

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

JULIANA MARTINEZ

Expressão das moléculas HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou
não pelo HIV-1

Ribeirão Preto

2013

JULIANA MARTINEZ

Expressão das moléculas HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Doenças Infecciosas: problemática e estratégias de enfrentamento

Orientador: Ana Paula Morais Fernandes

Ribeirão Preto

2013

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.

Martinez, Juliana

Expressão das moléculas HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1. Ribeirão Preto, 2013.

93 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Ana Paula Morais Fernandes

1. HLA-E. 2. expressão. 3.placenta. 4.HIV-1.

MARTINEZ, Juliana

Expressão das moléculas HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Dedico este trabalho a todos aqueles que amo e
que de alguma forma vivenciaram essa fase
comigo, pois dedicar a um só não seria justo.

Agradecimentos

À **DEUS**, por ter me dado uma vida com tantas possibilidades de ser feliz;

Aos meus pais **RAMON** e **LUCIANA** e à minha irmã **MARIA EDUARDA**, por me amarem incondicionalmente e não medirem esforços para que meus sonhos sejam alcançados;

Aos meus avós **MARIA ALICE** e **PEDRO**, por terem investido tanto tempo e energia em mim;

Ao meu noivo **FÁBIO**, por me querer como eu sou e me apoiar tanto neste trabalho, mesmo que isso tenha significado nossa separação física;

À minha orientadora Profa. Dra. **ANA PAULA MORAIS FERNANDES**, por ter acreditado em mim e tornado esse trabalho possível;

Aos amigos de pós-graduação, **ROBERTA**, **MARIANA**, **ALESSANDRA** e **ARIANE**, por terem tornado meus dias em Ribeirão mais felizes;

Ao Prof. Dr. **EDUARDO ANTONIO DONADI**, ao Prof. Dr. **GYL EANES BARROS SILVA**, à Dra. **TÁRSIA GIABARDO ALVES SILVA** e aos técnicos do Laboratório de Imunohistoquímica, **ANA ANSEMI**, **BEATRIZ** e **OSMAR**, pelo auxílio e preciosos ensinamentos, sem os quais esse trabalho não teria sido realizado;

Aos meus **AMIGOS** que sempre estiveram presentes, colaborando cada um a sua forma;

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo importante auxílio financeiro que contribuiu para a realização deste.

“O começo da sabedoria é o encontro da dúvida.
Duvidando começamos a questionar
e procurando podemos achar a verdade.”

Pierre Abelard

RESUMO

MARTINEZ, J. **Expressão das moléculas HLA-E em tecido placentário de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1.** 2013. 93p. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Na gestação, a expressão das moléculas HLA-E ocorre principalmente nos trofoblastos extravilosos da placenta e estão associados com a inibição do sistema imune resultando na imunotolerância ao feto. Esta inibição da resposta imunológica pode ser benéfica em condições fisiológicas como a gestação, mas prejudicial na vigência de tumores e infecções. Nessa condição, tem sido descrito que o HIV infecta células trofoblásticas e utiliza a molécula HLA-E como mecanismo de escape, aumentando sua expressão para inibir a atuação de células citotóxicas. Entretanto, apesar da contínua exposição viral, o fato de a maioria dos recém-nascidos não serem verticalmente infectados sugere a existência de barreiras naturalmente protetoras que previnem a transmissão materno-infantil (TMI) do HIV. Frente à escassez de estudos avaliando as moléculas HLA-E na interação imunológica materno-fetal, mais especificamente na infecção do HIV-1, e à importância que este tema tem perante a prevenção da TMI, este projeto teve o objetivo de avaliar a expressão de HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1. Trata-se de um estudo transversal, ao qual foram submetidos ao processamento imunohistoquímico tecido placentário parafinado de 106 mulheres infectadas pelo HIV-1 e de 100 mulheres não infectadas. A expressão da molécula HLA-E foi analisada por um patologista e classificada qualitativamente como leve, moderada ou intensa e quantitativamente como negativa (<5% de marcação), 1+ (6-25%), 2+ (26-50%), 3+ (51-75%) e 4+ (>75%). Os resultados sociodemográficos apontam que as gestantes infectadas pelo HIV-1 eram mulheres não vivendo em união conjugal ($p < 0,0001$) e com baixa escolaridade ($p = 0,0004$). Na análise imunohistoquímica, ficou evidente que a expressão do HLA-E ocorreu principalmente na região do trofoblasto extraviloso e em células endoteliais, mas não nas vilosidades da placenta. Os testes de estatísticos utilizados foram Qui-quadrado e exato de Fisher. Os resultados mostraram que em mulheres portadoras da infecção pelo HIV-1, a expressão das moléculas HLA-E estava significativamente menor entre as que apresentavam carga viral indetectável ($p = 0,03$), e não houve associação entre a expressão das moléculas HLA-E com outras condições como presença ou não da infecção pelo HIV, ocorrência de aborto em gestações anteriores, número de células $CD4^+$ e terapia antirretroviral utilizada. Estes resultados sugerem que o HIV-1 induz a expressão de HLA-E em células placentárias, podendo ser utilizado como mecanismo de escape do sistema imunológico. Entretanto outros trabalhos com polimorfismos genéticos e microRNAs são necessários para ampliar o conhecimento sobre a molécula, sua atuação na infecção pelo HIV-1 e seu papel na TMI.

Palavras-chave: HLA-E; expressão; placenta; HIV-1.

ABSTRACT

MARTINEZ, J. **HLA-E molecules expression in placental tissue of HIV-1 infected and non-infected women**. 2013. 93p. Dissertation (Master) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

During pregnancy, the expression of HLA -E molecules occurs mainly in extravillous trophoblasts of the placenta and are associated with the inhibition of the immune system resulting in immune tolerance to the fetus. This inhibition of the immune response may be beneficial in physiological conditions such as pregnancy, but harmful in the presence of tumors and infections. In this condition, it has been reported that HIV infects trophoblast cells and uses the HLA -E as an escape mechanism, increasing its expression to inhibit the activity of cytotoxic cells. However, despite the continued viral exposure, the fact that most newborns are not vertically infected suggests the existence of naturally protective barriers that prevent mother to child transmission (MTCT) of HIV. Due to the lack of studies evaluating HLA-E in the maternal-fetal immunological interaction, specifically in HIV-1 infection, and the importance that this topic has towards the prevention of MTCT, this project aimed to evaluate the expression of HLA-E in placental tissues of infected women or not by HIV-1. It is a cross sectional study, which were submitted to immunohistochemical processing the paraffin-embedded placental tissue of 106 women infected with HIV-1 and 100 uninfected women. The expression of HLA-E was analyzed by a pathologist and classified qualitatively as mild, moderate or severe and quantitatively as negative (<5% markup), 1+ (6-25 %), 2+ (26-50%), 3+ (51-75%) and 4+ (>75%). The sociodemographic results indicate that pregnant women infected with HIV-1 were not women living in marital union ($p < 0,0001$) and have lower education ($p = 0,0004$). In immunohistochemical analysis, it became evident that the expression of HLA-E occurred mainly in the extravillous trophoblast and endothelial cells, but not in the villi of the placenta. The statistical tests used were chi-square and Fisher exact tests. The results showed that in women with the HIV-1 infection, the expression of HLA-E was significantly lower among those who had undetectable viral load ($p = 0,03$), and there was no association between the expression of HLA- E with other conditions such as the presence or absence of HIV infection, miscarriage in previous pregnancies, number of CD4⁺ cells and antiretroviral therapy used. These results suggest that HIV-1 induces the expression of HLA-E placental cells, using it as a mechanism to escape the immune system. However other studies with genetic polymorphisms and microRNAs are needed to increase knowledge about the molecule, its role in HIV-1 infection and its role in MTCT.

Key-words: HLA-E; expression; placenta; HIV-1

RESUMEN

MARTINEZ, J. **La expresión de moléculas HLA-E en el tejido placentario de mujeres infectadas y no infectadas por el VIH-1.** 2013. 93p. Disertación (Maestría) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

Durante el embarazo, la expresión de moléculas HLA-E se produce principalmente en trofoblastos extravelosos de la placenta y se asocia con la inhibición del sistema inmune que resulta en la tolerancia inmune para el feto. Esta inhibición de la respuesta inmune puede ser beneficioso en condiciones fisiológicas como el embarazo, pero perjudiciales en la presencia de tumores e infecciones. En esta condición, se ha informado de que el VIH infecta las células trofoblásticas y utiliza el HLA-E como mecanismo de escape, aumentando su expresión para inhibir la actividad de las células citotóxicas. Sin embargo, a pesar de la continua exposición al virus, el hecho de que la mayoría de los recién nacidos no están infectados verticalmente sugiere la existencia de barreras naturales de protección que previenen la transmisión materno-infantil (TMI) del VIH. Debido a la falta de estudios que evalúan el HLA-E en la interacción inmunológica materna-fetal, especialmente en la infección por VIH-1, y la importancia que este tema tiene en la prevención de la transmisión vertical, este proyecto tuvo como objetivo evaluar la expresión de HLA-E en tejidos de la placenta de las mujeres infectadas o no por VIH-1. Es un estudio transversal, las cuales fueron sometidas a procesamiento inmunohistoquímico el tejido placentario de 106 mujeres infectadas por el VIH-1 y 100 mujeres no infectadas. La expresión de HLA-E fue analizada por un patólogo y cualitativamente clasificado como leve, moderada o grave y cuantitativamente como negativo (<5% de marcas), 1+ (6-25%), 2+ (26-50%), 3+ (51-75%) y 4+ (>75%). Los resultados sociodemográficos indican que las mujeres embarazadas infectadas con el VIH-1 no viven en unión conyugal ($p < 0,0001$) y tienen menor nivel educativo ($p = 0,0004$). En el análisis inmunohistoquímico, se hizo evidente que la expresión de HLA-E se produjo principalmente en el trofoblasto extraveloso y células endoteliales, pero no en las vellosidades de la placenta. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Los resultados mostraron que en las mujeres con el VIH-1 la expresión de HLA-E fue significativamente menor entre las que tenían una carga viral indetectable ($p = 0,03$), y no hubo asociación entre la expresión de HLA-E con otras condiciones tales como la presencia o ausencia de infección por el VIH, abortos en embarazos anteriores, el número de células CD4⁺ y la terapia anti-retroviral utilizada. Estos resultados sugieren que el VIH-1 induce la expresión de HLA-E en las células de la placenta, siendo utilizada como un mecanismo para escapar del sistema inmune. Sin embargo se necesitan otros estudios con polimorfismos genéticos y microRNAs para aumentar el conocimiento acerca de la molécula, su papel en la infección por VIH -1 y su papel en la TMI.

Palabras-clave: HLA-E; expresión; placenta; VIH-1.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Representação da estrutura do HIV. Adaptado de Berthet-Colominas et al, 1999.....	13
Figura 2 -	Desenho da interação de uma vilosidade coriônica com células decíduais. Adaptado de Malassiné, Frenco e Evain-Brion, 2003.....	20
Figura 3 -	Localização dos genes HLA classe I, II e III no braço curto do cromossomo 6. Fonte: Hviid, 2006.....	23
Figura 4 -	Expressão aumentada de HLA-G e E como uma estratégia de imunossupressão do HIV. Fonte: Tripathi; Agrawal, 2007.....	26
Gráfico 1 -	Distribuição das mulheres PHIV+ segundo idade (anos). Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.....	40
Gráfico 2 -	Distribuição das mulheres PHIV+ segundo contagem de células CD4 ⁺ (mm ³). Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC..	42
Gráfico 3 -	Distribuição das mulheres PHIV+ segundo carga viral durante o terceiro trimestre de gestação. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.....	43
Gráfico 4 -	Distribuição das mulheres PHIV- segundo idade (anos). Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	44
Quadro 3 -	Escore utilizado para classificação quantitativa e qualitativa dos níveis de expressão das moléculas HLA-E. Adaptado de Li et al (2012).....	47
Figura 5 -	Expressão da molécula HLA-E em tecido placentário. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	48
Figura 6 -	Classificação da marcação da molécula HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	49
Gráfico 5 -	Diferenças na expressão das moléculas HLA-E entre os grupos PHIV+ e PHIV-. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	50
Gráfico 6 -	Representação do intervalo de confiança e do valor do <i>odds ratio</i> referente a associação entre a expressão de HLA-E e as variáveis HIV e aborto. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	54
Figura 7 -	Classificação da intensidade da expressão de HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	55
Gráfico 7 -	Diferença da intensidade de marcação da molécula HLA-E entre os grupos PHIV+ e PHIV-. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	56
Quadro 1 -	Caracterização das mulheres infectadas pelo HIV-1. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	81
Quadro 2 -	Caracterização das mulheres não infectadas pelo HIV-1. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	88

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das mulheres PHIV+ segundo variáveis sociodemográficas. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.....	40
Tabela 2 -	Distribuição das mulheres PHIV+ segundo histórico obstétrico. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.....	41
Tabela 3 -	Distribuição das mulheres PHIV+ segundo TARV utilizada. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.....	43
Tabela 4 -	Distribuição das mulheres PHIV- segundo variáveis sociodemográficas. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	44
Tabela 5 -	Distribuição das mulheres PHIV- segundo histórico obstétrico. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	45
Tabela 6 -	Distribuição das variáveis sociodemográficas e obstétricas entre os grupos PHIV+ e PHIV-. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	46
Tabela 7 -	Distribuição das mulheres dos grupos PHIV+ e PHIV- segundo níveis de expressão das moléculas HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	50
Tabela 8 -	Distribuição da expressão das moléculas HLA-E de acordo com as variáveis aborto, carga viral, número de células CD4+ e TARV. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	51
Tabela 9 -	Comparação da expressão das moléculas HLA-E, de acordo com os diferentes escores, em relação a variável carga viral. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	52
Tabela 10 -	Distribuição da expressão das moléculas HLA-E de acordo com as variáveis presença ou não da infecção pelo HIV-1 e aborto. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	53
Tabela 11 -	Distribuição das mulheres dos grupos PHIV+ e PHIV- segundo a intensidade de marcação da molécula HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	55
Tabela 12 -	Distribuição das biópsias segundo a intensidade da marcação da molécula HLA-E e as variáveis aborto, carga viral, número de células CD4+ e TARV. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	56
Tabela 13 -	Tabela 13: Distribuição da intensidade de expressão das moléculas HLA-E e as variáveis aborto, carga viral, número de células CD4+ e TARV. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.....	57

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	7
RESUMEN	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
LISTA DE TABELAS	12
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. HIV - VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA	13
1.1.1. ESTRUTURA DO HIV-1	13
1.1.2. O CICLO DE REPLICAÇÃO DO HIV-1	14
1.1.3. HIV-1: TRANSMISSÃO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO.....	15
1.1.4. A EPIDEMIOLOGIA DA TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL	18
1.2. PLACENTA.....	19
1.2.1 A PLACENTA COMO ALOENXERTO	21
1.3. HLA-E - MOLÉCULA DO MHC NÃO-CLÁSSICA	22
1.3.1 O HLA-E PLACENTÁRIO: TOLERÂNCIA AO FETO	24
1.3.2 A FUNÇÃO DO HLA-E NO PROGRESSO DA INFECÇÃO PELO HIV-1	25
1.3.3 AS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS MOLÉCULAS HLA-E	26
3. OBJETIVOS.....	31
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
4.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	33
4.2. CENÁRIO DA PESQUISA	33
4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO	33
4.4. INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS	35
4.5. COLHEITA E PARAFINIZAÇÃO DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	35
4.6. REAÇÃO DE IMUNOHISTOQUÍMICA	36
4.7. ANÁLISE DA EXPRESSÃO DO HLA-E	37
4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5. RESULTADOS	40
5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DA PESQUISA	40
5.2. EXPRESSÃO DAS MOLÉCULAS HLA-E EM TECIDOS PLACENTÁRIOS	46
6. DISCUSSÃO	60
7. CONCLUSÕES.....	71
REFERÊNCIAS.....	72
ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	78
APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO PHIV-.....	80
APÊNDICE 3 - Caracterização dos sujeitos da pesquisa.....	81

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. HIV - VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

A síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) foi reconhecida pela primeira vez em 1981 nos Estados Unidos e consiste indiscutivelmente na doença infecciosa mais grave a ter afetado os seres humanos. É caracterizada por uma susceptibilidade aumentada à infecção por patógenos oportunistas, acompanhada por uma significativa redução no número de linfócitos T CD4⁺ (RAMBAUT et al, 2004).

A doença é decorrente da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que foi isolado e identificado por Jean Luc Montagnier em 1983 no Instituto Pasteur de Paris (BARRÉ-SINOUSSE et al., 1983). Há dois tipos de retrovírus com estruturas genômicas ligeiramente diferentes infectando os seres humanos, o HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o principal responsável pela maioria dos casos da doença no mundo; o HIV-2 é endêmico na África Ocidental (RAMBAUT et al, 2004). O presente estudo abordará a infecção causada pelo HIV-1.

1.1.1. ESTRUTURA DO HIV-1

Pertencente a família *Retroviridae*, subfamília *Lentiviridae*, a estrutura do vírus do HIV-1 é composta por proteínas estruturais e funcionais e um genoma de RNA, envolvidos pelo envelope viral constituído por uma bicamada lipídica. Há no envelope uma proteína complexa chamada *env*, que é constituída pela glicoproteína gp120 que está ancorada à glicoproteína gp41 (MELO; BRUNI; FERREIRA, 2006; OZEL; PAULI; GELDERBLUM, 1988).

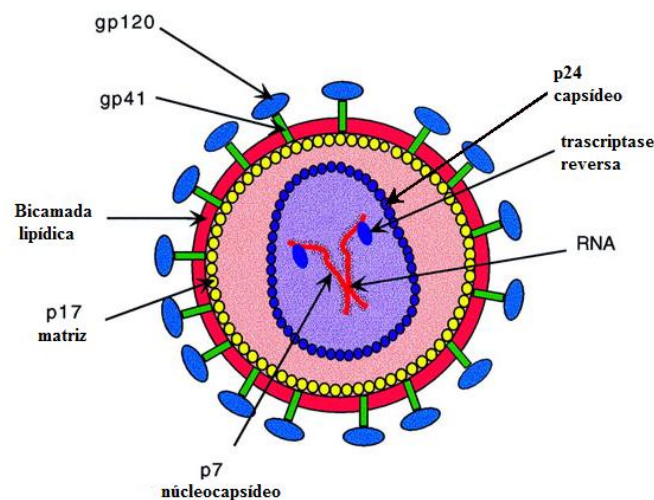


Figura 1 - Representação da estrutura do HIV. Adaptado de Berthet-Colominas et al, 1999.

Na face interior do retrovírus há uma proteína viral denominada p17 (matriz) e o capsídeo composto pela p24. Envolvido pelo capsídeo há duas fitas idênticas de RNA rodeadas pelas proteínas p7 (nucleocapsídeo) e três enzimas essenciais, PR (protease), RT (transcriptase reversa) e IN (integrase) (FRANKEL; YOUNG, 1998; MELO; BRUNI; FERREIRA, 2006)

1.1.2. O CICLO DE REPLICAÇÃO DO HIV-1

O sucesso evolutivo de retrovírus como o HIV-1 está em sua simplicidade engenhosa. Apesar de possuir apenas 15 proteínas codificadoras, o vírus pode infectar humanos por subverter sua resposta imune inata e adaptativa. A replicação viral a nível celular ocorre através de uma série de etapas que começam quando o vírus reconhece o receptor da superfície da célula, e terminam com a produção de vírions infecciosos. Neste processo, o HIV-1 explora diversos fatores celulares para se replicar, enquanto o sistema imune luta para suprimir a replicação (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012).

O vírion do HIV-1 é capaz de infectar macrófagos, células dendríticas e principalmente linfócitos T CD4⁺, responsáveis pela modulação da resposta imune. Em todas essas células há um marcador fenotípico de superfície chamado CD4 (*cluster of differentiation* – grupo específico número 4), que consiste em um receptor de alta afinidade à gp120 do HIV-1 (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010).

As células-alvo são identificadas pelo vírion do HIV-1 e sua proteína gp120 se liga ao CD4 da célula, entretanto essa interação por si só não é suficiente para a fusão. Dessa forma, a alça V3 da gp120 é liberada e se liga com co-receptores (receptores de quimiocinas) expressos na membrana da célula, principalmente CCR5 e CXCR4 (GROTTO; PARDINI, 2006; TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

Ocorre então a fusão das membranas celular e viral, sendo esse processo mediado pela gp41. O nucleocapsídeo penetra no citoplasma celular e libera o RNA, que é transcrito e convertido em DNA pela ação da enzima transcriptase reversa. Esse é o modo de ação que caracteriza um retrovírus. O DNA viral integra-se ao DNA cromossômico da célula hospedeira pela ação da enzima integrase (GROTTO; PARDINI, 2006; TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

Esse novo material genético começa a produzir moléculas de RNA, na qual

algumas constituirão o material genético do vírus a ser formado e outras serão traduzidas pelos ribossomos celulares. Essas estruturas migram para a membrana da célula e se agregam, sendo envolvida por esta e expelida da célula. Esta partícula imatura sofre ação da protease, que quebra os peptídeos precursores, transformando-a em um vírion infeccioso (ENGELMAN; CHEREPANOV, 2012).

As células hospedeiras infectadas pelo HIV-1 expressam em sua superfície partículas da proteína viral, sendo reconhecidas pelos linfócitos T CD8⁺ e, conseqüentemente, destruídas (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010).

Em alguns casos, o vírus recém-formado pode permanecer latente dentro da célula hospedeira, ou então esse DNA integrado não produz novos vírus de HIV-1, ficando apenas escondido no cromossomo da célula como um provírus. Em ambas as situações as células não são destruídas, tornando-se reservatório de HIV-1 latente. Essa capacidade é uma importante explicação do porque os anticorpos anti-HIV não conseguem eliminar totalmente o vírus do organismo (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

Outro modo de enganar a defesa imunológica é através da fusão de uma célula sadia a uma célula infectada, na qual o vírus se move sem necessitar ser liberado na corrente sanguínea. A mutação antigênica também é uma importante forma de escape. Devido à ação da transcriptase reversa e de sua incapacidade de correção por contraprova, os retrovírus possuem uma alta taxa de mutação, dificultando a atuação do sistema imune, de medicamentos e vacinas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

1.1.3. HIV-1: TRANSMISSÃO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO

Independente da via, a transmissão do HIV-1 está associada a vários fatores. Um dos mais importantes é a carga viral, ou seja, a quantidade de HIV-1 nos fluídos corpóreos, além de determinantes específicos do próprio vírus (COHEN et al, 2008).

Hoje já se sabe que a transmissão do HIV-1 pode ser agrupada em três vias: 1) relações sexuais desprotegidas com parceiros contaminados; 2) contato com fluído sanguíneo de pessoas contaminadas, seja através do compartilhamento de seringas e agulhas em usuários de drogas injetáveis, ou através de transfusões sanguíneas sem controle adequado; 3) transmissão materno-infantil (TMI) durante a gravidez, parto ou aleitamento materno (CARDOSO; MALBERGIER; FIGUEIREDO, 2008).

Nos últimos anos o contexto de vida das pessoas vivendo com HIV/aids tem se

modificado devido, principalmente, ao surgimento da terapia antirretroviral (TARV). A partir do advento da TARV, a infecção pelo HIV-1 passa de quase sempre fatal para uma doença crônica, garantindo aumento da sobrevivência, diminuição das internações por infecções oportunistas e queda da mortalidade (BRASIL, 2008).

Os objetivos principais do tratamento consistem em reduzir a carga viral, reconstituir o sistema imunológico e, conseqüentemente, prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida (BRASIL, 2009).

Os antirretrovirais pertencem a quatro classes principais e atuam no bloqueio da ação de enzimas fundamentais para a replicação e funcionamento do HIV (OMS, 2004):

- inibidores da transcriptase reversa (ITR);
- inibidores da protease (IP);
- inibidores de fusão
- inibidores da integrase.

Os ITR por sua vez dividem-se em três grupos (OMS, 2004):

- inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR);
- inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR);
- inibidores nucleotídicos da transcriptase reversa (INtTR).

No entanto, a monoterapia não é recomendada, pois o vírus possui uma alta capacidade de mutação, tornando-se resistentes aos medicamentos. Assim, em 1996 implantou-se o tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART), que consiste na combinação de pelo menos três drogas que retardam o surgimento de vírus mutantes e resistentes ao medicamento. Embora essas drogas não sejam capazes de curar a infecção pelo HIV-1 e seu uso deva ser feito por toda a vida, sua ação resulta na supressão quase total da replicação viral (BRASIL, 2009; COHEN et al, 2008).

Até o ano de 2011, 200 mil pessoas no Brasil utilizavam a TARV, que é distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Entre os anos de 1996 e 2005, a redução da mortalidade foi de 40 a 70% e morbidade de 60 a 80%, o que evitou cerca de 90 mil óbitos no país (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010; UNAIDS, 2011).

Apesar das pesquisas voltadas para o tratamento e até mesmo cura da infecção, é importante destacar que a principal forma de combate ao HIV-1 ainda é a prevenção. Embora a HAART pareça reduzir as taxas de transmissão do vírus, outros métodos de

prevenção são necessários, especialmente pelo fato de que nem todos os infectados tem conhecimento de seu estado e poucas pessoas ainda têm acesso à medicação (COHEN et al, 2008).

No geral, as medidas de prevenção sexual têm enfatizado o uso de preservativos masculino e feminino, sendo recomendado em todas as relações sexuais. Na prevenção da transmissão sanguínea há recomendações que as seringas e instrumentos perfuro-cortantes sejam individuais e descartáveis e que, no caso de profissionais da saúde, sua manipulação seja realizada com extrema atenção e protegida pelo uso correto dos equipamentos de proteção individual. Já a transfusão de sangue, hemoderivados e doação de sêmen devem ser cuidadosamente triados e testado para detecção de anticorpos anti-HIV (BRASIL, 2009).

No caso das gestantes infectadas HIV-1, as medidas preventivas foram implantadas no Brasil desde 1997 e consistem em (BRASIL, 2010):

1. Triagem sorológica de teste anti-HIV e aconselhamento para toda e qualquer gestante, independente de avaliações de risco;
2. O uso da terapia antirretroviral para toda e qualquer gestante infectada pelo HIV visando o controle da infecção (TARV-tratamento) e/ou redução da TMI (TARV-profilaxia);
3. Quimioprofilaxia antirretroviral no recém-nascido;
4. A via do parto deve ser escolhida conforme as condições sorológicas da gestante, sendo a cesariana eletiva, que consiste naquela que é realizada antes do início de trabalho de parto com as membranas corioamnióticas ainda íntegras, recomenda quando a carga viral apresentar-se acima de 1.000 cópias/mL ou desconhecida a partir da 34^a semana de gravidez;
5. O recém-nascido não deve ser amamentado. Sua alimentação deve ser feita com fórmula infantil ou leite humano pasteurizado, doado por um Banco de Leite reconhecido pelo Ministério da Saúde.

Tratando-se especificamente do uso da TARV na prevenção da TMI do HIV-1 o Ministério da Saúde recomenda uma associação de três antirretrovirais durante o período gestacional. Seus manuais indicam que na escolha do INTR deve-se considerar a associação de zidovudina/lamivudina, sendo habitualmente bem tolerada. Entre os INNTR a nevirapina continua sendo a opção dessa classe devido ao potencial teratogênico do efavirenz, entretanto deve-se atentar para a sua toxicidade hepática. Já o

IP de escolha para terapia inicial deve ser o lopinavir/r, devido sua alta potência de supressão viral e no perfil de segurança na gestação. Além disso, esquemas envolvendo IP devem ser sempre combinados com ritonavir como adjuvante farmacológico (BRASIL, 2010).

1.1.4. A EPIDEMIOLOGIA DA TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL

A transmissão materno-infantil (TMI) é sem dúvida a principal forma de infecção pelo HIV-1 em crianças. Nos países em que o sangue a ser transfundido é regularmente triado e as seringas e agulhas são corretamente utilizadas e descartadas, a TMI representa basicamente a única fonte de transmissão (UNAIDS, 1999).

O vírus pode ser transmitido durante a gestação, parto ou amamentação. Diversos fatores podem estar associados na determinação da TMI do HIV-1, tais como virais, maternos, comportamentais, obstétricos, inerentes ao recém-nascido e aleitamento materno. Dentre esses, os mais relevantes são a ruptura prematura das membranas amnióticas e a carga viral sérica materna, nas secreções vaginas e no leite materno (BRASIL, 2010; BRASIL, 2009).

A prevalência do HIV-1 em gestantes no Brasil é de 0,41%, representando em 2011 um total de 12.456 gestantes com a infecção pelo vírus. Entretanto, em 2010 foram notificados 5.666 casos, o que pode significar que existe uma lacuna de aproximadamente 50% na cobertura de testagem do HIV-1 nessas mulheres (BRASIL, 2011).

Em relação aos menores de 5 anos, no período de 1980 a 2011 foram notificados 14.127 casos de aids. Em 2010 foram observados 482 novos casos, representando uma taxa de incidência de 3,5/100.000 habitantes. Essa taxa é um importante indicador de monitoramento da TMI do HIV-1 e, nos últimos 12 anos, fora observado uma redução de 40,7% dessa via de transmissão (BRASIL, 2011).

Através das medidas de prevenção da TMI do HIV-1, segundo dados da *Joint United Nations Program on HIV/aids* - UNAIDS (2012), o número de novas crianças infectadas pelo HIV-1 reduziu em 43% entre os anos de 2003 e 2011. Um estudo multicêntrico realizado em 2004 observou que a taxa estimada de TMI do HIV-1 no Brasil era de 6,8%. Entretanto, no estado de São Paulo, na qual a cobertura do pré-natal é de 97% e a profilaxia com a TARV é de 85,5%, em 2006 foi observado uma taxa de transmissão de 2,7% (BRASIL, 2011).

Nessa mesma perspectiva, estimativas apontam que a taxa de TMI do HIV-1 entre as gestantes não tratadas perfaz 25,5% (BRASIL, 2010), enquanto que Siegfried et al (2011) ressalta que para as que fazem uso da TARV, essa cai para 1-2%. No primeiro grupo, o fato de menos que 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-1.

1.2. PLACENTA

A fertilização do óvulo ocorre nas tubas uterinas e nos próximos 4 dias o embrião move-se para o útero, que está preparado para a implantação. A implantação ou nidadação consiste na adesão do embrião ao epitélio endometrial, penetrando na mucosa uterina. Nesse momento, o conceito é chamado de blastocisto e é constituído do trofoblasto, que formará a parte embrionária da placenta, e de uma massa celular interna, que dará origem ao embrião (HUNT, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A placenta consiste em um órgão temporário e é o local de trocas de nutrientes e gases entre a mãe e o feto. É constituída por um componente fetal, formado pelo córion viloso que dará origem às vilosidades coriônicas, e um componente materno, formado pela decídua basal, que se relaciona com o córion. Dessa forma, a placenta é derivada de dois indivíduos geneticamente distintos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; MOORE, 2008).

Com a implantação do embrião, os fibroblastos presentes no tecido endometrial aumentam de tamanho, tornando-se arredondados, e passam a exibir características de células produtoras de proteínas. Estas novas células são chamadas de deciduais e o endométrio inteiro é chamado de decídua. Ainda não se conhece totalmente a função dessas células, mas acredita-se que elas estão envolvidas com produção hormonal e protegem o tecido materno de uma invasão descontrolada do sinciciotrofoblasto (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; MOORE, 2008).

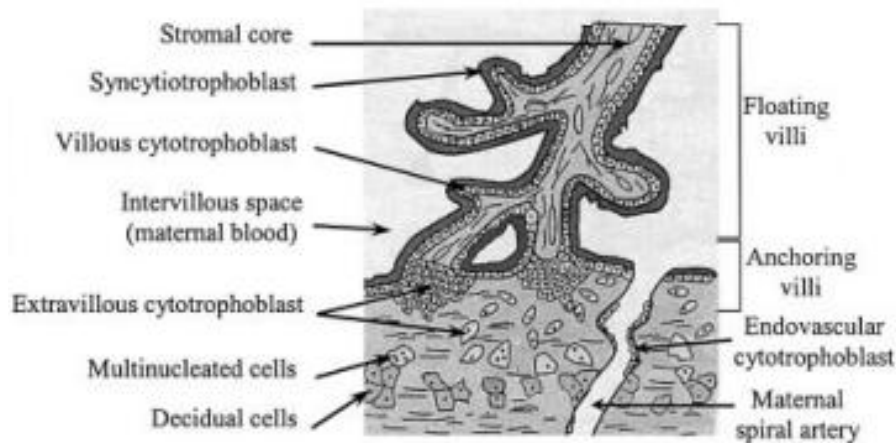


Figura 2 – Desenho da interação de uma vilosidade coriônica com células decíduais. Adaptado de Malassiné, Frendo e Evain-Brion, 2003.

A face fetal da placenta, constituída pelas vilosidades coriônicas, é derivada das células trofoblásticas que envolvem o feto durante toda a gestação e interagem diretamente com o sistema imune materno (HUNT, 2006).

Ao entrar em contato com o endométrio, o trofoblasto se diferencia em células sinciciotrofoblásticas e citotrofoblásticas. Os sinciciotrofoblastos invadem o tecido endometrial e são responsáveis pela fonte de nutrição do conceito, além de produzirem hormônios essenciais da gestação (como a gonadotrofina coriônica humana – hCG). Já os citotrofoblastos se proliferam e podem seguir dois caminhos distintos. No primeiro, os citotrofoblastos presentes na borda das vilosidades se diferenciam através da fusão de célula-célula, formando a capa citotrofoblástica que prende a parte fetal da placenta à parte materna. No segundo, eles se diferenciam em trofoblastos extravilosos (TEV) com propriedades invasivas, que migram até a decídua e invadem a parede das artérias espiraladas do endométrio. Os TEV podem ainda formar células gigantes, bi ou trinucleadas dentro da decídua (HUNT, 2006; MOORE, 2008; TARRADE et al, 2001).

A placenta exerce atividades que são essenciais para a manutenção da gravidez e desenvolvimento do feto. No geral, ela apresenta três funções principais: metabolismo, transporte de gases e nutrientes e secreção endócrina. O transporte de substâncias por esse órgão é facilitado pela grande superfície da membrana placentária. Dessa forma, alguns componentes benéficos são transportados ao conceito, tais como anticorpos maternos que irão compor o sistema imune do recém-nascido, e outros maléficis, como drogas e seus metabólitos e agentes infecciosos, que podem gerar infecções (por ex.

TMI do HIV-1), anomalias congênitas ou até mesmo a morte do feto (MOORE, 2008).

Apesar de diversos esforços para se prevenir a TMI do HIV-1 intra-útero, estima-se que 30% dos casos de crianças verticalmente infectadas tenham ocorrido durante a gestação. Nesses casos, o vírus de alguma forma deve ter passado pela membrana placentária e chegado ao sangue fetal (ARIAS; MUÑOZ; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, 2003).

Há estudos que indicam a possibilidade de o HIV-1 infectar diretamente as células da placenta. Fazely et al (1995) identificou que as células do sinciciotrofoblasto podem ser infectadas e brotar vírions quando co-cultivadas com linfócitos infectados pelo HIV. Arias, Muñoz e Muñoz-Fernández (2003) também sugeriram que as células trofoblásticas da placenta podem ser infectadas pelo vírus através do contato com linfócitos T, propiciando sua passagem pela barreira placentária. Amirhessami-Aghili e Spector (1991) alegaram ainda que a placenta além de servir como um reservatório do vírus, pode também diminuir a produção hormonal, afetando o desenvolvimento fetal. Em qualquer uma dessas situações as células placentárias tornam-se mais susceptíveis a infecção, aumentando a probabilidade da TMI do HIV-1.

1.2.1 A PLACENTA COMO ALOENXERTO

A placenta pode ser considerada um aloenxerto em relação à mãe, pois sua parte fetal é derivada do conceito, que herda tantos genes maternos quanto paternos. As células do sinciciotrofoblasto das vilosidades coriônicas estão em constante contato com o sistema imunológico materno, entretanto não expressam moléculas do sistema HLA (Antígeno Leucocitário Humano) e, portanto, não evocam resposta de rejeição. Por outro lado, os trofoblastos extravilosos presentes na decídua e no endotélio vascular expressam HLA de classe I, o que pode resultar na ativação da resposta imune materna (MOORE, 2008). É possível identificar na decídua diversas células do sistema imunológico, incluindo linfócitos T e B, macrófagos, células dendríticas e *natural killer* (NK) uterina (HUNT, 2006).

Para que ocorra uma manutenção saudável da gravidez, é necessária uma interação imunológica cooperativa entre a mãe e o conceito. Um dos primeiros eventos que contribui para a tolerância imunológica consiste na secreção de progesterona, que é

um imunossupressor hormonal produzido pelo ovário no início da gestação (HUNT, 2006).

Além disso, apesar do embrião expressar moléculas HLA paternas, os HLA-A, -B e de classe II, responsáveis pela rejeição, não estão presentes nas células trofoblásticas. Apenas moléculas HLA não clássicas e com baixo polimorfismo, como HLA-G, -E, -F e alguns HLA-C, são expressas (ALVES et al, 2007).

Especificamente, as células do trofoblasto extraviloso da placenta expressam HLA-G e HLA-E e acredita-se que estas colaborem no processo de tolerância ao feto durante a gestação. A expressão do HLA-G no TEV impede sua lise pelas NK uterinas e inibe a migração dessas NK pela placenta. Além disso, o HLA-G pode inibir a proliferação de linfócitos T e alterar a produção de citocinas dos linfócitos T citotóxicos e da NK uterina. O HLA-G na forma solúvel é capaz ainda de modular a função das células imunológicas periféricas em benefício da gestação. As moléculas HLA-E, que são o foco deste estudo, também são fundamentais na inibição das NK uterinas presentes na interface materno-fetal, especialmente quando co-expressas com o HLA-G (VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN; HEINEMAN; FAAS, 2003). Assim, o HLA-E, ainda pouco estudado, apresenta atuação de extrema importância na compreensão da imunologia gestacional.

1.3. HLA-E - MOLÉCULA DO MHC NÃO-CLÁSSICA

O Complexo Principal de Histocompatibilidade (CPH), também denominado MHC (*Major Histocompatibility Complex*), consiste em um grande complexo gênico com múltiplos loci cujas moléculas codificadas são responsáveis pela apresentação de antígenos protéicos (peptídeos) às células do sistema imune, principalmente linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺ (ALVES et al, 2007).

Na espécie humana é chamado de sistema HLA e está localizado no braço curto do cromossomo 6. Suas moléculas são glicoproteínas de superfície que possuem uma porção citosólica, inserida no interior da célula e responsável pela transdução dos sinais, outra transmembrana, que acopla a molécula na camada bilipídica, e outra extracelular, que apresenta os peptídeos às células T (DONADI, 2000).

Didaticamente tem sido agrupado em três regiões de acordo com sua localização no cromossomo, sendo denominadas 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 HLA-E (FERNANDES et al, 2003).

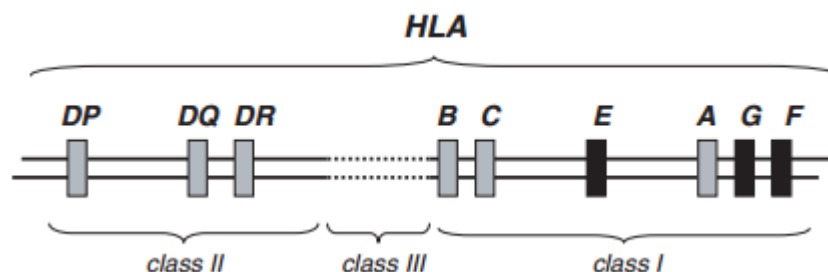


Figura 3 – Localização dos genes HLA classe I, II e III no braço curto do cromossomo 6. Fonte: Hviid, 2006.

O antígeno leucocitário humano E (HLA-E) é uma molécula classe I não clássica, reconhecida pelas células NK e linfócitos T CD8⁺. A ligação desses receptores com a molécula HLA-E resulta em sua ativação ou inibição, regulando, dessa forma, o sistema imune (MONACO et al, 2011).

Encontrado principalmente em linfócitos T, B e em células trofoblásticas da placenta, o HLA-E apresenta pobre polimorfismo, sendo confirmado até hoje dois alelos não-sinônimos, HLA-E^R (E*0101) e HLA-E^G (E*0103). Ambos se diferem pela presença de arginina (-E^R) ou glicina (E^G) na posição 107 da proteína e são encontrados em frequências quase iguais em diversas populações. Até então não foram identificadas diferenças estruturais entre os alelos, entretanto parece haver diferenças referentes à afinidade com peptídeos (ISHITANI; SAGESHIMA; HATAKE, 2006; TRIPATHI; AGRAWAL, 2007).

Embora o HLA-E tenha sido descrito primeiramente como uma molécula apresentadora de peptídeos derivados de outros HLA de classe I, fora relatado recentemente que esta molécula também pode apresentar peptídeos de vírus, micobactérias ou proteínas de choque térmico. Diante dessa informação, é possível dizer que o HLA-E pode também exercer a função de apresentação de peptídeos como um mecanismo de defesa (ISHITANI; SAGESHIMA; HATAKE, 2006).

A inibição do sistema imune provocada por essa molécula é resultado da interação do receptor NKG2A das células NK com as cadeias pesadas do HLA-E ou pela apresentação de peptídeos HLA. Sua ação de ativação imune está relacionada à

apresentação de peptídeos que não são advindas de moléculas HLA, da interação com o receptor NKG2C da célula NK, ou através do reconhecimento de um antígeno específico pelos receptores de linfócitos T CD8⁺ (BENEVOLO et al, 2011).

As células NK são responsáveis por reconhecer e destruir células infectadas ou malignas, mas em geral não causam danos às células normais. Essa capacidade de distinguir seus alvos está relacionada com a expressão de receptores de inibição e de ativação. O complexo HLA-E/peptídeo se liga ao receptor CD94, que quando associado a NKG2A, inibe a ação da NK, e quando associado à molécula NKG2C, ativa a ação da NK (ABBAS, 2008; GOODEN et al, 2011).

Para que a expressão do HLA-E seja estável, é necessária ligação de peptídeos derivados de HLA-A, -B, -C ou -G (ABBAS, 2008). De acordo com a revisão de Ishitani, Sageshima e Hatake (2006), o complexo HLA-E/peptídeo tem mais afinidade com o receptor inibitório (CD94/NKG2A) do que pelo estimulatório (CD94/NKG2C) e que o peptídeo advindo da molécula HLA-G tem mais afinidade com todos os receptores, indicando a importância na interação das duas moléculas.

1.3.1 O HLA-E PLACENTÁRIO: TOLERÂNCIA AO FETO

Durante a gestação as células do trofoblasto extraviloso invadem a decídua basal se conectando com as artérias uterinas. Essas células expressam as moléculas HLA-C, -E, -F ou -G, sendo que a molécula HLA-E, apresentando um peptídeo HLA-G, possui grande afinidade aos receptores CD94/NKG2, especialmente pela variante inibitória (ISHITANI; SAGESHIMA; HATAKE, 2006; IWASZKO; BOGUNIA-KUBIK, 2011).

Durante o primeiro trimestre gestacional, a decídua é uma região rica em leucócitos, sendo que 70% correspondem a células NK uterinas e 10% de linfócitos T. As células NK uterinas se diferenciam das NK periféricas por expressarem altos níveis do receptor CD56, mas serem negativas para o receptor CD16 (CD56^{bright} CD16⁻). As células CD56^{bright} apresentam baixa toxicidade e altos níveis de receptores CD94/NKG2. Dessa forma, as moléculas HLA-E/G-peptídeo presentes no TEV podem atuar de duas maneiras. Na primeira inibindo a citotoxicidade da NK pela interação com o receptor CD94/NKG2A, e na segunda ativando a produção de citocinas pelas células NK através da interação com o receptor CD94/NKG2C. Sem o efeito citotóxico, as células CD56^{bright} quando ativadas liberam citocinas que contribuem com a

vascularização fetal (ISHITANI; SAGESHIMA; HATAKE, 2006; IWASZKO; BOGUNIA-KUBIK, 2011).

Os linfócitos T presentes na decídua são estimulados pela interação do HLA-E com os receptores CD94/NKG2. Essa interação também resulta na liberação de citocinas sem efeito citotóxico, que contribuem com a vascularização do sítio de implantação do embrião (ISHITANI; SAGESHIMA; HATAKE, 2006; IWASZKO; BOGUNIA-KUBIK, 2011).

Nessa perspectiva, fica evidente que a expressão do HLA-E pode influenciar no curso da gravidez, uma vez que sua interação com os receptores CD94/NKG2 é capaz de inibir as ações citotóxicas das células NK e T presentes na decídua, e, ao mesmo tempo, proporcionar a liberação de citocinas capazes de contribuir com a interação do embrião com a placenta.

1.3.2 A FUNÇÃO DO HLA-E NO PROGRESSO DA INFECÇÃO PELO HIV-1

Ao longo de sua evolução, os vírus desenvolveram mecanismos de escape da imunovigilância, a fim de se propagar e disseminar no hospedeiro. Escapar do ataque das células NK e modular sua ativação é uma estratégia comum desses micro-organismos. (FUNKE et al, 2011).

Normalmente, os peptídeos virais são apresentados aos linfócitos T CD8⁺ pelas moléculas HLA de classe I. Assim, para escapar da resposta específica de linfócitos T CD8⁺, o HIV inibe a expressão de HLA de classe I, importante para o reconhecimento e ativação dessas células. Entretanto, qualquer alteração na expressão de HLA de classe I é detectada por células NK, que lisam as células com padrão alterado de expressão. Para contornar esse problema, a proteína Nef do HIV-1 diminui a expressão das moléculas HLA-A e -B, que são responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T CD8⁺, entretanto a expressão do HLA-C não é afetada e ocorre uma expressão aumentada de HLA-G e HLA-E, para que esses possam se ligar aos receptores inibitórios da NK. Dessa forma o HIV-1 consegue inibir a ação das principais células responsáveis pelo combate ao vírus (FUNKE et al, 2011; IWASZKO; BOGUNIA-KUBIK, 2011).

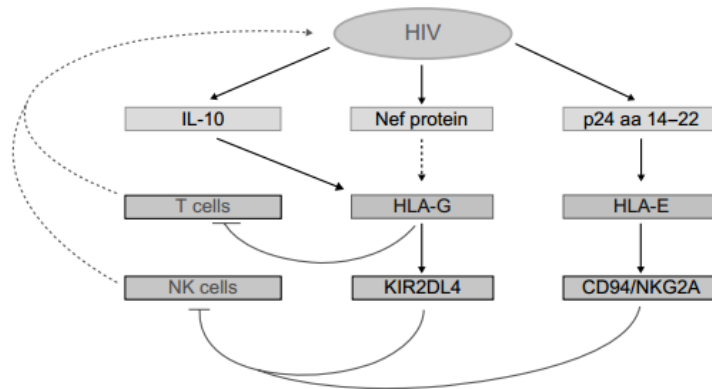


Figura 4 – Expressão aumentada de HLA-G e E como uma estratégia de imunossupressão do HIV.
Fonte: Tripathi; Agrawal, 2007.

A regulação da expressão do HLA-E pelo HIV-1 é feita pelo peptídeo p24 derivado do vírus. O peptídeo p24 (sequência 14-22 de aminoácidos) tem isoleucina na posição 2 que é essencial para sua interação com o HLA-E e asparagina na posição 5, que é fundamental para a interação do complexo HLA-E-peptídeo com o receptor inibitório CD94/NKG2A da NK. Dessa forma, a estimulação da expressão de HLA-E pelo peptídeo p24₁₄₋₂₂ do HIV-1 inibe a função citotóxica das células NK, impedindo a degradação da célula hospedeira. A regulação da expressão do HLA-E pelo vírus consiste em uma estratégia de evasão capaz de reduzir as atividades antivirais das células NK, o que pode contribuir para o estabelecimento de uma infecção crônica pelo HIV-1 (NATTERMANN et al., 2005; TRIPATHI; AGRAWAL, 2007).

Perante a inibição das células NK e linfócitos T CD8⁺, o vírus é capaz de se replicar com mais facilidade, o que pode propiciar o aumento da carga viral. Lembrando o que foi dito anteriormente, as células trofoblásticas da placenta podem ser infectadas pelo HIV-1, e, sabendo que no período gestacional a molécula HLA-E também tem sua expressão aumentada, é possível que a placenta seja um local de fácil replicação viral. Deve-se considerar ainda que um dos fatores mais importantes que contribuem para a TMI do HIV-1 consiste na elevada carga viral materna. Dessa forma, torna-se pertinente questionar se a expressão do HLA-E poderá favorecer a TMI do HIV-1.

1.3.3 AS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DAS MOLÉCULAS HLA-E

HLA-E é uma molécula codificada pelo complexo principal de histocompatibilidade, inicialmente identificada no trofoblasto da placenta, local de

tolerância imunitária, contribuindo para a não rejeição do feto pela mãe (enxerto semi-compatível). Além do contexto da gravidez, HLA-E e HLA-G também têm sido consideradas como “moléculas HLA de tolerância”, quando a expressão ectópica da molécula é observada em situações patológicas, podendo trazer consequências benéficas, como no caso de enxertos ou doenças autoimunes, ou ainda, deletérias quando expressa em tumores ou em células infectadas por vírus (GONZALEZ et al., 2012).

Assim, as moléculas HLA-E e HLA-G estão diretamente envolvidos na imunovigilância, evitando o desenvolvimento e progressão de várias condições patológicas como doenças infecciosas e neoplásicas. Vários estudos de seu polimorfismo e padrão de expressão têm sido desenvolvidos para melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na determinação da imunotolerância. Em condições patológicas, as células tumorais ou infectadas por vírus buscam desenvolver mecanismos de evasão da resposta imunitária. Vários estudos demonstraram que as moléculas HLA-G e HLA-E podem ser expressas de forma aberrante em nessas células, e que esta expressão pode estar associada a um possível papel no escape da imunovigilância por inibição da ação de células Natural Killer e T citotóxicas (DONADI et al., 2011).

Estudos como o presente podem colaborar para o melhor entendimento do papel dessas moléculas. Esses conhecimentos são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Dentre elas, por exemplo, a produção de moléculas de HLA-E recombinantes que poderão futuramente ser associadas às terapias (IWASZKO; BOGUNIA-KUBIK, 2011).

Adicionalmente, este estudo corrobora para a inserção da enfermagem, na produção de conhecimentos e tecnologias que ofereçam importantes contribuições no desenvolvimento de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos, buscando a excelência na prestação de cuidados de enfermagem.

Justificativa

2. JUSTIFICATIVA

O período gestacional é mediado por uma imunorregulação de modo que o sistema imune materno não reconheça o conceito como um organismo estranho e tente combatê-lo. Neste processo há a atuação das moléculas HLA-E que são expressas nos trofoblastos extravilosos e interagem com as células NK uterinas, diminuindo o seu poder citotóxico. Sabendo que o HIV-1 é capaz de infectar as células trofoblásticas e que utiliza a molécula HLA-E como mecanismo de escape, aumentando sua expressão para inibir a atuação da NK, é possível imaginar que o padrão de expressão dessa molécula em placenta de mulheres infectadas pelo HIV-1 possa apresentar-se alterado quando comparado com placenta de mulheres não infectadas pelo HIV-1.

Frente à escassez de estudos avaliando as moléculas HLA-E na interação imunológica materno-fetal, mais especificamente na infecção do HIV-1, e à importância que este tema tem perante a prevenção da TMI, este projeto pretendeu avaliar a expressão do HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1.

Objetivos

3.1. Objetivo geral

Avaliar a expressão das moléculas HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1.

3.2. Objetivos específicos

- a) Quantificar e comparar a expressão da molécula HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1;
- b) Analisar possíveis associações da expressão das moléculas HLA-E com a ocorrência de aborto em gestações anteriores;
- c) Identificar as drogas antirretrovirais instituídas na gestação e parto em mulheres infectadas pelo HIV-1;
- d) Analisar possíveis associações da expressão das moléculas HLA-E com as drogas antirretrovirais utilizadas na gestação;
- e) Contribuir para melhor entendimento dos mecanismos imunogenéticos envolvidos na gestação e na infecção pelo HIV-1.

Casuística e Métodos

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O desenho do presente estudo é caso-controle não pareado, visando avaliar, quantificar e comparar a expressão de moléculas HLA-E em tecidos placentários de mulheres infectadas ou não pelo HIV-1.

4.1. ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma pesquisa com seres humanos, esta foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, na qual foi aprovado, conforme parecer N° 1330/2011 (Anexo 1). Os pesquisadores aderiram à Resolução 196/96, garantindo que todas as exigências éticas de uma pesquisa envolvendo seres humanos foram seguidas.

4.2. CENÁRIO DA PESQUISA

O estudo foi realizado no Ambulatório de Moléstias Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia (AMIGO) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP/USP) e no Centro de Referência em Saúde da Mulher - Mater.

O HC-FMRP/USP trata-se de um hospital geral universitário, situado na cidade de Ribeirão Preto e está integrado ao SUS. Com suas atividades baseadas na assistência, ensino e pesquisa, realiza atendimento ao usuário através das internações hospitalares e consultas ambulatoriais. O AMIGO consiste em um ambulatório para atendimento de gestantes portadoras de moléstias infecciosas, entre elas o HIV/aids, da cidade de Ribeirão Preto e região.

Inaugurada em 1998 como uma maternidade, a Mater consiste hoje em um centro de referência às mulheres usuárias do SUS e é gerenciado pelo HC-FMRP/USP. Realiza atualmente consultas ambulatoriais, internação e atendimento a partos de baixo e médio risco, internações ginecológicas e obstétricas em caráter de urgência e emergência e atividades voltadas à saúde da mulher.

4.3. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Para a análise da expressão protéica das moléculas HLA-E foi realizada a técnica de imunohistoquímica em fragmentos de tecidos placentários de 206 mulheres infectadas ou não pelo HIV-1, sub-agrupadas em duas categorias:

- a) 106 Mulheres infectadas pelo HIV-1 (PHIV+),
- b) 100 Mulheres não infectadas pelo HIV-1 (PHIV-).

As amostras do grupo de PHIV+, ou seja, os blocos parafinados com tecido placentário das 106 mulheres PHIV+, foram obtidos no arquivo do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).

As amostras do grupo de PHIV-, ou seja, amostras de tecido placentário de 100 mulheres PHIV-, que consentiram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), foram coletadas logo após o parto, ainda na sala de parto, no Centro de Referência em Saúde da Mulher – Mater.

Para o recrutamento da população de estudo foram seguidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

a) Grupo Mulheres infectadas pelo HIV-1 (PHIV+):

- Mulheres soropositivas para anticorpos contra o HIV-1;
- Idade entre 18 e 42 anos;
- 3º trimestre de gestação;
- Pacientes que utilizaram ou não a terapia antirretroviral durante a gestação/parto;

b) Grupo Mulheres não infectadas pelo HIV-1 (PHIV-):

- Mulheres não infetadas pelo HIV-1;
- Idade entre 18 e 42 anos;
- 3º trimestre de gestação;
- Mulheres híginas, que não apresentem qualquer doença crônico-degenerativa;
- Pacientes que aceitaram participar do estudo.

c) Critérios de exclusão

- Mulheres com idade inferior a 18 anos ou superior a 42 anos;
- 1º ou 2º trimestre gestacional;

- Sorologia para anticorpos contra o HIV-1 indefinida;
- Pacientes que não concordaram em participar do estudo.

4.4. INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS

Os dados das mulheres PHIV+ foram coletados no prontuário eletrônico da paciente no sistema de rede informatizada do Hospital das Clínicas da FMRP-USP (Sistema HC), na qual foram levantados aspectos sociodemográficos, histórico gestacional e antecedentes obstétricos, evolução da carga viral durante a gravidez, terapia antirretroviral utilizada e outras patologias associadas.

Para as mulheres PHIV- as entrevistas foram realizadas, após a obtenção do consentimento livre e esclarecido, na sala do pré-parto do serviço de saúde descrito anteriormente, sendo preservado o sigilo e anonimato. Com o auxílio de um questionário estruturado (Apêndice 2) foram levantados aspectos sociodemográficos dessas mulheres, histórico gestacional e antecedentes obstétricos. Não houve necessidade de consulta ao prontuário médico.

4.5. COLHEITA E PARAFINIZAÇÃO DO MATERIAL BIOLÓGICO

A coleta das amostras do grupo de PHIV- ocorreu da seguinte maneira. Para cada paciente um fragmento de tecido, com dimensões de 1 X 2 cm, foi recortado da placenta logo após sua expulsão, garantindo-se no corte a presença das faces materna (decídua basal) e fetal (córion). Este foi em seguida armazenado em cassetes histológicos e fixado em formol tamponado a 10%, e assim mantido até inclusão em parafina.

O processo de inclusão em parafina foi realizado pelo Laboratório de Proliferação Celular do Departamento de Patologia da FMRP-USP, mediante as seguintes etapas.

O tamanho e superfície de cortes dos fragmentos foram corrigidos, recolocados nos cassetes histológicos, lavados com água destilada e mergulhados na cuba de álcool 70%. Para o processo de desidratação, os fragmentos passaram por 5 banhos de álcool 100% por 30 minutos/cada. Para a diafanização as amostras passaram por 3 banhos de xilol por 20 minutos/cada. Foram realizados dois banhos de parafina (na temperatura de 60°C), sendo o primeiro com duração de 1 hora e o segundo 2 horas. Os fragmentos de

cada cassete foram incluídos dentro das forminhas com parafina a 60°C obedecendo a orientação dos cortes histológicos.

As amostras do grupo de PHIV+ foram originadas de blocos parafinados com tecido placentário das 106 mulheres PHIV+, obtidos no arquivo do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).

Em todos os fragmentos de tecido parafinados foram realizados cortes histológicos de 3µm de espessura, fixados em lâminas silanizadas e submetidos ao processamento imunohistoquímico para avaliação da expressão protéica das moléculas HLA-E.

4.6. REAÇÃO DE IMUNOHISTOQUÍMICA

Com o auxílio de alunos de pós-graduação e técnicos dos laboratórios de imunohistoquímica da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP) de Araraquara e do Hospital das Clínicas da FMRP-USP foram realizados 3 protocolos pilotos para que se estabelecesse o seguinte protocolo definitivo:

As lâminas foram incubadas em estufa à 60° por no mínimo 1 hora para auxiliar na desparafinização. Posteriormente foram submetidas a banhos consecutivos em baterias de xilol e álcool (Synth-Diadema, SP) para a completa desparafinização e posterior hidratação. A recuperação antigênica foi feita com solução de citrato 10mM/pH6,0 (Synth-Diadema, SP) em panela a vapor *steam-cuisine* (T-FAL, Indústria de Aparelhos Médicos LTDA) durante 40 minutos a 96 °C. Após o resfriamento em temperatura ambiente por 20 minutos, as lâminas foram lavadas três vezes em PBS 0,01M (pH 7,6), por 5 minutos cada lavagem. O bloqueio da peroxidase endógena foi realizado pela incubação das lâminas em PBS, metanol e peróxido de hidrogênio 30% por 10 minutos. Posteriormente, as lâminas foram lavadas com PBS 3 vezes e TBST (pH 7,6) 1 vez por 3 minutos, sendo então realizado o bloqueio das ligações inespecíficas com BSA (Albumina de Soro Bovino) 1% por 5 minutos. O anticorpo HLA-E (clone MEM-E/02, EXBIO Antibodies, Republica Tcheca), diluído em BSA 1% na concentração 1/250, ficou incubado no tecido em temperatura ambiente e câmara úmida por uma noite. Após esse período, as lâminas foram lavadas com TBST 3 vezes e incubadas com o polímero EasyLink One (EasyPath, Brasil) por 30 minutos, abrigado da luz. Os cortes foram então lavados com TBST e a reação revelada com a aplicação de diaminobenzidina (DAB) por 5 minutos. As lâminas foram lavadas com água

destilada, coradas com hematoxilina de Mayer por 3 minutos e lavadas com água corrente e destilada. A desidratação foi feita com álcool e xilol, em diferentes concentrações, e a montagem com bálsamo do Canadá.

- PBS = Cloreto de Sódio (NaCl) anidro 180g; Fosfato de Sódio Bibásico (Na₂HPO₄) anidro 48g; Fosfato de Sódio Monobásico (Na₂PO₄H₂) 4,8g; H₂O destilada 1000ml (solução 20x concentrada)

- TBST = Cloreto de sódio (NaCl) 80,0g; Tris (PM 121,1g) 6,05g; H₂O destilada – 1000ml; Tween 20% 5ml (solução 10x concentrada)

4.7. ANÁLISE DA EXPRESSÃO DO HLA-E

As biópsias submetidas à reação de imunohistoquímica foram analisadas pelo residente em patologia Dr. Diego Agra de Souza, na qual foi realizada análise qualitativa e quantitativa. Qualitativamente foi avaliado a intensidade da coloração, classificando-a como leve, moderada e intensa. Quantitativamente o tecido foi classificado conforme a marcação presente no trofoblasto extraviloso seguindo o escore utilizado no estudo de Li *et al* (2012), sendo negativa com menos de 5% das células do TEV marcadas, e a marcação positiva foi agrupada como 1+ (6-25%), 2+ (26-50%), 3+ (51-75%) e 4+ (>75%).

4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram dispostos em planilhas do *Microsoft Office Excel*[®] 2007 (MICROSOFT, 2007) e os gráficos elaborados pelo mesmo. A análise dos dados sociodemográficos foi feita a partir da estatística descritiva (medidas de tendência central, frequência) e porcentagem com auxílio do *software GraphPad Prism*[®] 6 (GRAPHPAD SOFTWARE, 2013).

Com os dados obtidos da expressão placentária do HLA-E primeiramente realizou-se uma análise exploratória. Esta metodologia tem como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo que se tenha uma visão global da variação desses valores, organizando e descrevendo os dados através de medidas descritivas, com o auxílio *software SAS*[®] 9.0 (SAS INSTITUTE INC, 1999), utilizando a PROC FREQ.

Com o intuito de verificar a associação da variável categórica expressão da molécula HLA-E com cada uma das demais variáveis estudadas (HIV, abortamento

prévio, contagem de CD4, quantificação de carga viral e TARV utilizada) foi proposto o teste Qui-Quadrado. Este procedimento foi realizado através do software SAS[®] 9.0, utilizando a PROC FREQ.

Após a verificação das associações demonstradas no testes Qui-Quadrado, foi realizado um modelo logístico multinomial (AGRESTI, 2002). Este modelo permite o ajuste para variáveis dependentes que possuem mais de duas categorias de resposta. A variável dependente consiste na expressão das moléculas HLA-E, e as variáveis independentes consistem na infecção pelo HIV nos dois grupos estudados e a ocorrência de abortamento em gestações anteriores. Para realização desta análise foi estimado o Odds Ratio (OR) bruto e ajustado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Este procedimento foi realizado através do software SAS[®] 9, utilizando a PROC CATMOD.

A interpretação da medida de associação se deu da seguinte forma: temos que se o valor estimado do OR for maior que 1 a chance da A ocorrer é “X” vezes a chance de B (fator de risco), se o valor estimado de OR for menor que 1 significa que a chance de B é maior que a chance de A (fator de proteção). Mas, se no intervalo de confiança tiver contido o número 1, significa que não existem evidências de que esta variável influenciou a variável dependente.

O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes utilizados ($p \leq 0,05$).

Resultados

5.1. CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DA PESQUISA

- **MULHERES INFECTADAS PELO HIV-1 (PHIV+)**

Foram analisados fragmentos de tecido placentário de 106 mulheres PHIV+, que realizaram seu parto no Hospital das Clínicas da FMRP-USP durante o período de dezembro de 2008 a junho de 2012. A idade variou entre 18 e 41 anos ($\bar{X} = 28$, $dp = 6,25$) sendo sua distribuição representada no Gráfico 1.

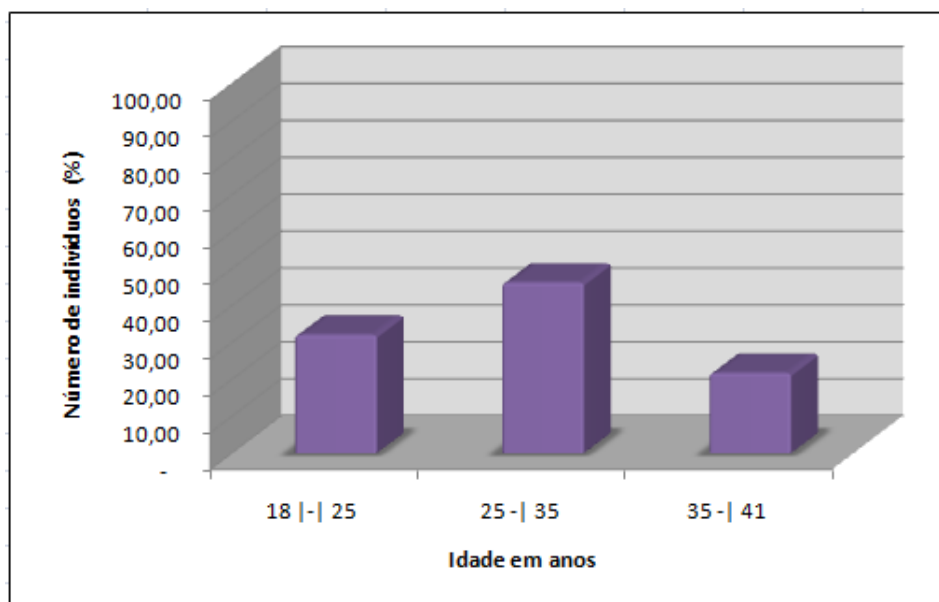


Gráfico 1: Distribuição das mulheres PHIV+ segundo idade (anos). Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013.
Fonte: Sistema HC.

Ao analisar os dados sociodemográficos da população infectada pelo HIV-1, identifica-se predomínio de mulheres solteiras (58,49%), cor de pele branca (67,92%), com primeiro grau de escolaridade (60,38%) e não exercendo atividade remunerada (66,98%), conforme Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição das mulheres PHIV+ segundo variáveis sociodemográficas. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.

Variáveis sociodemográficas	%
Estado Civil	

Solteira	58,49
Casada	15,09
Amasiada	18,87
Separada	2,83
Divorciada	3,77
Viúva	0,94
Cor de pele	
Branca	67,92
Mulata	19,81
Negra	12,26
Escolaridade	
1º Grau	60,38
2º Grau	30,19
3º Grau	5,66
Desconhecido	3,77
Atividade Remunerada	
Sim	33,02
Não	66,98

Quanto aos antecedentes obstétricos, as mulheres PHIV+ tiveram entre 1 e 10 filhos ($\bar{X} = 3$ filhos) e 19,81% delas já sofreram aborto. Na Tabela 3 é possível observar que na gestação atual 86,79% das gestantes fizeram pré-natal, 50,94% foram submetidas ao parto cesáreo e 11,32% apresentaram algum processo patológico durante a gestação, sendo relatado: hipertensão arterial sistêmica gestacional, neoplasia intraepitelial cervical, diabetes mellitus gestacional, infecção pelo papiloma vírus humano, pré-eclâmpsia, hepatite B e descolamento prematuro de placenta.

Tabela 2: Distribuição das mulheres PHIV+ segundo histórico obstétrico. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.

Variáveis obstétricas	%
Realização de Pré-natal	
Sim	86,79
Não	13,21
Tipo de parto	
Natural	49,06
Cesárea	50,94
Patologias associadas	
Sim	11,32
Não	88,68

Considerando a infecção pelo HIV-1, não foi possível identificar no prontuário eletrônico a contagem de células CD4⁺ no 3º trimestre gestacional de 39 mulheres. Para as demais mulheres, a contagem de células CD4⁺ predominou entre 200-499mm³, conforme Gráfico 2.

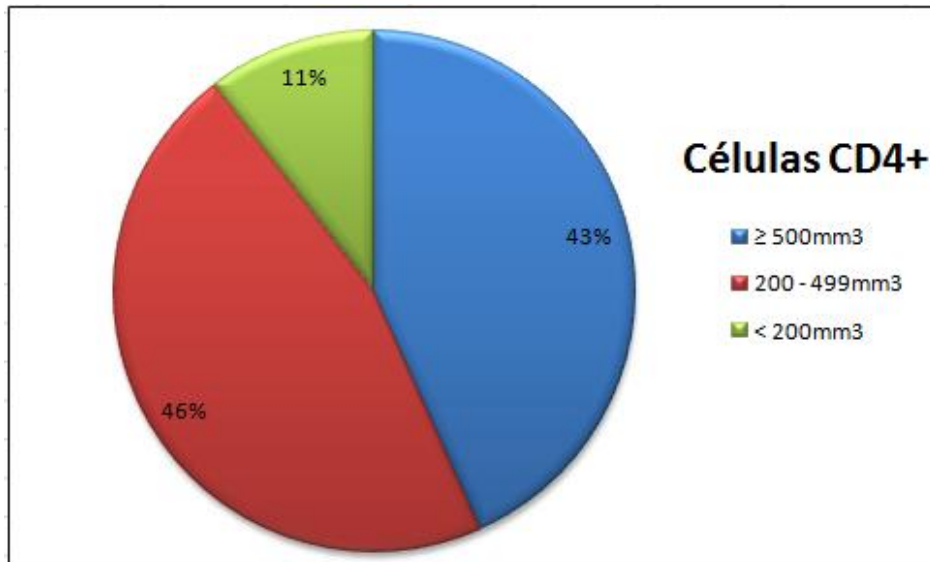


Gráfico 2: Distribuição das mulheres PHIV+ segundo contagem de células CD4⁺ (mm³). Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.

No momento do parto, a carga viral (CV) de todas (106/106) as mulheres desse estudo era indetectável ou estava entre 50 a 65 cópias. Durante a gestação, mais especificamente no 3º trimestre, 98,11% das pacientes apresentaram a informação sobre a CV, sendo que 40% dessas pacientes apresentaram CV indetectável, conforme é possível observar no Gráfico 3.

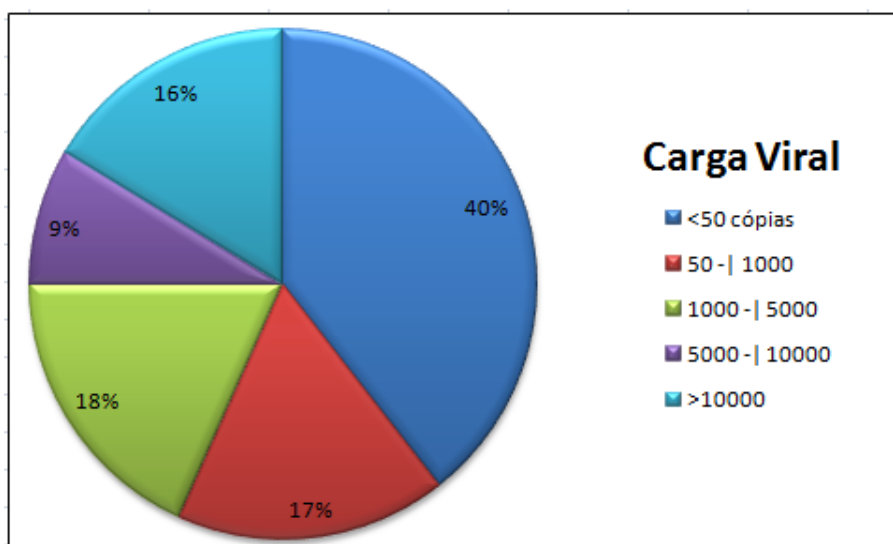


Gráfico 3: Distribuição das mulheres PHIV+ segundo carga viral durante o terceiro trimestre de gestação. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.

Relativo ao uso de antirretrovirais, 24,53% das pacientes não constava no sistema HC a terapia antirretroviral utilizada durante o período gestacional. Para as demais, a principal terapia utilizada consistiu na combinação de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores de protease 68/80 (85%), conforme Tabela 2.

Tabela 3: Distribuição das mulheres PHIV+ segundo TARV utilizada. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: Sistema HC.

TARV utilizada	N	%
INTR	3	3,75
IP	4	5,00
INNTR	1	1,25
INTR + IP	68	85,0
INTR + INNTR	2	2,50
INTR + INtTR + IP	1	1,25
INTR + INNTR + INtTR	1	1,25
TOTAL	80	100,0

IP = inibidores da protease

ITR = inibidores da transcriptase reversa;

INTR = inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa;

INNTR = inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa;

INtTR = inibidores nucleotídicos da transcriptase reversa.

- **MULHERES NÃO INFECTADAS PELO HIV-1 (PHIV-)**

Também foram coletados fragmentos de tecido placentário de 100 mulheres não infectadas pelo HIV-1 durante o período de novembro de 2011 a novembro de 2012 no Centro de Referência em Saúde da Mulher – Mater. A idade destas variou entre 18 e 38 anos ($\bar{X} = 24$, $dp = 5,54$).

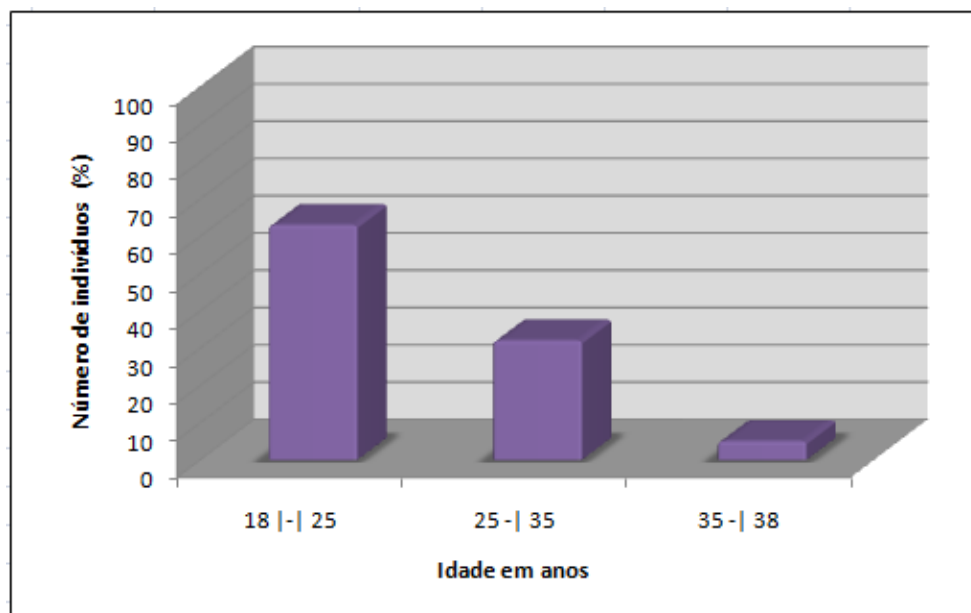


Gráfico 4: Distribuição das mulheres PHIV- segundo idade (anos). Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013.
Fonte: pesquisa de campo.

Os dados sociodemográficos da população HIV- mostraram predomínio de mulheres amasiadas (59%), de cor branca (53%), segundo grau de escolaridade (63%) e não exercendo atividade remunerada (69%), conforme Tabela 4.

Tabela 4: Distribuição das mulheres PHIV- segundo variáveis sociodemográficas. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variáveis sociodemográficas	%
Estado Civil	
Solteira	14,0
Casada	24,0
Amasiada	59,0
Separada	0,0
Divorciada	3,0
Viúva	0,0
Cor de pele	
Branca	53,0

Negra	47,0
Escolaridade	
1º Grau	37,0
2º Grau	63,0
3º Grau	0,0
Atividade Remunerada	
Sim	31,0
Não	69,0

Quanto aos antecedentes obstétricos, as mulheres HIV- tiveram entre 1 e 7 filhos ($\bar{X} = 2$ filhos) e 14% já sofreram aborto. Na atual gestação, 100% das pacientes alegaram ter realizado pré-natal, 74% realizaram parto natural e 24% apresentaram algum processo patológico durante a gestação, sendo relatado infecção do trato urinário, descolamento prematuro de placenta, sangramento durante a gravidez, alteração na tireóide e hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 5: Distribuição das mulheres PHIV- segundo histórico obstétrico. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variáveis obstétricas	%
Pré-natal	
Sim	100,0
Não	0,0
Tipo de parto	
Natural	74,0
Cesárea	26,0
Patologias associadas	
Sim	24,0
Não	76,0

Os dados sociodemográficos, clínicos, intensidade e marcação da molécula HLA-E dos grupos PHIV+ e PHIV- estão descritos individualmente nos Quadros 1 e 2 contidos no Apêndice 3.

- **COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS PHIV+ E PHIV-**

Na comparação das variáveis sociodemográficas e obstétricas entre os grupos de mulheres infectadas pelo HIV-1 e não infectadas pelo HIV-1, foram observadas as seguintes associações estatísticas:

Tabela 6: Distribuição das variáveis sociodemográficas e obstétricas entre os grupos PHIV+ e PHIV-. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variáveis sociodemográficas		Variáveis obstétricas	
PHIV+ vs PHIV-		PHIV+ vs PHIV-	
	p-valor*		p-valor*
Situação conjugal		Realização de pré-natal	
Não vive em união vs	<0,0001	Sim vs Não	<0,0001
Vive em união		Tipo de parto	
Cor de pele		Natural vs	0,0003
Branca vs	0,0328	Cesárea	
Mulata/Negra		Patologias associadas	0,0180
Escolaridade		Sim vs Não	
Até 9 anos vs	0,0004		
Mais que 9 anos			
Atividade remunerada			
Sim vs Não	0,7675		

*Teste Exato de Fisher com nível de significância $\alpha=0,05$

Diante das variáveis sociodemográficas, o resultado estatístico demonstra que no grupo PHIV+ houve frequência significativamente maior de mulheres que não vivem em união conjugal ($p<0,0001$), declaram sua cor de pele branca ($p=0,0328$) e estudaram até 9 anos (0.0004). A realização de atividade remunerada não mostrou diferença estatística significativa, indicando que a frequência é semelhante entre os grupos. Diante das variáveis obstétricas, o resultado estatístico demonstrou que no grupo PHIV+ houve ocorrência significativamente menor de processos patológicos durante o período gestacional ($p<0,0001$) e maior frequência de mulheres que não realizaram o pré-natal ($p=0,0003$) e que realizaram parto cesáreo ($p=0,0180$).

5.2. EXPRESSÃO DAS MOLÉCULAS HLA-E EM TECIDOS PLACENTÁRIOS

Foram submetidas à reação de imunohistoquímica fragmentos de tecido placentário de 206 mulheres, sendo que destas 106 pertencem ao grupo PHIV+ e 100 ao

grupo PHIV-. Nos dois grupos os fragmentos utilizados correspondiam à placenta de 3º trimestre gestacional.

Após a realização dos experimentos verificou-se que em 22 das 206 amostras não havia células trofoblásticas suficientes para que a análise feita pelo patologista fosse fidedigna. Assim temos que 7/106 amostras são referentes ao grupo PHIV+ e que 15/100 amostras são referentes ao grupo PHIV-. Pelos motivos expostos esses indivíduos foram retirados do estudo nesta fase da análise, que contou com 99 fragmentos placentário de mulheres HIV+ e 85 fragmentos placentário de mulheres HIV-, totalizando 184 amostras.

É importante ressaltar mais uma vez que as biópsias submetidas à imunohistoquímica foram classificadas quantitativamente considerando a nível de expressão das moléculas HLA-E presente na região do trofoblasto extraviloso (TEV) e qualitativamente considerando a intensidade do nível de expressão a partir dos diferentes escores de marcação, conforme Quadro 3.

Marcação quantitativa de HLA-E		Marcação qualitativa de HLA-E, conforme intensidade	
Negativa	≤ 5%	Leve	
1+	6-25%	Moderada	
2+	26-50%		
3+	50-75%		
4+	> 75%	Intensa	

Quadro 3: Escore utilizado para classificação quantitativa e qualitativa dos níveis de expressão das moléculas HLA-E. Adaptado de Li et al (2012).

Na análise das reações de imunohistoquímica esse estudo reforça que a expressão do HLA-E em tecido placentário humano se dá principalmente na região do TEV e em células endoteliais, mas não em vilosidades, como pode ser observado na Figura 5.

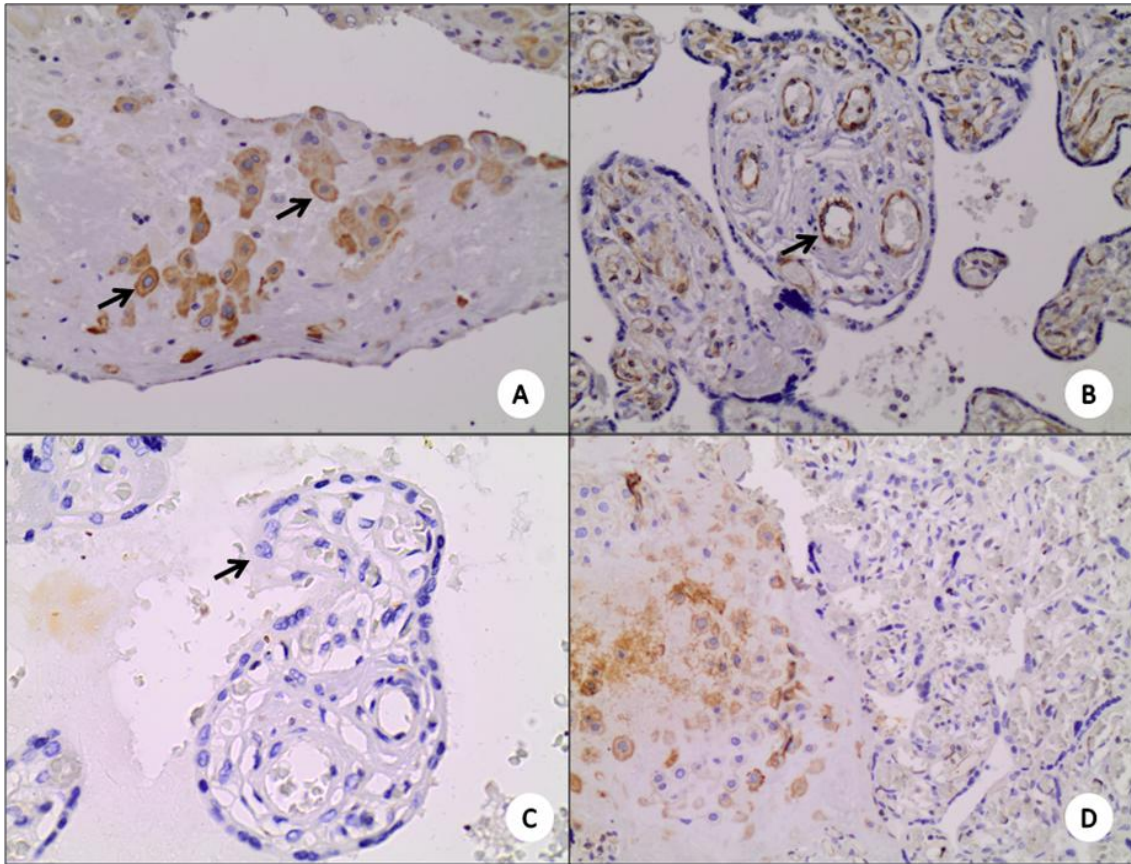


Figura 5: Expressão da molécula HLA-E em tecido placentário. A reação de imunohistoquímica do antígeno leucocitário humano E (HLA-E) foi realizada com o anticorpo MEM-E/02. A expressão do HLA-E pode ser observada em células do trofoblasto extraviloso (A, D) e em células endoteliais (B), mas não em vilosidades (C, D). Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Considerando esse aspecto, a classificação quantitativa da expressão da molécula baseou-se na porcentagem das células do TEV que estavam marcadas nas biópsias. Essa porcentagem foi calculada de forma subjetiva pelo patologista e a classificação utilizada pode ser observada na Figura 6.

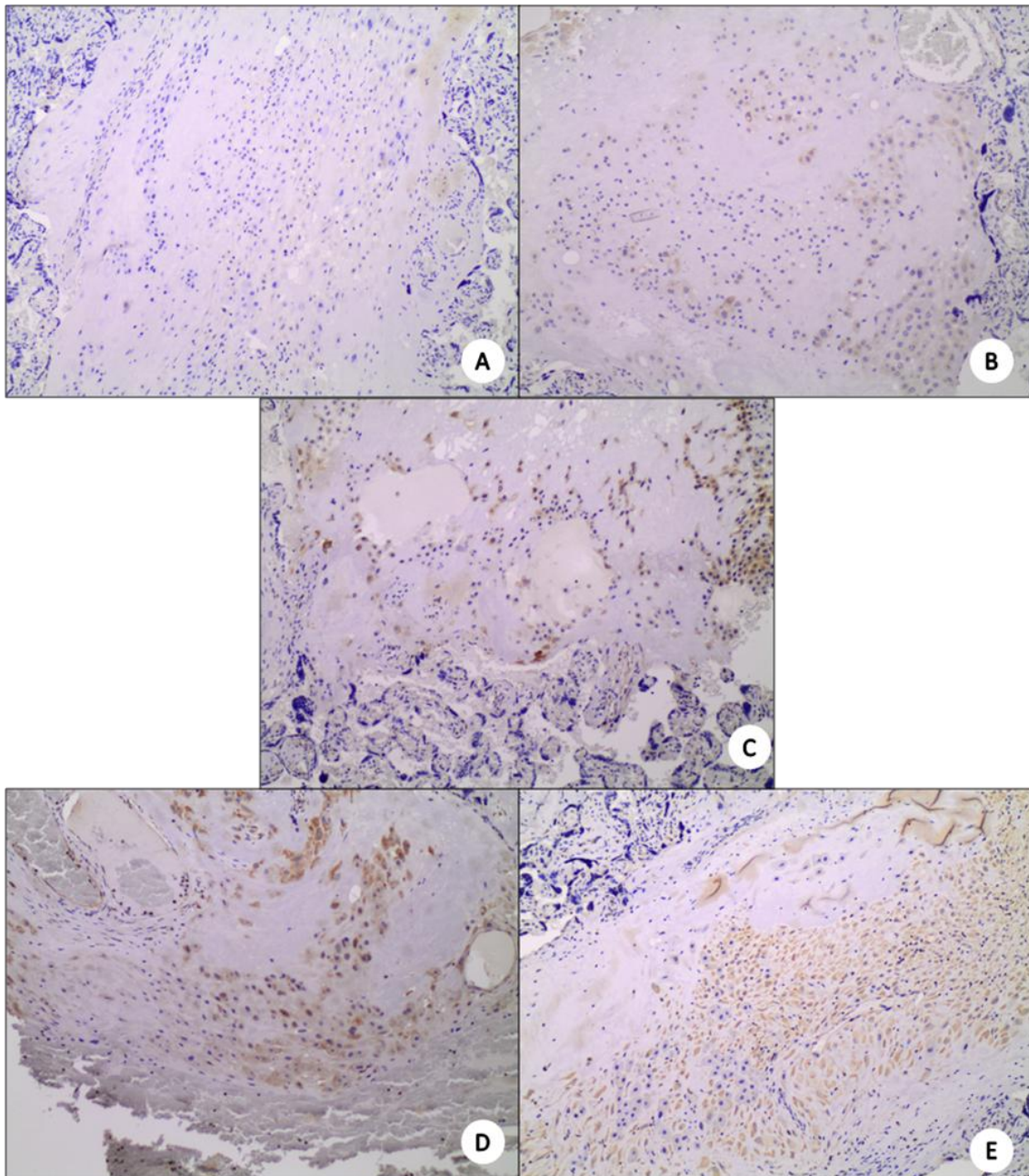


Figura 6: Classificação da marcação da molécula HLA-E. A reação de imunohistoquímica do antígeno leucocitário humano E (HLA-E) foi realizada com o anticorpo MEM-E/02. De acordo com o escore utilizado, pode-se observar marcação negativa (A); 1+/4+ (B); 2+/4+ (C); 3+/4+ (D); 4+/4+ (E). Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo

Considerando os grupos individualmente, é interessante verificar que os níveis de expressão de HLA-E se mostraram bastante homogênea. Ao analisar a marcação da expressão das moléculas HLA-E verificou-se maior frequência da marcação 3+ no grupo PHIV+ e da marcação 4+ no grupo PHIV-, conforme Tabela 7.

Tabela 7: Distribuição das mulheres dos grupos PHIV+ e PHIV- segundo níveis de expressão das moléculas HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variáveis	Marcação HLA-E			
	HIV+		HIV-	
	n	%	n	%
negativa	15	15,15	12	14,12
1+	14	14,14	17	20,00
2+	21	21,21	15	17,65
3+	28	28,28	19	22,35
4+	21	21,21	22	25,88
Total	99	100,00	85	100,00

Quando comparamos os grupos entre si, também ficou evidente que a diferença é mínima. Na expressão negativa tem-se um total de 27 biópsias, sendo 12 (44,44%) pertencentes ao grupo PHIV- e 15 (55,56%) ao grupo PHIV+. Na marcação 1+ tem-se um total de 31 biópsias, sendo 17 (54,84%) pertencentes ao grupo PHIV- e 14 (45,16%) ao grupo PHIV+. Na marcação 2+: 36 biópsias, sendo 15 (41,67%) pertencentes ao grupo PHIV- e 21 (58,33%) ao grupo PHIV+. Na marcação 3+: 47 biópsias, sendo 19 (40,43%) pertencentes ao grupo PHIV- e 28 (59,57%) ao grupo PHIV+. E por fim na marcação 4+: 43 biópsias, sendo 22 (51,16%) pertencentes ao grupo PHIV- e 21 (48,84%) ao grupo PHIV+.

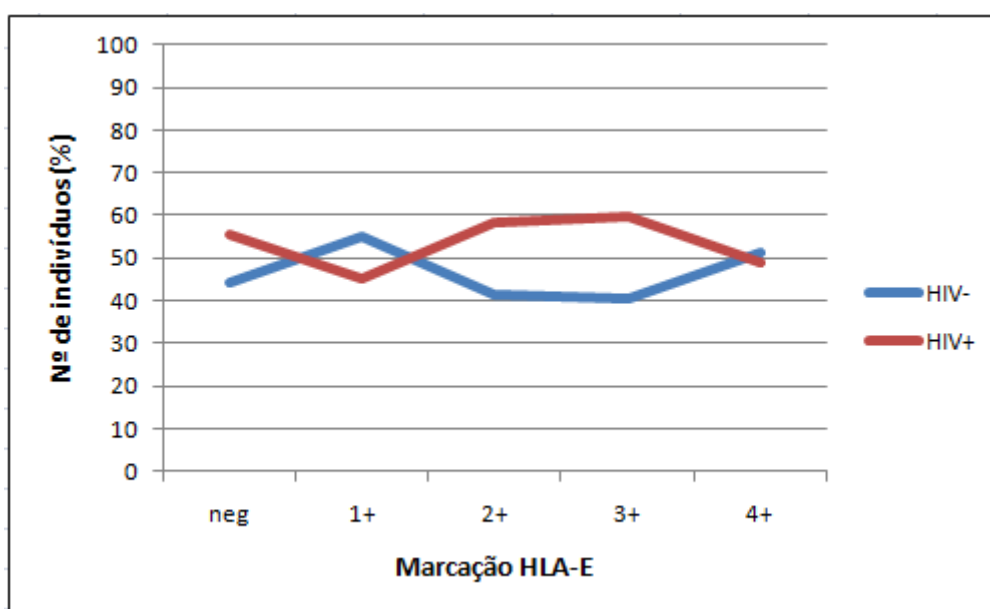


Gráfico 5: Diferenças na expressão das moléculas HLA-E entre os grupos PHIV+ e PHIV-. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Buscando identificar associações entre as variáveis estudadas, foi realizada uma análise descritiva associando os grupos PHIV+ e PHIV- em relação aos níveis de expressão das moléculas HLA-E e a ocorrência ou não de aborto utilizando o teste estatístico Qui-Quadrado.

Os níveis de expressão das moléculas HLA-E foram categorizadas em cinco diferentes escores, entretanto, número de pacientes distribuídos em cada escore foi reduzido, prejudicando a análise estatística. Por esse motivo, optou-se por um novo agrupamento dos escores que não interferisse no resultado final. De todos os modelos testados optou-se trabalhar com o agrupamento dos escores da seguinte forma: 0 (marcação negativa), 1, 2 e 3 (categoria que englobou as marcações de 6 a 75%) e 4 (categoria que contemplou a marcação maior que 75%).

Os resultados não mostraram associação significativa entre a infecção pelo HIV-1 e os níveis de expressão das moléculas HLA-E ($p=0,76$). A ocorrência de aborto, em gestações anteriores, nas mulheres independente do grupo ao qual pertenciam (PHIV+/PHIV-), também foi analisada de acordo com os níveis de expressão de HLA-E, e não mostrou diferenças significantes ($p=0,28$).

Para o grupo PHIV+, não houve associação significativa ao analisar a expressão de HLA-E e os valores de carga viral ($p=0,21$), contagem de células CD4+ ($p=0,14$) e TARV ($p=0,97$). Destaca-se que nesta ocasião, a TARV analisada foi classificada de acordo com o uso ou não dos IP.

Tabela 8: Distribuição da expressão das moléculas HLA-E de acordo com as variáveis aborto, carga viral, número de células CD4+ e TARV. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variável	Marcação HLA-E			Valor p*
	0 ($\leq 5\%$)	1,2,3 (6-75%)	4 ($>75\%$)	
<i>HIV</i>				
Não	12 (44,44%)	51 (44,74%)	22 (51,16%)	0,76
Sim	15 (55,56%)	63 (55,26%)	21 (48,84%)	
<i>Aborto</i>				
Não	25 (92,59%)	91 (79,82%)	36 (83,72%)	0,28
Sim	2 (7,41%)	23 (20,18%)	7 (16,28%)	
<i>Carga Viral</i>				
< 10.000 cópias/mL	14 (93,33%)	50 (80,65%)	17 (85,0%)	0,21

10.000 - 100.000 cópias/mL	1 (6,67%)	12 (19,35%)	2 (10,0%)	
> 100.000 cópias/mL	0	0	1 (5,0%)	
<i>CD4+</i>				
≥ 500 células/mm ³	3 (75,0%)	19 (45,24%)	6 (35,29%)	
200-499 células/mm ³	1 (25,0%)	16 (38,1%)	11 (67,71%)	0,14
< 200 células/mm ³	0	7 (16,67%)	0	
<i>TARV</i>				
Sem IP	1 (10,0%)	4 (7,84%)	1 (7,14%)	
Com IP	9 (90,0%)	47 (91,16%)	13 (92,86%)	0,97

TARV: terapia antirretroviral

IP: inibidores da protease

*Teste Qui-Quadrado com nível de significância $\alpha=0,05$

Explorando um pouco mais os resultados, de acordo com os dados obtidos e de importância clínica, foi realizada nova análise estatística com diferente agrupamento para o valor carga viral. Assim, analisamos os diferentes níveis de expressão de HLA-E em mulheres que apresentavam ou não a carga viral indetectável. Os resultados mostraram que a expressão das moléculas HLA-E estavam significativamente menor em placentas de mulheres com carga viral indetectável ($p=0,03$) e apresentaram 2,58 vezes a chance de apresentar expressão de HLA-E menor que 50% (escores 0, 1 e 2) em relação à expressão maior que 50% (escores 3 e 4).

Tabela 9: Comparação da expressão das moléculas HLA-E, de acordo com os diferentes escores, em relação a variável carga viral. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variável	Marcação 0 vs (3,4)			Marcação (0,1,2) vs (3,4)		
	Odds Ratio	IC 95%	Valor p	Odds Ratio	IC 95%	Valor p
<i>Carga Viral</i>						
Indetectável vs > 50 cópias/mL	1,63	0,51 5,25	0,54	2,58	1,11 6,02	0,03

*Teste Exato de Fisher com nível de significância $\alpha=0,05$

Com o intuito de certificar que não houve força de associação entre a variável HIV e aborto, foi realizado um modelo de regressão logística multinomial, na qual foram estimados os valores do *odds ratio* bruto e ajustado e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os resultados da regressão logística estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10: Distribuição da expressão das moléculas HLA-E de acordo com as variáveis presença ou não da infecção pelo HIV-1 e aborto. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variável	Odds Ratio Bruto			Odds Ratio Ajustado					
	Odds Ratio	IC 95%		Valor p	Odds Ratio	IC 95%		Valor p	
<i>HIV - Marcação 4 vs 0</i>									
Não	1,14	0,71	1,86	0,58	1,16	0,71	1,88	0,55	
Sim					ref				
<i>Aborto - Marcação 4 vs 0</i>									
Não					ref				
Sim	1,56	0,68	3,56	0,29	1,57	0,69	3,60	0,28	
<i>HIV - Marcação (1,2,3) vs 0</i>									
Não	1,01	0,83	3,78	0,14	1,02	0,67	1,57	0,91	
Sim					ref				
<i>Aborto- Marcação (1,2,3) vs 0</i>									
Não					ref				
Sim	1,78	0,83	3,78	0,14	1,78	0,84	3,79	0,13	

Os valores apresentados pelo *odds ratio* são indicativos do quanto as variáveis HIV e aborto influenciaram a expressão das moléculas HLA-E. Foi verificado nesse modelo de regressão logística qual a chance das mulheres PHIV- apresentarem uma expressão maior quando comparadas com as mulheres PHIV+ e qual a chance das mulheres que tiveram aborto em gestações anteriores apresentarem a expressão maior quando comparadas com aquelas que nunca tiveram aborto.

Em todos os casos o valor 1 estava englobado no intervalo de confiança do *odds ratio* (95%), indicando que não houve associação estatística significativa entre essas variáveis e que, portanto, a infecção pelo HIV-1 e a ocorrência de aborto não interferiram na expressão de HLA-E (Gráfico 6), como já havia sido demonstrado no teste Qui-Quadrado. O cálculo do *odds ratio* ajustado não apresentou diferença significativa em relação ao *oddis ratio* bruto, demonstrando que o aborto não se apresentou como uma variável de confundimento nesse modelo.

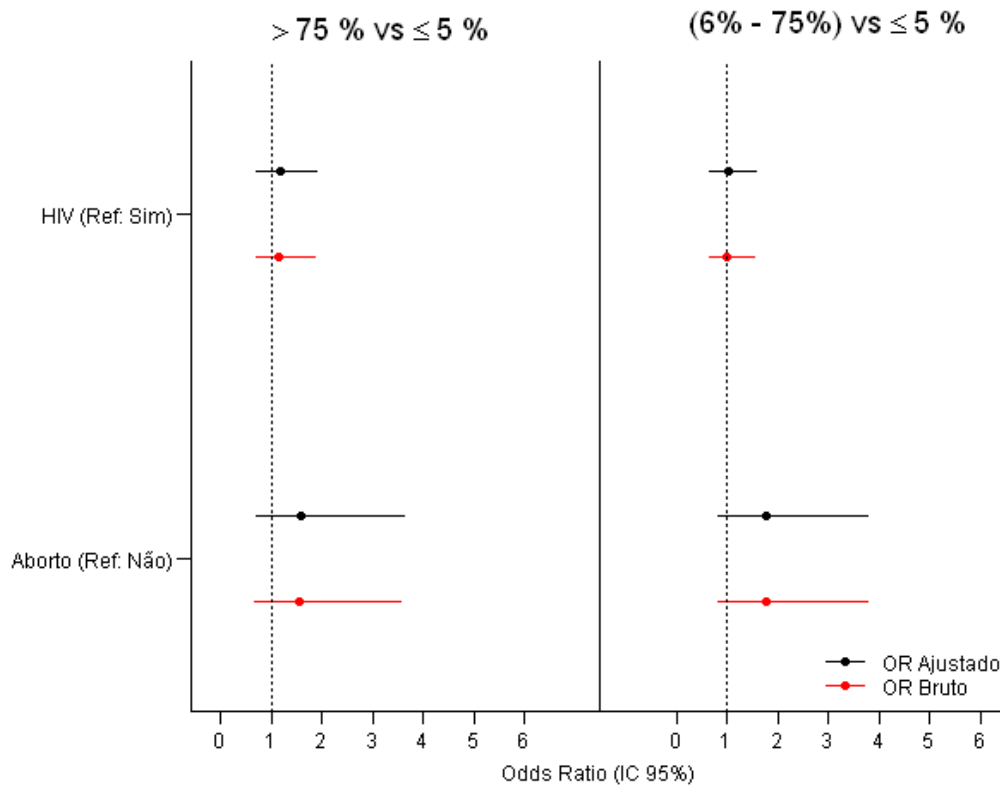


Gráfico 6: Representação do intervalo de confiança e do valor do *odds ratio* referente a associação entre a expressão de HLA-E e as variáveis HIV e aborto. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Considerando análise qualitativa da expressão das moléculas HLA-E, a intensidade da marcação foi analisada em 98 biópsias do grupo PHIV+ e em 83 biópsias do grupo PHIV-, devido a dificuldade de classificação de 3 casos iniciais. A análise foi feita de forma subjetiva pelo patologista, e a classificação preconizada pode ser observada na Figura 7.

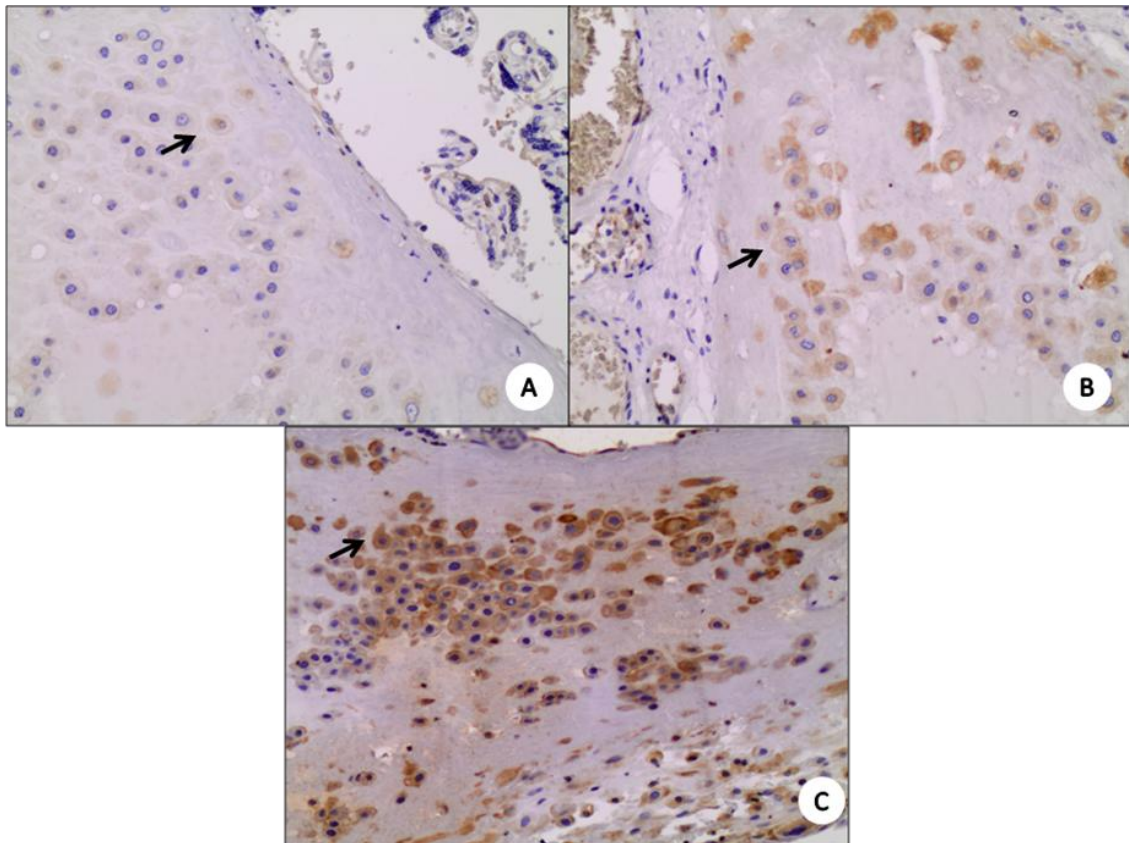


Figura 7: Classificação da intensidade da expressão de HLA-E. A reação de imunohistoquímica do antígeno leucocitário humano E (HLA-E) foi realizada com o anticorpo MEM-E/02. A classificação qualitativa foi considerada como leve (A), moderada (B) ou intensa (C). Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Ao analisar a intensidade da expressão das moléculas HLA-E verificou-se maior frequência de biópsias com intensidade de marcação leve e menor frequência de biópsias com intensidade de marcação intensa em ambos os grupos, conforme Tabela 11.

Tabela 11: Distribuição das mulheres dos grupos PHIV+ e PHIV- segundo a intensidade de marcação da molécula HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variáveis	Intensidade da marcação do HLA-E			
	HIV+		HIV-	
	n	%	n	%
Leve	42	42,86	47	56,63
Moderada	39	39,80	28	33,73
Intensa	17	17,35	8	9,64
Total	98	100,00	83	100,00

Quando comparamos os grupos entre si, observamos que a diferença foi mínima e que a frequência em cada categoria foi bastante semelhante tanto para as mulheres PHIV+ e PHIV-.

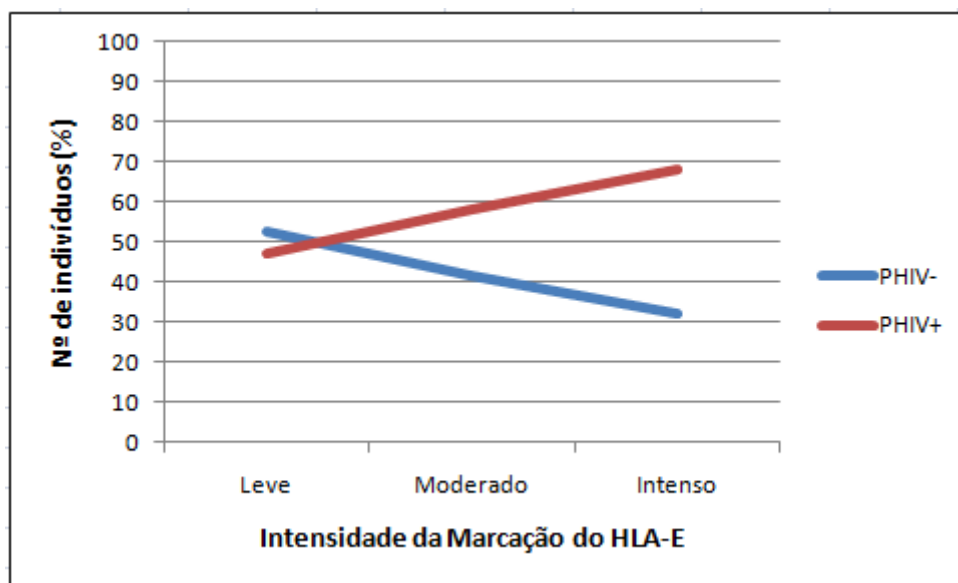


Gráfico 7: Diferença da intensidade de marcação da molécula HLA-E entre os grupos PHIV+ e PHIV-. Ribeirão Preto-SP-Brasil, 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Buscando identificar associações entre as variáveis, foi realizado uma análise descritiva utilizando o teste estatístico Qui-Quadrado associando a intensidade da marcação das moléculas HLA-E e todas as variáveis em estudo.

Tabela 12: Distribuição das biópsias segundo a intensidade da marcação da molécula HLA-E e as variáveis aborto, carga viral, número de células CD4+ e TARV. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variável	Intensidade da marcação do HLA-E			Valor p*
	Leve	Moderada	Intensa	
<i>HIV</i>				
Não	47 (52,81%)	28 (41,79%)	8 (32,0%)	0,13
Sim	42 (47,19%)	39 (58,21%)	17 (68,0%)	
<i>Aborto</i>				
Não	75 (84,27%)	53 (79,1%)	21 (84,0%)	0,68
Sim	14 (15,73%)	14 (20,9%)	4 (16,0%)	
<i>Carga Viral</i>				
< 10.000 cópias/mL	35 (83,33%)	31 (81,58%)	14 (87,5%)	0,19

10.000 - 100.000 cópias/mL	7 (16,67%)	7 (18,42%)	1 (6,25%)	
> 100.000 cópias/mL	0	0	1 (6,25%)	
<i>CD4</i>				
≥ 500 células/mm ³	13 (61,9%)	10 (35,71%)	5 (38,46%)	
200-499 células/mm ³	5 (23,81%)	14 (50,0%)	8 (61,54%)	0,14
< 200 células/mm ³	3 (14,29%)	4 (14,29%)	0	
<i>TARV</i>				
Sem IP	3 (9,38%)	1 (3,45%)	2 (15,38%)	
Com IP	29 (90,63%)	28 (96,55%)	11 (84,62%)	0,40

TARV: terapia antirretroviral

IP: inibidor de protease

*Teste Qui-Quadrado com nível de significância $\alpha=0,05$

Nossos resultados mostraram que não houve associação significativa entre a infecção pelo HIV-1 e a intensidade de expressão da molécula HLA-E ($p=0,13$). A ocorrência de aborto, em gestações anteriores, também foi analisada e também não apresentou associação significativa com a intensidade de expressão das moléculas HLA-E ($p=0,68$).

Em relação ao grupo PHIV+, nossos resultados também não mostraram associação significantes entre a intensidade de expressão de HLA-E com a carga viral ($p=0,19$), contagem de células CD4+ ($p=0,14$) e o uso de IP ($p=0,40$).

Explorando um pouco mais os resultados, e de acordo com os dados obtidos e de relevância clínica, foram realizadas novas análises estatísticas com diferentes agrupamentos para os valores de contagem de células CD4+, carga viral e TARV utilizada. Esses dados foram comparados com a intensidade de expressão de HLA-E.

Tabela 13: Distribuição da intensidade de expressão das moléculas HLA-E e as variáveis aborto, carga viral, número de células CD4+ e TARV. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Variável	Leve vs Mod+Intensa			Leve vs Intensa		
	Odds Ratio	IC 95%	Valor p*	Odds Ratio	IC 95%	Valor p*
<i>CD4</i>						
<200 vs >200 células/mm ³	1,58	0,32 7,83	0,68	5,11	0,24 107,33	0,27
<i>Carga Viral</i>						
Indetectável vs > 50 cópias/mL	1,17	0,51 2,64	0,83	0,97	0,31 3,06	1,00
>10.000 vs <10.000 cópias/mL	1,02	0,35 3,01	1,00	1,40	0,26 7,58	1,00
<i>TARV</i>						
sem IP vs com IP	1,38	0,26 7,33	1,00	0,57	0,08 3,88	0,62
sem INTR vs com INTR	0,89	0,14 5,66	1,00	0,80	0,07 9,67	1,00

sem INTR+IP vs com INTR+IP 1,14 0,32 4,13 1,00 1,02 0,17 6,06 1,00

TARV: terapia antirretroviral

IP: inibidor de protease

INTR: inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa

*Teste Exato de Fisher com nível de significância $\alpha= 0,05$

Esta análise foi realizada para identificar o quanto o número de células CD4+, carga viral e TARV utilizada poderiam influenciar na intensidade de expressão de HLA-E. Os resultados indicaram que não houve associação significante entre essas variáveis.

Discussão

No Brasil, a epidemia da aids teve início entre os homens com maior escolaridade e que pertenciam a grupos considerados de risco, tais como usuários de drogas injetáveis e homossexuais. Os indicadores epidemiológicos indicam que o padrão de transmissão do HIV mudou ao longo das décadas de 1980 e 1990, sendo marcado pelos processos de heterossexualização, feminização, pauperização e interiorização. O aumento dos casos de exposição heterossexual culminou no aumento do número de mulheres infectadas que, em grande maioria, apresentavam-se em idade reprodutiva, criando um grande potencial para a transmissão materno-infantil (TMI) do vírus (AMARAL et al, 2007; SILVA et al, 2010).

Entre 2000 e junho de 2012 foi notificado no Sinam um total de 69.500 casos de infecção pelo HIV em gestantes em nosso país. Desses casos, a maioria (42,4%) estava localizada a região sudeste, seguida pelas regiões sul (31,4%), nordeste (14,6%), norte (5,9%) e centro-oeste (5,7%) (BRASIL, 2012).

Essas gestantes, de forma geral, estavam concentradas na faixa etária de 20 a 29 anos (50,5%), cor de pele considerada branca (41,2%) e com ensino fundamental incompleto (26,9%) (BRASIL, 2012).

Especificamente no estado de São Paulo entre 1999 e junho de 2012 foram notificadas 18.360 gestantes infectadas pelo HIV. Essas mulheres concentravam-se na faixa etária de 25 a 29 anos, embora no período de 2009 e 2010 o número de gestantes infectadas com 19 anos ou menos aumentou em 19%. A cor de pele branca também foi a que obteve maior proporção (52%) e a escolaridade predominou entre ensino fundamental completo e incompleto (66,7%) (SÃO PAULO, 2011; SÃO PAULO, 2012).

Os dados sociodemográficos coletados das mulheres que participaram de nosso estudo condizem com os achados nacionais e estaduais. O grupo das gestantes infectadas pelo HIV-1 consistiram de mulheres jovens, com idade média de 28 anos, solteiras, cor de pele branca, baixa escolaridade e em vulnerabilidade sócio-econômica, uma vez que a grande maioria não exercia atividade remunerada.

Quando comparamos as características sociodemográficas de acordo com a presença ou não da infecção pelo HIV-1, identificamos que entre as mulheres PHIV+ a união não conjugal estava significativamente maior ($p < 0,0001$), e a escolaridade estava

significativamente abaixo de 9 anos ($p=0,0004$). Por outro lado, a atividade remunerada não mostrou diferenças.

Um estudo (ALMEIDA; BARROS, 2005) realizado com 248 gestantes não infectadas pelo HIV-1, em uma cidade de grande porte do interior do estado de São Paulo comparou as características sociodemográficas das gestantes com renda superior e inferior a um salário mínimo. Os achados indicaram que as gestantes em vulnerabilidade econômica possuíam menor escolaridade, menor idade, eram solteiras e a cor de pele considerada foi negra ou parda. Nesse caso, todas as gestantes realizaram o pré-natal, e apenas um pequeno número relatou dificuldade em iniciá-lo.

Tal situação diverge dos achados desse trabalho, visto que 13,21% das gestantes infectadas não haviam realizado o pré-natal. O Centro de Referência e Treinamento em DST/aids (CTR-DST/aids) apontou que desde 2007 o estado de São Paulo realizou o pré-natal em 92% das gestantes infectadas pelo HIV. Entretanto esse número decresceu a partir de 2010, com aumento de casos com essa informação ignorada. Apesar disso, a proporção de casos que iniciou o pré-natal no primeiro trimestre aumentou e no terceiro trimestre diminuiu (SÃO PAULO, 2011).

Comparando um grupo de mulheres infectadas pelo HIV-1 com um grupo não infectado, Barbosa et al (2009) identificou que o grupo infectado apresentou maior número de filhos e maior frequência de abortos induzidos em relação ao grupo não infectado. No presente trabalho o grupo de gestantes infectadas apresentou em média 1 filho a mais do que o grupo de gestantes não infectadas. Com relação ao aborto, apesar de não haver uma variação expressiva entre os grupos, essa comparação não pode ser realizada com precisão, pois não foi possível identificar se as causas eram espontâneas ou induzidas.

Diante das variáveis obstétricas, na comparação entre os grupos PHIV+ e PHIV- os resultados demonstraram que entre as mulheres infectadas pelo HIV-1 houve ocorrência significativamente menor de processos patológicos durante o período gestacional ($p=0,0180$) e maior frequência de mulheres que não realizaram o pré-natal ($p<0,0001$) e que realizaram parto cesáreo ($p=0,0003$).

Considerando as características clínicas da infecção, um estudo (ROMANELLI et al, 2006) realizado na capital de Minas Gerais, em que a maioria das gestantes infectadas também eram jovens adultas, com baixa escolaridade e não exercendo atividade remunerada, indicou que a carga viral das gestantes no momento do parto era

em média 1840,04 cópias/ml e a contagem de células CD4+ era em média 497,49mm³. A contagem de células CD4+ em nosso estudo estava predominantemente acima de 200mm³, e contrariando os achados dos autores acima, no momento do parto todas as gestantes apresentaram carga viral indetectável ou entre 50 e 65 cópias/mL. Nessa perspectiva, podemos inferir que houve um acompanhamento adequado às gestantes para a redução da TMI do HIV.

A escolha do tipo de parto a ser realizado também tem sido descrito como importante para reduzir as chances de transmissão do vírus para o concepto. O Grupo Cochrane (READ; NEWELL, 2005) realizou uma revisão sistemática buscando avaliar a efetividade e a segurança da cesariana eletiva como forma de prevenção da TMI do HIV-1. A cesariana eletiva foi considerada uma intervenção eficaz na prevenção da TMI para aquelas gestantes que não fizeram uso da TARV durante a gestação ou que utilizaram somente o AZT. Já em situações em que a carga viral da gestante estava baixa, o benefício da cesariana não ficou tão bem elucidado, uma vez que a frequência de morbidades pós-parto em mulheres infectadas pelo HIV-1 que realizaram a cesariana eletiva foi maior se comparada com àquelas submetidas ao parto vaginal.

Nessa perspectiva, o Ministério da Saúde recomenda que a cesariana eletiva seja realizada nas gestantes infectadas pelo HIV quando a carga viral apresentar-se acima de 1.000 cópias/mL ou desconhecida a partir da 34^a semana de gravidez (BRASIL, 2010).

Considerando que em nosso estudo, as gestantes apresentaram no momento do parto a carga viral indetectável ou entre 50 e 65 cópias/mL, era de se esperar alta porcentagem de partos naturais (49,06%), devido às recomendações do Ministério da Saúde. Entretanto foi possível identificar que a maioria dos partos realizados foram cesarianas. Tal situação deve ser atentamente revista pelos profissionais envolvidos, uma vez que o parto cesáreo trata-se de uma cirurgia que envolve grandes riscos, e, portanto, deve ser realizado somente em casos com indicação.

A atuação da equipe de saúde próxima à gestante infectada é fundamental para diminuir as intercorrências, isso porque a adesão à TARV durante o período gestacional nem sempre ocorre conforme as recomendações preconizadas. Segundo informações do CTR-DST/aids (SÃO PAULO, 2011), no estado de São Paulo em 2010 a porcentagem de adesão aos antirretrovirais pelas gestantes foi de 69%.

Para 24,53% das gestantes infectadas pelo HIV-1 nesse estudo não foi possível obter a informação referente ao uso de TARV. Nas gestantes que utilizaram a TARV, a combinação de INTR+IP foi a mais frequente (85%), sendo a combinação de Biovir (zidofudina e lamivudina) e Kaletra (lopinavir e ritonavir) a mais utilizada, o que indica que a preconização do Ministério da Saúde foi amplamente seguida. Destaca-se que os IP foram utilizados por 91,25% dessas mulheres durante o período gestacional.

Analisar os dados sociodemográficos e os aspectos clínicos de mulheres infectadas pelo HIV-1 é fundamental para identificar as populações mais vulneráveis, a fim de elaborar estratégias adequadas e capazes de contribuir com a prevenção da TMI do HIV-1 e atingir a meta de erradicação da TMI até o ano de 2015, conforme proposto pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e adotada pelo estado de São Paulo (SÃO PAULO, 2012).

Além de estudos que direcionam intervenções sobre os aspectos sociodemográficos, estudos acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvendo a TMI do HIV também são necessários para a produção de tecnologias assistenciais.

Buscando contribuir na compreensão dos mecanismos imunológicos presentes no tecido placentário que possam influenciar o desfecho da TMI do HIV, este estudo se propôs a identificar a expressão do HLA-E em tecidos placentários de mulheres com ou sem a infecção pelo HIV-1.

Em uma gravidez normal, a barreira placentária facilita o transporte de nutrientes e trocas gasosas da mãe para o feto, produz hormônios e atua como barreira de tolerância imunológica necessários para a manutenção da gestação (ACKERMAN; KWIEK, 2013). Assim, algumas células e moléculas do sistema imunológico estão envolvidas no mecanismo de imunotolerância ao feto. As moléculas HLA-G e HLA-E têm sido implicadas nas interações imunológicas materno-fetal e são expressas seletivamente nas células da placenta, especificamente nos trofoblastos extravilosos (TEV), que formam a camada responsável pela interface entre os tecidos fetais e maternos, e estão associadas com a tolerância ao feto e a manutenção da gestação, protegendo o feto contra o ataque imunológico materno (HUNT et al, 2005).

Considerando que estudos envolvendo o HLA-E são escassos, principalmente quando associados à infecção pelo HIV-1, e ainda parecem não elucidar totalmente sua função e atuação, o presente estudo utilizou como base outras doenças infecciosas, bem como estudos que analisaram a expressão do HLA-G, sendo esta uma molécula do

sistema MHC classe I não-clássica, que também apresenta expressão nos tecidos placentários no período gestacional (HUNT et al, 2005).

Determinando o local de expressão dessas moléculas em tecidos placentários, Menier et al. (2003), analisou a expressão do HLA-E em placenta de primeiro trimestre gestacional de mulheres sem nenhum processo patológico. Seus achados mostraram que a molécula estava presente no TEV, nas células endoteliais e nas células Hofbauer, mas não houve expressão na vilosidade e no sinciotrofoblasto. Nossos resultados também mostraram que o HLA-E estava expresso no TEV e em células endoteliais, mas não nas vilosidades. Tem sido sugerido que a expressão do HLA-E nas células do TEV pode colaborar no processo de imunotolerância ao feto durante a gestação, uma vez que essa molécula é fundamental para a inibição das células NK uterinas, garantindo o sucesso gestacional (VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN; HEINEMAN; FAAS, 2003).

Buscando analisar a expressão do HLA-E na ocorrência de abortos, Bhalla et al (2006) utilizando placentas de primeiro trimestre de mulheres que sofreram abortos recorrentes e de mulheres que foram submetidas ao abortamento, também identificou a presença da expressão da molécula no TEV, mas não no sinciotrofoblasto e nas vilosidades. Ao comparar a expressão da molécula entre os grupos, não foi identificado diferença significativa.

Muitos outros estudos além de avaliar a expressão proteica, também tem avaliado genes associados à expressão das moléculas HLA-G, -E e -F com a ocorrência de aborto devido a aparente função imunorreguladora dessas proteínas (TRIPATHI; NAIK; AGRAWAL, 2006; PENG et al., 2008; MOSAAD et al., 2011; DAHL; HVIID, 2012).

Em oposição a esses estudos que analisaram a expressão proteica do HLA-E, que não encontraram diferenças em relação a ocorrência ou não de abortos, estudos de genes do HLA-E tem mostrado diferenças significantes entre o grupo de mulheres que sofreram ou não aborto. Nosso estudo foi realizado em placentas advindas de gestações bem sucedidas e este pode ser um fator que merece atenção.

Ao analisar os polimorfismos de genes *HLA-E* e sua associação com aborto espontâneo, Tripathi, Naik e Agrawal (2006) identificaram que o alelo *HLA-E*0101* estava mais frequente nas mulheres com abortos recorrentes quando comparadas com o grupo controle, sugerindo que este alelo pode desempenhar um papel importante durante a gestação.

Em estudo semelhante, realizado com mulheres egípcias (MOSAAD et al., 2011), a frequência do alelo *HLA-E*0101* também foi significativamente maior em mulheres com abortos recorrentes e a do alelo *HLA-E*0103* foi maior no grupo de mulheres que não sofreram abortamento. A homozigose para o alelo *HLA-E*0101/0101* também foi maior no grupo de mulheres com abortos recorrentes sendo considerada um risco para a sua ocorrência.

Nosso estudo teve como foco a avaliação da expressão da molécula HLA-E em placentas a termo, na presença ou não da infecção pelo HIV-1. Em nossa casuística detectamos mulheres que apresentaram a ocorrência de abortos em seu histórico obstétrico, entretanto não foi possível afirmar se os abortos ocorridos foram espontâneos ou induzidos. Nesse contexto, identificamos que a expressão do HLA-E não mostrou diferença estatisticamente significativa quando comparamos mulheres que tiveram abortos prévios àquelas placentas de mulheres que nunca sofreram aborto, independentemente da presença ou não da infecção pelo HIV-1.

Sendo a infecção pelo HIV-1 um fator determinante em nossa casuística, analisamos se a carga viral influenciaria a expressão das moléculas HLA-E. Em análise de diferentes escores na carga viral, identificamos que em indivíduos com carga viral indetectável, a expressão de HLA-E foi significativamente menor que 50% das células do TEV ($p=0,03$), o que pode sugerir que o HIV-1 induz a expressão de HLA-E em células placentárias, podendo utilizá-la como mecanismo de escape do sistema imunológico. Quanto ao número de células $CD4^+$, não identificamos diferenças significantes, entretanto devemos considerar a ausência dessa informação para 39 mulheres, o que pode ter sido um fator limitante e influenciado o resultado.

Devido à ausência de estudos avaliando a associação da carga viral e do número de células $CD4^+$ com a expressão da molécula HLA-E em qualquer tipo de tecido, incluindo o placentário, trazemos o único estudo que avaliou a expressão placentária de HLA de classe I não clássica, na presença da infecção pelo HIV-1. Moodley e Bobat (2011), que analisaram a expressão placentária do HLA-G1, utilizando a técnica PCR *in real-time*, e identificaram uma correlação estatisticamente significativa entre a carga viral materna e a expressão do HLA-G1.

Por outro lado, vários estudos têm analisado o polimorfismo de genes do *HLA-G* na presença da infecção pelo HIV-1. Estudo observando o polimorfismo de inserção (+14) ou deleção (-14) de 14 pares de base do gene *HLA-G* afirmou que a homozigose

para o genótipo *HLA-G -14/-14* estava associado com a maior carga viral e a menor contagem de células CD4⁺ em pessoas vivendo com HIV-1, sugerindo que a expressão dessa molécula possa estar associada com a imunodeficiência. O polimorfismo de inserção ou deleção de 14 pares de bases na região 3' não traduzida do éxon 8 tem sido associado com a estabilidade dessa molécula, sendo que a deleção está associada a maior expressão da molécula e conseqüente maior imunotolerância, ocasionando supressão da resposta imune contra o HIV-1 (LARSEN et al., 2013).

Em relação a avaliação do polimorfismo do gene codificador da molécula HLA-G em mães e filhos, considerando com a ocorrência ou não da TMI do HIV-1, os estudos demonstraram resultados contraditórios. Assim, Aikhionbare et al. (2001, 2006), avaliando duplas de mães e filhos, sugerem que a discordância 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 concordância ou discordância materno-infantil no genótipo do HLA-G não estão associadas com a TMI do HIV-1, seja intrauterina ou periparto. Adicionalmente, o estudo mais recente, conduzido por Luo et al. (2013), também relata que a concordância entre mãe e filho para os genes do HLA-G não estão associados com a TMI do HIV.

Todos os estudos que têm sido publicados acerca do HLA-E e -G na TMI do HIV-1, até o momento, foram conduzidos em mães e filhos que não utilizaram a terapia antirretroviral, um fator importante de interferência na TMI do HIV. Por outro lado, estudos analisando a interferência dos antirretrovirais na modulação da expressão do HLA-G com possível influência na resposta imunológica têm sido publicados.

Cabello et al. (2003) mostraram aumento do número de monócitos expressando a molécula HLA-G em pacientes que receberam antirretrovirais em comparação aos que

não foram tratados. Estudo adicional avaliou a expressão do HLA-G nos diferentes esquemas terapêuticos de pacientes infectados com HIV e revelou que os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos foram capazes de aumentar a expressão do HLA-G em monócitos e linfócitos T CD4⁺ circulantes e que os inibidores da protease não mostraram esta capacidade (RIVERO et al., 2007). Tais estudos são extremamente importantes porque podem oferecer novas perspectivas imunológicas sobre a terapia antirretroviral.

Visto que a imunotolerância induzida pelo HLA-G ocorre após o aumento da expressão desta molécula em células de pacientes infectados pelo HIV recebendo a terapia antirretroviral, esta imunotolerância induzida pelo tratamento pode ter consequências significativas no curso da infecção pelo HIV, permitindo que as células infectadas se evadam dos mecanismos citotóxicos e se mantenham como reservatórios facilitando transmissão da infecção.

Sabendo que a expressão aumentada do HLA-G está associada à imunotolerância, e que a expressão aumentada da molécula HLA-G na placenta, de mulheres que não receberam a terapia antirretroviral, foi associada a TMI do HIV (MOODLEY & BOBAT, 2011), e que algumas classes de antirretrovirais estão associados com aumento da expressão da molécula HLA-G, nosso estudo avaliou a expressão de moléculas HLA-E, em tecidos placentários de mulheres infectadas pelo HIV, que receberam a terapia antirretroviral, para avaliar se os esquemas terapêuticos poderiam também influenciar a expressão das moléculas HLA-E em células placentárias.

Em nosso estudo, a expressão de HLA-E em células placentárias não se mostrou associada com o uso ou não de IP na TARV. Também não foi possível identificar associação entre a intensidade da expressão de HLA-E e o uso dos INTRs isolados ou em combinação com IPs. Se a expressão dessa molécula se apresentar da mesma forma que o HLA-G, nossos achados corroboram com o dos autores supracitados, indicando que a presença do inibidor de protease não altera na expressão da molécula e por outro lado divergem da informação que os INTRs são capazes de modular essa expressão. Assim, nossa análise demonstrou que a expressão do HLA-E em células placentárias não foi influenciado pelos INTR e IP.

Por fim, a presença do HIV-1 também foi associada com a expressão do HLA-E no tecido placentário. Em nosso estudo foi possível identificar que a expressão da

molécula não sofreu interferência diante da presença do vírus, mesmo sendo afirmado na literatura que o HIV-1 foi capaz de induzir a expressão do HLA-E a fim de regular o sistema imune do hospedeiro (TRIPATHI; AGRAWAL, 2007).

Nattermann et al. (2005) em sua pesquisa demonstraram uma expressão aumentada do HLA-E em linfócitos de pacientes infectados pelo HIV-1 e que a infecção de linfócitos *in vitro* pelo HIV no aumento da expressão do HLA-E e uma reduzida susceptibilidade a toxicidade das NK. Esses achados reforçaram que a infecção pelo HIV aumenta a expressão da molécula como um mecanismo adicional de evasão da atividade antiviral das células NK, o que contribui para a capacidade do vírus em estabelecer uma infecção crônica (NATTERMANN et al., 2005).

A literatura reforça que a expressão estável do HLA-E na superfície celular depende de sua ligação a peptídeos derivados de moléculas do MHC. A glicoproteína UL40 derivada do citomagalovírus contém uma sequência de 9 aminoácidos que é exatamente homóloga ao peptídeo do HLA-C apresentado pelo HLA-E (TOMASEC et al., 2000). Dessa forma, Tomasec et al. (2000) identificou que a infecção pelo citomegalovírus também foi capaz modular o sistema imune, uma vez que um peptídeo derivado da gpUL40 pode estimular a expressão do HLA-E e, em consequência, inibir a citotoxicidade das células NK.

A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) gerado pela infecção persistente do papiloma vírus humano (HPV) também foi capaz de influenciar a expressão das moléculas do MHC classe I clássicas, impedindo que essas moléculas fossem capazes de apresentar o peptídeo do HPV ao sistema imune (GONÇALVES et al., 2008). Buscando compreender melhor esse mecanismo, Gonçalves et al. (2008) comparou a expressão de moléculas do MHC clássicas e não clássicas em biópsias cervicais normais com biópsias de mulheres com NIC1, NIC2-3 e câncer invasivo. Seus resultados apontaram que a expressão do HLA-E aumentou de forma crescente do NIC1 ao câncer invasivo e uma significativa associação entre a marcação do HLA-E e a infecção pelo HPV 16/18 foi encontrada, indicando que sua expressão pode ser estimulada para inibir a ação citotóxica das células NK, permitindo que o vírus escape da resposta imune (GONÇALVES et al., 2008).

Considerando a expressão do HLA-G na presença do HIV-1, Moodley e Bobat (2011) comparou sua expressão placentária (por meio de PCR *in real-time*) entre casos em que a transmissão do HIV-1 para o conceito ocorreu com casos em que a

transmissão não ocorreu. Seus achados indicam que houve um aumento de 3,95 vezes na expressão do HLA-G1 em placenta de mulheres em que a TMI ocorreu, demonstrando que sua expressão pode estar fortemente associada com a ocorrência da transmissão.

Apesar de ainda não estar totalmente elucidada a função e atuação da molécula HLA-E, estudos têm sido realizados para melhor compreender sua função nos contextos fisiológicos, como gestação, e patológicos, como transplantes, tumores e doenças infecciosas. Tais estudos buscam ampliar o conhecimento sobre nosso sistema imunológico e colaboram para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. Os resultados do presente estudo contribuem para a ampliação do conhecimento sobre o sistema HLA, na melhoria da assistência de enfermagem às gestantes infectadas pelo HIV-1, e reforça que ainda há um longo caminho a ser percorrido na compreensão dos fatores imunogenéticos envolvidos na infecção pelo HIV-1 e em sua transmissão materno-infantil.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

A associação do sistema HLA na transmissão materno-infantil do HIV-1 e no progresso da doença ainda necessitam de esclarecimentos. Este estudo identificou que diante de mulheres jovens, com pequena recorrência de aborto, infecção viral controlada e uma gestação saudável, a expressão do HLA-E no tecido placentário não se apresentou alterada quando comparada com placenta de mulheres sem a infecção pelo HIV-1. Entretanto ainda torna-se pertinente questionar se haveria alteração na expressão em casos em que a infecção pelo vírus não estivesse controlada e em casos que a TMI ocorreu ainda intra-útero.

Verificamos também que a menor expressão do HLA-E estava associada com valor de carga viral indetectável, o que sugere que o HIV-1 induz a expressão de HLA-E em células placentárias, podendo utilizá-la como mecanismo de escape do sistema imunológico. Por outro lado a expressão não pareceu ser influenciada por fatores como contagem de células CD4⁺ e o uso de IP e/ou INTR na TARV. Assim, outros trabalhos que abordem temática semelhante e que façam associações com polimorfismos genéticos e microRNAs são necessários para ampliar o conhecimento sobre a molécula, sua atuação na infecção pelo HIV-1 e seu papel na TMI do vírus.

Além disso, é importante destacar que nosso estudo contribuiu com a construção de um perfil sociodemográfico e clínico das gestantes infectadas pelo HIV-1 em um centro de referência no interior do estado de São Paulo. Todos esses resultados podem contribuir com a assistência de enfermagem, com a área da saúde de maneira geral e com o desenvolvimento de conhecimentos e tecnologias que podem ser aplicados na prática clínica.

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

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K. **Imunologia Molecular**. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- ACKERMAN, W.E, 4TH; KWIEK, J.J. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women. *J Nippon Med Sch*, v. 80: p.90-94. 2013
- AGRESTI, A. **Categorical data analysis**. 2^a ed. John Wiley & Sons, New York, NY. 2002.
- AIKHIONBARE, F.O.; HODGE, T.; KUHN, L.; BULTERYS, M.; ABRAMS, E.J.; BOND, V.C. 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.2196-8, 2001.
- AIKHIONBARE, F.O.; KUMARESAN, K.; SHAMSA, F.; BOND, V.C. HLA-G DNA sequence variants and risk of perinatal HIV-1 transmission. **AIDS Res Ther**, v.3,n.1, p.28, 2006.
- ALMEIDA, S.D.M.; BARROS, M.B.A. Equidade e atenção à saúde da gestante em Campinas (SP), Brasil. **Rev Panam Salud Publica**. v. 17, n. 1, 2005.
- ALVES, C. et al. O papel do complexo principal de histocompatibilidade na fisiologia da gravidez e na patogênese de complicações obstétricas. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**. v. 7. n. 4. p. 357-63. 2007.
- AMARAL, E. et al . Implementação oportuna de intervenções para reduzir a transmissão vertical do HIV: uma experiência brasileira bem-sucedida. **Rev Panam Salud Publica**, Washington , v. 21, n. 6. 2007.
- AMIRHESSAMI-AGHILI, N.; SPECTOR, S.A. Human Immunodeficiency Virus type 1 infection of human placenta: potential route for fetal infection. **Journal of Virology**. v. 65. n. 5. p. 2231-6.1991.
- ARIAS, R.A.; MUNÓZ, L.D.; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M.A. Transmission of HIV-1 infection between trophoblast placental cells and T-cells take place via an LFA-1-mediated cell to cell contact. **Virology**. v. 307. n. 2. p. 266-77. 2003.
- BARBOSA, R. M. et al . Aborto induzido entre mulheres em idade reprodutiva vivendo e não vivendo com HIV/aids no Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**. v. 14, n. 4. 2009.
- BARRÉ-SINOUSSE, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. **Science**, v. 220, p. 868-871, 1983.
- BENEVOLO, M. et al. High expression of HLA-E in colorectal carcinoma is associated with a favorable prognosis. **Journal of Translational Medicine**. v. 9. 2011.

BHALLA, A. et al. Comparison of the expression of human leukocyte antigen (HLA)-G and HLA-E in women with normal pregnancy and those with recurrent miscarriage. **Reproduction**. v. 131. p. 583–589. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids**. Brasília : Ministério da Saúde. 2008. 130p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde. 2009. 816p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes**. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 176p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – AIDS e DST**. Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 159p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – AIDS e DST**. Brasília : Ministério da Saúde, 2012. 64p.

CABELLO, A. et al. HAART induces the expression of HLA-G on peripheral monocytes in HIV-1 infected individuals. **Hum Immunol**, v. 64, n. 11, p. 1045-9. 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019888590300541X>>. Acesso em: 01 out 2013.

CARDOSO, L.R.D.; MALBERGIER, A.; FIGUEIREDO, T.F.B. O consumo de álcool como fator de risco para a transmissão das DSTs/HIV/Aids. **Rev. psiquiatr. clín.** v. 35. 2008 . Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v35s1/a15v35s1.pdf>>. Acesso em: 23 jan 2013.

COHEN, M.S. et al. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of a global pandemic. **J Clin Invest**. v. 118. n. 4. p. 1244-54. 2008. Disponível em: <<http://www.jci.org/articles/view/34706>>. Acesso em: 30 jan 2013.

DAHL, M.; HVIID, T. V. Human leukocyte antigen class Ib molecules in pregnancy success and early pregnancy loss. **Hum Reprod Update**, v. 18, n. 1, p. 92-109, Jan-Feb 2012.

DONADI, E.A. Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças. **Medicina**. v. 33. p. 7-18. 2000.

DONADI, E. A. et al. Implications of the polymorphism of HLA-G on its function, regulation, evolution and disease association. **Cell Mol Life Sci**, v. 68, n. 3, p. 369-95, 2011.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. **Nature Reviews-Microbiology**. v. 10. p. 279-90. 2012. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v10/n4/pdf/nrmicro2747.pdf>>. Acesso em: 25 jan 2013

FABRIS, A.; CATAMO, E.; SEGAT, L.; MORGUTTI, M.; ARRAES, L.C.; de LIMA-FILHO, J.L.; CROVELLA, S. Association between HLA-G 3'UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. **AIDS**, v. 23, p. 177-182, 2009.

FAZELY, F. et al. Kinetics of HIV infection of human placental syncytiotrophoblast cultures: an ultrastructural and immunocytochemical study. **AIDS Res Hum Retroviruses**. v. 11. n. 9. p. 1023-30. 1995.

FERNANDES, A.P.M. et al. Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 5, Oct. 2003.

FRANKEL, A.D.; YOUNG, J.A.T. HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA. **Annu. Rev. Biochem.** v. 67. p. 1-25. 1998

FUNKE, J. et al. Natural Killer cells in HIV-1 infection: A double-edged sword. **AIDS Rev**. v. 13. p. 67-76. 2011.

GONÇALVES, M. A. et al. Classical and non-classical HLA molecules and p16(INK4a) expression in precursors lesions and invasive cervical cancer. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 141, n. 1, p. 70-4. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211508002467>>.

GONZALEZ, A. et al. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications. **Crit Rev Clin Lab Sci**, v. 49, n. 3, p. 63-84, May-Jun 2012. ISSN 1040-8363.

GOODEN, M. et al. HLA-E expression by gynecological cancers restrains tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes. **PNAS**. v. 108. n. 26. p. 10656-61. 2011.

GraphPad Software, Inc. GraphPad Prism version 6.00 for Windows, **GraphPad Software**, La Jolla California USA. 2013

GROTTO, R.M. T; PARDINI, M.I. M. C. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. **Arq Ciênc Saúde**. v. 13. n. 3 p. 162-165. 2006. Disponível em: <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/racs_ol/vol-13-3/ID%20168.pdf>. Acesso em: 25 jan 2013.

HUNT, J. S. et al. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. **Faseb j**. v. 19, n. 7, p. 681-93, 2005.

HUNT, J.S. Stranger in a strange land. **Immunological Reviews**. v. 213. p. 36-47. 2006

ISHITANI, A.; SAGESHIMA, N.; HATAKE, K. The involvement of HLA-E and -F in pregnancy. **Journal of Reproductive Immunology**. v. 69. p. 101-13. 2006.

IWASZKO, M.; BOGUNIA-KUBIK, K. Clinical Significance of the HLA-E and CD94/NKG2. **Interaction. Arch. Immunol. Ther. Exp.** v. 59. p. 353-67. 2011.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan. p. 445-6. 2008.

LARSEN, M. H. et al. HLA-G 3' untranslated region 14-base pair deletion: association with poor survival in an HIV-1-infected Zimbabwean population. **J Infect Dis**, v. 207, n. 6, p. 903-6. 2013. Disponível em: <<http://jid.oxfordjournals.org/content/207/6/903.long>>. Acesso em: 01 out 2013.

LAZZAROTTO, A.R.; DERESZ, L.F.; SPRINZ, E. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. **Rev Bras Med Esporte**. v. 16, n. 2. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbme/v16n2/15.pdf>>. Acesso em: 25 jan 2013.

LI, X.J. et al. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in cervical cancer lesions is associated with disease progression. **Hum. Immunol.** v. 73, n. 73. p. 946-9.2012.

LUO, M. et al. HLA-G and mother-child perinatal HIV transmission. **Hum Immunol**, v. 74, n. 4, p. 459-63, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885912006301>>.

MALASSINÉ, A.; FRENDON, J.L.; EVAÏN-BRION, D. A comparison of placental development and endocrine functions between the human and mouse model. **Human Reproduction Update**. v. 9. n. 6. p. 531-9. 2003

MATTE, C.; ZIJENAH, L.S. ; LACAÏLLE, J. ; WARD, B. ; ROGER, M. 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.2491-4, 2002.

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. 2006 . Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v29n3/29287.pdf>>. Acesso em: 24 jan 2013.

MENIER, C. et al. Characterization of monoclonal antibodies recognizing hla-g or hla-e: new tools to analyze the expression of nonclassical hla class I molecules. **Hum. Immunol.** v. 64. p. 315–326. 2003.

Microsoft. **Microsoft Excel for Windows**. Redmond, Washington: Microsoft. 2007.

MONACO, E.L. et al. Human Leukocyte Antigen E contributes to protect tumor cells from lysis by natural killer cells. **Neoplasia**. v. 13. n. 9. p. 822-30. 2011.

MOODLEY, S.; BOBAT, R. Expression of HLA-G1 at the placental interface of HIV-1 infected pregnant women and vertical transmission of HIV. **Placenta**, v. 32, n. 10, p. 778-82. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400411002700>>. Acesso em: 01 out 2013.

MOORE, K.L. **Embriologia clínica**. 8ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

MOSAAD, Y. M. et al. Association between HLA-E *0101 homozygosity and recurrent miscarriage in Egyptian women. **Scand J Immunol**, v. 74, n. 2, p. 205-9, Aug 2011. ISSN 0300-9475. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3083.2011.02559.x/full>>.

NATTERMANN, J. et al. HIV-1 infection leads to increased HLA-E expression resulting in impaired function of natural killer cells. **Antivir Ther**. v. 10. n. 1. p. 95-107. 2005.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Departamento Stop TB. Departamento de HIV/SIDA. Departamento de Saúde e Desenvolvimento da Criança e do Adolescente. **TB/HIV: manual clínico**. 2ª ed. Cap. 11. p. 145-164. 2004.

OZEL, M.; PAULI, G.; GELDERBLOM, H.R. The organization of the envelope projections on the surface of HIV. **Arch Virol**. v. 100. p. 255-66. 1988

PENG, B. et al. The expression of human leukocyte antigen G and E on human first trimester placenta and its relationship with recurrent spontaneous abortion. **Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 39, n. 6, p. 976-9, Nov 2008.

RAMBAUT, A. et al. The causes and consequences of HIV evolution. **Nature Reviews Genetics**. n. 5. p. 52-61. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrg/journal/v5/n1/pdf/nrg1246.pdf>>. Acesso em: 24 jan 2013.

READ, J. S.; NEWELL, M. K. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. **Cochrane Database Syst Rev**, [S.l.], v. 19, p. 4. 2005.

RIVERO, A. et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors are able and protease inhibitors unable to induce the tolerogenic molecule HLA-G1 on monocytes from HIV-1 infected patients. **Hum Immunol**, v. 68, n. 4, p. 303-6. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885906005623>>. Acesso em: 01 out 2013.

ROMANELLI, R.M.C. et al. Perfil das gestantes infectadas pelo HIV atendidas em pré-natal de alto risco de referência de Belo Horizonte. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant**, v. 6, n. 3, 2006.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids – CRT-DST/AIDS-SP.

Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo. **Boletim Epidemiológico** C.R.T. – DST/AIDS. C.V.E. Ano XXVIII. n. 1. São Paulo. 2011.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids – CRT-DST/AIDS-SP. Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo. **Boletim Epidemiológico** C.R.T. – DST/AIDS. C.V.E. Ano XXVIII. n. 1. São Paulo. 2012.

SAS Institute Inc. SAS/STAT® User's Guide. Version 9.0. Cary, NC: SAS Institute Inc.. 1999.

SEGAT, L.; CATAMO, E.; FABRIS, A.; PADOVAN, L.; MORGUTTI, M.; CROVELLA, S. HLA-G 3'UTR haplotypes and HIV vertical transmission. **AIDS**, v.23, n.14, p.1916-18, 2009

SIEGFRIED, N. et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. **Cochrane Database Syst Rev**. v. 7. 2011.

SILVA, S. F. R. et al. Aids no Brasil: uma epidemia em transformação. **RBAC**. v. 42. n. 3. p. 209-12. 2010.

TARRADE, A. et al. Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. **Lab. Invest.** v. 81. p. 1199-1211. 2001.

TOMASEC, P. et al. Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40. **Science**, v. 287, n. 5455, p. 1031. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/287/5455/1031.long>>.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 8ed. Porto Alegre: ARTMED, 2005.920p.

TRIPATHI, P.; NAIK, S.; AGRAWAL, S. HLA-E and immunobiology of pregnancy. **Tissue Antigens**, v. 67, n. 3, p. 207-13. 2006.

TRIPATHI, P.; AGRAWAL, S. The role of human leukocyte antigen E and G in HIV infection. **AIDS**. v. 21. p. 1395-404. 2007.

UNAIDS. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. **Prevention of HIV transmission from mother to child**. Strategic options. 1999. 22p.

UNAIDS. Joint United Nations Program on HIV/AIDS. **Aids at 30: nations at the crossroads**. 2011. 139p.

VEENSTRA VAN NIEUWENHOVEN, A.L.; HEINEMAN, M.J.; FAAS, M.M. The immunology of successful pregnancy. **Human Reproduction Update**. v. 9. n. 4. p. 347-57. 2003.

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde
para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

Avenida Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - São Paulo - Brasil - CEP 14040-902
Fone: 55 16 3602.3382 - 55 16 3602.3381 - Fax: 55 16 3602.0518
www.eerp.usp.br - eerp@edu.usp.br

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA EERP/USP

Of. CEP-EERP/USP – 360/2011

Ribeirão Preto, 05 de setembro de 2011

Prezada Senhora,

Comunicamos que o projeto de pesquisa, abaixo especificado, foi analisado e considerado **APROVADO AD REFERENDUM** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em 05 de setembro de 2011.

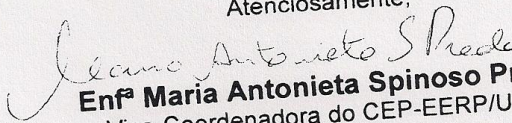
Protocolo: nº 1330/2011

Projeto: Expressão das moléculas HLA-G e HLA-E em tecidos placentários de mulheres portadoras ou não do HIV-1.

Pesquisadores: Ana Paula Morais Fernandes
Mariana Rodrigues Santiago

Em atendimento à Resolução 196/96, deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa e a publicação de seus resultados, para acompanhamento, bem como comunicada qualquer intercorrência ou a sua interrupção.

Atenciosamente,


Enfª Maria Antonieta Spinoso Prado
Vice-Coordenadora do CEP-EERP/USP

Ilma. Sra.
Profa. Dra. Ana Paula Morais Fernandes
Depto. de Enfermagem Geral e Especializada
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

APÊNDICE 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Sabemos que a transmissão do HIV-1, mais conhecido como vírus da AIDS, pode ocorrer durante a gravidez ou parto, só que nem todos os bebês se infectam, mas não sabemos totalmente como isso ocorre. Por esse motivo, estamos fazendo um estudo chamado “Expressão das moléculas HLA-G e HLA-E em tecidos placentários de mulheres portadoras ou não do HIV-1.

Nesse estudo, estamos tentando identificar alguns fatores relacionados a imunidade que possam estar associados com a transmissão do vírus da AIDS de mãe para filho. Assim, gostaríamos de convidá-la a participar desse estudo, mesmo não sendo portadora do vírus da AIDS, para que possamos comparar se os fatores relacionados a imunidade estudados encontrados nas mulheres com AIDS é o mesmo nas mulheres saudáveis. Se você aceitar, serão colhidos 10 mL de sangue da veia do seu braço para que o estudo seja feito. A coleta será realizada por mim, aluna de mestrado da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP, em uma sala reservada, enquanto você espera pelo atendimento médico, o que levará no máximo 10 minutos ou, se você achar melhor, a coleta do sangue poderá ser feita quando você for colher sangue para outros exames, aproveitando a mesma coleta. Essa coleta pode causar algum tipo de desconforto, como por exemplo dor no início da coleta. Você responderá também um questionário com 15 questões sobre seus antecedentes obstétricos e alguns dados sociodemográficos. O sangue colhido será desprezado após uso nesta pesquisa, não sendo utilizado em nenhuma outra. Também será coletada, após o parto, uma amostra da sua placenta para identificar os mesmos genes que serão estudados na amostra de sangue.

Você não é obrigada a participar deste estudo e tem a liberdade de não participar. Caso isto ocorra, o atendimento neste hospital continuará ocorrendo da mesma forma. Você não gastará e nem ganhará nenhum dinheiro para participar deste estudo e será garantidos o sigilo e anonimato do seu nome e do seu filho.

Assim, Eu, _____, RG _____, abaixo assinado, após ter recebido as informações da aluna de mestrado, concordo em participar dessa pesquisa, tendo garantido os meus direitos abaixo relacionados:

- Direito de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida sobre o tema;
- Direito de deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo atual e futuro a minha assistência;
- Direito de não ser identificado e ter minha privacidade preservada.

Esclareço que em caso de dúvida, fui orientado a procurar a professora Ana Paula M Fernandes na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto –USP, onde a mesma trabalha no horário das 8: 00h às 17:00h, de segunda a sexta-feira e/ou pelos telefones (16) 3602-3459 (laboratório) ou (16) 3602-3462 (secretária).

Declaro de que tenho conhecimento dos direitos acima descritos, e consinto em participar deste estudo, realizada pela pesquisadora que subscreve este termo de consentimento.

De acordo,
Ribeirão Preto, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do participante do estudo

APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO PHIV-

IDENTIFICAÇÃO

- 1- Iniciais:
- 2- Estado civil:..... Ha quanto tempo: anos..... meses.....
(1) Casado (2) Amasiado (3) Viúvo (4) Desquitado (5)Solteiro (6)Outro.....
- 3- Naturalidade: (1) Ribeirão (2) Região (3) Fora Região (4)Outro
Estado/Especifique.....
- 4- Procedência: (1) Ribeirão (2) Região (3) Fora Região (4)Outro
Estado/Especifique.....
- 5- Data de nascimento: / /
- 6- Idade (anos):
(1) 18 I- 22 (3) 28 I- 32 (5) 38 I- 42
(2) 23 I- 27 (4) 33 I- 37
- 7- Sexo: Feminino
- 8- Raça/cor: (1) Branca (2) Negra (3) Amarela
- 9- Escolaridade: (1) Superior (2) Ensino médio completo (3) Ensino médio incompleto
(4) Ensino fundamental completo (5) Ensino fundamental incompleto (6) Analfabeto

TRABALHO

10-Profissão/Emprego:.....

MORADIA

- 11- Co-habitação:
(1) Esposa/marido/filho (2) Mãe/pai (3) Familiares (4) Sozinho (5)
Outro.....

ANTECEDENTES OBSTÈTRICOS

- 12- N° de Gestações: G ()
N° de Partos: N () C () F()
N° de abortos: A () Motivo:.....
- 13- Você fez o exame pré-natal?
(1)Sim (2) Não
- 14- Apresentou problemas durante a gravidez?
(1) Sim (2) Não Qual:.....
- 15-Sua gravidez foi desejada por você e/ou seu parceiro? Vocês usavam algum método contraceptivo? E atualmente?

APÊNDICE 3 - Caracterização dos sujeitos da pesquisa

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
1	21	Branca	Casada	Ensino Médio	Estudante	Sim	Cesário	G3 P3 A0	SD	25.355	INTR + INtTR + IP	Não	1	2
2	23	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G4 P4 A0	1116	< 50	INTR + IP	Não	2	1
3	36	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G4 P4 A0	SD	< 50	INTR + INNTR	Não	SD	SD
4	21	Mulata	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G2 P2 A0	SD	16.735	INTR + IP	Não	2	1
5	33	Mulata	Amasiada	Ensino Fundamental	Serviços gerais	Sim	Cesário	G7 P4 A3	593	< 50	INTR + IP	Não	2	2
6	22	Branca	Casada	Ensino Médio	Estudante	Não	Cesário	G1 P1 A0	736	3.596	SD	Não	1	1
7	16	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	1	1
8	25	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	2	1
9	27	Branca	Casada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G3 P3 A0	SD	418	SD	Não	0	1
10	24	Negra	Solteira	Ensino Médio	Cabeleireira	Não	Natural	G2 P2 A0	SD	265	INTR + IP	Não	0	1
11	20	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G2 P2 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	SD	SD
12	15	Mulata	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G1 P1 A0	1.111	1.121	SD	Não	0	1
13	29	Mulata	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G2 P2 A0	692	< 50	SD	HAS	1	2
14	29	Branca	Solteira	Ensino Médio	Balconista	Sim	Natural	G2 P2 A0	SD	3.793	INTR + IP	Não	1	2
15	29	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	SD	151	INTR + IP	Não	3	2
16	30	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G4 P3 A1	SD	< 50	INTR	Não	1	1

Continua...

...Continuação

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
17	39	Branca	Casada	Superior	Arquiteta	Não	Natural	G2 P1 A1	SD	< 50	INTR + IP	Não	3	2
18	32	Mulata	Amasiada	Ensino Médio	Vendedora	Sim	Cesário	G4 P4 A0	SD	2.694	SD	Não	1	1
19	17	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G1 P1 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	1	1
20	31	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G5 P5 A0	SD	206	INTR + IP	NIC 1	1	1
21	28	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Funcionária pública	Sim	Cesário	G1 P1 A0	SD	25.229	SD	Não	1	1
22	32	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G3 P3 A0	SD	134.175	INTR + IP	Não	4	3
23	34	Branca	Solteira	Ensino Médio	Auxiliar administrativa	Sim	Natural	G3 P2 A1	SD	< 50	INTR + IP	Não	3	2
24	23	Branca	Solteira	Ensino Médio	Atendente geral	Sim	Cesário	G1 P1 A0	SD	1.794	INTR + IP	Não	3	2
25	41	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Lavadora	Sim	Natural	G3 P2 A0	SD	33.197	SD	HAS e HPV	0	1
26	20	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G1 P1 A0	SD	< 50	INTR + IP	DMG e pré-eclampsia	0	1
27	37	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G4 P4 A0	648	367	INTR + IP	Não	2	2
28	30	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Natural	G8 P8 A0	394	2.856	INTR + IP	Não	0	SD
29	24	Mulata	Solteira	Ensino Médio	Estudante	Sim	Natural	G2 P2 A0	834	1.127	INNTR	Não	4	3
30	19	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Estudante	Sim	Natural	G2 P2 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	0	1
31	29	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G5 P3 A2	SD	750	INTR + IP	Não	3	2
32	31	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Pensionista	Sim	Cesário	G7 P5 A2	SD	70.116	INTR + IP	Não	2	1

Continua...

...Continuação

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
33	35	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Doméstica	Sim	Cesário	G2 P2 A0	SD	116	INTR + IP	Não	2	2
34	31	Branca	Casada	Superior	Técnico em radiologia	Sim	Natural	G1 P1 A0	SD	< 50	INTR + INNTR + INtTR	Não	0	1
35	24	Mulata	Amasiada	Ensino Fundamental	Doméstica	Sim	Cesário	G2 P2 A0	SD	3.216	INTR + IP	Não	0	1
36	40	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Auxiliar limpeza	Sim	Natural	G2 P2 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	SD	SD
37	24	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Doméstica	Sim	Natural	G2 P2 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	0	1
38	27	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Doméstica	Sim	Natural	G3 P3 A0	SD	128	INTR + IP	NIC 3	1	1
39	28	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Natural	G1 P1 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	4	3
40	24	Branca	Casada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	SD	116	SD	DMG	0	2
41	26	Mulata	Amasiada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	SD	7.212	SD	Não	0	1
42	22	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G2 P2 A0	SD	26.152	SD	Não	3	2
43	20	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G1 P1 A0	410	< 50	SD	Não	4	2
44	41	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G3 P3 A0	539	< 50	INTR + IP	Não	2	1
45	40	Branca	Divorciada	Ensino Médio	Funcionária pública	Sim	Cesário	G3 P3 A0	474	11.364	SD	Não	4	2
46	21	Mulata	Casada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G3 P1 A2	450	5.472	INTR + IP	Não	2	2
47	27	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	369	< 50	SD	Não	3	2

Continua...

...Continuação

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
48	16	Branca	Solteira	SD	Estudante	Sim	Natural	G1 P1 A0	726	< 50	INTR + IP	Não	4	2
49	33	Branca	Divorciada	Superior	Advogada	Sim	Cesário	G1 P1 A0	402	< 50	SD	Não	4	2
50	39	Branca	Solteira	Ensino Médio	Funcionária pública	Sim	Cesário	G2 P2 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	0	1
51	23	Branca	Solteira	Ensino Médio	Detenta	Sim	Cesário	G3 P3 A0	SD	7.789	SD	Não	4	3
52	29	Branca	Solteira	Superior	Do lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	940	< 50	SD	Não	2	1
53	32	Negra	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G5 P5 A0	716	< 50	SD	Não	2	1
54	29	Branca	Casada	Ensino Médio	Manicure	Sim	Natural	G6 P6 A0	395	< 50	INTR + IP	Não	2	2
55	19	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	934	< 50	INTR + IP	Não	2	2
56	33	Branca	Separada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G8 P7 A1	396	62	INTR + IP	Não	4	2
57	29	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Sim	Cesário	G4 P3 A1	228	2.953	INTR + IP	Não	4	3
58	16	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Estudante	Sim	Natural	G1 P1 A0	1018	< 50	SD	Não	4	3
59	25	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Lavadora	Sim	Cesário	G6 P6 A0	397	6.417	INTR + IP	Não	2	2
60	22	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G3 P3 A0	327	4.478	INTR + IP	Não	2	2
61	27	Branca	Separada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	469	469	INTR + IP	Não	4	1
62	32	Branca	Divorciada	Ensino Médio	Auxiliar de produção	Não	Cesário	G3 P2 A1	378	6.228	INTR + IP	Não	4	1
63	30	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Autônomo	Não	Cesário	G5 P5 A0	626	2.142	SD	Não	2	1
64	32	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Auxiliar de limpeza	Sim	Natural	G7 P6 A1	236	< 50	INTR + IP	Não	4	3

Continua...

...Continuação

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
65	26	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G5 P4 A1	231	227	INTR + IP	Não	SD	SD
66	20	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G3 P3 A0	563	18.656	INTR + IP	Não	2	1
67	36	Branca	Solteira	Ensino Médio	Chefe	Sim	Natural	G4 P3 A1	437	< 50	IP	Não	1	1
68	35	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G8 P8 A0	559	128	SD	Não	4	2
69	31	Branca	Solteira	Ensino Médio	Secretária	Sim	Natural	G2 P2 A0	449	449	INTR + IP	Não	1	1
70	33	Mulata	Separada	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Cesário	G2 P2 A0	17	7.584	INTR + IP	Não	1	1
71	37	Negra	Casada	Ensino Médio	Balconista	Sim	Natural	G2 P2 A0	872	< 50	INTR + IP	Não	3	2
72	22	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G4 P3 A1	733	348	INTR + IP	Não	2	1
73	35	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Cesário	G5 P5 A0	452	4.240	INTR + IP	Hepatite B	3	3
74	19	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Estudante	Sim	Cesário	G1 P1 A0	647	3.340	INTR + INNTR	Não	3	3
75	36	Branca	Casada	Ensino Médio	Confeiteira	Sim	Cesário	G3 P3 A0	146	151	IP	Não	3	2
76	29	Branca	Solteira	Superior	Publicitária	Sim	Natural	G1 P1 A0	444	< 50	INTR + IP	Não	3	2
77	23	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G4 P3 A1	741	20.422	SD	Não	SD	SD
78	32	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G5 P3 A2	858	1.740	INTR + IP	Não	0	1
79	28	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G5 P4 A1	557	4.977	SD	Não	3	2
80	30	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Cesário	G6 P6 A0	295	7.257	SD	Não	SD	SD

Continua...

...Continuação

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
81	40	Branca	Viúva	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G9 P7 A2	126	27.803	INTR + IP	Não	3	2
82	25	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	101	50.809	INTR + IP	Não	3	1
83	29	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	408	< 50	INTR + IP	DMG	SD	2
84	33	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Sapateira	Sim	Natural	G1 P1 A0	600	<50	INTR + IP	Não	0	1
85	26	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G1 P1 A0	20	37.164	INTR + IP	Não	3	2
86	22	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	622	224	IP	Não	2	1
87	34	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Cesário	G10 P10 A0	SD	SD	INTR + IP	DPP	2	2
88	22	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Não	Cesário	G2 P2 A0	362	1.650	INTR	Não	3	2
89	26	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Cesário	G4 P4 A0	340	1.822	INTR + IP	Não	3	3
90	35	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	440	2.384	SD	Não	3	3
91	37	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G3 P5 A1	226	6.522	SD	Não	3	2
92	26	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Cabeleireira	Sim	Cesário	G2 P2 A0	887	< 50	INTR + IP	Não	3	1
93	35	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Estudante	Sim	Cesário	G5 P2 A3	412	34.934	INTR + IP	Não	3	2
94	21	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Estudante	Sim	Cesário	G2 P2 A0	714	2.644	INTR + IP	HAS	3	2
95	35	Mulata	Divorciada	Ensino Fundamental	Serviços gerais	Sim	Natural	G8 P5 A3	18	79.837	INTR	NIC 1	3	1
96	39	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G6 P6 A0	241	6.044	INTR + IP	Não	2	1

Continua...

...Continuação

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de parto	Antecedente Obstétrico	CD4 (mm ³)	Carga Viral (cópias)	TARV	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
97	19	Branca	Solteira	SD	Estudante	Sim	Cesário	G1 P1 A0	110	33.912	IP	Não	3	2
98	30	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	215	77	INTR + IP	Não	3	2
99	36	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	553	< 50	INTR + IP	Não	3	2
100	29	Branca	Casada	Superior	Secretária	Sim	Natural	G1 P1 A0	SD	< 50	INTR + IP	Não	3	1
101	21	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Natural	G4 P4 A0	569	13.273	SD	Não	4	3
102	22	Negra	Solteira	SD	Do lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	829	< 50	INTR + IP	Não	4	3
103	30	Mulata	Solteira	Ensino Fundamental	Cozinheira	Sim	Natural	G2 P2 A0	230	< 50	INTR + IP	Não	4	3
104	38	Branca	Solteira	SD	Lavadora	Sim	Natural	G6 P6 A0	284	< 50	INTR + IP	Não	4	3
105	36	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Do lar	Não	Cesário	G10 P10 A0	SD	SD	INTR + IP	Não	4	3
106	27	Mulata	Casada	Ensino Médio	Do lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	458	< 50	INTR + IP	Não	4	3

Quadro 1: Caracterização das mulheres infectadas pelo HIV-1 (PHIV+) segundo dados sociodemográficos, antecedentes obstétricos, dados clínicos sobre a infecção pelo vírus, marcação e intensidade da molécula HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Conclusão.

Legenda:

SD: sem dados

Antecedentes obstétricos: G=nº de gestações; P=nº de partos; A=nº de abortos.

Marcação HLA-E: 1=1+; 2=2+; 3=3+; 4=4+.

Intensidade HLA-E: 1=leve; 2=moderada; 3=intensa.

Indivíduo	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de Parto	Antecedentes Obstétricos	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
1	19	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	4	2
2	36	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Autônoma	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	DPP	SD	SD
3	18	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Balconista	Sim	Natural	G1 P1 A0	ITU	4	2
4	35	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	3	1
5	23	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Atendente	Sim	Natural	G1 P1 A0	DPP	SD	SD
6	29	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G6 P4 A1	Não	SD	SD
7	18	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Estudante	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	SD	SD
8	35	Negra	Casada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G4 P4 A0	Não	SD	SD
9	30	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	2	1
10	27	Branca	Casada	Ensino Médio	Balconista	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	SD	SD
11	18	Branca	Solteira	Ensino Médio	Estudante	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	3	1
12	19	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	SD	SD
13	29	Branca	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	ITU	SD	SD
14	21	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	SD	SD
15	36	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G4 P4 A0	Não	SD	SD
16	27	Branca	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	0	1
17	25	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar de Produção	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	SD	SD
18	20	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	SD	SD
19	21	Negra	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	Não	4	1
20	18	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	4	1
21	18	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	4	1
22	21	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	4	2
23	29	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	4	2

Continua...

...Continuação

N	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de Parto	Antecedentes Obstétricos	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
24	29	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G2 P1 A1	Não	SD	SD
25	31	Negra	Casada	Ensino Médio	Costureira	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	1	1
26	19	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G2 P2 A0	Não	0	1
27	18	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	1	1
28	33	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Auxiliar de Limpeza	Sim	Cesárea	G7 P7 A0	Não	1	1
29	28	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar de Produção	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	2	1
30	18	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	3	1
31	23	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G2 P2 A0	Não	3	2
32	25	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G3 P2 A1	Não	2	1
33	19	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	SD	SD
34	18	Branca	Casada	Ensino Médio	Agente Comunitária	Sim	Natural	G1 P1 A0	ITU	2	1
35	32	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	1	1
36	18	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	2	2
37	24	Negra	Casada	Ensino Médio	Auxiliar de Produção	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	1	1
38	25	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar de Estética	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	3	1
39	24	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Vendedora	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	1	1
40	26	Branca	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G2 P2 A0	Não	0	1
41	26	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G4 P4 A0	Não	4	1
42	32	Negra	Separada	Ensino Médio	Auxiliar do Almojarifado	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	3	1

Continua...

...Continuação

N	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de Parto	Antecedentes Obstétricos	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
43	20	Negra	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	2	1
44	20	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Manicure	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	2	2
45	22	Negra	Casada	Ensino Médio	Auxiliar Produção	Sim	Natural	G1 P1 A0	ITU	3	2
46	18	Negra	Casada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	ITU	3	2
47	29	Branca	Casada	Ensino Médio	Empregada doméstica	Sim	Cesárea	G2 P1 A1	Não	3	2
48	28	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	4	2
49	24	Branca	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G2 P1 A1	Não	2	1
50	20	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	Não	2	1
51	20	Negra	Solteira	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	Não	1	1
52	19	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar Odontológica	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	Não	1	1
53	28	Negra	Separada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G2 P2 A0	Não	3	2
54	30	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Repositora	Sim	Cesárea	G3 P2 A1	ITU	0	1
55	30	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	0	1
56	23	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G4 P3 A1	ITU	1	1
57	21	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	0	1
58	24	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Alteração na tireóide	1	1
59	18	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	ITU	4	2
60	23	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Sangramento 1º trimestre	1	1
61	24	Negra	Separada	Ensino Médio	Empregada doméstica	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	2	2

Continua...

...Continuação

N	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de Parto	Antecedentes Obstétricos	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
62	18	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	ITU	0	1
63	28	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G4 P4 A0	Não	1	1
64	21	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Autônoma	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	0	SD
65	30	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	1	1
66	22	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	0	1
67	29	Negra	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	2	1
68	31	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	3	2
69	23	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	ITU	0	1
70	23	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	0	1
71	25	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar de Escritório	Sim	Cesárea	G2 P1 A1	Não	3	1
72	38	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Auxiliar de Limpeza	Sim	Natural	G2 P1 A1	Não	4	2
73	20	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	2	2
74	21	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	4	3
75	20	Negra	Amasiada	Ensino Médio	Atendente	Sim	Natural	G1 P1 A0	ITU	3	2
76	23	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Serviços Gerais	Sim	Cesárea	G3 P2 A1	Não	3	2
77	20	Negra	Casada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G2 P1 A1	ITU	3	2
78	38	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G5 P4 A1	Não	3	1
79	18	Branca	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	2	1

Continua...

...Continuação

N	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de Parto	Antecedentes Obstétricos	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
80	18	Branca	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	ITU	1	2
81	25	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Cabeleireira	Sim	Natural	G4 P4 A0	Não	3	2
82	24	Negra	Casada	Ensino Médio	Vendedora	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	4	1
83	18	Branca	Solteira	Ensino Médio	Estudante	Sim	Cesárea	G1 P1 A0	Não	4	3
84	25	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar de Limpeza	Sim	Cesárea	G3 P3 A0	Sangramento 2º e 3º trimestre	SD	SD
85	21	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	4	3
86	19	Negra	Casada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	4	3
87	18	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	4	3
88	32	Negra	Amasiada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G5 P4 A1	ITU	4	3
89	20	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	HAS	4	2
90	19	Negra	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Sífilis	4	2
91	24	Branca	Casada	Ensino Médio	Auxiliar de Limpeza	Sim	Natural	G2 P2 A0	ITU	1	1
92	33	Branca	Casada	Ensino Médio	Autônoma	Sim	Cesárea	G4 P3 A1	Não	4	3
93	28	Negra	Casada	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Cesárea	G4 P4 A0	Não	2	2
94	38	Branca	Casada	Ensino Fundamental	Aposentada	Sim	Natural	G2 P2 A0	ITU	4	2
95	33	Branca	Casada	Ensino Médio	Balconista	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	0	SD
96	27	Negra	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G3 P3 A0	Não	3	3
97	27	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	2	2
98	25	Negra	Solteira	Ensino Médio	Do Lar	Sim	Natural	G4 P3 A1	Não	1	1

Continua...

...Continuação

N	Idade	Cor	Estado civil	Escolaridade	Profissão	Pré-natal	Tipo de Parto	Antecedentes Obstétricos	Patologias	Marcação HLA-E	Intensidade HLA-E
99	21	Branca	Solteira	Ensino Fundamental	Do Lar	Sim	Natural	G1 P1 A0	Não	3	2
100	26	Branca	Amasiada	Ensino Médio	Auxiliar Administrativo	Sim	Natural	G2 P2 A0	Não	1	1

Quadro 2: Caracterização das mulheres não infectadas pelo HIV-1 (PHIV-) segundo dados sociodemográficos, antecedentes obstétricos, marcação e intensidade da molécula HLA-E. Ribeirão Preto-SP. 2013. Fonte: pesquisa de campo.

Conclusão.

Legenda:

SD: sem dados

Antecedentes obstétricos: G=nº de gestações; P=nº de partos; A=nº de abortos.

Marcação HLA-E: 1=1+; 2=2+; 3=3+; 4=4+.

Intensidade HLA-E: 1=leve; 2=moderada; 3=intensa.