÃO, 1995).

A infecção periparto pode ocorrer por meio do contato com sangue ou secreções maternas podendo contaminar o recém nascido através de mucosas ou microlesões cutâneas (VOGT et al., 1986).

Casos de contaminação pelo HIV-1 também têm sido atribuídos ao leite materno de mães que se soroconverteram no período pós-parto. Na literatura constam relatos de detecção de vírus em culturas de leite materno de mulheres portadoras da infecção pelo HIV-1 que apresentavam ou não sintomas (ORTIGÃO, 1995).

O diagnóstico da infecção pelo HIV-1 em filho de mãe portadora da infecção pelo HIV-1 é complexo, já que os anticorpos maternos do tipo IgG podem ser detectados até 18 meses após o parto. A imunoglobulina IgG anti-HIV presente a partir desta idade é considerada indicadora de infecção na criança, e não mais pela passagem passiva de anticorpos maternos pela placenta. Contudo, este tipo de diagnóstico torna tardia a detecção (BRASIL, 2001).

Nestas crianças, a avaliação mais precoce pode ser realizada utilizando-se a dosagem da glicoproteína p24, a amplificação do genoma viral através da *polymerase chain reaction* (PCR) ou a cultura do vírus. Quando o exame é realizado 30 dias após o nascimento, estas técnicas apresentam sensibilidade maior que 90%. Antes do 1º mês do nascimento, a positividade destes testes depende do momento da TMI. Se intra-útero, o vírus será detectado precocemente; se intra-parto, os testes somente serão positivos posteriormente (BRASIL, 2001).

Assim, o Ministério da Saúde recomenda que o diagnóstico da infecção neonatal seja realizado através da PCR com seis semanas, três meses e aos cinco meses de idade. Dois testes positivos ou negativos confirmam ou descartam, respectivamente, a infecção pelo HIV-1. Caso não se disponha destes exames específicos, o seguimento deverá ser realizado pela detecção de anticorpos anti HIV-1 (ELISA ou Western Blot), até que a criança complete 18 meses de idade, quando já não deve haver mais anticorpos maternos circulando no seu sangue (BRASIL, 1998).

Adicionalmente, foi proposto um fluxograma utilizando a quantificação da carga viral, visando à detecção da infecção pelo HIV-1 em crianças com idade entre dois meses e dois anos. Duas quantificações do RNA com resultado “indetectável” sugerem que a criança não está infectada, devendo-se, contudo, manter o acompanhamento clínico e realizar sorologia anti-HIV aos dois anos de idade (BRASIL, 2001).

Medidas para prevenir a TMI do HIV-1 passaram a ser implementadas no Brasil desde 1997. Atualmente, as medidas recomendadas são: 1) todas as gestantes devem receber o oferecimento do teste para o HIV-1, independente de qualquer avaliação de risco; 2) as gestantes soropositivas devem receber antirretrovirais a partir da 14<sup>a</sup> semana até o final da gestação e, durante o trabalho de parto, AZT intravenoso, na dose de 2mg/kg de peso na primeira hora e 1mg/kg/hora até o clampeamento do cordão umbilical – em caso de cesárea programada, a infusão intravenosa deve começar três horas antes do início da cirurgia; 3) todos os recém-nascidos expostos ao HIV-1 devem receber AZT via oral, na dose de 2mg/kg, quatro vezes ao dia, durante seis semanas (BRASIL, 2007a).

Além disso, o aleitamento materno é contraindicado, realizando-se inibição mecânica da lactação, na qual se realiza a compressão mecânica das mamas por enfaixamento por um período de 7 a 10 dias ou por meio de inibição farmacológica. Por esse motivo, são fornecidas fórmulas lácteas a todos os recém-nascidos expostos ao HIV (BRASIL, 2007a).

As gestantes que, pela evolução de sua condição clínica ou laboratorial, já estão em uso de terapia antirretroviral devem avaliar os riscos e benefícios da manutenção desta terapia, principalmente no primeiro trimestre da gravidez. Aquelas que não estão em uso de antirretrovirais, mas que se apresentam sintomáticas ou com parâmetros laboratoriais muito alterados, devem considerar o uso de terapia combinada (BRASIL, 2010b).

Quando a oportunidade de uso de ARV no início da gestação for perdida, essa terapia deverá ser iniciada em qualquer idade gestacional, e o AZT intravenoso instituído no momento do parto (BRASIL, 2007a).

A cesariana é recomendada para todas as gestantes com carga viral desconhecida ou superior a 1.000 cópias virais/mL (BRASIL, 2001). Ressalta-se que as cesarianas devem ser preferencialmente eletivas e no horário da internação deve estar previsto o horário para administração de AZT injetável. A ligadura do cordão umbilical, sem ordenha deve ser realizada imediatamente após a expulsão do recém-nascido e se possível, deve-se proceder ao parto impelido (BRASIL, 2007a).

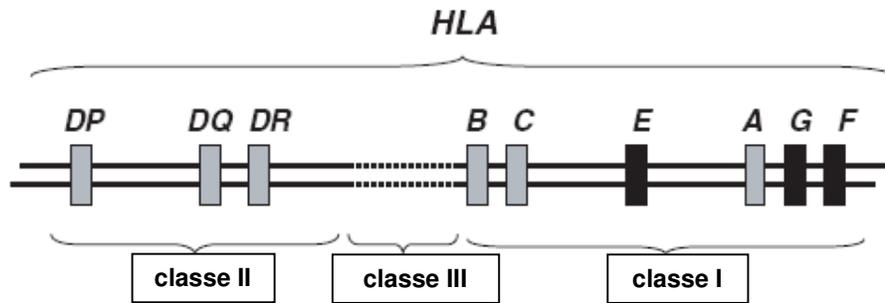
Considerando que as estimativas para taxas de TMI do HIV-1 são de 25 a 30% para as gestantes que não utilizam as medidas profiláticas mencionadas (THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP, 1999), o fato de 70 a 75% dos recém-nascidos não serem verticalmente infectados, apesar da contínua exposição viral durante a gestação, sugere a existência de barreiras naturalmente protetoras que previnem a transmissão perinatal do HIV-1.

## **1.5 HLA-G**

O complexo de histocompatibilidade principal (MHC) é um grande complexo gênico com múltiplos *loci*, cujas moléculas apresentam antígenos às células do sistema imune (ABBAS; LICHTMAN; POBER, 1998; KLEIN; SATO, 2000). É constituído por um grupo de genes intimamente ligados, encontrado em todos os mamíferos até hoje estudados. Esses genes codificam a síntese de glicoproteínas de superfície celular expressas por diferentes tipos celulares, as moléculas de histocompatibilidade (HLA). A participação desses genes e seus produtos em vários processos de resposta imunológica é hoje amplamente documentada (CAMPBELL; TROWSDALE, 1993).

Moléculas HLA (*Human Leukocyte Antigens*) são codificadas pelos genes do MHC, que no ser humano está localizado no braço curto do cromossomo 6, e, didaticamente, esses genes podem ser reunidos em 3 grupos, denominados genes de classe I, II e III.

Os genes de classe I codificam as moléculas clássicas de histocompatibilidade HLA-A, -B e -C, e as moléculas não clássicas HLA-G, -E e -F (figura4) (FERNANDES; MACIEL; DONADI, 2003). As moléculas clássicas estão presentes em todas as células nucleadas, enquanto o HLA-E e -F são expressos em tecidos fetais e o HLA-G é predominante na interface materno-fetal (KLEIN; SATO, 2000).



**Figura 4 - Localização dos genes HLA de classe I, II e III no braço curto do cromossomo 6.**

Adaptado de Hviid, 2006.

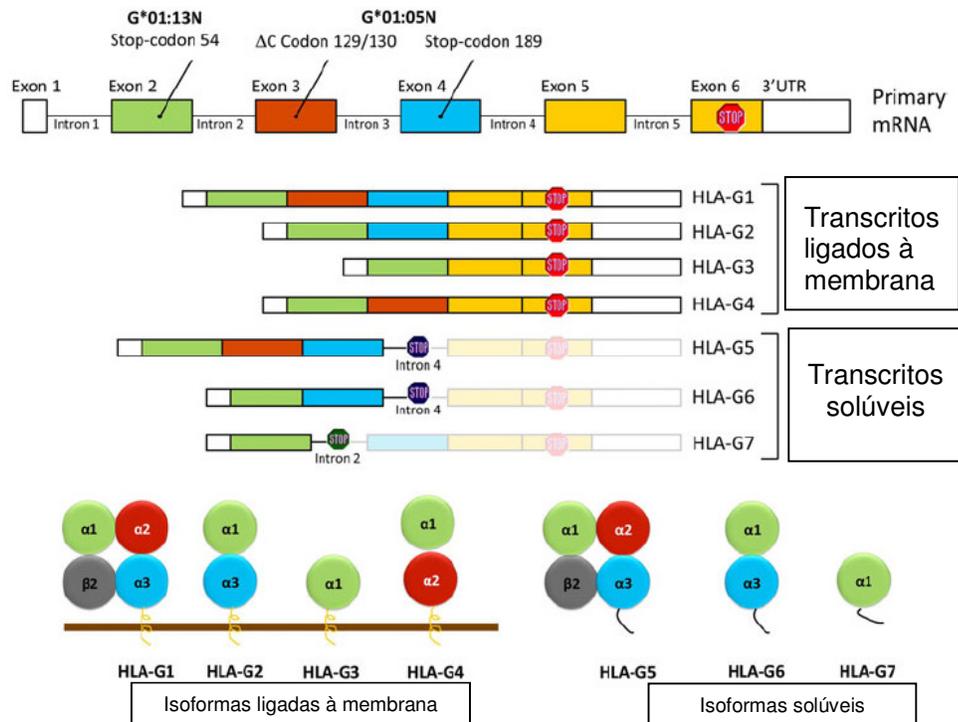
Muitas características distinguem os genes não clássicos de classe I do sistema HLA (HLA-E, -F e -G) dos genes clássicos de classe I. Com exceção do *HLA-E*, esses genes possuem diferentes mecanismos na sua regulação, que os leva a uma distribuição restrita em determinados tecidos (KOLLER, 1988; MÉGRET et al., 2007), e todos eles possuem características que favorecem a tolerância imunológica (SULLIVAN et al., 2006; CAROSELLA et al., 2008a).

Estruturalmente, HLA-G é uma molécula de classe Ib (não clássica) constituída por três domínios alfa não covalentes associados a uma cadeia  $\beta 2$  microglobulina. Apresenta estrutura semelhante às moléculas HLA clássicas, porém, o domínio citoplasmático é mais curto (HVIID, 2006).

De acordo com o *IMGT/HLA Database*, este gene possui 50 alelos descritos até o momento, que codificam 16 proteínas diferentes, isso em razão da presença de mutações silenciosas.

Sete diferentes isoformas proteicas de HLA-G foram descritas, que devido ao processo de splicing alternativo, resultam em quatro ligantes de membrana (HLA-G1, -G2, -G3, -G4) e três moléculas solúveis (HLA-G5, -G6, -G7). Todas as isoformas apresentam, no mínimo, um domínio alfa, sendo a isoforma HLA-G1, a isoforma completa. As isoformas truncadas são geradas pela exclusão de um ou dois éxons codificadores de domínios globulares. Nas isoformas HLA-G5, -G6, -G7, o íntron 4 não sofre splicing, o que introduz um códon de término, e os domínios transmembrana e citoplasmático não são traduzidos, resultando nas isoformas solúveis (CAROSELLA et al., 2008b). Assim, as isoformas solúveis (HLA-G5, -G6 e -

G7) podem ser secretadas pelas células, enquanto as isoformas ligadas à membrana (HLA-G1, -G2, -G3 e -G4) são expressas na superfície das células (HVIID, 2006). As moléculas ligadas à membrana e solúveis do HLA-G estão didaticamente representadas na figura 5.



**Figura 5 - Estrutura do gene *HLA-G*, com representação das moléculas ligadas à membrana e solúveis.**

Adaptado de Donadi et al. (2011).

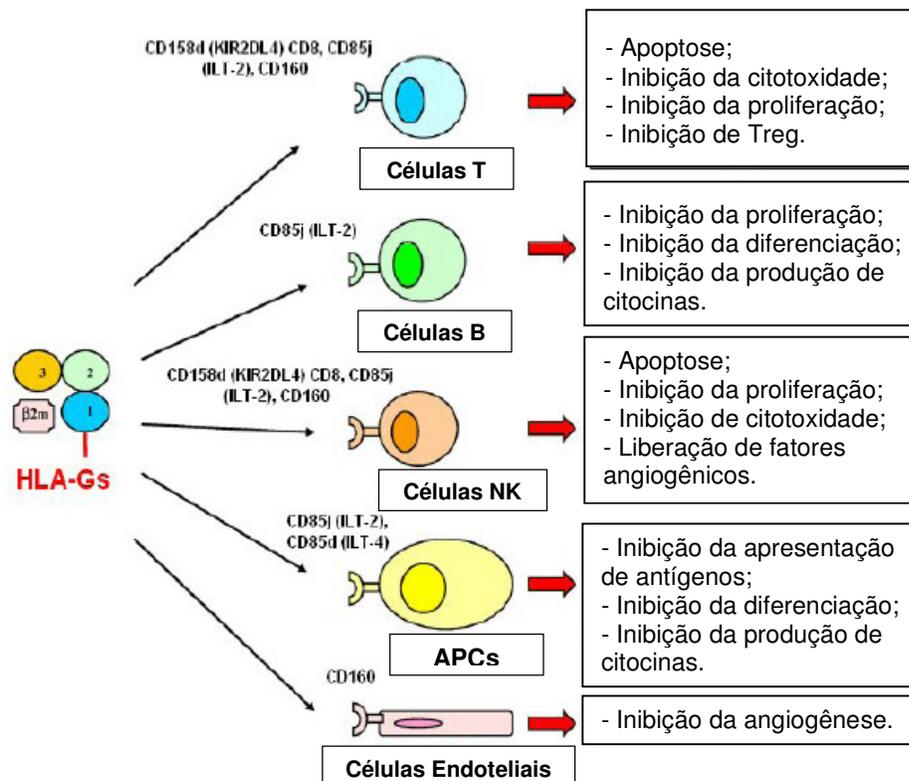
O HLA-G foi inicialmente descrito na gestação e identificado nos citotrofoblastos (ELLIS; PALMER; MCMICHAEL, 1990; KOVATS et al., 1990), posteriormente foi constatada sua expressão em toda a interface materno-fetal, como em células trofoblásticas invasivas, células do endotélio vascular fetal, células do âmnion e do líquido amniótico (LE BOUTEILLER et al., 1999). Em condições fisiológicas, é observada também em sítios imunoprivilegiados, como por exemplo, o timo (CRISA et al., 1997), a córnea (LE DISCORDE et al., 2003), o pâncreas (CIRULLI et al., 2006) e precursores eritróides e endoteliais (MENIER et al., 2004). Contudo, sua expressão pode ser induzida em outras células em condições

patológicas como câncer, infecções virais, doenças autoimunes e transplantes (CAROSELLA et al., 2008a).

O HLA-G, tanto nas isoformas ligadas à membrana, quanto solúveis no plasma, atua como um imunorregulador, com importante função imunossupressora e possível indução de imunotolerância (VAN DER VEN; PFEIFFER; SKRABLIN, 2000).

Vários mecanismos de inibição do sistema imune mediados por HLA-G têm sido descritos. Entre esses, está a inibição da atividade citotóxica de linfócitos TCD8+ e células NK (LE GAL et al., 1999); inibição da proliferação de células TCD4+ (BAINDRIDGE; ELLIS; SARGENT, 2000); inibição da progressão do ciclo celular em células T humana alorreativas (BAHRI et al., 2006) e inibição da diferenciação de células dendríticas (RISTCH et al., 2005).

As atividades imunorregulatórias mediadas pelo HLA-G estão sintetizadas na figura 6.



**Figura 6 - Atividades imunorregulatórias mediadas pelo HLA-G.**

Adaptado de Pistoia et al. , 2007.

Assim, a função mais importante da molécula *HLA-G* consiste na supressão de alguns processos imunológicos promovendo efeitos inibitórios na citólise das células NK, na resposta proliferativa das células T e na maturação das células dendríticas. Esse efeito inibidor é mediado por sua ligação com receptores inibidores tipo imunoglobulina (KIRs) expressos nas células NK (SELIGER; ABKEN; FERRONE, 2003). Outros receptores, tipo imunoglobulina, presentes em linfócitos e células apresentadoras de antígeno (ILT-2 e ILT-4) também podem interagir com a molécula, inibindo sua resposta. Muitos desses receptores possuem motivos intracelulares inibitórios (ITIM), entre eles: ILT2 (LIR-1, CD85j), ILT4 (LIR-2, CD85d), BY55 (CD160) e KIR2DL4 (CD158d) (MCINTIRE; HUNT 2005). ILT2 e ILT4 interagem também com moléculas *HLA* de classe I clássicas em geral, enquanto que KIR2DL4 é um receptor específico para *HLA-G* (MCINTIRE; HUNT 2005).

## 1.6 *HLA-G* e polimorfismos genéticos

O gene *HLA-G* é caracterizado por um polimorfismo limitado quando comparado aos demais genes do Complexo de Histocompatibilidade Principal (CPH) de classe I clássicos, porém, alguns desses sítios polimórficos, localizados na região 3' não traduzida (3'UTR), podem influenciar a expressão dessa molécula através de diferentes mecanismos. Entre esses, destacam-se: a) presença (inserção) ou ausência (deleção) de um fragmento de 14 pares de bases; b) polimorfismo de base única (SNP) na posição 3142, que pode estar relacionado à degradação do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) e supressão da tradução; c) polimorfismo de base única na posição 3187, relacionado à estabilidade e degradação do mRNA (DONADI et al., 2011).

O polimorfismo de inserção / deleção de 14 pb do *HLA-G* foi inicialmente descrito por Harrison et al. (1993). Na população caucasiana, a frequência do alelo com a inserção de 14pb é de aproximadamente 45%, enquanto a frequência da deleção é de cerca de 55% (HVIID, 2006). De acordo com Castro et al. (2000), os genes MHC-G de primatas apresentam a inserção de 14 pb, o que sugere que este seja o alelo mais antigo. No entanto, considerando que o alelo *HLA-G* com a deleção

de 14pb é o mais frequentemente encontrado, poderia haver algum significado funcional ou vantagem no que diz respeito a esse alelo específico.

Tem sido aventado que os transcritos que apresentam a inserção de 14 pb (+ 14pb) podem sofrer um processamento adicional que elimina os primeiros 92 pb do éxon 8, o que torna este mRNA mais estável do que o mRNA que contém a sequência completa (ROUSSEAU et al., 2003). O alelo + 14 pb está também associado à diminuição da taxa de transcritos de HLA-G (tanto nas isoformas de membrana quanto solúveis) e em alguma extensão, com níveis menores de moléculas HLA-G solúveis (sHLA-G) (HVIID et al., 2003). Ademais, a homozigose para inserção de 14 pb está associada com a expressão de níveis elevados de interleucina-10 (IL-10) (RIZZO et al., 2005), uma citocina anti-inflamatória que inibe a síntese de vários mediadores inflamatórios normalmente secretados por monócitos e macrófagos ativados (FIORENTINO et al., 1991).

Quanto aos polimorfismos de base única, Castelli et al. (2010), ao caracterizarem a variabilidade da região 3'UTR do *HLA-G* em uma amostra da população urbana brasileira, identificaram os seguintes sítios: 3003T/C, +3010C/G, +3027A/C, +3035C/T, +3142G/C, +3187A/G e +3196C/G. Os autores observaram desequilíbrio de ligação especialmente entre a inserção de 14pb e os alelos +3142G e +3187A, todos previamente associados com baixa disponibilidade de mRNA, demonstrando que seus efeitos não são independentes.

## **1.7 HLA-G e implicações Clínicas**

Aspectos da biologia do HLA-G, como as funções altamente inibitórias são fundamentais para a compreensão da relevância dessa molécula em condições patológicas e podem auxiliar a projetar estratégias diagnósticas e terapêuticas em várias áreas da medicina (BRENOL et al., 2012). Estudos envolvendo o polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do HLA-G demonstraram a sua associação em diversas patologias, como abortamento espontâneo recorrente (SHANKARKUMAR et al., 2011), pré-eclâmpsia (LARSEN et al., 2010), carcinoma hepatocelular (JIANG et al., 2011), cardiomiopatia dilatada (LIN et al., 2007), rejeição à transplante de

coração (TWITTO et al., 2011), lúpus eritematoso sistêmico (RIZZO et al., 2008), entre outras.

Como a expressão de HLA-G foi inicialmente descrita nos citotrofoblastos, os primeiros estudos abordaram seu papel na gestação. Durante a gravidez, o sistema imune materno está em estreito contato com as células e tecidos do feto semialogênico, o que sugere a existência de mecanismos que modulem o sistema imunológico materno para evitar rejeição ao feto (WILCZYNSKI, 2005). A expressão da molécula HLA-G nos citotrofoblastos, está associada com a tolerância ao feto e a manutenção da gestação, visto que previne o feto contra o ataque imunológico materno (LE BOUTEILLER; LENFANT, 1997). Apesar disso, ainda não há uma compreensão integral sobre os mecanismos que protegem o feto do sistema imune materno (HVIID, 2006).

O provável mecanismo de tolerância é que a molécula HLA-G possa inibir a lesão celular mediada pelos linfócitos T-CD8+ (CTL), que reconhecem apenas células que expressam moléculas clássicas do MHC de classe I, e inibir o reconhecimento e ataque das células natural-killer (NK), pois a molécula HLA-G se liga aos dois principais inibidores dos receptores da NK, o KIR1 e o KIR2, evitando a ação citotóxica dessas células (CAROSELLA et al., 1999). Segundo a hipótese do imunotropismo placentário, postulado por Wegmann (1984), as interações imunológicas materno-fetais, envolvendo a molécula HLA-G, resultam na produção de citocinas após o reconhecimento materno dos aloantígenos discordantes fetais. Tal reconhecimento, ativação e produção de citocinas, como *colony stimulating factor-1* (CSF-1) e *granulocyte-macrophage-CSF* (GM-CSF), favorecem o desenvolvimento do trofoblasto e incremento na função placentária.

Tem sido descrito que a similaridade materno-fetal para os alelos *HLA-G* está associada com o risco aumentado de aborto espontâneo (OBER et al., 1998). Ademais, expressão aberrante de HLA-G foi reportada em casos de pré-eclâmpsia, abortamentos espontâneos e recorrentes e em estudos envolvendo fertilização *in vitro* (EMMER et al., 2002). Outras situações nas quais as moléculas de HLA-G estão envolvidas com desfechos clínicos são os transplantes de órgãos e a oncologia. Em pacientes transplantados, a expressão de HLA-G pode ser benéfica e promover tolerância aos enxertos. A expressão de HLA-G foi amplamente estudada em pacientes após transplantes de coração (LILA et al., 2000), rim (QIU et al., 2006)

e fígado (NAJI et al., 2007). Nessas populações, indivíduos que expressaram HLA-G no enxerto ou plasma apresentaram aceitação significativamente melhor do enxerto (CAROSELLA, et al., 2008b). No contexto da oncologia, desde a primeira descrição da expressão de HLA-G por células tumorais (PAUL et al. 1998), estudos tem sugerido que a expressão de HLA-G em lesões neoplásicas poderia representar uma proteção da citólise das células malignas, mediada por NK (BUKUR et al., 2003). Estudos *in vitro* demonstraram que a expressão de HLA-G por células neoplásicas pode proteger a célula tumoral contra a lise mediada por CTL e NK (CONTINI et al., 2003; RISTICHI et al., 2005; LIN et al., 2007).

De modo semelhante aos tumores, os vírus desenvolvem estratégias para escapar do sistema imune. Sendo assim, a indução da expressão da molécula de HLA-G por células infectadas por vírus pode ser um mecanismo adicional e induzido que o ajude a subverter as defesas do hospedeiro, como demonstraram Donaghy et al. (2007), que verificaram que os níveis de HLA-G solúvel são maiores em indivíduos portadores do HIV-1.

Polimorfismos do *HLA-G* também têm sido associados ao risco de infecção pelo HIV. Matte et al. (2004) observaram associação significativa entre o alelo G\*0105N com proteção e G\*010108 com susceptibilidade à infecção pelo HIV. O alelo G\*0105N poderia prejudicar a função do HLA-G, enquanto o alelo G\*010108 teria ação oposta. Os autores sugerem que o alelo G\*0105N não codifica proteínas funcionais de HLA-G solúvel ou ligado à membrana e a reduzida expressão de HLA-G permitiria que as células NK destruíssem as células infectadas pelo HIV, levando à proteção contra a infecção. No caso do alelo G\*010108, a maior susceptibilidade à infecção pelo HIV poderia ser explicada pela expressão de HLA-G e, conseqüentemente, inibição de células NK.

Especificamente para o polimorfismo de inserção/deleção de 14pb, Aghafar et al. (2012), em um estudo envolvendo a susceptibilidade ao HIV em diferentes grupos étnicos concluiu que não há associação entre o polimorfismo de inserção/deleção de 14pb e o risco de infecção pelo HIV.

## 1.8 Polimorfismo do *HLA-G* e Transmissão Materno-Infantil do HIV-1

Polimorfismos em diversos genes, incluindo os HLA, têm sido considerados candidatos para explicar a maior ou menor susceptibilidade a TMI do HIV (FARQUHAR et al., 2004).

Relativo à associação entre polimorfismos dos alelos HLA e a TMI do HIV-1, estudo realizado no Quênia sugere que a similaridade de alelos HLA de classe I entre mãe e filho está associado com o risco aumentado para TMI do HIV-1 (POLYCARPOU et al., 2002; MACKELPRANG et al., 2008), e a dissimilaridade nestes alelos pode conferir um efeito protetor contra TMI do HIV-1 (MACDONALD et al., 1998). Evidências sugerem que isso acontece por uma ligação alterada desses alelos aos peptídeos derivados do vírus, resultando numa reduzida capacidade das células infectadas de apresentar esses peptídeos aos linfócitos T CD8<sup>+</sup> (CTL).

Poucos estudos têm avaliado a possível associação entre a TMI do HIV-1 e o polimorfismo do gene codificador da molécula *HLA-G*. Além disso, esses estudos, realizados com a população materno-infantil, demonstraram resultados contraditórios. Assim, Aikhionbare et al. (2001, 2006), avaliando duplas de mães e filhos, sugerem que a dissimilaridade genotípica para o *HLA-G* pode estar associada com o risco reduzido para TMI do HIV-1. Um estudo realizado com a população brasileira, especificamente em filhos de mães portadoras da infecção pelo HIV, verificou a associação entre o polimorfismo da inserção/deleção de 14pb do *HLA-G* na TMI do HIV-1 e constatou que a deleção de 14pb do *HLA-G* foi mais frequente em crianças expostas ao vírus, porém não infectadas, em relação aos controles saudáveis e às crianças infectadas (FABRIS et al., 2009). Outro estudo, realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores, também realizado apenas com filhos de mães portadoras da infecção pelo HIV, demonstrou que o alelo 3777C, isoladamente, não apresenta efeito na TMI do HIV-1, porém, quando ligado ao alelo D (deleção de 14 pb), exerce papel de proteção (SEGAT et al., 2009). Por outro lado, Matte et al. (2002) avaliando duplas de mães e filhos, mostraram que a similaridade ou dissimilaridade materno-infantil no genótipo do *HLA-G* não estão associadas com a TMI do HIV-1, seja intra-uterina ou periparto.

Recentemente, Segat e Crovella (2012) sugeriram que o HLA-G pode ser considerado, no contexto da infecção pelo HIV-1, uma molécula associada a susceptibilidade por TMI.

### **1.9 Potencial terapêutico do HLA-G**

A molécula HLA-G possui ação imunológica inibitória e devido à sua expressão, inicialmente descrita na interface materno-fetal, sua avaliação pode ser de utilidade diagnóstica em complicações da gestação (GONZALEZ et al., 2012). Adicionalmente, o estudo da expressão ectópica de HLA-G em diversas doenças tem ampliado o conhecimento das mesmas, especificamente no caso das doenças autoimunes, virais e tumorais. Nessas situações, a análise do HLA-G pode auxiliar no entendimento da patologia e avaliação prognóstica e sua mensuração pode orientar a escolha da terapêutica (GONZALEZ et al., 2012).

Em condições patológicas como nas infecções virais crônicas e câncer, em que a manutenção de uma resposta imune vigorosa é desejável, a expressão de HLA-G é prejudicial. Em contraste, em casos como o de doenças autoimunes e transplantes, em que a resposta imune vigorosa torna-se indesejável, a expressão de HLA-G é benéfica (DONADI et al., 2011). Assim, a indução da expressão de HLA-G em pacientes com determinadas condições clínicas pode ser alvo de interesse na prática clínica (GONZALEZ et al., 2012).

Considerado como um marcador de doenças e um alvo terapêutico, o HLA-G poderá ir além dos laboratórios de pesquisa, para ter aplicabilidade também nos laboratórios diagnósticos (GONZALEZ et al., 2012) e tornar-se um antígeno alvo para imunoterapias (KOMOHARA et al., 2007).

Muitos estudos têm sido realizados avaliando a aplicação clínica do HLA-G. Neste sentido, análises da quantificação de HLA-G solúvel já estão sendo utilizadas clinicamente no acompanhamento de indivíduos transplantados com pulmão e rins, com o objetivo de detectar pacientes que têm maior risco de rejeição. Assim, pacientes que apresentam níveis séricos menores de HLA-G solúvel são os

pacientes que têm maior risco de rejeição, e devem ser seguidos com mais cautela (JIN et al., 2012).

### **1.10 Assistência de enfermagem na saúde materno-infantil**

Na história da saúde pública, a assistência materno-infantil tem sido considerada uma área prioritária, principalmente no que diz respeito aos cuidados da mulher durante a gestação, o que engloba pré-natal, parto e puerpério (SHIMIZU; LIMA, 2009). Entende-se por pré-natal, o conjunto de procedimentos clínicos e educativos destinados a acompanhar a evolução da gestação e promover a saúde da gestante e da criança (SUCCI et al., 2008). No que diz respeito ao pré-natal, o Ministério da Saúde, através do Programa Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM), propõe captar a gestante na comunidade, realizar controles periódicos, garantir consultas e reuniões educativas, oferecer equipamentos básicos e apoio laboratorial (BRASIL, 1984).

No ano de 2000, fundamentado na necessidade de atenção específica à gestante, ao recém-nascido e à puérpera, o Ministério da Saúde instituiu o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento (PHPN), com o objetivo de: reduzir as taxas de morbi-mortalidade materna, peri e neonatal e assegurar a melhoria do acesso e qualidade do acompanhamento pré-natal, da assistência ao parto, puerpério e neonatal (BRASIL, 2002).

De acordo com o PHPN, toda gestante tem o direito de acesso à atendimento digno e de qualidade na gestação, parto e puerpério. Assim, no pré-natal, devem ser realizadas as seguintes atividades: 1) primeira consulta de pré-natal até o quarto mês de gestação; 2) realização de no mínimo seis consultas de atendimento pré-natal; 3) realização dos exames ABO-Rh, VDRL, urina, glicemia de jejum e Hb/Ht; 4) oferta de testagem anti-HIV; 5) classificação de risco gestacional e 6) realização de atividades educativas (BRASIL, 2002). Apesar disso, Shimizu e Lima (2009) ressaltam que a cobertura de acompanhamento pré-natal ainda é deficiente no Brasil, o que reflete a necessidade de fortalecer o acolhimento e melhorar a adesão. Ressalta-se que quando a gestante tiver acesso tardio ao pré-natal, está indicada a realização de teste rápido para a detecção de anticorpos anti-HIV (BRASIL, 2007b).

Cunha et al. (2009) afirmam que a participação do enfermeiro tem fundamental importância para o fortalecimento da assistência pré-natal. Assim, a consulta de enfermagem apresenta-se como um instrumento capaz de garantir a qualidade da assistência pré-natal, principalmente com ações de prevenção de doenças e promoção da saúde (RIOS; VIENA, 2007).

Nesse contexto, uma das ações mais relevantes na promoção da saúde materno-infantil é a prevenção da TMI, na qual o enfermeiro pode atuar no aconselhamento pré e pós-teste, fornecendo informações gerais sobre HIV/aids, sistema de testagem e o impacto de um possível resultado positivo na gestação, parto e puerpério (FEITOSA et al., 2010).

Especificamente para a gestante portadora da infecção pelo HIV-1, a avaliação inicial deve ser direcionada para as necessidades específicas dessa mulher. Devem ser consideradas questões como: 1) avaliar o nível de conhecimento da paciente sobre a doença; 2) descrever a infecção pelo HIV e sua evolução, ressaltando o impacto favorável da terapia antirretroviral na qualidade e expectativa de vida; 3) conscientizar sobre a possibilidade de TMI e as medidas existentes para prevenção; 4) avaliar a necessidade de intervenção psicossocial; 5) identificar outras necessidades de saúde; 6) identificar condições que exijam intervenção imediata, como sinais e sintomas sugestivos de infecções oportunistas; 6) solicitar exames para avaliação laboratorial inicial (BRASIL, 2007b).

Para a gestante portadora da infecção pelo HIV-1, é recomendada a realização de exames, tais como: tipagem sanguínea, coombs indireto, se necessário, urina rotina e urocultura, sorologia para sífilis, sorologia para toxoplasmose, sorologias para hepatite B e C, glicemia de jejum, contagem de linfócitos TCD4+ e carga viral, perfil lipídico, provas de função renal e enzimas hepáticas, hemograma, PPD, bacterioscopia de secreção vagina e pesquisa de clamídia e gonococo em secreção cervical, conforme apresentado em quadro 1 (BRASIL, 2007b).

Idade gestacional	Exames
1ª. Consulta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exames do perfil obstétrico (tipagem sanguínea; Coombs indireto, se necessário; urina tipo 1 e urocultura; sorologia para sífilis; toxoplasmose; hepatite B e C; glicemia de jejum e teste de sobrecarga à glicose, se necessário).</li> <li>• CD4; carga viral.</li> <li>• Perfil lipídico (colesterol e triglicérides) e provas de função renal (uréia e creatinina séricas).</li> <li>• Hemograma e enzimas hepáticas com intervalo de 15 a 60 dias, de acordo com o esquema de TARV em uso.</li> <li>• Reação de Mantoux (PPD).</li> <li>• Bacterioscopia de secreção vaginal.</li> <li>• Pesquisa de clamídia e gonococo em secreção cervical.</li> <li>• Citologia oncótica do colo do útero*.</li> </ul>
24 - 28 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorologia para sífilis e toxoplasmose.</li> <li>• Bacterioscopia da secreção vaginal.</li> <li>• Glicemia de jejum.</li> <li>• Urina tipo 1.</li> <li>• T-CD4+ e carga viral, para readequar a TARV.</li> <li>• Perfil lipídico (colesterol e triglicérides) e provas de função renal (uréia e creatinina séricas).</li> </ul>
34 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carga viral, para definir via de parto.</li> </ul>

**Quadro 1 - Exames laboratoriais recomendados para gestante portadora da infecção pelo HIV.**

Adaptado de Brasil, 2007c.

\*conforme indicação.

Durante o acompanhamento pré-natal, a gestante portadora da infecção pelo HIV-1 deve ser orientada quanto aos cuidados para prevenir a TMI do HIV, como a utilização correta de antirretrovirais, a via de parto, a inibição da lactação, o enfaixamento das mamas e a proibição da amamentação (BRASIL, 2007b).

O objetivo de prevenir a TMI faz com que toda gestante portadora da infecção pelo HIV seja tratada com antirretrovirais, independente de seu estado imunológico ou virológico (BRASIL, 2007c), objetivando assim, a redução da carga viral, já que as maiores taxas de TMI são observadas em gestantes com carga viral acima de 100.000 cópias virais/mL, enquanto as menores taxas são observadas em gestantes com carga viral inferior a 1.000 cópias virais/mL (BRASIL, 2010b).

O uso de antirretrovirais deve ser iniciado a partir da décima quarta semana de gestação, porém, quando a oportunidade de tratamento for perdida no início da gestação, a terapia deve ser iniciada em qualquer idade gestacional (BRASIL, 2007c).

No que diz respeito aos esquemas terapêuticos utilizados na gestação, a zidovudina sempre que possível deverá ser utilizada (BRASIL, 2007c). Contudo, o uso de terapias duplas, triplas e esquemas altamente ativos apresentam maior redução das taxas de TMI (BRASIL, 2010b).

As mulheres que já estavam em utilizando antirretrovirais antes da gestação devem ser avaliadas caso a caso, considerando os riscos e benefícios do esquema terapêutico em uso. Constatando a eficácia do esquema terapêutico, o mesmo poderá ser mantido, desde que não contenha drogas sabidamente contraindicadas na gestação (BRASIL, 2007c).

As gestantes com repercussão clínica ou imunológica grave da infecção pelo HIV devem receber tratamento, independentemente da gravidez e da idade gestacional, obedecendo as recomendações de terapia antirretroviral para adultos portadores da infecção pelo HIV (BRASIL, 2010b).

Os medicamentos antirretrovirais recomendados para uso na gestação são apresentados no quadro 2.

Medicamento	Classe	Fundamentação de uso	Preocupações na Gestação
Zidovudina	ITRAN	E o ITRN preferido para uso em esquemas antirretrovirais combinados na gestação, com base em estudos de eficácia e ampla experiência; deve ser incluído no esquema, a não ser que haja toxicidade significativa	Sem evidencia de teratogenicidade em humanos. Boa tolerância e segurança de curto prazo para a mãe e o bebê.
Lamivudina	ITRAN	Devido a ampla experiência do uso da lamivudina na gestação em combinação com a zidovudina, a lamivudina combinada a zidovudina e a principal dupla de ITRN recomendada para gestantes.	Sem evidencia de teratogenicidade em humanos. Boa tolerância e segurança de curto prazo para a mãe e o bebê.
Nevirapina	ITRNAN	A nevirapina somente deve ser iniciada em gestantes com contagem de LT-CD4+ >250 cels./mm <sup>3</sup> se o benefício for maior que o risco, devido ao risco acrescido de hepatotoxicidade potencialmente fatal em mulheres com contagens elevadas de LT-CD4+.	Não ha evidencia de teratogenicidade humana. Risco de toxicidade hepática.
Lopinavir	IP	Ainda não existem dados de seguimento clinico suficientes para uma recomendação definitiva quanto a dosagem na gestação. Alguns especialistas administram a dosagem habitual (2 comprimidos, 2x/dia) durante a gravidez e monitoram a resposta virológica. Outros recomendam dosagem de 3 comprimidos 2x/dia no	Não ha evidencia de teratogenicidade humana. Boa tolerância e segurança no curto prazo

		terceiro trimestre, voltando a dosagem padrão no pós-parto.	
--	--	---	--

**Quadro 2 - Antirretrovirais recomendados para uso na gestação.**

Adaptado de Brasil, 2010b.

**Legenda:**

ITRAN=inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo;

ITRANAN=inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo;

IP=inibidor da protease.

No que diz respeito aos inibidores de fusão, admite-se o uso apenas em casos de multiresistência (BRASIL, 2007c) e quanto aos inibidores de integrase, dados farmacocinéticos e sobre segurança são insuficientes para permitir o uso durante a gestação (BRASIL, 2010b).

Na entrada da parturiente na maternidade, o teste rápido para detecção da infecção pelo HIV deve ser oferecido a todas as gestantes que não tenham realizado sorologia anti-HIV na gestação ou que o resultado do exame não esteja disponível. Para isso, é necessário o consentimento verbal da gestante ou familiar (BRASIL, 2007b).

A via de parto deverá ser escolhida em função da situação obstétrica da gestante ou da carga viral (quadro 3), conforme avaliação do obstetra e do infectologista. Quando a carga viral for indetectável ou menor que 1.000 cópias virais/mL, é indicada a realização de parto normal, exceto quando o obstetra recomendar cirurgia cesariana (BRASIL, 2007b).

<b>Carga Viral</b>	≥ 1.000 cópias/ml ou desconhecida	< 1.000 cópias/ml ou indetectável
<b>Idade Gestacional</b>	≥ 34 semanas	≥ 34 semanas
<b>Recomendações</b>	Parto por operação cesariana eletiva	Via de parto por indicação obstétrica

**Quadro 3 - Indicação da via de parto conforme carga viral materna.**

A quimioprofilaxia antirretroviral no momento do parto é indicada para todas as parturientes com diagnóstico prévio de HIV, ou cujo teste rápido tenha sido reagente. Nestes casos, deve ser utilizada zidovudina por via intravenosa (BRASIL, 2007b).

Logo após o nascimento, o recém-nascido deve ter suas vias aéreas aspiradas delicadamente para evitar traumatismos em mucosas, deve-se proceder à lavagem do recém-nascido com água e sabão e iniciar a profilaxia com zidovudina por via oral, na dose de 2mg/kg/dose, a cada seis horas durante seis semanas (BRASIL, 2007b).

É necessário acompanhar o surgimento de sinais e sintomas que possam ser potencialmente atribuídos à infecção pelo HIV, principalmente as alterações de crescimento e desenvolvimento na criança (BRASIL, 2007b).

Caso a criança tenha duas cargas virais indetectáveis, deve-se realizar uma sorologia anti-HIV após os 12 meses de idade para confirmação. Se essa sorologia for negativa, a criança é considerada não infectada. Caso a criança permaneça com sorologia positiva para a infecção pelo HIV após os dezoito meses de idade, considera-se então que a criança foi infectada (BRASIL, 2007b).

Uma avaliação mais precoce pode ser realizada utilizando-se a dosagem da glicoproteína viral (p24), a amplificação do genoma viral através de PCR (*polymerase chain reaction*) ou cultura do vírus. Tais metodologias diagnósticas apresentam sensibilidade superior a 90% após 30 dias do nascimento (BRASIL, 2001). Entretanto, Amaral et al. (2010) ressaltam que, por motivos financeiros, esse tipo de avaliação nem sempre reflete a realidade encontrada no território nacional.

JUSTIFICATIVA

---

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

Atualmente, no cenário da infecção pelo HIV-1, destaca-se o aumento crescente de casos entre mulheres, principalmente aquelas em idade fértil, refletindo assim, uma maior possibilidade de ocorrência da TMI do HIV-1. Considerando que 1) a principal via de infecção pelo HIV-1 em crianças é a transmissão materno-infantil, 2) permanece controverso o papel dos mecanismos envolvidos, especificamente o de polimorfismos do gene codificador da molécula HLA-G, 3) HLA-G tem sido conceituada como molécula de tolerância devido às suas propriedades inibitórias podendo exercer funções benéficas ou maléficas, dependendo da situação em que é expressa, 4) em infecções virais crônicas a expressão de HLA-G tem sido associada com persistência e transmissão da infecção viral; os estudos acerca do *HLA-G* podem contribuir para elucidar parte dos mecanismos patogênicos envolvidos na TMI do HIV-1. Além disso, pode propiciar a implementação de novas estratégias assistenciais preventivas, como por exemplo, o uso de anticorpos contra HLA-G.

Ademais, o estudo corrobora para que a enfermagem, fundamentada em ciências biológicas, esteja envolvida e inserida na produção de conhecimentos e tecnologias que oferecem importantes contribuições para a aplicação dos resultados desta investigação nas intervenções especializadas, ou seja, no desenvolvimento de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, buscando a excelência na prestação de cuidados.

OBJETIVOS

---

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos Gerais**

Avaliar a influência do polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do gene *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar a população estudada de acordo com as características clínicas e sócio-demográficas;
- Analisar possíveis associações das características clínicas e sócio-demográficas na transmissão materno-infantil do HIV-1;
- Tipificar os alelos *HLA-G* em mulheres portadoras da infecção pelo HIV-1 que possuam filhos que foram ou não infectados verticalmente;
- Tipificar os alelos *HLA-G* em filhos portadores ou não do HIV-1, que possuam mães com sorologia positiva para a infecção pelo HIV-1;
- Analisar possíveis associações do polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do gene *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1.



## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo tipo transversal, descritivo, incluindo mulheres e filhos, selecionados no Ambulatório de Moléstias Infeciosas em Ginecologia (AMIG), no Ambulatório de Moléstias Infeciosas em Ginecologia e Obstetrícia (AMIGO) e no Ambulatório de Pediatria da Unidade Especial de Terapia de Doenças Infecto-contagiosas (UETDI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP).

Além das análises em amostras biológicas, estas mulheres também foram entrevistadas, por intermédio de um questionário semi-estruturado (apêndice A) que aborda questões relacionadas aos aspectos comportamentais, como utilização e aderência ao tratamento antirretroviral e aleitamento materno, além de dados clínicos e laboratoriais como terapêutica utilizada, número de linfócitos T-CD4<sup>+</sup> e carga viral. As questões foram elaboradas e revisadas pelos pesquisadores, e ordenadas em uma sequência lógica para encorajar a colaboração, sinceridade e o comportamento natural das mulheres.

### **4.2 Local de Estudo**

O estudo foi realizado no Ambulatório de Pediatria da Unidade Especial de Terapia de Doenças Infecto-contagiosas (UETDI), no Ambulatório de Moléstias Infeciosas em Ginecologia (AMIG) e no Ambulatório de Moléstias Infeciosas em Ginecologia e Obstetrícia (AMIGO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP).

Trata-se de um hospital geral, universitário, situado na cidade de Ribeirão Preto, integrado ao Sistema Único de Saúde, onde são desenvolvidas atividades de assistência, ensino e pesquisa, desde 1956. Nos ambulatórios são realizadas consultas médicas e assistência de enfermagem. No que diz respeito a outros

serviços de saúde, os ambulatórios contam com atendimento psicológico e assistente social.

Estes ambulatórios constituem um serviço de referência para o atendimento de mulheres e gestantes portadoras de moléstias infecciosas e para o tratamento de crianças portadoras da infecção pelo HIV/aids na cidade de Ribeirão Preto e região. Além disso, foram utilizadas amostras cedidas pela Prof<sup>a</sup> Dra Simone Kashima Haddad, oriundas de pacientes do Hemocentro de Ribeirão Preto.

### **4.3 População de Estudo**

Para analisar as possíveis associações do polimorfismo de inserção/deleção de 14pb, localizado na região 3'UTR do gene *HLA-G* na transmissão materno-infantil do HIV-1, foram selecionadas duplas de mãe-filho, ou seja, mulheres portadoras da infecção pelo HIV-1 e seus respectivos filhos, sub-agrupadas em duas categorias:

- a) Grupo de transmissão positiva (TMI positiva), ou seja, 28 duplas de mãe e filho em que a transmissão materno-infantil da infecção pelo HIV-1 ocorreu;
- b) Grupo transmissão negativa (TMI negativa), ou seja, 58 duplas de mãe e filho em que a transmissão materno-infantil da infecção pelo HIV-1 não ocorreu.

### **4.4 Critérios de Inclusão**

- a) Grupo Transmissão Positiva (TMI positiva):
  - Mulheres, acima de 18 anos de idade, soropositivas para anticorpos contra o HIV-1, que possuam pelo menos um filho que foi infectado verticalmente;
  - Filho com sorologia positiva para anticorpos contra o HIV-1, após 18 meses de idade;
  - Pacientes que utilizaram ou não a terapia antirretroviral durante a gestação/parto;

- Pacientes que aceitaram participar do estudo.
- b) Grupo Transmissão Negativa (TMI negativa):
- Mulheres, acima de 18 anos de idade, soropositivas para anticorpos contra o HIV-1, que possuam pelo menos um filho que não foi infectado verticalmente;
  - Filho deve apresentar sorologia negativa para anticorpos contra o HIV-1, após 18 meses de idade;
  - Pacientes que utilizaram ou não a terapia antirretroviral durante a gestação/parto;
  - Pacientes que aceitaram participar do estudo.

#### **4.5 Critérios de Exclusão**

- Mulheres soropositivas para anticorpos contra o HIV-1 que não possuam filhos;
- Filhos com sorologia para anticorpos contra o HIV-1 indefinida;
- Pacientes que não concordaram em participar do estudo.

#### **4.6 Aspectos Éticos**

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, do HCFMRP-USP, e aprovado sob protocolo nº 9060/2006.

Os aspectos éticos do estudo fundamentaram-se na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996), que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Com base nesta resolução, os riscos desta pesquisa estão relacionados ao procedimento de punção venosa para coleta de sangue das gestantes, em que pode haver um leve desconforto durante sua realização.

Durante o desenvolvimento do estudo, foram respeitadas as exigências éticas e científicas fundamentais para pesquisa envolvendo seres humanos, a saber:

Respeito à autonomia, que exige que os indivíduos que a possuem, e são capazes de considerar os prós e contras de suas decisões sejam tratados com respeito por sua capacidade e autodeterminação. Os grupos cuja autonomia é diminuída devem ser resguardados contra dano e abuso.

Ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (beneficência), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos.

Não maleficência, com a garantia de que danos previsíveis sejam evitados.

Relevância social da pesquisa com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (justiça e equidade).

Foi solicitado das pacientes o consentimento por escrito, após explicação completa e pormenorizada sobre a pesquisa. As pacientes foram esclarecidas quanto à liberdade para recusarem-se a participar do estudo, ou retirar seu consentimento, em qualquer fase do mesmo, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado.

#### **4.7 Instrumento de Coleta de Dados**

Para coleta de dados, foram utilizados análise de prontuário e entrevista norteada por um questionário semi-estruturado, abordando perguntas relacionadas à gestação, parto, amamentação e ao tratamento antirretroviral, além de dados sócio-demográficos (apêndice A). As entrevistas foram realizadas, após a obtenção do consentimento livre e esclarecido, em uma das salas do serviço de saúde descrito anteriormente, antes ou após a consulta médica, sendo que o sigilo e o anonimato foram preservados.

A análise de prontuário foi realizada na sala de pesquisa do serviço de arquivo médico (SAM) do HCFMRP-USP em até 15 dias após a entrevista e

consentimento da paciente. Os dados coletados no prontuário referem-se ao número de linfócitos T-CD4<sup>+</sup>, carga viral e antirretrovirais utilizados na terapêutica.

#### **4.8 Colheita de Material Biológico**

Foram colhidos 10 mL de sangue venoso periférico de cada mãe, em tubos VacuTainer (Beckton & Dickinson, USA), contendo EDTA K3 (0.054mL/tubo). Após este procedimento, essa fração celular foi congelada a  $-20^{\circ}$  C e, posteriormente, foi realizada a extração de DNA. No que diz respeito aos filhos, foi realizada coleta de células da mucosa oral, por ser considerado um método menos doloroso e invasivo para a criança. Os Swabs bucais foram colhidos por esfregaço, fazendo-se movimentos de rotação na parte interna da cavidade oral. O material coletado foi transferido para um tubo VacuTainer, com EDTA K3, contendo aproximadamente 4 mL de Cloreto de Sódio 0,9%. Este processo foi repetido até a visualização do precipitado de células. Após a coleta, foi realizada a extração do DNA como descrito abaixo.

#### **4.9 Extração do DNA**

O DNA das mães, obtido através de células do sangue periférico foi extraído por "salting out", utilizando-se o procedimento descrito por MILLER et al. (1988). Assim, cerca de 10 mL do sangue total foram transferidos para um tubo de polipropileno de 50 mL, sendo adicionados quatro volumes de tampão de lise de glóbulos vermelhos (sacarose 0,3 M, TRIS-HCl 10 mM pH 7,5, MgCl 5 mM e TRITON X100 646,87g/mol a 1%). A solução foi homogeneizada por inversão e centrifugada a 2400xg, por cinco minutos, a 4<sup>o</sup> C. O sobrenadante foi cuidadosamente desprezado e ao precipitado foi adicionado 5 mL de tampão de lise de glóbulos brancos (NaCl 0,075 M, Na-EDTA 0,024 M, pH 8,0) e em seguida foi adicionado 125  $\mu$ L de SDS 10% e 1,1 mL de perclorato de sódio. A preparação foi agitada vigorosamente por dez segundos à temperatura ambiente. Para a extração de proteínas, foram adicionados 2 mL de NaCl saturado, agitando-se os tubos

vigorosamente por 15 segundos. Após a centrifugação a 1500xg por cinco minutos à temperatura ambiente, o sobrenadante foi recolhido em um tubo de polipropileno de 50 mL e adicionados 7 mL de isopropanol absoluto, misturando-se cuidadosamente. Como etapa final da extração, a precipitação do DNA ocorreu por inversão manual lenta. O DNA precipitado foi retirado com auxílio de uma pipeta Pasteur selada e transferido para um tubo do tipo *ependorf* de 1 mL. O DNA foi lavado duas vezes em um mL de etanol a 70% e redissolvido em 100 a 300  $\mu$ L de água bidestilada desionizada e esterilizada (H<sub>2</sub>O<sub>dd</sub>). O DNA assim extraído foi quantificado por espectrofotometria em 260 e 280 nm. O grau de pureza do DNA extraído foi calculado pela razão entre as absorvâncias obtidas em 260 e 280 nm (A<sub>260</sub>:A<sub>280</sub>), sendo considerada adequada entre os valores 1,80 a 2,00. Quando os valores dessa razão foram inferiores a 1,8, o DNA foi precipitado novamente com álcool isopropílico seguindo descrição acima (etapa final da extração).

O DNA dos filhos, foi extraído segundo a metodologia descrita por Higuchi (1989), com pequenas modificações. Após homogeneização de tubo Vacutainer, foi colocado aproximadamente 1 mL da amostra em um microtubo de polipropileno de 1,5 mL (tipo *ependorf*), utilizando-se uma micropipeta e ponteiras estéreis. O conteúdo dos microtubos foi centrifugado a 6.000 rpm durante 2 minutos. Foi descartado o sobrenadante e ressuspendeu-se o precipitado em 300  $\mu$ L de tampão de lise de leucócitos (TrisHCl 0,01 M pH 8,5; KCl 50 mM; MgCl<sub>2</sub> 2,5 mM; NP-40 0,45%; Tween 20,45%), e 5  $\mu$ L de Proteinase K (10 mg/mL em água) em cada microtubo. Encubou-se a amostra por pelo menos 1 hora a 65°C e ao final desta incubação, a amostra foi aquecida a 94°C, por 10 minutos, para inativação da proteinase K, e estocada a -20°C até o momento da análise. Os passos seguintes seguiram como na extração de sangue.

#### **4.10 Amplificação dos polimorfismos de 14pb do gene *HLA-G* (rs16375)**

Os ensaios de PCR foram realizados utilizando-se uma mistura de reação constituída por :

- 16,41 a 19,41  $\mu$ L de água destilada (a depender da quantidade utilizada da amostra contendo o DNA);

- 3,5 µL de tampão buffer (10XPCR);
- 0,25 µL de solução de dNTP;
- 0,5 µL de Primer 8F;
- 0,5 µL de Primer 8R;
- 0,75 µL de MgCl<sub>2</sub> (50mM);
- 0,1 µL de TAQ Platinum;
- 1 a 4 µL de cada amostra do DNA genômico (dependendo da diluição da amostra);

O volume de cada um dos componentes utilizados na mistura de reação da PCR, foi multiplicado pelo número de amostras a serem analisadas e misturados em um microtubo para garantir a homogeneidade das reações.

Uma alíquota de 1 a 4 µL de cada amostra do DNA genômico foi distribuída em microtubos, devidamente identificados, aos quais foi adicionada de 22 a 25 µL da mistura de reação preparada, obtendo-se um volume final de 26 µL. Imediatamente após esta etapa, foram submetidas ao programa correspondente ao loco a ser analisado na termocicladora *Veriti 96 Well, Thermal Cycler (Applied Biosystems)*. Em todas as análises, foi utilizado como controle negativo um tubo sem DNA.

#### **4.11 Visualização dos segmentos de DNA**

Para visualizar os segmentos de DNA, os produtos das PCRs foram devidamente preparados e aplicados em géis verticais de poliacrilamida 7% não desnaturante, os quais foram submetidos a condições eletroforéticas específicas.

#### **4.12 Separação Eletroforética dos Produtos Amplificados**

Os géis de poliacrilamida 7% não desnaturantes foram preparados utilizando-se os seguintes componentes:

- 25mL do mix 7% não-desnaturante, preparado com:
- 46,67mL de Acrilamida;
- 117,23mL de água destilada;
- 20mL de tampão TBE 10X (Tampão de eletroforese-Tris-borato-EDTA);
- 14mL de Glicerol;
- 500µL de Solução saturada de persulfato de potássio
- 16µL de TEMED

Após preparada a solução de poliacrilamida, com água destilada e tampão TBE, os catalisadores da reação de polimerização, TEMED e persulfato de sódio foram adicionados a esta solução imediatamente antes de vertê-la em cassetes previamente montados. Estes cassetes são compostos por duas placas de vidro, sendo uma com recorte na borda superior, separadas com espaçadores laterais de 0,4 mm de espessura e presas com grampos de aço. Logo após verter o gel entre as placas, foi colocado um pente na borda superior, como molde para os poços de aplicação das amostras e dos padrões. Cerca de 30 minutos após este procedimento, os géis estavam polimerizados e foram lavados com água destilada para serem acoplados as cubas de eletroforese vertical, contendo TBE 1X em ambos os polos.

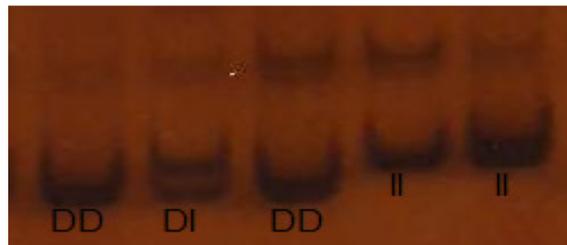
Feito isto, foi realizada uma mistura com 4 µL de azul de bromofenol e 5 µL do produto de cada PCR, totalizando 9 µL, que foram aplicados em cada poço. No primeiro poço foi aplicado uma mistura composta por 4 µL de azul de bromofenol e 2 µL de marcador de massa molecular (ledder) de 100pb. As amostras e os padrões foram aplicados nos outros poços e as cubas foram ligadas à fonte com a seguinte programação: 250V/400mA/100mV, por 2 horas e 30 minutos.

#### **4.13 Coloração com Nitrato de Prata**

Ao término da eletroforese, o gel foi posto em 100 mL de solução fixadora (250 mL de álcool etílico, 2 mL de ácido acético e 500 mL de água deionizada) e mantido sob agitação por 2 minutos e em seguida, foi adicionado 1 mL de Nitrato de

Prata 10%. O conjunto foi mantido sob agitação por mais 3 minutos, após os quais a solução fixadora foi desprezada e o gel lavado em água destilada por 15 a 30 segundos. Imediatamente após a lavagem, foi preparado uma mistura com 100 mL de solução reveladora aquecida por 30 segundos e acrescida de 1mL de formaldeído em temperatura ambiente, a qual foi colocada em contato com o gel, mantido em agitação juntamente com a solução por 5 minutos. Após isto, esta solução era descartada e a reação bloqueada com solução fixadora para que a leitura fosse realizada.

Para a secagem, o gel foi colocado entre duas folhas de papel celofane, embebidas em água, sobre uma placa de vidro, à temperatura ambiente, por 1 dia. Após esta etapa, o gel estava pronto para leitura e armazenamento (figura 7).



**Figura 7 - Formação de bandas no gel de poliacrilamida não desnaturantes 7% após coloração e secagem (DD – Deleção/Deleção, DI – Deleção/Inserção, II – Inserção/Inserção**



## **5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A distribuição das variáveis foi testada através de análise estatística descritiva e pelo teste exato de Fisher (método não-paramétrico), acompanhado de intervalo de confiança de 95%. Essas análises foram realizadas utilizando o software GraphPad InStat.

### **5.1 Estimativa das Frequências Alélicas e Genotípicas**

As frequências alélicas e genotípicas foram calculadas com uso do programa GENEPOP version 3.4. Para comparação das distribuições das frequências foi aplicado o teste exato de Fisher (SIEGEL, 1975) e o Odds Ratio (OR), com auxílio do programa GraphPad InStat 3.01, de forma a detectar possíveis associações alélicas entre os grupos avaliados. Foram consideradas as associações com probabilidade menores que 5% ( $p < 0,05$ ).

### **5.2 Teste Exato de Diferenciação Populacional**

Os testes exatos de diferenciação populacional foram realizados com o uso do programa GENEPOP 3.4 .

### **5.3 Aderências ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg**

A aderência das frequências genotípicas observadas às proporções teóricas de Hardy-Weinberg foi verificada pelo teste exato de Guo e Thompson utilizando-se o programa GENEPOP 3.4.

RESULTADOS

---

---

## **6 RESULTADOS**

### **6.1 Caracterização da População de Estudo**

A amostra é composta por duplas de mãe-filho, selecionadas nos Ambulatórios de Moléstias Infecciosas em Ginecologia (AMIG), de Moléstias Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia (AMIGO) e de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP/USP). Adicionalmente, amostras de 28 duplas de mãe-filho foram fornecidas pela Prof<sup>a</sup> Dra Simone Kashima Haddad, oriundas de pacientes do Hemocentro de Ribeirão Preto, sendo 23 duplas de mãe-filho em que a TMI não ocorreu e 5 duplas de mãe-filho em que a TMI ocorreu. Não foi possível a obtenção dos dados demográficos dessas 28 duplas de mãe-filho, pois se tratavam de amostras antigas e sem prontuário médico.

Assim, o grupo foi composto por 86 duplas de mães e filhos, sendo todas as mães portadoras de HIV-1. Dessas duplas, 58/86 (67,44%) duplas compuseram o grupo de TMI negativa para o HIV-1 e 28/86 (32,56%) compuseram o grupo de TMI positiva para o HIV-1.

#### **6.1.1 Descrição do grupo da TMI Negativa**

##### **6.1.1.1 Aspectos sócio-demográficos em duplas da TMI negativa**

O grupo de mães TMI negativa foi composto por mulheres cujas idades variaram entre 18 e 40 anos ( $\bar{X} = 29,17 \pm 5,69$  anos).

Considerando as relações afetivo-sexuais, houve predomínio de mulheres casadas e amasiadas, totalizando 21/58 (36,21%) das participantes, seguidas por 12/58 (20,69%) solteiras, 1/58 (1,72%) viúva e 1/58 (1,72%) divorciada. Para 23/58 (39,66%), não foi possível a obtenção desse dado.

No que diz respeito à cor da pele das mães, no grupo TMI negativa, 27/58 (46,56%) consideravam-se brancas, 2/58 (3,45%) mulatas, 6/58 (10,34%) negras e

para 23/58 (39,66%), não foi possível a obtenção desse dado. Quanto aos filhos, 30/58 (51,72%) eram brancos e 5/58 eram mulatos (8,62%) e para 23/58 (39,66%) não foi possível a obtenção desse dado.

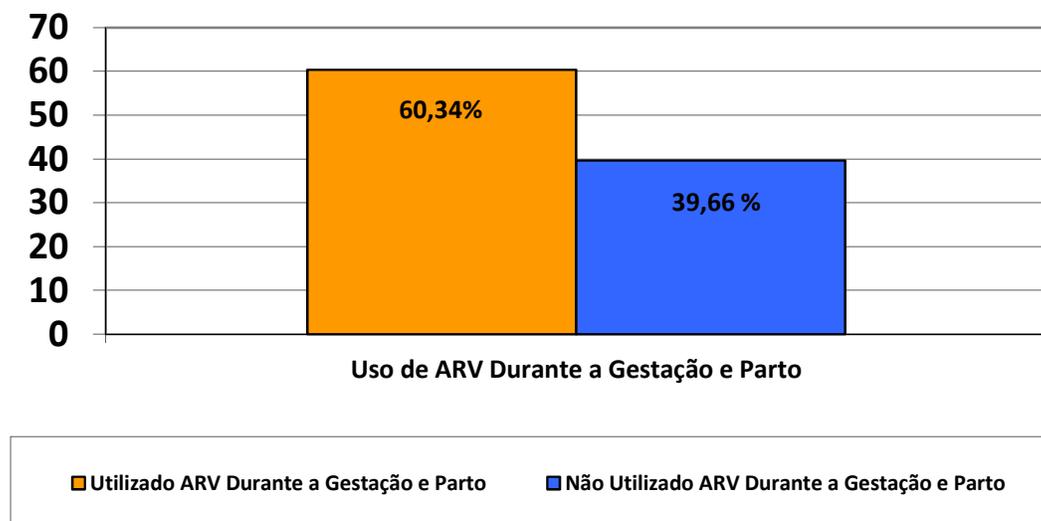
As idades das crianças do grupo TMI negativa variaram entre 1 e 9 anos ( $\bar{X} = 1,51 \pm 1,44$  anos).

### **6.1.1.2 Aspectos clínico/comportamentais em duplas da TMI negativa**

Considerando o conhecimento da soropositividade para infecção pelo HIV-1 antes da gestação, 29/58 (50,00%) das mães já conheciam sua condição de portadora da infecção pelo HIV-1, e 6/58 (10,34%) descobriram no momento do pré-natal, o que possibilitou a implementação de medidas preventivas à TMI, entretanto, para 23/58 (39,66%), não foi possível a obtenção desse dado.

No que diz respeito ao pré-natal, foi possível obter informação de 35/58 (60,34%) mulheres do grupo TMI negativa, sendo que todas realizaram as consultas e exames de pré-natal, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.

Quanto ao uso de antirretrovirais, no grupo TMI negativa, 23/58 (39,66%) mulheres não fizeram uso da terapêutica, enquanto 35/58 (60,34%) utilizaram-nos na gestação e parto (Gráfico 1).



**Gráfico 1 - Distribuição das 58 mães do grupo de TMI Negativa segundo uso de antirretrovirais durante a gestação e parto**

Do grupo de mães que utilizaram o antirretroviral na gestação, 25/35 (71,43%) das mulheres utilizaram medicamentos da classe dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos associados aos inibidores da protease viral, 9/35 (25,71%) fizeram uso de monoterapia com zidovudina e para 1/35 (2,86%) não foi possível a obtenção desse dado. No parto o antirretroviral utilizado foi zidovudina por via intravenosa.

Quanto ao tipo de parto, 18/58 (31,03%) das mulheres foram submetidas ao parto normal cefálico, 1/58 (1,72%) ao parto normal pélvico e 16/58 (27,59%) à cesariana. Para 23/58 (39,66%) pacientes, não foi possível a obtenção desse dado.

No que diz respeito à carga viral materna no momento do parto, 19/58 (32,76%) mulheres apresentavam carga viral indetectável, 10/58 (17,24%) apresentavam carga viral inferior a 1.000 cópias virais/mL, 5/58 (8,62%) apresentavam carga viral superior a 1.000 cópias virais/mL e para 24/58 (41,38%), não foi possível a obtenção desse dado. De acordo com o Ministério da Saúde, instituiu-se a recomendação de realização de cesariana para todas as gestantes com

carga viral desconhecida ou superior a 1.000 cópias virais/mL (BRASIL, 2001). A contagem de células TCD4+ neste grupo de mulheres analisadas variou entre 18 e 1300 células/mm<sup>3</sup> ( $\bar{X} = 566,65 \pm 346,71$  células/mm<sup>3</sup>).

A amamentação foi outro fator comportamental observado no contexto da TMI do HIV-1. No grupo TMI negativa, as 35/58 (60,34%) mulheres cuja obtenção desse dado foi possível, referiram não ter realizado amamentação, optando pelo uso de fórmulas lácteas.

## **6.1.2 Descrição do grupo da TMI Positiva**

### **6.1.2.1 Aspectos sócio-demográficos em duplas da TMI positiva**

O grupo de mães com TMI positiva é composto por mulheres cujas idades variam entre 24 e 42 anos ( $\bar{X} = 31,86 \pm 5,19$  anos).

Dentre as mães do grupo TMI positiva, também houve predomínio de mulheres casadas e amasiadas, totalizando 17/28 (60,71%) das participantes, seguidas por 5/28 (17,86%) solteiras e 1/28 (3,57%) viúva. Para 5/28 (17,86%), não foi possível a obtenção desse dado.

No grupo TMI positiva, 14/28 (50,00%) das mães apresentam cor da pele branca, 2/28 (7,14%) negra e 7/28 (25,00%) mulata e para 5/28 (17,86%), não foi possível a obtenção desse dado.

No que diz respeito à cor da pele dos filhos, no grupo TMI positiva, 13/28 (46,43%) apresentaram cor da pele branca, 7/28 (25,00%) mulata, 3/28 (10,71%) negra e para 5/28 (17,86%) não foi possível a obtenção desse dado.

As idades das crianças do grupo TMI positiva, variaram de 3 e 17 anos ( $\bar{X} = 10,00 \pm 3,86$  anos).

### 6.1.2.2 Aspectos clínico/comportamentais em duplas da TMI positiva

Diferentemente do grupo TMI negativa, no que diz respeito ao conhecimento da soropositividade para infecção pelo HIV-1 antes da gestação, entre as mães do grupo TMI positiva, apenas 2/28 (7,14%) já sabia ter a infecção pelo HIV-1 ao engravidar, 1/28 (3,57%) descobriu durante o pré-natal e para 5/28 (17,86%) não foi possível a obtenção desse dado.

Considerando a realização de pré-natal no grupo TMI positiva, foi possível obter a informação de 23/28 (82,14%) mulheres, das quais 19/28 (67,86%) afirmaram ter realizado pré-natal. Dessas, 5/19 (26,32%) afirmaram não ter realizado exame de sorologia anti-HIV, 1/19 (5,26%) refere ter realizado e recebido resultado positivo, 1/19 (5,26%) refere ter recebido resultado negativo e 12/19 (63,16%) não sabiam informar se o exame de sorologia anti-HIV no pré-natal havia sido realizado. Tais resultados encontram-se didaticamente dispostos no gráfico 2.

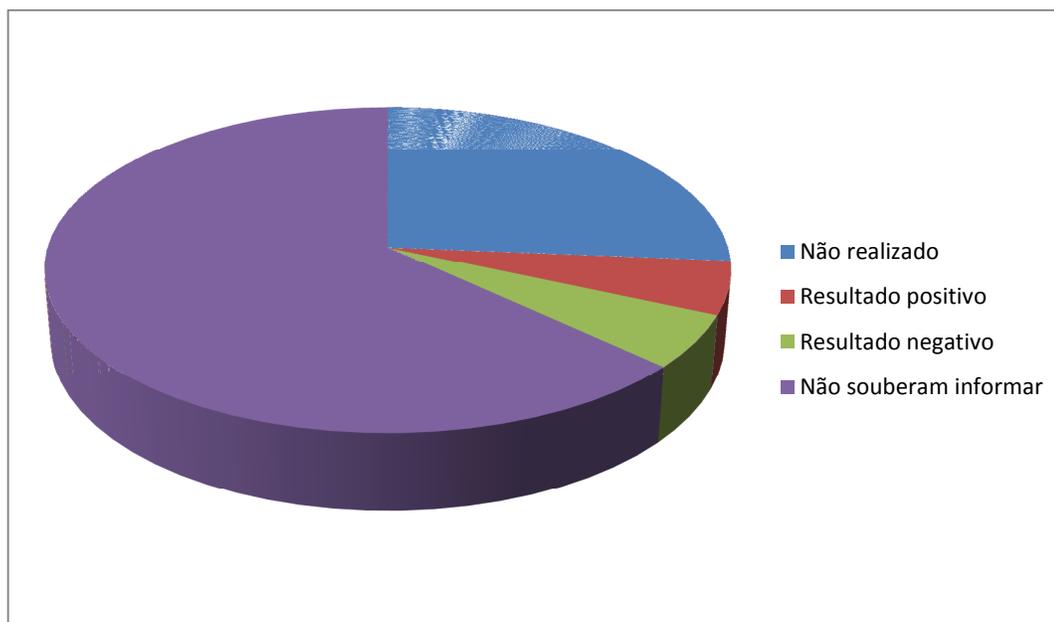


Gráfico 2 - Distribuição das mulheres do grupo TMI positiva quanto à realização de sorologia anti-HIV no pré-natal.

Quanto ao uso de antirretrovirais durante a gestação e parto, 26/28 (92,86%) das mulheres do grupo TMI positiva não fizeram uso destes medicamentos, enquanto 1/28 (3,57%) refere ter utilizado antirretroviral na gestação, porém com baixa adesão e 1/28 (3,57%) refere ter utilizado antirretroviral intravenoso no

momento do parto. Tais pacientes não souberam informar o nome dos antirretrovirais utilizados (gráfico 3).

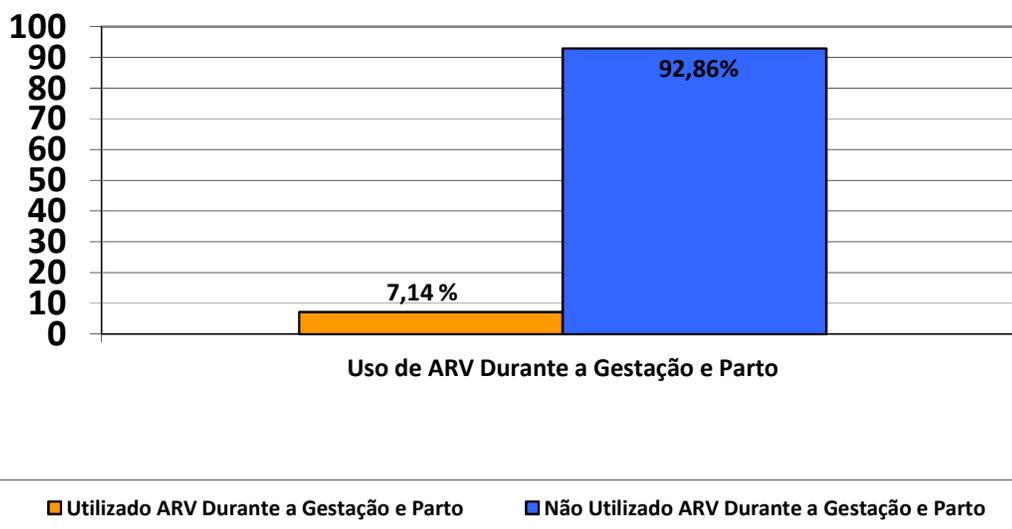


Gráfico 3 - Distribuição das 28 mães do grupo de TMI Positiva segundo uso de antirretrovirais durante a gestação e parto

Nesse grupo, não foi possível a obtenção dos valores de quantificação de carga viral e contagem de células TCD4<sup>+</sup>. Quanto ao tipo de parto, 12/28 (42,86%) das mulheres foram submetidas ao parto normal, 10/28 (35,71%) foram submetidas à cesariana e para 6/28 (21,43%), não foi possível a obtenção desse dado.

No grupo TMI positiva, 14/28 (50,00%) das mulheres amamentaram seus filhos, 9/28 (32,14%) não amamentaram e para 5/28 (17,86%) não foi possível a obtenção desse dado.

### 6.1.3 Comparações entre os grupos da TMI Negativa e Positiva

Nas comparações entre os dois grupos estudados (TMI positiva e TMI negativa), foram observadas associações significativas entre:

- c) Desconhecimento da infecção pelo HIV antes da gestação e ocorrência de TMI ( $p= 0,00000002$ );
- d) Realização de pré-natal e a não ocorrência de TMI ( $p=0,02$ );
- e) Utilização da terapia antirretroviral durante a gestação e a ausência da TMI ( $p=0,000001$ );
- f) Presença da amamentação e a ocorrência de TMI do HIV-1 ( $p=0,0000008$ ).

Entretanto, não foi observada associação significativa entre tipo de parto e ocorrência de TMI do HIV-1 ( $p>0,05$ ).

Os dados sócio-demográficos e clínicos das pacientes dos grupos TMI positiva e negativa estão apresentados nos quadros 4 e 5.

DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14 pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV GESTAÇÃO	ARV NO PARTO	TIPO PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 PARTO
Mãe 01	HIV-1+	Deleção/Deleção	35	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	-
Filho 01	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 02	HIV-1+	Deleção/Inserção	25	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	1053
Filho 02	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 03	HIV-1+	Deleção/Inserção	32	BRANCA	SEPARADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	134,175	359
Filho 03	HIV-1-	Deleção/Deleção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 04	HIV-1+	Inserção/Inserção	21	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	>50	1300
Filho 04	HIV-1-	Inserção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 05	HIV-1+	Deleção/Inserção	35	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	SIM	SIM	IP+ITRAN	NÃO SABE	CESÁREA	NÃO	SD	SD
Filho 05	HIV-1-	Deleção/Deleção	9	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 06	HIV-1+	Deleção/Deleção	38	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	367	648
Filho 06	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 07	HIV-1+	Deleção/Deleção	30	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	398
Filho 07	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 08	HIV-1+	Deleção/Deleção	23	BRANCA	CASADA	NÃO	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	3,596	736
Filho 08	HIV-1-	Deleção/Deleção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 09	HIV-1+	Deleção/Deleção	30	BRANCA	CASADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	59	494
Filho 09	HIV-1-	Deleção/Deleção	1	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 10	HIV-1+	Deleção/Deleção	35	MULATA	VIUVA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	280	18
Filho 10	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 11	HIV-1+	Deleção/Inserção	24	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	1116
Filho 11	HIV-1-	Inserção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Continua

Continuação

DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14 pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV GESTAÇÃO	ARV NO PARTO	TIPO PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 PARTO
Mãe 12	HIV-1+	Deleção/Inserção	17	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	>50	997
Filho 12	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 13	HIV-1+	Deleção/Inserção	22	BRANCA	CASADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	353
Filho 13	HIV-1-	Inserção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 14	HIV-1+	Deleção/Inserção	37	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	353
Filho 14	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 15	HIV-1+	Deleção/Inserção	32	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL PÉLVICO	NÃO	8685	394
Filho 15	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 16	HIV-1+	Deleção/Inserção	40	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	SD
Filho 16	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 17	HIV-1+	Deleção/Deleção	22	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	>50	818
Filho 17	HIV-1-	Deleção/Deleção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 18	HIV-1+	Deleção/Inserção	29	BRANCA	AMASIADA	NÃO	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	243
Filho 18	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 19	HIV-1+	Deleção/Inserção	33	BRANCA	CASADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	207
Filho 19	HIV-1-	Deleção/Deleção	1	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 20	HIV-1+	Deleção/Deleção	30	BRANCA	CASADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	>50	SD
Filho 20	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 21	HIV-1+	Deleção/Deleção	29	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	151	SD
Filho 21	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 22	HIV-1+	Deleção/Deleção	26	NEGRA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	SD	SIM	CESÁREA	NÃO	480	424
Filho 22	HIV-1-	Deleção/Inserção	2	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Continua

Continuação

DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14 pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV GESTAÇÃO	ARV NO PARTO	TIPO PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 PARTO
Mãe 23	HIV-1+	Deleção/Inserção	24	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	<50	SD
Filho 23	HIV-1-	Inserção/Inserção	2	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 24	HIV-1+	Deleção/Inserção	18	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	<50	546
Filho 24	HIV-1-	Inserção/Inserção	2	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 25	HIV-1+	Deleção/Deleção	37	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	2608	SD
Filho 25	HIV-1-	Deleção/Inserção	2	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 26	HIV-1+	Inserção/Inserção	27	NEGRA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	119	176
Filho 26	HIV-1-	Inserção/Inserção	2	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 27	HIV-1+	Deleção/Deleção	33	NEGRA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	205	SD
Filho 27	HIV-1-	Deleção/Deleção	4	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 28	HIV-1+	Deleção/Inserção	28	NEGRA	CASADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	54	SD
Filho 28	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 29	HIV-1+	Deleção/Inserção	30	NEGRA	CASADA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	<50	SD
Filho 29	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 30	HIV-1+	Deleção/Inserção	28	NEGRA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	<50	SD
Filho 30	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 31	HIV-1+	Deleção/Inserção	25	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	16,117	SD
Filho 31	HIV-1-	Inserção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 32	HIV-1+	Inserção/Inserção	37	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	<50	SD
Filho 32	HIV-1-	Inserção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 33	HIV-1+	Deleção/Inserção	28	BRANCA	SOLTEIRA	SIM	SIM	SIM	ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	114	SD
Filho 33	HIV-1-	Deleção/Inserção	1	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Continua

Continuação

DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14 pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV GESTAÇÃO	ARV NO PARTO	TIPO PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 PARTO
Mãe 34	HIV-1+	Deleção/Inserção	32	MULATA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	IP+ITRAN	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	666	SD
Filho 34	HIV-1-	Deleção/Inserção	2	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 35	HIV-1+	Deleção/Inserção	28	BRANCA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	ITRAN	SIM	CESÁREA	NÃO	>50	700
Filho 35	HIV-1-	Inserção/Inserção	2	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 36	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 36	HIV-1 -	Deleção/Deleção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 37	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 37	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 38	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 38	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 39	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 39	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 40	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 40	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 41	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 41	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 42	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 42	HIV-1 -	Inserção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 43	HIV-1 +	Deleção/Deleção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 43	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 44	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 44	HIV-1 -	Inserção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Continua

Continuação

DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14 pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV GESTAÇÃO	ARV NO PARTO	TIPO PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 PARTO
Mãe 45	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 45	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 46	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 46	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 47	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 47	HIV-1 -	Deleção/Deleção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 48	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 48	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 49	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 49	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 50	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 50	HIV-1 -	Inserção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 51	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 51	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 52	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 52	HIV-1 -	Deleção/Deleção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 53	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 53	HIV-1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 54	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 54	HIV -1 -	Deleção/Deleção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 55	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 55	HIV -1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Continua

Continuação

DUPLA	SOROLOGICA	POLIMORFISMO HLA-G - 14 pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV GESTAÇÃO	ARV NO PARTO	TIPO PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 PARTO
Mãe 56	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 56	HIV -1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 57	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 57	HIV -1 -	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 58	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	N/A	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 58	HIV -1 -	Deleção/Deleção	SD	SD	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

**Quadro 4 - Caracterização das duplas de mães e filhos apresentando a TMI Negativa, segundo status sorológico para a infecção pelo HIV-1, polimorfismo do HLA-G, idade, cor da pele, estado civil, conhecimento soropositividade antes da gestação, realização de pré-natal, uso de ARV na gestação, tipo de ARV utilizado na gestação e parto, tipo de parto, amamentação, número de células T-CD4+ materno no momento do parto e carga viral do HIV-1 materno no momento do parto.**

Conclusão

**Legenda:**

TMI= transmissão materno-infantil;  
HIV= vírus da imunodeficiência humana;  
ARV= antirretroviral;  
+= presença da infecção pelo HIV;  
-= ausência da infecção pelo HIV;  
SD= sem dados;  
N/A=não se aplica.

Nº DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV	ARV NO PARTO	TIPO DE PARTO	AMAMENTOU	CV PARTO	TCD4 Parto
Mãe 01	HIV-1+	Inserção/Inserção	29	MULATA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 01	HIV-1+	Inserção/Inserção	8	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 02	HIV-1+	Deleção/Deleção	33	BRANCA	CASADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 02	HIV-1+	Deleção/Deleção	13	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 03	HIV-1+	Deleção/Deleção	42	MULATA	AMASIADA	NÃO	NÃO	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 03	HIV-1+	Deleção/Deleção	13	NEGRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 04	HIV-1+	Deleção/Deleção	30	BRANCA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 04	HIV-1+	Deleção/Inserção	11	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 05	HIV-1+	Deleção/Deleção	33	BRANCA	AMASIADA	NÃO	NÃO	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	NÃO	SD	SD
Filho 05	HIV-1+	Deleção/Inserção	12	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 06	HIV-1+	Deleção/Inserção	33	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	NÃO	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 06	HIV-1+	Deleção/Deleção	13	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 07	HIV-1+	Deleção/Deleção	24	NEGRA	SOLTEIRA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 07	HIV-1+	Deleção/Deleção	5	NEGRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 08	HIV-1+	Deleção/Inserção	35	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	NÃO	NÃO	N/A	NÃO	SD	NÃO	SD	SD

Continua

Continuação

Nº DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENT O SOROPOSITIVI DADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇ ÃO	TIPO ARV	ARV NO PARTO	TIPO DE PARTO	AMAMEN TOU	CV Parto	TCD4 Parto
Filho 08	HIV-1+	Deleção/Inserção	13	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 09	HIV-1+	Inserção/Inserção	38	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 09	HIV-1+	Inserção/Inserção	12	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 10	HIV-1+	Deleção/Inserção	26	BRANCA	AMASIADA	SIM	SIM	SIM	NÃO SABE	NÃO SABE	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 10	HIV-1+	Deleção/Inserção	3	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 11	HIV-1+	Deleção/Inserção	29	BRANCA	CASADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 11	HIV-1+	Deleção/Inserção	8	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 12	HIV-1+	Deleção/Inserção	32	BRANCA	CASADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 12	HIV-1+	Deleção/Inserção	1	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 13	HIV-1+	Deleção/Deleção	30	BRANCA	SOLTEIRA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NAO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 13	HIV-1+	Deleção/Deleção	10	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 14	HIV-1+	Deleção/Inserção	30	BRANCA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 14	HIV-1+	Deleção/Deleção	11	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 15	HIV-1+	Deleção/Inserção	28	MULATA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	SIM	SD	SD
Filho 15	HIV-1+	Deleção/Inserção	5	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Continua

Continuação

Nº DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENT O SOROPOSITIVI DADE	PRÉ- NATAL	ARV GESTAÇ ÃO	TIPO ARV	ARV NO PARTO	TIPO DE PARTO	AMAMEN TOU	CV Parto	TCD4 Parto
Mãe 16	HIV-1+	Deleção/Inserção	30	BRANCA	VIUVA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 16	HIV-1+	Deleção/Inserção	12	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 17	HIV-1+	Deleção/Inserção	34	MULATA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD
Filho 17	HIV-1+	Deleção/Inserção	14	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 18	HIV-1+	Inserção/Inserção	42	BRANCA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	SIM	NORMAL CEFÁLICO	NÃO	SD	SD
Filho 18	HIV-1+	Deleção/Inserção	9	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 19	HIV-1+	Deleção/Deleção	43	MULATA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	SIM	SD	SD
Filho 19	HIV-1+	Deleção/Deleção	17	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 20	HIV-1+	Deleção/Inserção	29	MULATA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	SIM	SD	SD
Filho 20	HIV-1+	Deleção/Inserção	10	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 21	HIV-1+	Inserção/Inserção	26	NEGRA	AMASIADA	SIM	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	SIM	SD	SD
Filho 21	HIV-1+	Inserção/Inserção	8	NEGRA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 22	HIV-1+	Deleção/Inserção	28	BRANCA	AMASIADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	NORMAL CEFÁLICO	SIM	SD	SD
Filho 22	HIV-1+	Deleção/Deleção	8	BRANCA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 23	HIV-1+	Inserção/Inserção	29	MULATA	CASADA	NÃO	SIM	NÃO	N/A	NÃO	CESÁREA	SIM	SD	SD

Continua

Continuação

Nº DUPLA	SOROLOGIA	POLIMORFISMO HLA-G - 14pb	IDADE	COR DA PELE	ESTADO CIVIL	CONHECIMENTO O SOROPOSITIVIDADE	PRÉ-NATAL	ARV GESTAÇÃO	TIPO ARV	ARV NO PARTO	TIPO DE PARTO	AMAMEN TOU	CV Parto	TCD4 Parto
Filho 23	HIV-1+	Inserção/Inserção	14	MULATA	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 24	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	SD	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 24	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 25	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	SD	NÃO	SD	SD	N/A	N/A
Filho 25	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 26	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	SD	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 26	HIV-1 +	Deleção/Deleção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 27	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NAO	SD	SD	SD	SD	SD	SD
Filho 27	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Mãe 28	HIV-1 +	Deleção/Inserção	SD	SD	SD	SD	SD	NÃO	SD	NÃO	SD	SD	SD	SD
Filho 28	HIV-1 +	Inserção/Inserção	SD	SD	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

**Quadro 5 - Caracterização das duplas de mães e filhos apresentando a TMI Positiva, segundo *status* sorológico para a infecção pelo HIV-1, polimorfismo do HLA-G, idade, cor da pele, estado civil, conhecimento soropositividade antes da gestação, realização de pré-natal, uso de ARV na gestação, tipo de ARV utilizado na gestação e parto, tipo de parto, amamentação, número de células T-CD<sub>4</sub><sup>+</sup> materno no momento do parto, carga viral do HIV-1 materno no momento do parto.**

Conclusão

**Legenda:**

TMI= transmissão materno-infantil;  
HIV= vírus da imunodeficiência humana;  
ARV= antirretroviral;  
+= presença da infecção pelo HIV;  
-= ausência da infecção pelo HIV;  
SD= sem dados;  
N/A=não se aplica

## 6.2 Polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb do gene HLA-G

Referente ao polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do gene *HLA-G*, foi possível amplificar o DNA das 86 duplas de mãe-filho, sendo 58 duplas de TMI negativa e 28 duplas de TMI positiva.

Assim, considerando o polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb, entre o grupo de TMI negativa, 13/58 (22,41%) das mães apresentaram genótipo de deleção/deleção (DD), 36/58 (62,07%) apresentaram deleção/inserção (DI) e 9/58 (15,52%) inserção/inserção (II) de 14 pb.

Entre as crianças deste grupo, 12/58 (20,69%) apresentaram genótipo de deleção/deleção (DD), 34/58 (58,62%) deleção/inserção (DI) e 12/58 (20,69%) inserção/inserção (II) de 14 pb.

No grupo de TMI positiva, 7/28 (25,00%) das mães apresentaram genótipo de deleção/deleção (DD), 16/28 (57,14%) deleção/inserção (DI) e, 5/28 (17,86%) inserção/inserção (II) de 14 pb.

Entre as crianças com TMI positiva, 9/28 (32,14%) apresentaram o genótipo de deleção/deleção (DD), 13/28 (46,43%) deleção/inserção (DI) e 6/28 (21,43%) apresentaram inserção/inserção (II) de 14 pb.

Tais dados encontram-se dispostos nas Tabelas 1, 2 e 3.

**Tabela 1 - Frequência do polimorfismo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras da infecção pelo HIV-1.**

<b>Genótipo</b>	<b>TMI Positiva n=28 (%)</b>	<b>TMI Negativa n=58 (%)</b>
Deleção/Deleção	7 (25,00%)	13 (22,41%)
Inserção/Inserção	5 (17,86%)	9 (15,52%)
Deleção/Inserção	16 (57,14%)	36 (62,07%)

**Tabela 2 - Frequência do polimorfismo de inserção / deleção de 14 pb nos filhos infectados ou não pelo HIV-1.**

<b>Genótipo</b>	<b>TMI Positiva n=28 (%)</b>	<b>TMI Negativa n=58 (%)</b>
Deleção/Deleção	9 (32,14%)	12 (20,69%)
Inserção/Inserção	6 (21,43%)	12 (20,69%)
Deleção/Inserção	13 (46,43%)	34 (58,62%)

As frequências observadas de alelos com inserção ou deleção encontram-se dispostas na Tabela 3.

**Tabela 3 - Frequência dos alelos de inserção ou deleção de 14pb em mães e filhos dos grupos TMI positiva e negativa.**

<b>População</b>	<b>Alelos com inserção (%)</b>	<b>Alelos com deleção (%)</b>
Mães TMI negativa	53,4	46,6
Filhos TMI negativa	50,0	50,0
Mães TMI positiva	53,6	46,4
Filhos TMI positiva	55,4	44,6

As frequências genóticas das populações que compuseram esse estudo (mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva e filhos TMI positiva) foram comparadas aos valores esperados pelo Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Assim, as populações apresentavam-se em equilíbrio ( $p > 0,05$ ), conforme probabilidades apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4 - Probabilidade de aderência às proporções do Equilíbrio de Hardy-Weinberg nas populações (mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva, filhos TMI positiva) do estudo.**

<b>População</b>	<b><math>^c p</math></b>
Mães TMI negativa	0,1104
Filhos TMI negativa	0,2896
Mães TMI positiva	0,7060
Filhos TMI positiva	0,7180

$^c p$  = probabilidade de aderência às proporções do equilíbrio de Hardy-Weinberg.

O teste sensível à deficiência de heterozigotos também não indicou desequilíbrio ( $p>0,05$ ). Os valores de heterozigose esperada e observada estão dispostos na Tabela 5.

**Tabela 5 - Heterozigose esperada e observada nas populações (mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva, filhos TMI positiva) do estudo.**

População	Heterozigose Esperada	Heterozigose Observada
Mães TMI negativa	0,50195	0,62069
Filhos TMI negativa	0,50435	0,58621
Mães TMI positiva	0,50649	0,57143
Filhos TMI positiva	0,50325	0,46429

Comparações par a par das frequências alélicas entre as 4 amostras populacionais que compuseram este estudo não revelaram diferenças significativas ( $p>0,05$ ), conforme demonstrado em Tabela 6.

**Tabela 6 - Matriz de distância das populações de mães e filhos baseada nos valores de Fst (abaixo da diagonal) e de p (significante a 0,05) com seu respectivo erro padrão (acima da diagonal) entre os pares possíveis das amostras dos grupos mães TMI negativa, filhos TMI negativa, mães TMI positiva e filhos TMI positiva.**

	Mães TMI-	Filhos TMI-	Mães TMI+	Filhos TMI+
Mães TMI negativa	*	0,65984+- 0,0045	0,99990+- 0,0000	0,86229+- 0,0033
Filhos TMI negativa	-0,00495	*	0,71785+- 0,0047	0,50054+- 0,0050
Mães TMI positiva	-0,01330	-0,01083	*	0,99990+- 0,0000
Filhos TMI positiva	-0,01319	-0,00760	-0,01753	*

Ao comparar o genótipo das mães, utilizando-se o Teste exato de *Fisher*, não houve associação significativa entre os genótipos possíveis e a TMI ( $p>0,05$ ), bem como não houve associação significativa entre o genótipo dos filhos e a ocorrência de TMI ( $p>0,05$ ), conforme apresentado nas Tabelas 7 e 8.

**Tabela 7 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência de TMI do HIV-1**

Mãe	TMI+	TMI-	<i>p</i>	OR (95%C.I.)
I/I	5	9	0.7646	-
D/D	7	13	0.7911	-
I/D	16	36	0.8143	-
I	26	54	1.0000	-
D	30	62	1.0000	-

**Tabela 8 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência de TMI do HIV-1.**

Filho	TMI+	TMI-	<i>p</i>	OR (95%C.I.)
I/I	6	12	1.0000	-
D/D	9	12	0.2889	-
I/D	13	34	0.3572	-
I	25	58	0.5202	-
D	31	58	0.5202	-

No que diz respeito à similaridade genotípica entre mãe-filho, no grupo TMI positiva observou-se que 19/28 (67,86%) duplas eram similares e 9/28 (32,14%) eram dissimilares, enquanto no grupo TMI negativa, 28/58 (48,28%) eram similares e 30/58 (51,72%) eram dissimilares, conforme Tabela 9.

**Tabela 9 - Frequência de similaridade e dissimilaridade genotípica entre mãe-filho e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência de TMI do HIV-1**

Duplas de Mãe-filho	TMI+	TMI-	<i>p</i>	OR (95%C.I.)
Similaridade de 14bp	19 (67,86%)	28 (48,28%)	0.1083	2.262 (0.878-5.825)
Dissimilaridade de 14bp	9 (32,14%)	30 (51,72%)	0.1083	0.442 (0.172-1.138)

A similaridade de genótipos entre mãe-filho foi mais frequente no grupo TMI positiva, entretanto não foi observada associação significativa com a ocorrência da TMI ( $p > 0,05$ ).

Quanto aos alelos transmitidos de mãe para filho (Tabelas 10 e 11), não foi observada associação significativa entre a transmissão de alelo D (deleção) ou I (inserção) e a ocorrência de TMI ( $p>0,05$ ).

**Tabela 10 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 ocorreu.**

Mãe	Filho	Alelo Transmitido	Alelo Não transmitido	Número de casos em TMI+
DD	DD	D	D	5
DD	DI	D	D	2
DI	DD	D	I	4
DI	DI	?	?	10
DI	II	I	D	2
II	DI	I	I	1
II	II	I	I	4

**Tabela 11 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 não ocorreu.**

Mãe	Filho	Alelo Transmitido	Alelo Não transmitido	Número de casos em TMI-
DD	DD	D	D	4
DD	DI	D	D	9
DI	DD	D	I	8
DI	DI	?	?	20
DI	II	I	D	8
II	DI	I	I	5
II	II	I	I	4

### 6.2.1 Polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb do gene *HLA-G* em duplas de mãe-filho que não utilizaram antirretrovirais

Por considerar que o uso de antirretrovirais pode atuar como fator de confusão na análise do polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do *HLA-G*, foram realizadas avaliações englobando apenas as duplas de mãe-filho em que não houve a utilização de nenhum antirretroviral durante a gestação e parto, a saber: 26 duplas de mãe-filho em que a TMI ocorreu e 23 duplas de mãe-filho em que a TMI não ocorreu.

Assim, considerando o polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb, entre o grupo de TMI negativa, 1/23 (4,35%) mães apresentaram genótipo de deleção/deleção (DD), 16/23 (69,56%) apresentaram deleção/inserção (DI) e 6/23 (26,09%) inserção/inserção (II) de 14 pb.

Entre as crianças deste grupo, 5/23 (21,74%) apresentaram genótipo de deleção/deleção (DD), 15/23 (65,22%) deleção/inserção (DI) e 3/23 (13,04%) inserção/inserção (II) de 14 pb.

No grupo de TMI positiva, 7/26 (26,92%) mães apresentaram genótipo de deleção/deleção (DD), 15/26 (57,69%) deleção/inserção (DI) e, 4/26 (15,38%) inserção/inserção (II) de 14 pb.

Entre as crianças com TMI positiva, 9/26 (34,61%) apresentaram deleção/deleção (DD), 11/26 (42,31%) deleção/inserção (DI) e 6/26 (23,08%) apresentaram inserção/inserção (II) de 14 pb.

O genótipo de deleção/deleção foi observado com maior frequência no grupo de mães em que a TMI ocorreu ( $p=0,05$ ), o que pode sugerir o envolvimento desse polimorfismo na ocorrência de TMI do HIV-1. Dados sobre o genótipo das duplas de mãe-filho em que não houve a utilização de antirretrovirais estão apresentados nas Tabelas 12 e 13.

**Tabela 12 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1**

Mãe	TMI+	TMI-	<i>p</i>	OR (95%C.I.)
I/I	4	6	0.4826	-
D/D	7	1	0.0522	8.105 (0.913-71.981)
I/D	15	16	0.5536	-
I	23	28	0.1101	-
D	29	18	0.1101	-

**Tabela 13 - Frequência do genótipo de inserção / deleção de 14 pb em filhos de mães portadoras do HIV-1 e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1.**

Filho	TMI+	TMI-	<i>p</i>	OR (95%C.I.)
I/I	6	3	0.4716	-
D/D	9	5	0.3604	-
I/D	11	15	0.1538	-
I	23	21	1.0000	-
D	29	25	1.0000	-

No que diz respeito à similaridade de genótipos entre mãe-filho, no grupo TMI positiva observou-se que 18/26 (69,23%) duplas eram similares e 8/26 (30,77%) eram dissimilares, enquanto no grupo TMI negativa, 10/23 (43,48%) eram similares e 13/23 (56,52%) eram dissimilares. Embora a similaridade de alelos tenha sido observada com maior frequência nas duplas de TMI positiva, nesse grupo também não foi evidenciada associação significativa com a ocorrência de TMI, conforme apresentado em Tabela 14.

**Tabela 14 - Frequência de similaridade e dissimilaridade genotípica entre mãe-filho e seus respectivos valores de significância quando comparados com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1**

Dupla de mãe-filho	TMI+	TMI-	<i>p</i>	OR (95%C.I.)
Similaridade de 14bp	18	10	0.0882	2.925 (0.906-9.445)
Dissimilaridade de 14bp	8	13	0.0882	0.342 (0.106-1.104)

Análises sobre a transmissão de alelos de mães para filhos (Tabelas 15 e 16) também não mostraram associação significativa com a TMI ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 15 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 ocorreu**

Mãe	Filho	Alelo Transmitido	Alelo Não-transmitido	Número de casos em TMI+
DD	DD	D	D	5
DD	DI	D	D	2
DI	DD	D	I	4
DI	DI	?	?	9

DI	II	I	D	2
II	DI	I	I	0
II	II	I	I	4

**Tabela 16 - Distribuição dos alelos transmitidos de mãe para filho em duplas onde a TMI do HIV-1 não ocorreu.**

Mãe	Filho	Alelo Transmitido	Alelo Não-transmitido	Número de casos em TMI-
DD	DD	D	D	0
DD	DI	D	D	1
DI	DD	D	I	5
DI	DI	?	?	9
DI	II	I	D	2
II	DI	I	I	5
II	II	I	I	1

DISCUSSÃO

---

---

## **7 DISCUSSÃO**

Os resultados deste estudo mostraram que o desconhecimento da infecção pelo HIV-1 antes da gestação estava significativamente associado com a ocorrência de TMI ( $p=0,00000002$ ); que a realização do pré-natal estava significativamente associada com a prevenção da TMI ( $p=0,02$ ); a utilização da terapia antirretroviral durante a gestação estava significativamente associada com a prevenção da TMI ( $p=0,000001$ ) e que a presença da amamentação estava significativamente associada com a ocorrência da TMI do HIV-1 ( $p=0,0000008$ ).

Fatores como a não utilização de antirretrovirais durante a gestação e o desconhecimento da condição sorológica permeiam o contexto da TMI do HIV-1. Neste estudo, no grupo TMI positiva, apenas 2/28 (7,14%) mulheres conheciam sua condição sorológica ao engravidar enquanto no grupo TMI negativa, 29/58 (50,00%) mulheres já conheciam sua condição de portadoras da infecção pelo HIV-1, possibilitando assim uma visualização clara da necessidade de implementação de medidas preventivas à TMI do HIV-1, sobretudo o uso de antirretrovirais na gestação e parto.

A assistência pré-natal, considerada prioridade em saúde pública, tem por objetivo principal diminuir a morbidade e mortalidade materna e infantil (BERGSJÖ; VILLAR, 1997). Isto é caracterizado tanto pelo desenvolvimento de ações preventivas e educativas quanto pela identificação de situações de risco para gestantes e fetos, permitindo intervenções precoces e adequadas no que diz respeito aos problemas que afetam a gravidez (BRASIL, 2000).

No grupo TMI positiva, 19/28 (67,86%) das mães afirmaram ter realizado acompanhamento pré-natal. Portanto, embora as medidas para prevenir a TMI do HIV-1 passaram a ser implementadas no Brasil a partir 1997, e a média de idade das crianças do grupo TMI positiva seja de  $10,00 \pm 3,77$  anos, apenas 12/28 (42,86%) das crianças tiveram data de nascimento anterior ao ano de 1997, o que indica que essa implementação foi tardia e resultou em falhas na detecção da infecção pelo HIV-1 na gestação. Reforça este dado o fato de que o desconhecimento da infecção pelo HIV foi observado em 21/23 (91,30%) das mulheres do grupo TMI positiva em que foi possível a obtenção dessa informação,

aliado: 1) à não realização de pré-natal adequado, contendo todos os exames preconizados pelo Ministério da Saúde, e 2) a ausência de testagem anti-HIV culminam na não realização das medidas preventivas à TMI e mostram que esses fatores estão diretamente relacionados ao aumento da sua ocorrência.

Tais fatos corroboram o que foi exposto por Neves (2005), que afirma que no Brasil ainda existem dificuldades na identificação das gestantes portadoras da infecção pelo HIV durante o pré-natal, fazendo com que muitas mulheres cheguem ao parto sem conhecer suas condições sorológicas.

Dentre os descritos acima, existem outros entraves que impossibilitam a detecção eficaz da infecção pelo HIV na gestação, onde se destacam a dificuldade de acesso das gestantes aos sistemas de saúde (ARAUJO; VIEIRA; SILVA, 2008), a recusa da gestante em realizar o teste por medo de enfrentar um possível resultado positivo (SOUZA et al., 2008) e a falta de habilidade dos profissionais de saúde no momento do oferecimento do teste (ARAUJO; VIEIRA; GALVAO, 2011).

Feitosa et al (2010), em um estudo realizado com gestantes, observaram escasso conhecimento das mesmas sobre a temática HIV/aids, o que culmina na não percepção de risco e na idéia de invulnerabilidade feminina, corroborando para a não realização da testagem anti-HIV.

Nossos resultados reforçam tais dados, mostramos associação significativa entre desconhecimento da condição sorológica na gestação ( $p=0,00000002$ ) e da não realização de acompanhamento pré-natal ( $p=0,02$ ) com a ocorrência de TMI do HIV-1.

Cavalcante et al. (2004) e Turchi, Duarte e Martelli (2007) ressaltam que o conhecimento da condição sorológica é determinante para que o binômio mãe-filho apresente maior chance de acesso a todas as etapas do protocolo de prevenção da TMI do HIV, pois permite que os profissionais de saúde iniciem precocemente a terapia antirretroviral, além de possibilitar maior chance dessa gestante e criança realizarem o acompanhamento em serviços de referência.

No que diz respeito ao uso de antirretrovirais, 27/28 (96,43%) das mulheres do grupo TMI positiva relataram não ter feito uso da terapêutica durante a gestação, sendo que houve associação significativa entre a utilização destes com a prevenção da TMI do HIV-1 ( $p=0,000001$ ). Isto, reflete a importância da redução da carga viral

materna para o sucesso das medidas preventivas. Adicionalmente, dentre as mulheres do grupo TMI negativa, das quais foi possível obter a quantificação de carga viral no momento do parto, apenas 5/58 (8,62%) apresentavam carga viral superior a 1.000 cópias virais/mL. Infelizmente, para o grupo TMI positiva, não foi possível a obtenção do acesso à carga viral no momento do parto devido ao desconhecimento da infecção pelo HIV-1 e do fato de que alguns desses partos foram realizados fora da unidade de saúde onde ocorreu a coleta de dados.

Moura e Praça (2006), em um estudo realizado com gestantes portadoras do HIV-1 relatam que as mesmas preocupam-se com a possibilidade de transmissão da doença para seu concepto, como também com a manutenção da sua condição de saúde e, por isso, esforçam-se para aderir adequadamente à terapia antirretroviral, o que reflete na redução da carga viral materna. Desta maneira, a gestação pode configurar o momento oportuno para descoberta da infecção pelo HIV-1 através da realização de testagem no momento do pré-natal, bem como para o controle da doença através da adesão ao tratamento.

Outro fator de fundamental importância para a enfermagem é a amamentação. Em nossa casuística, 14/28 (50,00%) das mulheres do grupo TMI positiva amamentaram seus filhos, sendo observada associação significativa entre amamentação e ocorrência de TMI ( $p=0,0000008$ ).

Tem sido mostrado que o risco de transmissão do HIV pelo leite materno varia de 7% a 22%, sendo que a cada mamada, a criança fica mais exposta a adquirir a infecção (BRASIL, 2005).

Em populações onde o risco de desnutrição e mortalidade infantil são maiores do que o risco da TMI do HIV, isto em virtude das condições socioeconômicas, recomenda-se o aleitamento materno com interrupção tão logo seja possível. No Brasil, o aleitamento materno é contraindicado e, portanto são fornecidas fórmulas infantis para a alimentação da criança (PAIM; SILVA; LABREA, 2008).

Ressalta-se que a exclusão da amamentação pode acarretar em conflitos pessoais gerados pela expectativa prévia da mulher em amamentar seu filho, bem como sentimentos de culpa e tristeza. Isto, evidencia a necessidade de fornecimento de suporte emocional e acolhimento às puérperas portadoras da infecção pelo HIV-1 (MACHADO; BRAGA; GALVÃO, 2010).

Neste aspecto, o presente estudo permitiu observar que fatores comportamentais, como o uso de antirretrovirais e a contra-indicação da amamentação, são de fundamental importância para a prevenção da TMI do HIV-1 e evidencia a importância da atuação do enfermeiro para garantia de um pré-natal de qualidade, realizando ações como o incentivo à realização de testagem anti-HIV na gestação e aconselhamento pré e pós-teste. Ainda, na vigência de resultado positivo para infecção pelo HIV, a implementação de atividades de educação em saúde que auxiliem na adesão à terapêutica antirretroviral e a conscientização da contra-indicação da amamentação deve ser priorizada.

Além disso, considerando que as estimativas para taxas de TMI do HIV-1 são de 25 a 30% para as gestantes que não utilizam o tratamento preventivo (THE INTERNATIONAL PERINATAL HIV GROUP, 1999) e, o fato de 70 a 75% dos recém-nascidos não serem verticalmente infectados, apesar da contínua exposição viral durante a gestação, sugere a existência de barreiras naturalmente protetoras que previnem a TMI do HIV.

Pensando nisso, também avaliamos o polimorfismo de inserção/deleção de 14 pb do gene *HLA-G*. Esta molécula é expressa sobretudo na interface materno-fetal e pode desempenhar algum papel na TMI do HIV.

Foi observada, quando consideradas as duplas mãe-filho em que não houve utilização de antirretrovirais, uma maior frequência do genótipo de deleção/deleção (DD) em mães onde a TMI ocorreu ( $p=0,05$ ).

Estes resultados são diferentes dos propostos por Fabris et al. (2009), em um estudo envolvendo 175 crianças expostas e infectadas pelo HIV e 71 crianças que foram expostas, porém não infectadas. Os autores observaram associação significativa entre o genótipo de deleção/deleção na criança com a não ocorrência da TMI e concluíram que a homozigose para deleção em crianças expostas ao HIV, porém não infectadas, atuaria como um fator protetor da TMI. A formação da população brasileira é consequência de cinco séculos de mistura entre povos advindos de três continentes: colonizadores europeus, principalmente portugueses, escravos africanos e ameríndios nativos. As migrações inter-regionais em massa durante o período colonial do Brasil promoveram a dispersão e a miscigenação desses três componentes ancestrais fundadores em diferentes proporções ao longo de um país que possui dimensões continentais. Em decorrência disso, a população

brasileira atual é considerada tri-híbrida, embora as proporções dos três grandes componentes ancestrais variem consideravelmente conforme a região geográfica. Fabris et al afirmam, baseados em estudos prévios, que a população de Recife é etnicamente homogênea, contrastando com a amostra do presente estudo, que é representada por uma maioria européia. Isso demonstra que diferenças na contribuição ancestral pode alterar a associação alélica e/ou genotípica relacionadas a uma característica ou doença.

Considerando que os transcritos com a inserção de 14 pb do *HLA-G* apresentam maior estabilidade (ROUSSEAU et al., 2003) e níveis mais baixos de mRNA de *HLA-G*, tal fato estaria associado à baixa expressão de moléculas HLA-G, o que pode induzir a uma resposta inflamatória do tipo Th1 (*T-helper type 1*), caracterizada por elevados níveis de citocinas no soro materno (FABRIS et al., 2009) e inflamação das membranas placentárias, aumentando o risco de TMI (WABWIRE-MANGEN et al., 1999).

Ressalta-se que nosso estudo apresenta como limitação o pequeno tamanho da amostra, sendo necessários outros estudos para melhor avaliar o impacto do polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do *HLA-G* na ocorrência de TMI do HIV-1.

No que diz respeito à similaridade ou dissimilaridade de alelos de inserção/deleção de 14 pb do *HLA-G* entre mãe-filho, embora tenha sido observada maior frequência de similaridade entre duplas de mãe-filho do grupo TMI positiva (67,86%), não foi observada diferenças significantes.

Nesse contexto, Aikhionbare et al. (2001), em um estudo realizado com 34 duplas de mãe-filho, observaram que a dissimilaridade genotípica para o exon 2 do gene *HLA-G* pode estar associada com o risco reduzido para TMI do HIV-1. Outro estudo realizado por Aikhionbare et al. (2006), abordando 34 duplas de mãe-filho analisou diversas regiões do gene *HLA-G*, como os exons 2, 3, 4, 6, 7 e parte do 8-3'UTR e 5'URR e sugeriu que a dissimilaridade genotípica entre mãe-filho em alguns desses sítios está associada ao menor risco de TMI, o que não contradiz nossos resultados.

Nossos resultados corroboram os de Aikhionbare et al. (2006) em relação ao polimorfismo de deleção/inserção de 14pb do *HLA-G*. Estes autores sugerem que a

dissimilaridade entre mãe e filho, neste sítio, está associada com a não ocorrência de TMI do HIV-1.

Vários estudos têm sido realizados para melhor compreender a função das moléculas HLA-G nos contextos fisiológicos, como gestação, e patológicos como transplantes, tumores e doenças infecciosas. Tais estudos colaboram para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. Os resultados do presente estudo contribuem para melhorar a assistência de enfermagem ao binômio mãe-filho na vigência da infecção pelo HIV-1, e reforça a afirmação de que ainda é amplo o desafio de se compreender os fatores imunogenéticos associados à TMI do HIV-1.

CONCLUSÕES

---

---

## **8 CONCLUSÕES**

Este estudo abordou o polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do gene *HLA-G* na TMI do HIV-1. Foi observada maior frequência do genótipo de deleção/deleção na mãe e de similaridade genotípica entre mãe-filho nas duplas de mãe-filho onde a TMI ocorreu. Contudo, outros estudos são necessários para compreender o papel do polimorfismo de inserção/deleção de 14pb do *HLA-G* na TMI, bem como sua associação com outros polimorfismos, como +3010, +3142G e +3187A.

Nesse estudo também foi possível observar que fatores comportamentais, como o conhecimento da condição sorológica, a realização de pré-natal, o uso de antirretrovirais e a não amamentação estão associados com a prevenção da TMI do HIV-1. Nesse contexto, a enfermagem pode contribuir com ações que envolvem o pré-natal, parto e puerpério, realizando aconselhamento quanto à realização do teste anti-HIV no pré-natal, utilização adequada de antirretrovirais, além de promoção e apoio de práticas ideais de alimentação infantil.

Considerando que o HLA-G permite auxiliar no entendimento da patologia e avaliação prognóstica de doenças, podendo emergir como método diagnóstico e alvo terapêutico, este estudo permite integrar os conhecimentos existentes e prover dados relativos ao HLA-G no contexto da TMI do HIV-1.

Destaca-se que este estudo é de suma importância para a enfermagem, contribuindo para a melhoria das estratégias de prevenção da TMI do HIV-1, através do conhecimento dos fatores envolvidos.

Ademais, o estudo contribui para a ampliação de conhecimentos da enfermagem sobre a temática do HLA-G, e destaca a importância de que a enfermagem, fundamentada em ciências básicas, esteja envolvida na produção de conhecimentos e tecnologias, o que reflete na melhoria da prestação do cuidado ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; POBER, J. S. O Complexo de histocompatibilidade principal. In: ABBAS, A. K. et al. **Imunologia celular e molecular**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. cap. 5, p.102-121.

ABE-SANDES, K. et al. Ancestralidade genômica, nível socioeconômico e vulnerabilidade ao HIV/Aids na Bahia, Brasil. **Saúde Soc.**, v. 19, p. 75-84, 2010.

AGHAFAR, M. Z. et al. Genetic variations in loci relevant to natural killer cell function are affected by ethnicity but are generally not correlated with susceptibility to HIV-1. **Tissue Antigens**, v. 79, n. 5, p. 367-371, 2012.

AIKHIONBARE, F. O. et al. HLA-G DNA sequence variants and risk of perinatal HIV-1 transmission. **AIDS Res Ther**, v. 3, n. 1, p. 28, 2006.

AIKHIONBARE, F. O. et al. Mother-to-child discordance in HLA-G exon 2 is associated with a reduced risk of perinatal HIV-1 transmission. **AIDS**, v. 9, n. 15, p. 2196-2198, 2001.

ALKHATIB, G. et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV. **Science**, v. 272, n. 5270, p. 1955-1958, 1996.

AMARAL, J. S. et al. Perda de seguimento e transmissão vertical do HIV na cidade de Joinville, SC – Brasil. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 39, n. 1, 2010.

ARAUJO, M. A. L.; VIEIRA, N. F. C.; GALVAO, M. T. G. Aconselhamento pré e pós-teste anti-HIV em gestantes em Fortaleza, Ceará. **Espaço para a Saúde**, v. 12, n. 2, p. 18-27, 2011.

ARAUJO, M. A. L.; VIEIRA, N. F. C.; SILVA, R. M. Implementação do diagnóstico da infecção pelo HIV em gestantes em Unidade Básica de Saúde da Família em Fortaleza, Ceará. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 6, 2008.

ARTHUR, L. O. et al. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1935-1938, 1992.

BAHRI, R. et al. Soluble HLA-G inhibits cell cycle progression in human alloreactive T lymphocytes. **J Immunol**, v. 176, p. 1331-1339, 2006.

BAINDRIDGE, D. R.; ELLIS, S. A.; SARGENT, I. L. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T lymphocytes. **J Reprod Immunol**, v. 48, p. 17-26, 2000.

BARRÉ-SINOUSI, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. **Science**, v. 220, p. 868-871, 1983.

BERGSJO, P.; VILLAR, J. Scientific basis for the content of routine antenatal care. I. Philosophy, recent students, and power to eliminate or alleviate adverse maternal outcomes. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 76, n. 1, p. 1-14, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência integral à saúde da mulher: bases da ação programática**. Brasília, 1984.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico AIDS/DST**. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico AIDS/DST**. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Boletim epidemiológico da aids – DST**. 2009. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-aids-2009>>. Acesso em: 23 set. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças**. Brasília, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças**. Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada - manual técnico**. Brasília, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano operacional: redução de transmissão vertical do HIV e da sífilis**. Brasília, 2007a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa de humanização no pré-natal e nascimento: informações para gestores e técnicos**. Brasília, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa humanização do parto**. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo para prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis**. Brasília, 2007b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes**. Brasília, 2007c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes**. Brasília, 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS Sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, p. 21082-21085, 16 out. 1996.

BRENOL, C. V. et al. O papel do gene e da molécula HLA-G na expressão clínica das doenças reumatológicas. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52, n. 1, p. 82-91, 2012.

BRITO, A. M. **AIDS**: a evolução e a distribuição social da doença no país. 2006. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/comciencia/handler.php?section=8&edicao=13&id=116>>. Acesso em: 23 set. 2012.

BUKUR, J. et al. Functional role of human leukocyte antigen-G up-regulation in renal cell carcinoma. **Cancer Res**, v. 63, n. 14, p. 4107-11, 2003.

CAMPBELL, R. D.; TROWSDALE, J. Map of the human MHC. **Immunol Today**, v. 14, n. 7, p. 349-352, 1993.

CAROSELLA E. D. et al. HLA-G: a tolerance molecule from the major histocompatibility complex. **Immunol Today**, v. 20, n. 2, p. 60-62, 1999.

CAROSELLA, E. D. et al. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. **Blood**, v. 111, n. 10, p. 4862-4870, 2008b.

CAROSELLA, E. D. et al. HLA-G: from biology to clinical benefits. **Trends Immunol**, v. 29, n. 3, p. 125-432, 2008a.

CASTELLI, E. C. et al. The genetic structure of 3'untranslated region of the HLA-G gene: polymorphisms and haplotypes. **Genes and Immunity**, v. 11, p. 134-141, 2010.

CASTRO, M. J. et al. Evolution of MHC-G in humans and primates based on three new 3'UTR polymorphisms. **Hum Immunol**, v. 61, p. 1157-1163, 2000.

CAVALCANTE, M. S. et al. Transmissão vertical do HIV em Fortaleza: revelando a situação epidemiológica em uma capital do Nordeste. **Rev Bras Ginecol Obst**, v. 26, p. 131-138, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Epidemiology notes and reports possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS)**. California, 1982a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants**. New York, 1982b.

CIRULLI, V. et al. The class I HLA repertoire of pancreatic islets comprises the nonclassical class Ib antigen HLA-G. **Diabetes**, v. 55, n. 5, p. 1214-1222, 2006.

CONTINI, P. et al. Soluble HLA-A,-B,-C and -G molecules induce apoptosis in T and NK CD8+ cells and inhibit cytotoxic T cell activity through CD8 ligation. **Eur J Immunol**, v. 33, n. 1, p. 125-134, 2003.

CRISA, L. et al. Identification of a thymic epithelial cell subset sharing expression of the class Ib HLAG molecule with fetal trophoblasts. **J Exp Med**, v. 186, n. 2, p. 289-298, 1997.

CUNHA, M. A. et al. Assistência pré-natal: competências realizadas por enfermeiros. **Esc Anna Nery**, v. 13, n. 1, p. 145-153, 2009.

DONADI, E. A. et al. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. **Cel Mol Life Sci**, v. 68, p. 369-395, 2011.

DONAGHY, L. et al. Elevated levels of soluble non-classical major histocompatibility class I molecule human leucocyte antigen (HLA)-G in the blood of HIV-infected patients with or without visceral leishmaniasis. **Clin Exp Immunol**, v. 147, n. 2, p. 236-240, 2007.

ELLIS, S. A.; PALMER, M. S.; MCMICHAEL, A. J. Human trophoblast and the choriocarcinoma cell line BeWo express a truncated HLA Class I molecule. **J Immunol**, v. 144, p. 731-735, 1990.

EMMER, P. M. et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. **Hum Reprod**, v. 17, p. 1072-1080, 2002.

FABRIS, A. et al. Association between HLA-G 3'UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. **AIDS**, v. 23, p. 177-182, 2009.

FARQUHAR, C. et al. Human leukocyte antigen (HLA) B\*18 and protection against mother-to-child HIV-1 type 1 transmission. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 20, n. 7, p. 692-697, 2004.

FEITOSA, J. A. et al. Aconselhamento do pré-teste anti-HIV no pré-natal: percepções da gestante. **Rev enferm UERJ**, v. 18, n. 4, p. 559-564, 2010.

FELICIANO, K. V. O.; KOVACS, M. H. As necessidades comunicacionais das práticas educativas na prevenção da transmissão materno-fetal do HIV-1. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, v. 3, n. 4, p. 393-400, 2003.

FERNANDES, A. P. M.; MACIEL, L. M. Z.; DONADI, E. A. Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças endocrinológicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 47, n. 5, p. 601-611, 2003.

FIORENTINO, D. F. et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. **J Immunol**, v. 147, n. 11, p.3815-3822, 1991.

GONZALEZ, A. et al. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications. **Critical Reviews in Clinical Laboratories Sciences**, v. 49, n. 3, p. 63-84, 2012.

GUO, S. W.; THOMPSON, E. A. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. **Biometrics**, v. 48, n. 2, p. 361-372, 1992.

HAHN, B. H. et al. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 607-614, 2000.

HARRISON, G.A. et al. A 14 pb deletion polymorphism in the gene HLA-G. **Human Mol Genet**, v. 2, n. 12, 1993.

HIGUCHI, R. Simple and rapid preparation of samples for PCR. In: ERLICH, H. A. (Ed.). **PCR technology: principles and applications for DNA amplification**. New York: Stockton Press, 1989. p. 31-38.

HOGLUND, S. et al. Spatial visualization of the maturing HIV-1 core and its linkage to the envelope. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 8, p. 1-7, 1992.

HVIID, T. V. et al. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoforms profile and HLA-G mRNA levels. **Immunogenetics**, v. 55, p. 63-79, 2003.

HVIID, T. V. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. **Hum Reprod Update**, v. 12, n. 3. p. 209-232, 2006.

IMGT/HLA DATABASE. Disponível em: <<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>>. Acesso em: 23 set. 2012.

JIN, H.L. et al. Clinical relevance of sHLA-G –mediated with better graft acceptance in early posttransplantation. **Transplant Proc**, v.44, n.5, p.1259-61, 2012.

JIANG, Y. et al. Association of HLA-G 3'UTR 14-bp insertion/deletion polymorphism with hepatocellular carcinoma susceptibility in a Chinese population. **DNA Cell Biol**, v. 30, n. 12, p. 1027-1032, 2011.

KLEIN, J.; SATO, A. the HLA system. First of two parts. **N Engl J Med**, v. 343, n. 10, p. 702-709, 2000.

KOLLER, B. H. R. et al. A novel HLA class I gene expressed in resting T lymphocytes. **J. Immunol**, v. 141, p. 897-904, 1º ago. 1988.

KOMOHARA, Y. et al. HLA-G as a target molecule in specific immunotherapy against renal cell carcinoma. **Oncol Rep**, v. 18, n. 6, p.1463-1468, 18 dec. 2007.

KOVATS, S. et al. A class 1 antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. **Science**, v. 248, p. 220-223, 1990.

LARSEN, M. H. et al. The 3'untranslated region of the HLA-G gene in relation to pre-eclampsia: revisited. **Tissue Antigens**, v.75, n.3, p.253-61, mar. 2010.

LE BOUTEILLER, P. et al. Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? **Hum. Reprod. Update**, v. 5, n. 3, p. 223-233, 1999.

LE BOUTEILLER, P.; LENFANT, F. Gene HLA-G: le plus classique des non classiques. **Med Sci**, v. 13, n. 12, p. 1436-1444, 1997.

LE DISCORDE, M. et al. Expression of HLA-G in human cornea, an immune-privileged tissue. **Hum Immunol**, v. 64, n. 11, p. 1039-1044, 2003.

LE GAL, F. A. et al. HLA-G inhibition of antigen specific cytotoxic lymphocytes. **Int Immunol**, v. 11, p. 1351-1356, 1999.

LEWIS, S.H. et al. HIV-1 in trophoblastic and villous Hofbauer cell and haematological precursors in eight-week fetuses. **Lancet**, v. 335, p. 565-568, 1990.

LILA, N. et al. Implication of HLA-G molecule in heart-graft acceptance. **Lancet**, v. 355, p. 2138, 2000.

LIN, A. et al. HLA-G expression in human ovarian carcinoma counteracts NK cell function. **Ann Oncol**, v. 18, n. 11, p. 1804-1809, 2007.

MACDONALD, K. S. et al. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. **J Infect Dis**, v. 177, n. 3, p. 551-556, 1998.

MACHADO, M. M. T.; BRAGA, M. Q. C.; GALVAO, M. T. G. Problemas com a mama puerperal revelados por mães soropositivas. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 44, n. 1, p. 120-125, 2010.

MACKELPRANG, R. D. et al. Maternal HLA homozygosity and mother-child HLA concordance increase the risk of vertical transmission of HIV-1. **J Infect Dis**, v. 197, n. 8, p. 1156-1161, 2008.

MATTE, C. et al. Functionally active HLA-G polymorphisms are associated with the risk of heterosexual HIV-1 infection in African women. **AIDS**, v.18, n.3, p.427-31, 2004.

MATTE, C. et al. Mother-to-child human leukocyte antigen G concordance: no impact on the risk of vertical transmission of HIV-1. **AIDS**, v. 16, n. 18, p. 2491-2494, 2002.

MCINTIRE, R. H.; HUNT, J. S. Antigen presenting cells and HLA-G--a review. **Placenta**, v. 26, p. 104-109, 2005.

MÉGRET, F et al. Modulation of HLA-G and HLA-E expression in human neuronal cells after rabies virus or herpes virus simplex type 1 infections. **Hum Immunol**, v. 68, n. 4, p. 294-302, 2007.

MELO, E. B.; BRUNI, A. T.; FERREIRA, M. M. C. Inibidores da HIV integrase: potencial abordagem farmacológica para tratamento da aids. **Quím Nova**, v. 29, n. 3, p. 555-562, 2006.

MENIER, C. et al. Erythroblasts secrete the nonclassical HLA-G molecule from primitive to definitive hematopoiesis. **Blood**, v. 104, n. 10, p. 3153-3160, 2004.

MILLER, A. S.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA for human nucleated cells. **Nucleic Acids Res**, v. 16, n. 3, p. 1215, 1988.

MOURA, E. L.; PRAÇA, N. S. Transmissão vertical do HIV: expectativas e ações da gestante soropositiva. **Rev Latino Am Enferm**, v. 14, n. 3, p. 405-413, 2006.

NAJI, A. et al. CD3+CD4low and CD3+CD8low are induced by HLA-G: novel human peripheral blood suppressor T-cell subsets involved in transplant acceptance. **Blood**, v. 110, n. 12, p. 3936–3948, 2007.

NEVES, L. A. S. **Prevenção da transmissão do HIV/aids**: compreendendo as crenças e percepções das mães soropositivas. 2005. 114 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem Fundamental) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

NISHIMOTO, T. M. I.; ELUF NETO, J.; ROZMAN, M. A. Transmissão materno-infantil do vírus da imunodeficiência humana: avaliação de medidas de controle no município de Santos. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 51, n. 1, p. 54-60, 2005.

OBER, C. et al. Human leukocyte antigen matching and fetal loss: results of a 10 year prospective study. **Hum Reprod**, v. 13, n. 1, p. 33-38, 1998.

ORTIGAO, M. B. Aids em crianças: considerações sobre a transmissão vertical. **Cad. Saúde Pública**, v. 11, n. 1, p. 142-148, 1995.

PAIM, B. S.; SILVA, A. C. P.; LABREA, M. G. A. Amamentação e HIV/aids: uma revisão. **Boletim da Saúde**, v. 22, n. 1, p. 67-74, 2008.

PAUL, P. et al. HLA-G expression in melanoma: a way for tumor cells to escape from immunosurveillance. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 95, n. 8, p. 4510-4515, 1998.

PISTOIA, V. et al. Soluble HLA-G: are they clinically relevant? **Semin Cancer Biol**, v. 17, n. 6, p.469-479, 2007.

POLYCARPOU, A. et al. Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and of their concordance with the risk of perinatal HIV type 1 transmission. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 18, n. 11, p. 741-746, 2002.

QIU, J. et al. Soluble HLA-G expression and renal graft acceptance. **Am J Transplant**, v. 6, n. 9, p. 2151-2156, 2006.

RIBEIRÃO PRETO. Secretaria Municipal da Saúde. **Indicadores epidemiológicos 1985 a 2009**. Ribeirão Preto, 2009. Disponível em: <<http://www.cultura.ribeiraopreto.sp.gov.br/ssaude/programas/aids/dados-epidemiol-11-2006.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2012.

RIOS, C. T. F.; VIEIRA, N. F. C. Ações educativas no pré-natal: reflexão sobre a consulta de enfermagem como um espaço para educação em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.12, n. 2, p. 477-486, 2007.

RISTICH, V.; LIANG, S.; ZHANG, W.; WU, J.; HORUZSKO, A. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. **Eur J Immunol**, v. 35, n. 4, p. 1133-1142, 2005.

RIZZO, R. et al. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as an putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. **Tissue Antigens**, v. 71, n. 6, p. 520-529, 2008.

RIZZO, R. et al. The HLA-G genotype is associated with IL-10 levels in PBMCs. **Immunogenetics**, v. 57, n. 3-4, p. 172-181, 2005.

ROUSSEAU, P. et al. The 14bp deletion-insertion polymorphism in the 3'UTR region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability, **Human Immunology**, v. 64, p. 1005-1010, 2003.

SEGAT, L. et al. HLA-G 3'UTR haplotypes and HIV vertical transmission. **AIDS**, v. 23, n. 14, p. 1916-1918, 2009.

SEGAT, L.; CROVELLA, S. HLA-G 14bp del/ins genetic variation: association with susceptibility to human immunodeficiency virus-1 vertical transmission but not with human immunodeficiency virus-1 infection through horizontal transmission. **Tissue Antigens**. v. 80, n. 1, p. 12-13, 2012.

SELIGER, B. ABKEN, H.; FERRONE, S. HLA-G and MIC expression in tumors and their role in anti-tumor immunity. **Trends Immunology**, n. 24, p. 82-87, 2003.

SHANKARKUMAR, U.; SHANKARKUMAR, A.; CHEDDA, Z.; GHOSH, K. Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the HLA-G gene in recurrent spontaneous abortion patients. **J Hum Reprod Sci**, v. 4, n. 3, p. 143-146, 2011.

SHIMIZU, H. E.; LIMA, M. G. As dimensões do cuidado pré-natal na consulta de enfermagem. **Rev Bras Enferm**, v. 62, n. 3, p. 387-392, 2009.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para ciências do comportamento**. Rio de Janeiro: Ed Macgraw Hill, 1975.

SOUZA, N. R. Percepções das gestantes na realização na realização do teste anti-HIV (Elisa) em um centro de testagem e aconselhamento em DST/aids em uma cidade do interior do estado de Minas Gerais. **J Bras Doenças Sex Transm**, v. 20, n. 1, p. 24-31, 2008.

SPRECHER, S.; SOUMENKOFF, G.; PUISSANT, F.; DEGUELDRE, M. Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. **Lancet**, v. 2, p. 288-289, 1986.

STREICHER, H. Z.; REITZ Jr., M. S.; GALLO, R. C. Human immunodeficiency viruses. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOUGLAS, R. G. (Ed.). **Principles and practice of infectious diseases**. 5th ed. Florida: Churchill Livingstone, 2000. p. 1874-1887.

SUCCI, R. C. M. et al. Avaliação da assistência pré-natal em unidades básicas do município de São Paulo. **Rev Latino-Am enfermagem**, v. 16, n. 6, p. 986-992, 2008.

SULLIVAN, L. C. et al. A structural perspective on MHC class Ib molecules in adaptive immunity. **Trends Immunol.**, v. 27, n. 9, p. 413-420, 2006.

The International Perinatal HIV-1 Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 – a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. **New Engl J Med**, v.340, p.977-87, 1999.

TURCHI, M. D.; DUARTE, L. S.; MARTELLI, C. M. T. Mother-to-child transmission of HIV: risk factors and missed opportunities for prevention among pregnant women attending health services in Goiânia, Goiás State, Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 23, p. 390-401, 2007.

TWITO, T. The 14-bp deletion in the HLA-G gene indicates a low risk for acute cellular rejection in heart transplant recipients. **J Heart Lung Transplant**, v. 30, n. 7, p. 778-782, 2011.

UNAIDS. **Relatório para o dia mundial de luta contra aids 2011**. Disponível em: <<http://www.unaids.org.br/arquivos/FS-Global.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2012.

VAN DER VEN, K.; PFEIFFER, K.; SKRABLIN, S. HLA-G polymorphisms and molecule function: questions and more questions: a review. **Trophoblast Research**, v. 14, p. 86-92, 2000.

VAN HEUVERSWYN, F. et al. M. Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. **Nature**, v. 444, n. 7116, p. 164, 2006.

VERONESI, R.; FOCCACIA, R.; LOMAR, A. V. **HIV-1/AIDS: etiologia, patogenia e patologia clínica: tratamento e prevenção**. São Paulo: Atheneu, 2000.

VOGT, M.W. Isolation of HTLV III/LAV from cervical secretions for women at risk for AIDS. **Lancet**, v. 1, n. 1, p. 525-527, 1986.

WABWIRE-MANGEN, F. et al. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 22, n. 4, p. 379-385, 1999.

WEGMANN, T. G. Foetal protection against abortion: is it immunosuppression or immunostimulation? **Ann Immunol**, v. 135D, n.3, p. 309–312, 1984.

WILCZYŃSKI, J. R. Th1/Th2 cytokines balance: yin and yang of reproductive immunology. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 122, n. 2, p. 136-143, 2005.



**APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS****IDENTIFICAÇÃO**

- 1- Iniciais: \_\_\_\_\_ Registro no HC \_\_\_\_\_
- 2- Estado civil:
- (1) Casado            (2) Amasiado            (3) Viúvo  
(4) Desquitado    (5) Solteiro            (6) Outros \_\_\_\_\_
- Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses
- 3- Naturalidade:
- (1) Ribeirão Preto (2) Região (3) Fora região (4) Outro Estado
- 4- Procedência:
- (1) Ribeirão Preto (2) Região (3) Fora região (4) Outro Estado
- 5- Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_
- 6- Idade (anos):
- (1) 15 - 19            (4) 30 – 34            (7) 45 – 49            (10) 60 ou mais  
(2) 20 – 24            (5) 35 – 39            (8) 50 - 54  
(3) 25 – 29            (6) 40 – 44            (9) 55 - 59
- 7- Raça/cor:
- (1) Branca (2) Negra (3) Mulata (4) Amarela
- 8- Escolaridade:
- (1) Analfabeto            (2) Fundamental Incompleto            (3) Fundamental Completo  
(4) Médio Incompleto            (5) Médio Completo            (6) Superior Incompleto  
(7) Superior Completo            (8) Pós-Graduação

**TRABALHO**

9- Profissão/Emprego: \_\_\_\_\_

**MORADIA**

- 10- Co-habitação
- (1) Esposa/Marido/Filhos            (2) Mãe/Pai            (3) Familiares  
(4) Sozinho            (5) Outros

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

- 11- Como você soube que era HIV -1 positiva? \_\_\_\_\_
- 12- Há quanto tempo você soube? \_\_\_\_\_
- 13- Você fez o exame pré-natal?
- (1) Sim            (2) Não
- 14- Fez algum tipo de tratamento para o HIV-1 durante a gravidez?
- (1) Sim (2) Não
- 15- Quais ARVs você usou e quando começou a usá-los? \_\_\_\_\_
- 16- Você usou algum ARV durante o parto?
- (1) Sim            (2) Não
- 17- Qual o tipo de parto realizado?
- (1) Normal (2) Cesariana (3) Fórceps

**QUANTO À CRIANÇA**

18- A criança fez tratamento anti HIV-1 após o nascimento?

(1) Sim (2) Não

Quais ARVs usou? \_\_\_\_\_

Por quanto tempo: início:.....término:.....atual:.....

**ALEITAMENTO MATERNO:**

19- A criança recebeu o seu leite?

(1) Sim (2) Não

Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

**STATUS SOROLÓGICO DA CRIANÇA**

20- Sorologia atual: (1) HIV-1 + (2) HIV-1 -