

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA  
E DO ADOLESCENTE

**FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO  
VERTICAL DO HIV APÓS IMPLANTAÇÃO DA  
PROFILAXIA COM ZIDOVUDINA E NEVIRAPINA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MARIANA MENEGOTTO

**Porto Alegre, Brasil, 2019**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA  
E DO ADOLESCENTE

**FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO  
VERTICAL DO HIV APÓS IMPLANTAÇÃO DA  
PROFILAXIA COM ZIDOVUDINA E NEVIRAPINA**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

**Orientador: Professor Dr. Clécio Homrich da Silva**

**Coorientadora: Professora Dra. Luciana Friedrich**

**Porto Alegre, Brasil, 2019**

### CIP - Catalogação na Publicação

Menegotto, Mariana

FATORES ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV  
APÓS IMPLANTAÇÃO DA PROFILAXIA COM ZIDOVUDINA E  
NEVIRAPINA / Mariana Menegotto. -- 2019.

60 f.

Orientador: Clecio Homrich da Silva.

Coorientador: Luciana Friedrich.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa. 2.  
HIV. 3. Nevirapina. 4. Zidovudina. 5. Saúde  
Materno-Infantil. I. Homrich da Silva, Clecio, orient.  
II. Friedrich, Luciana, coorient. III. Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO**  
**ADOLESCENTE**

**ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:**  
**29/03/2019**

**E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:**

**Prof. Dra. Rita De Cássia Dos Santos Silveira**

Departamento de Pediatria/PPGSCA - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

**Prof. Dr. João Carlos Batista Santana**

Departamento de Pediatria - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

**Dr. Marcelo Comerlatto Scotta**

Serviço de Infectologia Pediátrica - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul -  
PUCRS

Dedico este trabalho:

A todos os profissionais da área da saúde, principalmente aqueles que atendem diretamente recém-nascidos expostos ao HIV, bem como aqueles que tenham interesse pelo assunto.

Aos meus familiares, pelo amor, carinho e incentivo nessa jornada.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Clécio Homrich da Silva, por aceitar ser meu orientador, por ter me dado seu voto de confiança na escolha do assunto desenvolvido, bem como por acreditar em mim e vislumbrar a Infectologia Pediátrica em minha trajetória antes mesmo de eu acreditar que isso seria possível.

À professora Luciana Friedrich, pela coorientação e pela disponibilidade ainda na época da Residência Médica em Pediatria. Agradeço pela ajuda constante, pela paciência e por todos os ensinamentos passados ao longo dessa jornada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro a esta pesquisa, por meio da bolsa de mestrado acadêmico.

Às minhas queridas colegas de Residência Médica em Pediatria, Bianca, Cecília e Renata, por caminharem comigo, dividirem angústias e alegrias e por me apoiarem constantemente nos âmbitos profissional e pessoal.

Ao meu querido amigo Rodrigo Groisman Sieben, pelas ricas discussões sobre o mundo da Infectologia Pediátrica.

Ao Lucas, pela sensibilidade compartilhada, pelas inúmeras conversas e desabafos após dias difíceis de trabalho e por estar presente integralmente durante o último ano, além de ser peça fundamental no meu equilíbrio emocional.

Ao meu pai, à minha mãe e à Gi, por acreditar no meu potencial e por incentivar meus estudos e aperfeiçoamento constante desde o início de minha vida. Agradeço pela mão sempre estendida e o abraço sempre disponível. Não há lugar melhor para estar que não seja ao lado de vocês.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em crianças foi descrita em 1982, 18 meses após os primeiros casos relatados em adultos. A maioria das infecções pediátricas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é adquirida através da transmissão vertical (TV), que pode ocorrer durante a gravidez, o parto ou a amamentação. A TV tem contribuição significativa para a pandemia do HIV, sendo responsável por 9% das novas infecções. Na ausência de medidas preventivas, suas taxas podem variar de 25 a 40%; quando há intervenção adequada, no entanto, essa taxa pode atingir até menos de 2%. Porto Alegre é a capital brasileira com a maior taxa de detecção de AIDS e em 2013, a transmissão vertical do HIV foi de 4,4% e, em 2015, foi de 2,6%. As medidas preventivas para a redução da TV evoluíram ao longo dos anos e, em setembro de 2012, o Brasil passou a utilizar o protocolo de profilaxia com zidovudina e nevirapina para o recém-nascido de alto risco, embasado no ensaio clínico HPTN 040, publicado em junho de 2012, que demonstrou maior eficiência na redução da transmissão vertical do HIV com a profilaxia com dois medicamentos em relação ao uso da zidovudina isolada. **OBJETIVOS:** Identificar os fatores associados à transmissão vertical do HIV após a instituição do protocolo de profilaxia neonatal com zidovudina e nevirapina em um hospital universitário, medir a taxa de transmissão vertical e o momento da infecção nas crianças (intrauterino ou perinatal). **METODOLOGIA:** Estudo de coorte retrospectivo desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) dos recém-nascidos expostos ao HIV no período de fevereiro de 2013 a dezembro de 2016. O Teste T ou Teste Exato de Fisher foi utilizado para comparar as variáveis maternas, obstétricas/perinatais e neonatais/pediátricas entre dois grupos de recém-nascidos: infectados pelo HIV e não infectados. Para verificar a associação, de forma conjunta, destas variáveis preditoras com a transmissão vertical do HIV foi utilizada Regressão de Poisson com Variâncias Robustas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (protocolo número 14-0292). **RESULTADOS:** No período estudado, 375 recém-nascidos tiveram exposição vertical ao HIV, dentre os quais 54 (14,4%), foram excluídos por perda de seguimento ambulatorial. O N final do estudo foi de 321 recém-nascidos expostos ao HIV, entre os quais a taxa de transmissão vertical foi de 2,18% (7/321; IC95%: 0,58-3,78%), sendo que quatro dos sete RN foram infectados no período intrauterino. Na análise bivariada, os fatores de risco para a transmissão vertical foram ausência de pré-natal (RR=9,4; IC95%: 2,0–44,3), diagnóstico do HIV materno no período periparto

(RR=16,3; IC95%: 3,6–73,0), sífilis na gestação (RR=9,3; IC95%: 2,1–40,3), carga viral maior que 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre ou periparto (RR=9,5; IC95%: 1,7–50,5) e ausência ou uso inadequado de terapia antirretroviral na gestação (RR=8,2; IC95%: 1,6–41,4). Em contrapartida, o aumento da idade materna mostrou-se como fator de proteção (RR=0,92; IC95% 0,87–0,98). Na análise multivariável (Regressão de Poisson com Variâncias Robustas), diversos modelos foram testados e, de acordo com cada um deles, todos os fatores de risco avaliados na análise anterior foram considerados fatores de risco independentes do aumento da transmissão vertical, exceto a maior idade materna, que se manteve como proteção. **CONCLUSÃO:** Os fatores de risco associados à transmissão vertical do HIV foram ausência de pré-natal, diagnóstico do HIV materno no período periparto, sífilis na gestação, carga viral superior a 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre ou periparto e ausência ou uso inadequado de terapia antirretroviral na gestação; em contrapartida, o aumento da idade materna mostrou-se como fator de proteção. A taxa de transmissão vertical do HIV encontrada foi de 2,18% e 57,1% das infecções ocorreram no período intrauterino.

**Palavras-chave:** Transmissão Vertical de Doença Infecciosa. HIV. Nevirapina. Zidovudina. Saúde Materno-Infantil. Brasil.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The pediatric Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) was first described in 1982, 18 months after the first cases reported in adults. Mother-to-child transmission (MTCT) is the main cause of pediatric infections by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) and it can occur during pregnancy, delivery or breast feeding. MTCT contributes significantly to the HIV pandemic, being responsible to 9% of newly acquired infections. It can range from 25 to 40% in the absence of preventive measures and it can be reduced to less than 2% when correctly intervened. In Brazil, Porto Alegre is the state capital with the highest detection rate for AIDS, where MTCT was 4.4% and in 2015 was 2.6% in 2013. Development in prevention to reduce MTCT was held throughout the years and Brazil started using a two-drug prophylaxis regimen (zidovudine and nevirapine) to newborns in September 2012. This modification was supported by the HPTN 040 clinical trial published in June 2012 that showed better reduction rates in MTCT with the use of both drugs.

**OBJECTIVES:** To identify the HIV mother-to-child transmission associated factors after the introduction of the zidovudine and nevirapine prophylaxis regimen in a university hospital, to evaluate the HIV mother-to-child transmission rate and the period of infection in children (intrauterine or perinatal period).

**METHODS:** Retrospective cohort study with HIV exposed newborns held at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) from February 2013 to December 2016. The comparison of maternal, obstetric/perinatal and neonatal/pediatric variables between the two newborn groups (infected or not infected by the HIV) was calculated through the T Test or Fischer's Exact Test. The predictive variables were included in Poisson Regression with Robust Variance. The present study was approved by the hospital's Ethic and Research Committee (protocol number 14-0292).

**RESULTS:** During the study, 375 newborns were vertically exposed to the HIV, 54 (14.4%) were excluded due to loss of follow-up. Within the final N, 321 newborns that were exposed to the HIV and the MTCT rate was 2.18% (7/321; IC95%: 0.58-3.78%) and four of the seven newborns became infected during the intrauterine period. On the bivariate analysis, risk factors for MTCT were absence of prenatal consultations (RR=9.4; IC95%: 2.0-44.3), peripartum diagnosis of maternal HIV infection (RR=16.3; IC95%: 3.6-73.0), gestational syphilis (RR=9.3; IC95%: 2.1-40.3), viral load greater than 1.000 copies/mL at the third trimester or during delivery (RR=9.5; IC95%: 1.7-50.5) and inadequate or absent antiretroviral therapy during pregnancy (RR=8.2; IC95%: 1.6-41.4). An older mother was accounted as a protective factor (RR=0.92; IC95% 0.87-0.98). Among the multivariate analysis (Poisson Regression with Robust Variance), several

models were tested and, according to each model, all the previous shown risk factors were also considered undependable risk factors to a greater MTCT rate. The exception was the maternal age, that was again shown to be a protective factor. **CONCLUSION:** The risk factors associated to HIV infection were absence of prenatal care, peripartum diagnosis of maternal HIV infection, gestational syphilis, viral load greater than 1.000 copies/mL at the third trimester or during delivery and inadequate or absent antiretroviral therapy during pregnancy. On the contrary, an older mother was identified as a protective factor. The HIV mother-to-child transmission rate found was 2.18% and the 57,1% of infections occurred in the intrauterine period.

**Key words:** Vertical Infectious Disease Transmission. HIV. Nevirapine. Zidovudine. Maternal and Child Health. Brazil.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Taxa de detecção de gestantes com HIV (x1.000 nascidos vivos), segundo UF e capital de residência no Brasil, ano de 2017 .....	17
Figura 2 — Fluxograma de seguimento ambulatorial com coleta de carga viral do HIV para as crianças expostas ao HIV.....	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Características da população de recém-nascidos expostos ao HIV e suas mães no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (fevereiro de 2013 a dezembro de 2016).....	31
Tabela 2 — Características dos recém-nascidos infectados pelo HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de acordo com o momento do diagnóstico (fevereiro de 2013 a dezembro de 2016).....	33
Tabela 3 — Fatores associados à transmissão vertical do HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (fevereiro de 2013 a dezembro de 2016).....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Alojamento conjunto
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
AIG	Adequado para idade gestacional
AZT	Zidovudina
BR	Bolsa rota
CMV	Citomegalovírus
CRF	Forma recombinante circulante
CV	Carga viral
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GIG	Grande para idade gestacional
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPTN	<i>HIV-1 Prevention Trials Network</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade Gestacional
IST	Infecção sexualmente transmissível
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PEP	Profilaxia pós-exposição
PIG	Pequeno para idade gestacional
RF	Formas recombinantes
RN	Recém-nascido
RP	Razão de prevalência
RR	Risco Relativo
RS	Rio Grande do Sul
SISCEL	Sistema de Informações de Exames Laboratoriais
TARV	Terapia Antirretroviral

TV	Transmissão Vertical
UF	Unidade da Federação
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VO	Via Oral
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
2.1	HIV NO MUNDO.....	15
2.2	HIV/AIDS NO BRASIL E NO RIO GRANDE DO SUL.....	16
2.3	CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DO HIV.....	17
2.4	MODOS DE TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV.....	18
<b>2.4.1</b>	<b>Infecção intrauterina</b> .....	19
<b>2.4.2</b>	<b>Infecção intraparto</b> .....	19
<b>2.4.3</b>	<b>Infecção pós-parto</b> .....	19
2.3	EVOLUÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV NAS ÚLTIMAS DÉCADAS.....	20
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	23
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	24
4.1	OBJETIVO GERAL.....	24
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	24
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	25
5.1	DELINEAMENTO.....	25
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	25
<b>5.2.1</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	25
5.3	LOCAL DO ESTUDO.....	25
5.4	PROTOCOLO DE ASSISTÊNCIA PARA PARTURIENTES HIV POSITIVAS E SEUS RECÉM-NASCIDOS.....	26
5.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	27
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
5.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	29
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	30
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	35
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	40
<b>9</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	41
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42
<b>11</b>	<b>ARTIGO</b> .....	46

<b>APÊNDICE A — QUESTIONÁRIO DE COLETA DE INFORMAÇÕES.....</b>	<b>58</b>
--	-----------



## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) em crianças foi descrita em 1982, 18 meses após os primeiros casos relatados em adultos. A maioria das infecções pediátricas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é adquirida através da transmissão vertical (TV) do vírus da imunodeficiência humana, que pode ocorrer durante a gravidez, o parto ou a amamentação. As taxas de TV podem variar de 25 a 40%, na ausência de medidas preventivas, a até menos de 2% quando houver intervenção adequada (WHO, 2014).

Porto Alegre é a capital brasileira com a maior taxa de detecção de AIDS, com 60,8 casos/100 mil habitantes no ano de 2017, valor 3,3 vezes maior que a média brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a). Já a taxa de transmissão vertical do HIV na capital gaúcha, no ano de 2013, foi de 4,4% e, no ano de 2015, foi de 2,6% (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE, 2018). Mesmo com a redução da TV com o uso de terapia antirretroviral combinada materna na gestação, cesárea eletiva quando indicada, profilaxia neonatal e alimentação com fórmula láctea, a capital gaúcha possui ainda taxas acima do preconizado pelo Ministério da Saúde.

As medidas para a redução da TV evoluíram ao longo dos anos e, em setembro de 2012, o Brasil passou a utilizar o protocolo de profilaxia do HIV com dois medicamentos (zidovudina e nevirapina) para o recém-nascido de maior risco para TV, conforme decisão do Ministério da Saúde, baseada no ensaio clínico HPTN 040, publicado em junho de 2012.

A investigação das taxas de transmissão vertical após a introdução da profilaxia com nevirapina em um hospital terciário e universitário, observando-se os fatores maternos, obstétricos e neonatais associados, poderá colaborar para o desenvolvimento de medidas de prevenção efetiva da infecção pelo HIV e contribuirá para o aprimoramento das políticas públicas na área da saúde materno-infantil.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 HIV NO MUNDO

Desde o início da epidemia pela infecção do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), no início da década de 80, mais de 70 milhões de pessoas em todo o planeta foram afetadas e cerca de 35 milhões de pessoas morreram em decorrência da doença. Estima-se que, até 2017, 36,9 milhões de pessoas vivessem com o HIV. Atualmente, calcula-se que 0,8% dos jovens e adultos, com idades entre 15 e 49 anos, em todo o mundo, estejam infectados pelo HIV, embora a epidemia varie consideravelmente entre países e regiões. A população da África continua a ser mais gravemente afetada, com quase um em cada 25 adultos infectados com HIV, o que corresponde a quase dois terços dos infectados em todo o mundo (25,7 milhões de pessoas) (WHO, 2019).

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em crianças foi descrita em 1982, 18 meses após os primeiros casos relatados em adultos (MMWR, 1982). A maioria das infecções pediátricas pelo HIV é adquirida através da transmissão vertical do HIV, que pode ocorrer durante a gravidez, o parto ou a amamentação (JOHN et al., 2001; LUZURIAGA; MOFENSON, 2016).

Entre mulheres, estima-se que, aproximadamente, 18 milhões vivem com HIV, muitas delas em idade reprodutiva (UNAIDS, 2018). Desde 2009, o número de mulheres grávidas com HIV permanece relativamente estável, porém a proporção de gestantes que recebe terapia antirretroviral para prevenção da transmissão vertical do HIV aumenta de forma constante (WHO, 2014).

A partir de 2010, as infecções por HIV entre crianças diminuíram 35%, passando de 270.000, em 2010, para 180.000, em 2017. Ainda assim, aproximadamente 500 crianças são infectadas diariamente em todo o mundo (UNAIDS, 2018). Nesse sentido, a TV tem contribuição significativa para a pandemia do HIV, sendo responsável por 9% das novas infecções (WHO, 2017). Em 2017, na América Latina, onde Brasil e México representam 62% das pessoas que vivem com HIV, quase 75% das mulheres grávidas que vivem com o vírus receberam profilaxia antirretroviral, repercutindo uma taxa de TV do HIV de 11,4% (UNAIDS, 2018).

Conforme os critérios para eliminação da transmissão vertical do HIV e da sífilis publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2017, os países devem alcançar e manter, durante pelo menos um ano, as seguintes metas para eliminar a TV do HIV: taxa de

novos casos de infecção pediátrica por HIV menor ou igual a 50/100.000 nascidos vivos e taxa de TV menor que 5% (em países com aleitamento materno) ou menor que 2% (em países onde o aleitamento materno é contraindicado) (WHO, 2017). Da mesma forma, o Plano de Ação para Prevenção e Controle do HIV e Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) da OPAS/OMS (2016-2021), que objetiva acelerar o progresso para erradicar as epidemias de AIDS e IST na região das Américas até 2030, estabelece como meta a redução da taxa de transmissão vertical do HIV para menos de 2% (WHO; PAHO, 2016). Em 2015, Cuba tornou-se o primeiro país do mundo a receber a validação da OMS por eliminar a TV do HIV e da sífilis e, em 2016, a Bielorrússia e a Tailândia também obtiveram essa conquista (ISHIKAWA *et al.*, 2016).

## 2.2 HIV/AIDS NO BRASIL E NO RIO GRANDE DO SUL

No Brasil, no ano de 2017, havia aproximadamente 860.000 pessoas com HIV, das quais 13.000 correspondiam a crianças de 0 a 14 anos (UNAIDS, 2018). Neste mesmo ano, a taxa de detecção de AIDS no país foi de 18,3/100.000 habitantes. Em Porto Alegre, a taxa de detecção de AIDS foi de 60,8 casos/100.000 habitantes em 2017, valor superior ao dobro da taxa do Rio Grande do Sul e 3,3 vezes maior que a taxa do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Em gestantes, a taxa de detecção aumentou, nos últimos anos, 21,7% em um período de dez anos. No Brasil, 7.882 gestantes com HIV foram notificadas no ano de 2017, resultando uma taxa de detecção de 2,8 casos/1.000 nascidos vivos. Neste mesmo ano, entre as Unidades da Federação, sete apresentaram taxa de detecção de HIV em gestantes superior à taxa nacional, sendo o Rio Grande do Sul o estado com a maior delas (9,5 casos/1.000 nascidos vivos). Entre as capitais brasileiras, Porto Alegre é a que apresentou a maior taxa de detecção de 2017, com 21,1 casos/1.000 nascidos vivos, taxa 7,6 vezes maior que a nacional e 2,2 vezes maior que a estadual (figura 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Em relação ao tratamento pré-natal das gestantes infectadas pelo HIV, 85% tiveram acesso à terapia antirretroviral durante a gestação no ano de 2017. Essa taxa foi superior à descrita em 2010, quando apenas 58% tiveram acesso à medicação.

Conforme o Ministério da Saúde, a taxa de detecção de AIDS em crianças menores de cinco anos tem sido utilizada para o monitoramento da TV do HIV. Observou-se uma queda de 42% nos últimos dez anos: de 3,5 casos/100.000 habitantes em 2007 para 2,0

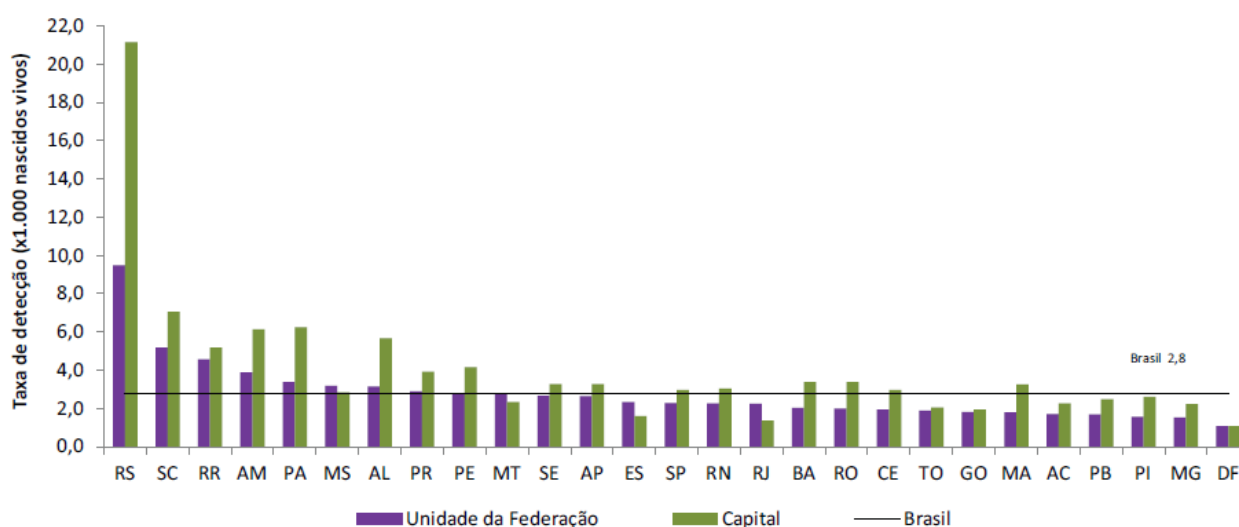
casos/100.000 habitantes em 2017. No ano de 2017, entre os menores de 13 anos, 93,2% dos casos ocorreram por transmissão vertical (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

No estado do Rio Grande do Sul e em Porto Alegre, em 2017, a taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos foi de 6,0/100.000 e 12,9/100.000 habitantes, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

Conforme o Boletim Epidemiológico de fevereiro de 2018 da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, a taxa de TV do HIV no ano de 2013 foi de 4,4% e, no de 2015, de 2,6% (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE, 2018).

Em consonância com as metas estabelecidas pelo Plano de Ação para Prevenção e Controle do HIV e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da OPAS/OMS (2016-2021), e pelos critérios para eliminação da transmissão vertical do HIV e da sífilis publicados pela OMS em 2017, o Ministério da Saúde definiu como objetivo a eliminação da TV do HIV e a redução da taxa de transmissão para menos de 2% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

**Figura 1 - Taxa de detecção de gestantes com HIV (x1.000 nascidos vivos), segundo UF e capital de residência no Brasil no ano de 2017**



Fonte: Ministério da Saúde, Boletim epidemiológico HIV-AIDS 2018.

### 2.3 CLASSIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DO HIV

O HIV-1 e o HIV-2 pertencem ao gênero *Lentivirus* (família *Retroviridae*) e são distinguidos com base em sua organização genômica, relações filogenéticas, características, virulência, infectividade e distribuição geográfica (CASTRO-NALLAR *et al.*, 2012). O HIV-2 é endêmico na África Ocidental (LEMEY *et al.*, 2003); já o HIV-1 é amplamente

distribuído pelo globo, sendo o grande responsável pela pandemia hoje registrada (ESPARZA; BHAMARAPRAVATI, 2000).

O HIV-1 é subdividido em quatro grupos: M, N, O e P. A maioria das infecções ocorre com HIV-1 do grupo M, o qual é diferenciado em subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J e K). Os subtipos A e F, por sua vez, são subdivididos em A1, A2, A3, A4 e A5 e em F1 e F2, respectivamente. Quando um indivíduo é portador de uma infecção mista, composta por dois ou mais subtipos diferentes, pode ocorrer a transferência de material genético entre eles, dando origem às formas recombinantes (RF). Caso a transmissão de uma forma recombinante tenha sido documentada em mais de três indivíduos, passa a ser denominada como CRF (forma recombinante circulante) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A epidemia de HIV/AIDS no Brasil é impulsionada principalmente pelos subtipos B, F1 e C do HIV-1, além das formas recombinantes B/F1 e B/C, com importantes variações entre regiões e estados. O subtipo B parece ter sido introduzido no Brasil em meados dos anos 1960 e início dos anos 1970, provavelmente vindo dos Estados Unidos (BELLO *et al.*, 2008). Embora ainda não esteja bem estabelecida, a migração do subtipo C para o Brasil provavelmente tenha sido oriunda dos países da África Oriental (GRÄF; PINTO, 2013). Um estudo realizado com amostras do subtipo C do Rio Grande do Sul demonstrou que este subtipo provavelmente surgiu na região Sul por meio de uma linhagem relacionada a Burundi (pequeno país na África Oriental), evento provavelmente ocorrido no início dos anos 80 (BELLO *et al.*, 2008).

Na região Sudeste, o principal subtipo circulante é o B (70-90%), seguido pelos recombinantes F1 e B/F1 (10-30%) e pelo subtipo C (<8%). Distribuição semelhante é observada nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Na região Sul, há uma frequência elevada do subtipo C e do recombinante B/C (35-70%), seguida pelo subtipo B (25-55%) e por uma fração menor do subtipo F1 e recombinante B/F1 (<10%) (BELLO *et al.*, 2008).

Gräf e Pinto (2013) compilaram alguns estudos publicados nos anos de 2010 e 2011 a respeito da diversidade dos subtipos do HIV-1 no Brasil. Eles demonstraram que, na cidade de Porto Alegre, o principal subtipo circulante é o C (40%), seguido pelo B (26%), CFR31-BC (19%) e pelos subtipos F1 e BF1 (3%).

## 2.4 MODOS DE TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

A transmissão vertical do HIV pode ocorrer de três modos: intrauterina, intraparto e pós-parto (amamentação). Em crianças não amamentadas pelo seio materno, 25 a 35% das transmissões ocorrem no ambiente intrauterino (destas, 75-80% ocorrem após a 28ª semana de gestação) e 65-75% ocorrem no período intraparto. Nas crianças alimentadas com leite materno, 20-25% das transmissões ocorrem intraútero, 35-50% no período intraparto e 25-45% através da amamentação, no período pós-parto (LUZURIAGA; MOFENSON, 2016).

### 2.4.1 Infecção intrauterina

A placenta tem um papel fundamental na transmissão vertical do HIV da mãe para o feto, porém seu mecanismo ainda é pouco compreendido (AL-HUSAINI, 2009; MARTINEZ *et al.*, 2016).

Sabe-se que apenas 20-35% das infecções ocorrem no ambiente intrauterino (LUZURIAGA; MOFENSON, 2016). Exames de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) de fetos abortados indicam que a transmissão no primeiro e no segundo trimestre, medida através de amniocentese, é rara. No terceiro trimestre, a integridade vascular da placenta é significativamente reduzida e a maior parte das infecções parece ocorrer poucas semanas antes do parto (FRIEDRICH *et al.*, 2016).

A transmissão placentária do HIV é influenciada pela carga viral, pela resposta imune materna, bem como pela presença ou ausência de condição patológica da placenta (AL-HUSAINI, 2009). O HIV pode ser transmitido intraútero pelo transporte celular transplacentário, que ocorre por meio de uma infecção progressiva dos trofoblastos da placenta até que o vírus atinja a circulação fetal, ou por rupturas na barreira placentária, seguidas de microtransfusões da mãe para o feto, principalmente nas fases mais tardias da gestação (FRIEDRICH *et al.*, 2016).

### 2.4.2 Infecção intraparto

A transmissão durante o parto ocorre pela exposição da mucosa do recém-nascido com o sangue e outras secreções infectadas da mãe durante a passagem pelo canal de parto. (FRIEDRICH *et al.*, 2016). A cesariana eletiva reduziu o risco de transmissão em até 70% em relação ao parto vaginal, e a cesariana de emergência reduziu o risco em menos de 20% (KOURTIS *et al.*, 2006).

### 2.4.3 Infecção pós-parto

No pós-parto, a amamentação é um dos principais meios de transmissão do HIV em locais onde o aleitamento materno não é contraindicado. O risco é maior durante o início da lactação devido ao aumento da carga viral no colostro; no entanto, ele continua durante todo o período de amamentação e está associado à baixa contagem materna de CD4, à duração do aleitamento, à carga viral materna, à mastite e à alimentação mista (KOURTIS *et al.*, 2006).

Existe um risco significativamente maior de TV quando a criança é alimentada de forma mista, com leite materno e fórmula láctea (COUTSOUDIS *et al.*, 1999), provavelmente devido à maior penetração do vírus pela mucosa intestinal, através das microfissuras provocadas por fórmulas à base de leite de vaca (FRIEDRICH *et al.*, 2016).

## 2.5 EVOLUÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV NAS ÚLTIMAS DÉCADAS

Antes do desenvolvimento de intervenções preventivas efetivas, as taxas de TV do HIV mantinham-se entre 15-25% em lactentes alimentados exclusivamente com fórmula e entre 25-40% naqueles amamentados ao seio (LUZURIAGA; MOFENSON, 2016). Em 1994, o Protocolo 076 do Grupo de Ensaios Clínicos em AIDS Pediátrica (PACGT 076) demonstrou a eficácia de um regime de monoprofilaxia com zidovudina (AZT) na gestação, no parto e para o RN na redução da TV, que passou então de 25,5% para 8,3%, representando uma redução de 67,5% (CONNOR *et al.*, 1994).

A partir destes resultados, o aconselhamento pré-natal e a profilaxia com zidovudina se tornaram padrão no cuidado perinatal dessas gestantes e recém-nascidos em muitos outros países, entre eles o Brasil, o qual foi um dos primeiros países a implementar o tratamento antirretroviral às gestantes HIV positivas (MATIDA *et al.*, 2005).

Apesar desses esforços, muitas gestantes não recebiam cuidados pré-natais adequados, não eram testadas para HIV ou não usavam o medicamento adequadamente durante o pré-natal. Estes RN, mesmo recebendo o esquema de profilaxia neonatal com AZT, apresentavam taxas de TV ainda bastante elevadas, entre 12-26% (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2012).

Surgiu, então, a necessidade de novos esquemas terapêuticos de profilaxia pós-exposição (PEP) para tentar reduzir a taxa de TV nesses neonatos cujas mães não eram adequadamente tratadas durante a gestação. A PEP é baseada na premissa de que as drogas

antirretrovirais utilizadas logo após a exposição do RN ao HIV poderiam ser capazes de inibir a replicação e a disseminação viral, capacitando as defesas do hospedeiro a exterminar o inóculo (GRAY *et al.*, 2005). Assim, diversos estudos sugeriram esquemas alternativos de ARV para serem utilizados como PEP nos casos de gestações com tratamento inadequado.

Um estudo multicêntrico conduzido no Brasil, na Argentina, nos Estados Unidos e na África do Sul mediu a transmissão vertical do HIV intraparto em RN de mães sem tratamento durante a gestação, comparando três grupos de PEP: zidovudina (um medicamento), zidovudina + nevirapina (dois medicamentos) e zidovudina + lamivudina + nelfinavir (três medicamentos). A taxa de transmissão intraútero do HIV foi de 5,7%, sem diferenças significativas entre os grupos. A transmissão intraparto ocorreu em 4,8% no grupo da zidovudina isolada, em comparação com 2,2% no grupo com dois medicamentos e 2,3% no grupo de três medicamentos. Dessa forma, os grupos de dois e três medicamentos apresentaram taxas de TV significativamente menores em relação a zidovudina isolada; porém, o grupo de três medicamentos apresentou mais efeitos adversos, demonstrando que a profilaxia com dois medicamentos era mais adequada para a prevenção da TV (NIELSEN-SAINES *et al.*, 2012).

Com a introdução da terapia antirretroviral combinada para gestantes, a cesariana eletiva, a profilaxia medicamentosa perinatal e o aleitamento materno contraindicado, a transmissão vertical do HIV teve uma redução de até 95% e, em países desenvolvidos, os valores da taxa de TV do HIV tornaram-se inferiores a 2% (NESHEIM *et al.*, 2012).

Protocolos atuais, especialmente o britânico e o norte-americano, recomendam o uso de profilaxia combinada com três medicamentos para RN com elevado risco de TV (BRITISH HIV ASSOCIATION, 2018; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, 2018). O protocolo britânico indica o uso de profilaxia tripla com zidovudina, lamivudina e nevirapina quando há alto risco de TV; o protocolo norte-americano, por sua vez, que também inclui na lista de alto risco de TV as gestantes que adquiriram infecção primária pelo HIV durante a gestação, indica o uso de zidovudina, lamivudina, nevirapina ou raltegravir para os neonatos infectados (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES, 2018).

No Brasil, todos os RN expostos ao HIV recebem profilaxia com zidovudina, que deve ser administrada imediatamente após o nascimento. Em setembro de 2012, o Ministério da Saúde do Brasil recomendou, por meio da divulgação da Nota Técnica nº 388/2012, que a profilaxia da transmissão vertical do HIV deveria ser realizada com zidovudina e nevirapina para todos os RN de mães com diagnóstico de infecção pelo HIV que não receberam terapia



antirretroviral na gestação (MINISTERIO DA SAUDE, 2012). Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, atualmente, a utilização da zidovudina associada à nevirapina é recomendada para os casos em que a gestante: não fez utilização de TARV durante a gestação, independentemente do uso de AZT periparto; ou fez uso de TARV na gestação, porém tem CV desconhecida ou acima de 1.000 cópias/mL no 3º trimestre; ou tem histórico de má adesão, mesmo com CV inferior a 1.000 cópias/mL no 3º trimestre; ou possui IST, especialmente sífilis. Ou ainda, se a parturiente tem resultado HIV reagente no momento do parto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018b).

### **3 JUSTIFICATIVA**

Mesmo com a redução taxa de transmissão vertical de 4,4%, em 2013, para 2,6%, em 2015, Porto Alegre é a capital com a maior prevalência de HIV/AIDS no Brasil. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE, 2018). Ainda que em declínio, essa taxa encontra-se acima do preconizado pelo Ministério da Saúde. Visando a uma melhor compreensão dessa situação e da epidemiologia da transmissão vertical do HIV, assim como a uma avaliação do impacto da introdução da nevirapina no esquema antirretroviral neonatal para a prevenção da doença, o presente estudo se propõe a investigar essa taxa e seus fatores associados após a introdução do novo protocolo de profilaxia neonatal com dois medicamentos, instituído em um hospital terciário universitário de referência para gestantes HIV positivas.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar os fatores associados à transmissão vertical do HIV após a instituição do protocolo do uso de zidovudina e nevirapina no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), em um período de quatro anos.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4.2.1. Medir a taxa de transmissão vertical do HIV após a instituição do protocolo do uso de zidovudina e nevirapina.

4.2.2. Avaliar o momento de infecção pelo HIV no recém-nascido (intraútero ou periparto).

4.2.1. Avaliar o subtipo do HIV nas crianças infectadas pelo vírus.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte retrospectivo.

### 5.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Todos os recém-nascidos (RN) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período entre fevereiro de 2013 e dezembro de 2016, expostos ao HIV.

#### 5.2.1 Critérios de exclusão

Recém-nascidos/lactentes que perderam seguimento ambulatorial e, conseqüentemente, não possuem *status* sorológico definitivo de infecção pelo HIV.

### 5.3. LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O HCPA é uma instituição pública e universitária vinculada academicamente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

O Serviço de Neonatologia atende os nascimentos no HCPA em sala de parto e acompanha os recém-nascidos até sua alta hospitalar. A Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) Neonatal atende pacientes de alta complexidade (Nível III). O Serviço dispõe de 38 leitos de Alojamento Conjunto (AC) e 50 outros leitos de neonatologia distribuídos em 20 de cuidados intensivos, 20 cuidados convencionais e 10 de cuidados intermediários.

O Serviço de Ginecologia e Obstetrícia presta atendimento nas diversas áreas da saúde da mulher e é referência nacional e internacional no atendimento de casos de alta complexidade, tais como gestações de alto risco, incluindo gestantes portadoras do vírus HIV, que são acompanhadas por equipe específica.

Os recém-nascidos expostos ao HIV são acompanhados durante internação, em alojamento conjunto ou UTI neonatal, por equipe multidisciplinar do Serviço de Neonatologia

e, após a alta hospitalar, são atendidos em ambulatório de Infectologia Pediátrica específico para seguimento da exposição vertical ao HIV.

#### 5.4 PROTOCOLO DE ASSISTÊNCIA PARA PARTURIENTES HIV POSITIVAS E SEUS RECÉM-NASCIDOS

O HCPA possui protocolo padrão para parturientes HIV positivas, o qual consiste na realização de AZT injetável intraparto e na decisão da via de parto (vaginal ou cesariana eletiva) conforme os fatores obstétricos e os fatores de risco de transmissão vertical: ausência de pré-natal, carga viral (CV) materna no último trimestre desconhecida ou superior a 1.000 cópias/mL e/ou tempo de bolsa rota superior a 4 horas.

Todos os recém-nascidos recebem AZT via oral (VO) de acordo com sua idade gestacional (IG):

- 35 semanas ou mais: 4mg/Kg/dose, de 12/12h;
- entre 30 e 35 semanas: 2mg/Kg/dose, de 12/12h, por 14 dias e, a partir do 15º dia de vida, 3mg/Kg/dose de 12/12h;
- menos de 30 semanas: 2mg/Kg/dose, de 12/12h.

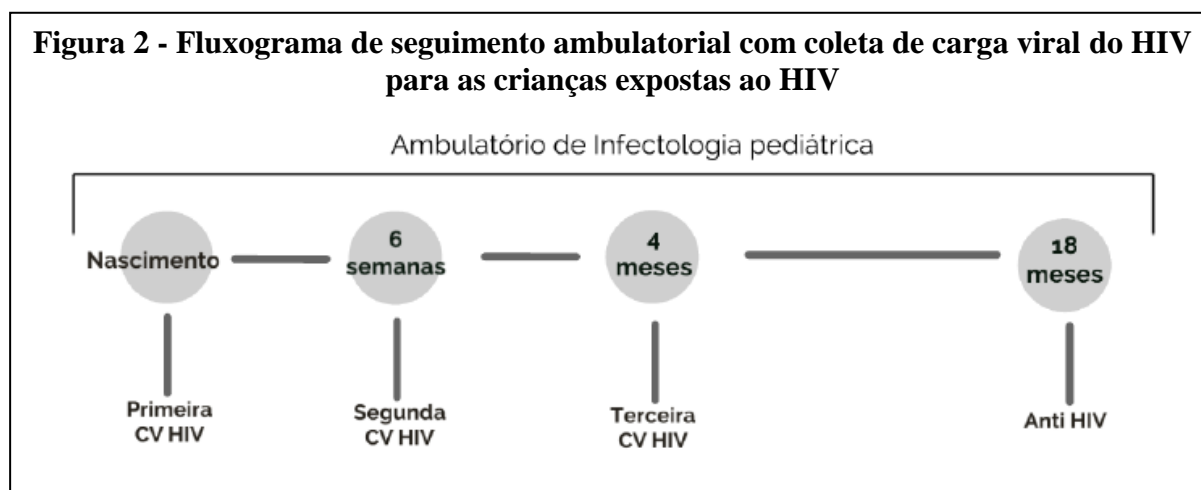
Excepcionalmente, quando o RN não tiver condições de receber o medicamento por VO, pode ser utilizado o AZT injetável. Para todos, o AZT é administrado durante as primeiras quatro semanas de vida.

Em 2013 a utilização da nevirapina (NVP) foi instituída no HCPA e, desde então, esta medicação é administrada aos recém-nascidos cujas mães não realizaram terapia antirretroviral adequada na gestação (independente do uso de AZT intraparto), quando há coinfeção com sífilis, abuso de substâncias ilícitas, indisponibilidade de exame de carga viral no último trimestre da gestação, ou exame de CV com resultado superior a 1.000 cópias/mL e, ainda, quando o diagnóstico de HIV materno é realizado no período periparto.

A nevirapina deve ser administrada na dose de 8mg (se peso de nascimento for entre 1.500g e 2.000g) ou 12mg (se peso de nascimento for superior a 2.000g), em três doses. A primeira dose deve ser administrada nas primeiras duas horas de vida; a segunda dose, 48 horas após a primeira, e a terceira dose, 96 horas após a segunda. A NVP, no Brasil, é disponível somente na formulação oral e apenas para uso em recém-nascidos maiores de 1.500g. Assim, pré-termos de muito baixo peso e sem condições de via enteral não recebem este medicamento.

Todos os recém-nascidos de mães HIV positivo são acompanhados durante a internação por equipe multidisciplinar do Serviço de Neonatologia e têm o aleitamento materno contraindicado; sendo assim, recebem fórmula láctea específica para o primeiro semestre em substituição ao leite materno. Os RN expostos têm seu primeiro exame de CV para o HIV coletado ainda durante a internação na maternidade, preferencialmente nas primeiras 48 horas de vida. Após a alta, são encaminhados para o ambulatório de Infectologia Pediátrica, onde coletam nova CV para o HIV com seis semanas e, novamente, após quatro meses de vida. As crianças expostas ao HIV são acompanhadas no ambulatório de Infectologia Pediátrica até, pelo menos, os 18 meses e, para receber alta ambulatorial, devem apresentar ainda um teste sorológico Anti-HIV realizado pelo método ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) após os 18 meses de idade (Figura 1).

Conforme o protocolo de 2018 do Ministério da Saúde, o diagnóstico de HIV em crianças menores de 18 meses de idade é feito com a realização de pelo menos dois exames de CV: o primeiro, duas semanas após o término da profilaxia e o segundo, pelo menos seis semanas após esse tratamento. A criança será considerada infectada pelo HIV caso haja dois resultados consecutivos de CV para o HIV acima de 5.000 cópias/mL. A infecção por HIV intraparto ocorre quando o resultado da CV do HIV, nas primeiras 48 horas de vida do recém-nascido, é negativo e, nos exames seguintes, é positivo; já a infecção intrauterina ocorre quando o primeiro exame de CV, nas primeiras 48 horas de vida, apresenta resultado positivo.



## 5.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

- Maternas: idade; paridade; número de consultas no pré-natal; presença de tabagismo, etilismo e uso de substâncias ilícitas durante a gestação;

- Obstétricas e perinatais: data do diagnóstico da infecção pelo HIV; sorologias para sífilis, toxoplasmose e hepatite B durante a gestação; uso de terapia antirretroviral (TARV) durante a gestação, contagem de CD4; CV materna no terceiro trimestre ou no período periparto (coletada até cinco dias após o parto para gestantes sem CV no terceiro trimestre ou com diagnóstico de HIV no periparto); tempo de uso de AZT intraparto (em horas); via de parto e tempo de bolsa rota (em horas).
- Neonatais e pediátricas: sexo; idade gestacional; peso ao nascimento; adequação à idade gestacional; uso de nevirapina; CV ao nascimento, na sexta semana e no quarto mês; anti-HIV após o décimo oitavo mês e subtipo do HIV para os infectados.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram apresentadas em média e desvio-padrão. As qualitativas foram descritas em frequências absoluta e relativa. A taxa de transmissão vertical do HIV foi expressa em percentual.

O Teste T ou Teste Exato de Fisher foram utilizados para comparar as variáveis maternas, obstétricas/perinatais e neonatais/pediátricas entre dois grupos de recém-nascidos: infectados pelo HIV e não infectados. Para análise conjunta dos fatores associados à transmissão vertical do HIV foi utilizada Regressão de Poisson com Variâncias Robustas. Nela, as variáveis que apresentaram  $p < 0,100$  na análise bivariada preliminar foram incluídas na análise multivariável. Nesta, devido ao pequeno número de recém-nascidos verificado no desfecho (infectados = 7), não foi possível avaliar simultaneamente todas as variáveis preditoras. Desta forma, diversos modelos de análise multivariável foram propostos para avaliar a associação entre as variáveis maternas, obstétricas/perinatais e neonatais/pediátricas (fatores em estudo) com a transmissão vertical do HIV (o desfecho), considerando um resultado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$ . Para o processamento e a análise dos dados, utilizou-se o programa estatístico SPSS<sup>®</sup> (versão 18).

## 5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As informações clínicas e laboratoriais foram coletadas por intermédio da revisão dos prontuários eletrônicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Sistema de Informações de Exames Laboratoriais (SISCEL) mediante Termo de Consentimento para Uso de Dados e Termo de Responsabilidade. Este estudo está em conformidade com as regulamentações vigentes no âmbito da pesquisa envolvendo seres humanos, em especial a Resolução 466, do ano de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, e suas resoluções complementares, além das normas e regulamentos do próprio hospital. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA sob o protocolo de número 14-0292.



## 6 RESULTADOS

No período entre fevereiro de 2013 e dezembro de 2016, nasceram 15.158 crianças no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre as quais 375 tiveram exposição vertical ao HIV (2,47%). Destas 375 crianças, 54 (14,4%) foram excluídas por perda de seguimento ambulatorial e, conseqüentemente, possuíam dados incompletos quanto ao *status* sorológico do HIV. Desta forma, a população final do estudo foi de 321 RN expostos ao HIV, dos quais sete crianças foram infectadas, totalizando uma taxa de transmissão vertical de 2,18% (IC95%; 0,58-3,78%). A distribuição do número de infectados em cada ano foi três em 2013, dois em 2014, zero em 2015 e dois em 2016.

As principais características maternas, obstétricas, perinatais e neonatais de crianças expostas ao HIV (7 infectados e 314 não infectados) encontram-se na Tabela 1. No grupo de crianças infectadas pelo HIV, duas mães (28,6%) não realizaram nenhuma consulta de pré-natal, com diferença significativa entre os grupos (infectados e não infectados). Além disso, observou-se que três gestantes (42,9%) tiveram o diagnóstico de HIV no período periparto, também com diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A ausência ou uso inadequado de terapia antirretroviral (TARV) durante a gestação e a CV no terceiro trimestre ou periparto acima de 1.000 cópias/mL também apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (infectados e não infectados).

A nevirapina foi utilizada nos recém-nascidos considerados de alto risco para a TV, sendo que 71,4% dos infectados e 39,5%, dos não infectados receberam esta medicação.

Note-se, na Tabela 1, que nem todas as variáveis possuem resposta para a totalidade do N. A quantidade de respostas obtidas está representada no denominador.

Tabela 1 — Características da população de recém-nascidos expostos ao HIV e suas mães no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (fevereiro de 2013 a dezembro de 2016)

Características	RN não infectados (N = 314)	RN infectados (N = 7)	p
<b>Variáveis Maternas</b>			
Idade (anos)	28,9 ± 6,4	25,8 ± 3,3	0,052 <sup>a</sup>
Ausência de pré-natal	11/314 (3,5%)	2/7 (28,6%)	<b>0,028<sup>b</sup></b>
Momento do diagnóstico de HIV			<b>0,002<sup>b</sup></b>
Previamente à gestação	209/311 (67,2%)	3/7 (42,9%)	
Durante a gestação	92/311 (29,6%)	1/7 (14,3%)	
No parto	10/311 (3,2%)	3/7 (42,9%)	
Tabagismo	77/313 (24,6%)	2/7 (28,6%)	0,684 <sup>b</sup>
Etilismo	19/312 (6,1%)	0/7	> 0,99 <sup>b</sup>
Uso de substâncias ilícitas	39/313 (12,5%)	1/7 (14,3%)	> 0,99 <sup>b</sup>
CV acima de 1.000 cópias/mL no 3º trimestre ou periparto	48/293 (16,4%)	4/6 (66,7%)	<b>0,009<sup>b</sup></b>
Ausência de TARV ou uso inadequado durante a gestação	70/314 (22,3%)	5/7 (71,4%)	<b>0,009<sup>b</sup></b>
Sífilis durante a gestação	36/314 (11,5%)	4/7 (57,1%)	<b>0,006<sup>b</sup></b>
<b>Variáveis obstétricas e periparto</b>			
Cesária	184/314 (56,8%)	6/7 (85,7%)	0,247 <sup>b</sup>
Uso de AZT periparto	295/307 (96,1%)	7/7 (100%)	> 0,99 <sup>b</sup>
BR acima de 4 horas	61/296 (20,6%)	0/5	0,587 <sup>b</sup>
<b>Variáveis do recém-nascido</b>			
Sexo masculino	176/314 (56,1%)	5/7 (71,4%)	0,475 <sup>b</sup>
Peso de nascimento (gramas)	2973 ± 613	2855 ± 810	0,616 <sup>a</sup>
Prematuridade (< 37 semanas)	64/314 (20,4%)	1/7 (14,3)	> 0,99 <sup>b</sup>
Pequenos para a Idade Gestacional	75/313 (24,0%)	3/7 (42,9%)	0,367 <sup>b</sup>
Uso de nevirapina	124/314 (39,5%)	5/7 (71,4%)	0,122 <sup>b</sup>

Dados são expressos como média ± desvio-padrão ou percentuais. <sup>a</sup>Teste T; <sup>b</sup>Teste Exato de Fisher.

Legenda: BR = bolsa rota. CV = carga viral. TARV = Terapia Antirretroviral.

A medicação com nevirapina ocorreu em 129 dos 321 recém-nascidos expostos ao HIV. Sua utilização foi classificada em nove categorias, podendo mais de uma estar presente:

- 54 casos (41,8%) por CV materna elevada (superior a 1.000 cópias/mL) no terceiro trimestre;
- 49 casos (37,9%) por CV materna desconhecida no terceiro trimestre;
- 36 casos (27,9%) por uso irregular ou não utilização de TARV durante a gestação;
- 30 casos (23,2%) por coinfeção materna por sífilis na gestação;
- 29 casos (22,4%) por uso de substâncias ilícitas pela gestante;
- 17 casos (13,1%) por uso de AZT endovenoso inadequado no periparto;
- 12 casos (9,3%) por diagnóstico materno de HIV no parto;
- 1 caso (0,7%) por parto vaginal extra-hospitalar;
- 1 caso (0,7%) por clampeamento tardio do cordão umbilical (dados não apresentados em tabela).

As principais características das sete crianças infectadas pelo HIV em relação as variáveis maternas, obstétricas, perinatais e neonatais encontram-se na Tabela 2. Dos sete RN infectados, seis coletaram CV ao nascimento, entre os quais quatro (57,1%) apresentaram positividade neste primeiro exame, correspondendo à infecção intraútero. Dos sete RN, cinco fizeram uso de profilaxia com AZT e NVP e dois apenas com AZT. Dos RN que utilizaram monoprofilaxia, um foi devido ao peso de nascimento ser inferior a 1.500 gramas, que contraindica o uso de nevirapina e o outro, por não possuir fatores de risco para uso.

Na Tabela 3, são apresentados os resultados da Regressão de Poisson com Variâncias Robustas. Na análise bivariada preliminar, os principais fatores de risco com significância estatística para a TV do HIV foram: ausência de pré-natal, diagnóstico do HIV materno no período periparto, sífilis na gestação, CV maior que 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre ou periparto, bem como ausência ou uso inadequado de TARV na gestação. Diferentemente, a idade materna mostrou-se fator de proteção, sendo o aumento da idade associado a uma redução na transmissão vertical.

Na análise multivariável, devido ao pequeno número de indivíduos no grupo de infectados (desfecho), diversos modelos foram testados. Neles, todas as variáveis analisadas puderam ser consideradas como fatores de risco independentes do aumento da transmissão vertical, exceto a idade materna que, ao contrário, mostrou-se como proteção.

Tabela 2 — Características das crianças infectadas pelo HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (fevereiro de 2013 a dezembro de 2016)

<b>Crianças infectadas pelo HIV</b>	Momento do diagnóstico HIV materno	Número de consultas no pré-natal	Sífilis materna durante a gestação	CV HIV materna 3º trimestre ou período periparto	Uso TARV na gestação	Peso de nascimento (gramas)	Profilaxia do RN	Positividade da CV do RN/Lactente	Subtipo do HIV
Caso 1	Parto	0	Sim	72.885	Não	1270	AZT	Nascimento	Não realizado
Caso 2	Prévio a gestação	10	Não	628	Uso regular	2875	AZT	6 semanas <sup>a</sup>	Não identificado
Caso 3	Gestação	8	Sim	10.000.000	Uso irregular	3625	AZT+NVP	Nascimento	Não identificado
Caso 4	Prévio a gestação	3	Não	269	Uso irregular	3295	AZT+NVP	4 meses <sup>b</sup>	Subtipo C
Caso 5	Parto	5	Sim	Desconhecida	Não	3555	AZT+NVP	Nascimento	Subtipo C
Caso 6	Prévio a gestação	18	Não	5.107	Regular	2465	AZT+NVP	Nascimento	Subtipo BC
Caso 7	Parto	0	Sim	117.000	Não	2900	AZT+NVP	4 meses <sup>b</sup>	Não realizado

Legenda: AZT = zidovudina. CV = carga viral. NVP = nevirapina. RN = recém-nascido. <sup>a</sup> Não coletou CV ao nascimento. <sup>b</sup> Não coletaram CV com seis semanas de vida.

Tabela 3 — Fatores associados à transmissão vertical do HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período (fevereiro de 2013 a dezembro de 2016)

Fatores associados	Análise Bivariada		Análise Multivariável 1		Análise Multivariável 2		Análise Multivariável 3		Análise Multivariável 4		Análise Multivariável 5	
	RR [IC 95%]	p	RR [IC 95%]	p	RR [IC 95%]	p	RR [IC 95%]	p	RR [IC 95%]	p	RR [IC 95%]	p
Idade materna	0,92 [0,87-0,98]	<b>0,018</b>	0,96 [0,91 – 1,01]	0,184	0,93 [0,86 – 1,00]	0,060	0,92 [0,86 – 0,98]	<b>0,014</b>	0,95 [0,90 – 1,0]	0,055	0,91 [0,85-0,96]	<b>0,003</b>
Ausência de pré-natal	9,4 [2,0 – 44,3]	<b>0,004</b>					10 [1,9 – 52,5]	<b>0,006</b>			2,6 [0,6 - 11,1]	0,198
Diagnóstico HIV materno no periparto	16,3 [3,6 – 73,0]	<b>&lt;0,0001</b>							6,2 [1,3 – 28,5]	<b>0,017</b>	9,8 [2,2 – 44,2]	<b>0,003</b>
Sífilis na gestação	9,3 [2,1 – 40,3]	<b>0,003</b>	4,1 [1,0 – 16,3]	<b>0,040</b>	5,1 [1,4 – 18,3]	<b>0,011</b>						
CV acima de 1.000 cópias/mL no 3º tri ou periparto	9,5 [1,7 – 50,5]	<b>0,008</b>	6,8 [1,5 – 30,8]	<b>0,012</b>			5,5 [0,93 – 32,2]	0,059	5,9 [1,0 – 32,7]	<b>0,040</b>		
TARV ausente ou inadequada	8,2 [1,6 – 41,4]	<b>0,011</b>			5,7 [1,3 – 25,1]	<b>0,020</b>						

Legenda: CV = Carga viral. IC = Intervalo de confiança. RR = Risco Relativo. TARV = Terapia Antirretroviral.

## 7 DISCUSSÃO

A taxa de transmissão vertical do HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi de 2,18% no período entre fevereiro de 2013 e dezembro de 2016. Os fatores de risco para a TV foram ausência de pré-natal, diagnóstico do HIV materno no período periparto, sífilis na gestação, CV maior que 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre ou periparto, bem como ausência ou uso inadequado de TARV na gestação. Em contrapartida, o aumento da idade materna mostrou-se como fator de proteção.

Conforme o Plano de Ação para Prevenção e Controle do HIV e Infecções Sexualmente Transmissíveis, da OPAS/OMS (2016-2021), e os Critérios para Eliminação da TV do HIV e da Sífilis, publicados pela OMS em 2017, o Ministério da Saúde brasileiro definiu como objetivo reduzir a taxa de TV do HIV para menos de 2% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Após a implantação do protocolo de profilaxia do HIV com duas medicações, a taxa de TV do HIV encontrada no HCPA foi de 2,18%, ainda acima do preconizado mesmo num hospital de referência regional para atendimento de gestantes HIV positivas e seus RN. No estudo *“Birth in Brazil”*, Domingues e colaboradores (2018) avaliaram 23.894 gestantes em 199 municípios brasileiros no período entre fevereiro de 2011 e outubro de 2012. Nesta amostra, 74 gestantes eram infectadas pelo HIV e a taxa de transmissão vertical estimada foi de 2,0% (IC95%: 0,3–13,8%). Em outro estudo, Delicio e colaboradores (2018), numa coorte de RN expostos ao HIV na cidade de Campinas, no período de 2000 a 2015, observaram uma taxa TV de 2,3%; quando analisados apenas os últimos cinco anos, contudo, essa taxa reduziu para 0,8%. No Rio Grande do Sul, Da Rosa e colaboradores (2015) descreveram, na cidade de Rio Grande, uma taxa de TV de 2,7% (entre 2005 e 2008) e de 2,9% (entre 2009 a 2011). Posteriormente, em um serviço especializado na cidade de Santa Maria, Hoffmann e colaboradores (2016) encontraram uma taxa de TV do HIV de 2,4% no período de 2008 a 2012.

Após implantação do protocolo de uso de nevirapina para profilaxia do RN exposto ao HIV, um estudo uruguaio realizado no período de setembro de 2012 a dezembro de 2014 investigou 164 recém-nascidos (88 filhos de mães com CV desconhecida ou detectável e 76 com CV indetectável). A profilaxia com AZT e NVP foi realizada em 46,5% das crianças filhas de mães com CV detectável ou desconhecida. Nestes casos, a taxa de TV do vírus foi de 9%; já a TV global, 4,9%. Das oito crianças infectadas, cinco contraíram a infecção pelo HIV no período intrauterino e, nas outras três, não foi utilizado o protocolo AZT e NVP. As conclusões apontaram que o protocolo não foi adotado de forma adequada e

teria sido possível que a aplicação da profilaxia com duas medicações pudesse ter evitado a TV nessas três crianças (CASTRO *et al.*, 2018). No presente estudo, seis dos sete infectados pelo HIV coletaram CV ao nascimento e desses, quatro foram positivos. Nestes casos, a profilaxia pós-natal não evitaria a transmissão vertical do HIV, uma vez que a infecção ocorreu ainda no período intrauterino. Infecção perinatal ocorreu nos outros três casos (positividade da CV com seis semanas e com quatro meses de vida); destes, dois pacientes receberam profilaxia com AZT e NVP e apenas um recebeu monoprofilaxia com AZT por não possuir fator de risco. Neste caso específico, a gestante possuía uma CV HIV detectável, porém inferior a 1.000 cópias/mL e, pelo protocolo institucional, o uso da NVP estaria indicado quando a carga viral materna fosse superior a 1.000cópias/mL.

Na cidade de Porto Alegre, após a introdução da nevirapina associada à zidovudina para a profilaxia dos RN expostos ao HIV, a Secretaria Municipal de Saúde do município divulgou, no Boletim Epidemiológico (fevereiro/2018), que a taxa de TV do HIV, no ano de 2013, foi de 4,4% e, no de 2015, 2,6%, conforme dados da vigilância epidemiológica extraídos do Sistema de Informações de Agravos de Notificação – SINAN (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE, 2018). Os dados do presente estudo referentes à taxa TV do HIV estão em consonância com os divulgados pela Secretaria Municipal de Saúde, ambos com índices acima do preconizado pelo Ministério da Saúde, pela OPAS e pela OMS. Essa informação consolida Porto Alegre como a capital brasileira com mais casos de HIV/AIDS no país.

De acordo com publicação recente norte-americana, Nesheim e colaboradores (2019), no período de 2000 a 2015, observaram que a realização de consultas de pré-natal foi inadequada em 21-31% dos RN expostos ao HIV não infectados e, nos RN infectados, foi de 44-58%. Taylor e colaboradores (2017) descreveram, em seu estudo, que 11,2% das gestantes que tiveram seus RN infectados pelo HIV não realizaram pré-natal. Na Flórida, Estados Unidos, um estudo realizado entre 2007 e 2014 demonstrou uma taxa de TV do HIV de 1,6% e, na amostra obtida dos RN infectados, 58,6% das mães realizaram pré-natal inadequado e 11,9% não realizaram nenhuma consulta de pré-natal, com risco relativo de 5,08 [IC95%: 2,5-10,0] (TREPKA *et al.*, 2017).

No Brasil, uma pesquisa realizada em Campo Grande, no período entre 2007 e 2013, demonstrou uma taxa de TV de 8,7% e aproximadamente um terço dos RN infectados (31,5%) não realizou nenhuma consulta de pré-natal, com uma razão de chance de 13,9 [IC95%: 3,9-48,7], ( $p < 0.001$ ) (MATOS *et al.*, 2018). No presente estudo, o percentual de não realização de pré-natal entre os infectados foi semelhante e, tanto na análise bivariada

quanto na multivariada, a ausência de pré-natal mostrou-se como fator de risco independente do aumento da TV.

O diagnóstico materno de HIV no período periparto, no presente estudo, foi identificado como fator de risco independente da TV, com um risco relativo de 9,8 [IC95% 2,2-44,2] ( $p = 0,003$ ). Trepka e colaboradores (2017) também encontraram associação entre o diagnóstico de HIV materno no parto com a transmissão vertical, com um risco relativo de 5,6 [IC95% 2,31-13,9]. Igualmente, o estudo de Barbieri e colaboradores (2018) avaliou 411 gestantes HIV positivas na cidade de Curitiba e observou uma associação entre maior incidência de TV e detecção do *status* de infecção materna pelo HIV no parto ( $p = 0,022$ ).

Desde 1999, sabe-se que gestantes com infecção pelo HIV com carga viral elevada têm associação com altas taxas de TV (GARCIA *et al.*, 1999). Um estudo mais recente (TUBIANA *et al.*, 2010) demonstrou que a carga viral acima de 500 cópias/mL, no terceiro trimestre gestacional, foi fator independente associado à transmissão vertical do HIV [RC=23,2; IC95%: 3,5-5,53] ( $p < 0,001$ ). A correlação entre carga viral e TV também foi observada entre mulheres que usaram antirretrovirais. Como exemplo, uma pesquisa no Reino Unido e na Irlanda, com mais de 10.000 mulheres grávidas infectadas pelo HIV, constatou que as taxas de TV foram menores entre mulheres que tiveram carga viral <50 cópias/mL quando comparadas àquelas com cargas virais mais elevadas (0,09% x 1,0% e 2,6%), com intervalos de carga viral entre 50-399 cópias/mL e entre 400-999 cópias/mL, respectivamente (TOWNSEND *et al.*, 2014). Estudos brasileiros realizados na cidade de Rio Grande (RS) (BARRAL *et al.*, 2014) e Belo Horizonte (MG) (MELO *et al.*, 2018) observaram que a carga viral materna acima de 1.000 cópias/mL está associada diretamente com o aumento de TV. No presente estudo, em dois modelos da análise multivariável, a carga viral materna acima de 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre ou no período periparto foi considerada fator de risco independente da TV, corroborando com os dados da literatura.

Há muito tempo se sabe da importância do uso de terapia antirretroviral durante a gestação e, atualmente, com TARV materna combinada, os benefícios para a redução da transmissão vertical são expressivos (FOWLER *et al.*, 2017). O estudo aqui desenvolvido demonstrou que a não realização ou o uso inadequado de TARV está diretamente relacionado com a TV do HIV. Resultado semelhante foi encontrado por Matos e colaboradores (2018) no estudo realizado em Campo Grande (MS), no período entre 2007 e 2013, no qual a não realização de terapia antirretroviral durante a gestação também associou-se à TV [RC=7,02; IC95%: 2,48-19,9] ( $p < 0,001$ ). Outro estudo brasileiro, realizado no Rio de Janeiro (RJ) entre



1977 e 2014, também encontrou relação entre a não realização de pré-natal e a TV (LOVERO *et al.*, 2018).

A presença de sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) como clamídia, gonorreia e citomegalovírus (CMV) durante a gestação facilita a transmissão vertical do HIV por diversos meios (ADACHI *et al.*, 2018). As infecções por esses organismos podem levar à cervicite, que pode desencadear aumento da disseminação viral do HIV na região cérvico-vaginal (JOHNSON; LEWIS, 2008; MCCLELLAND *et al.*, 2001), causar inflamação placentária (JOHNSON; CHAKRABORTY, 2016; SHEFFIELD *et al.*, 2002), aumentar a carga viral do HIV e diminuir a quantidade de CD4 materna (BUCHACZ *et al.*, 2004). Conforme estudo realizado por Adachi e colaboradores (2018), a presença de uma ou mais de quatro ISTs supracitadas quase duplicou as probabilidades de transmissão vertical do HIV [RC = 1.9; IC95%: 1.1-3.0], e a presença de duas destas coinfeções triplicou as probabilidades [RC = 3.4; IC95%: 1.5-7.7].

Neste estudo, a taxa de coinfeção por HIV e sífilis nas gestantes foi 12,6%, superior à encontrada no estudo NICHHD/HPTN 040, no qual 10% das gestantes HIV positivas tiveram sífilis não tratada durante a gestação (YEGANEH *et al.*, 2016). A taxa de coinfeção por HIV e sífilis também foi superior aos 10,3% descritos em outro estudo realizado em Porto Alegre, no período de 2010-2013 (ACOSTA *et al.*, 2016). Esse dado está em consonância com a tendência do aumento do número de casos de sífilis em gestantes na cidade de Porto Alegre, entre 2011 e 2015 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE, 2017).

Na análise multivariada, a sífilis mostrou ser fator de risco independente da TV do HIV com risco relativo de 5,1 [IC95%: 1,4-18,3] ( $p = 0,011$ ). Esse dado é semelhante ao encontrado no estudo de Acosta e colaboradores (2016), que descreveram a coinfeção HIV e sífilis como associação independente da TV em análise bruta e ajustada [RP = 1,8; IC95%: 1,0-3,3] ( $p = 0,03$ ). Da mesma forma, o estudo indiano SWEN também descreveu a sífilis como fator de risco independente da transmissão vertical do HIV [HR = 2,53; IC95%: 1,05-6,1]; ( $p = 0,04$ ) (KINIKAR *et al.*, 2017).

Alguns estudos demonstraram relação entre o subtipo do HIV e a TV, principalmente na África (RENJIFO *et al.*, 2004; YANG *et al.*, 2003). Renjifo e colaboradores (2004), em estudo realizado na Tanzânia, relataram que o subtipo C do HIV tem maior proporção de transmissão intraútero que os outros subtipos do HIV (subtipo A e D). Nessas condições, a profilaxia periparto e pós-natal não teriam a mesma ação de redução da TV que aquelas transmissões ocorridas no período intraparto. Tornatore e colaboradores

(2010), em estudo realizado em Rio Grande (RS), entre 2003 e 2007, encontraram uma taxa de TV do HIV de 4,86%, sendo que subtipo C foi identificado em 71,5% das TV e o B, em 28,5%. Neste estudo, devido ao pequeno número de pacientes com outros subtipos, não foi possível avaliar a associação do subtipo viral materno com a TV. Na mesma cidade, Martinez e colaboradores (2006) avaliaram 102 crianças infectadas pelo HIV no período entre 1998 e 2004 e verificaram que 72% das gestantes eram infectadas pelo subtipo C; entretanto, o subtipo do HIV não foi considerado fator de risco para TV [RR = 2,1; IC95%: 0,24-18,2] (p = 0,500). No presente estudo constatou-se que, dos sete RN infectados, dois são subtipo C e um é recombinante B/C. Muito embora não tenha sido analisado o subtipo do HIV nas gestantes, os subtipos do HIV dos RN infectados seguem a tendência dos dados epidemiológicos descritos no Rio Grande do Sul, segundo a qual o subtipo C tem maior prevalência.

Entre as limitações do estudo encontram-se a impossibilidade de comparação da taxa de TV do HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com períodos anteriores à introdução da nevirapina na profilaxia neonatal, bem como a grande quantidade de perdas na variável carga viral materna. Particularmente, esta variável teve seu período de abrangência ampliado, contemplando exames coletados desde o terceiro trimestre gestacional até o quinto dia após o parto, uma vez que muitas gestantes não coletavam carga viral no terceiro trimestre e somente a realizavam durante a internação hospitalar no pós-parto. No presente estudo, também não foi avaliada infecção materna por citomegalovírus, gonorreia e clamídia, ISTs descritas na literatura como importantes fatores de risco para a TV. Além disso, muitos pacientes perderam o seguimento ambulatorial e, conseqüentemente, foram excluídos do estudo pela informação incompleta sobre o *status* sorológico de infecção pelo HIV. Dessa forma, pode-se cogitar a hipótese de que a taxa de TV do HIV no HCPA possa ser ainda maior que a encontrada, tendo em vista que esses pacientes excluídos vivem situações de maior vulnerabilidade social e, conseqüentemente, maior risco de transmissão vertical. Entre os pontos fortes, além da investigação pioneira da transmissão vertical do HIV após introdução do novo protocolo de profilaxia proposto pelo Ministério da Saúde no Brasil, pode-se destacar que a pesquisa avaliou uma população de recém-nascidos dentro de um mesmo local, com acesso a um grande número de informações relevantes que propiciaram a investigação de diversos fatores potencialmente associados à TV.

## 8 CONCLUSÕES

Os fatores de risco associados à TV do HIV foram ausência de pré-natal, diagnóstico de HIV materno no período periparto, sífilis na gestação, CV acima de 1.000 cópias/mL no terceiro trimestre ou periparto, bem como ausência e uso inadequado de TARV na gestação. Em contrapartida, o aumento da idade materna mostrou-se como fator de proteção.

A taxa de transmissão vertical do HIV no HCPA, no período estudado, foi de 2,18% e entre as sete crianças infectadas, quatro se infectaram no período intrauterino.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, o presente estudo é pioneiro na avaliação da taxa de transmissão vertical do HIV após a introdução da nevirapina na profilaxia do recém-nascido exposto ao vírus. A taxa de TV do HIV do Hospital de Clínicas de Porto Alegre foi comparada com outros centros nacionais, entretanto, até o momento, a maioria das pesquisas realizadas no país avaliaram a TV no período pré-nevirapina.

Muitos dos fatores de risco relacionados à transmissão vertical do HIV descritos neste estudo já foram amplamente expostos em publicações anteriores (nacionais e internacionais). Contudo, quase 60% das crianças expostas ao HIV foram infectadas no período intrauterino e, para estes casos, a profilaxia pós-natal não é capaz de impedir a transmissão. Dessa forma, a profilaxia com dois medicamentos mantém sua importância para aquelas crianças com risco aumentado, entretanto, os cuidados para se evitar a transmissão vertical do HIV estão intrinsecamente relacionados com a cobertura e a qualidade do pré-natal oferecido na cidade de Porto Alegre.

Acredita-se também que gestantes em uso adequado de TARV com CV detectável, porém inferior a 1.000 cópias/mL, e com presença de coinfeção por IST, possuem maior risco de transmitir HIV para seus conceitos. A ampliação dos critérios de uso da nevirapina pós-natal em situações de elevado risco para os RN deve ser analisada.

Assim, os resultados deste estudo podem contribuir para o desenvolvimento de ações e estratégias futuras preventivas na área da saúde materno-infantil e, desta forma, permitir a elaboração de políticas públicas efetivas na assistência pré-natal e perinatal, fundamentais para a eliminação da TV do HIV e para a diminuição dos altos índices da doença na capital gaúcha.

## 10 REFERÊNCIAS

- ACOSTA, L. M. W. *et al.* Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 40, n. 6, p. 435–442, 2016.
- ADACHI, K. *et al.* Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–18, 2018.
- AL-HUSAINI, A. M. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. **Journal of Perinatology**, v. 29, n. 5, p. 331–336, 2009.
- BARBIERI, M. M. *et al.* Vertical mother-to-child HIV transmission in babies born in a tertiary hospital in southern Brazil. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 31, n. 15, p. 2000–2006, 2018.
- BARRAL, M. F. M. *et al.* Risk factors of HIV-1 vertical transmission (Vt) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 2, p. 133–138, 2014.
- BELLO, G. *et al.* Origin and evolutionary history of HIV-1 subtype C in Brazil. **Aids**, v. 22, n. 15, p. 1993–2000, 2008.
- BRITISH HIV ASSOCIATION. **BHIVA HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2018.**
- BUCHACZ, K. *et al.* Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell : AIDS. **Aids**, n. May, p. 2075–2079, 2004.
- CASTRO-NALLAR, E. *et al.* The evolution of HIV: inferences using phylogenetics. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 62, n. 2, p. 777–792, 2012.
- CASTRO, G. ana V. *et al.* Transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana en mujeres usuarias del Centro Hospitalario nevirapina en niños uruguayos. **Rev Méd Urug**, v. 34, n. 1, p. 39–47, 2018.
- CONNOR, E. M. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. **N Engl J Med.**, 1994.
- COUTSODIS, A. *et al.* Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. **Lancet**, v. 354, n. 9177, p. 471–476, 1999.
- DA ROSA, M. C. *et al.* Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**, v. 91, n. 6, p. 523–528, 2015.
- DELICIO, A. M. *et al.* Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. **Reproductive Health**, v. 15, n. 1, p. 1–16, 2018.
- DOMINGUES, R. M. S. M. *et al.* Mother to child transmission of HIV in Brazil: data from the “Birth in Brazil study”, a national hospital-based study. **PLoS ONE**, v. 13, n. 2, p. 1–14, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0192985>>
- ESPARZA, J.; BHAMARAPRAVATI, N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines : why , when , where , and how ? v. 355, p. 2061–2066, 2000.
- FOWLER, M. G. *et al.* Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV

- prevention. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 72, n. 3, p. 143–145, 2017.
- FRIEDRICH, L. *et al.* Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. **Boletim Científico de Pediatria**, v. 5, n. 3, p. 81–86, 2016.
- GARCIA, M. *et al.* Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 rna and the risk of perinatal transmission. **The New England Journal of Medicine**, 1999.
- GRÄF, T.; PINTO, A. R. The increasing prevalence of HIV-1 subtype C in Southern Brazil and its dispersion through the continent. **Virology**, v. 435, n. 1, p. 170–178, 2013.
- GRAY, G. E. *et al.* A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. **Aids**, v. 19, n. 12, p. 1289–1297, 2005.
- HOFFMANN, I. C. *et al.* A five-year review of vertical HIV transmission in a specialized service: cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 6, p. 508–512, 2016.
- ISHIKAWA, N. *et al.* Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Cuba and Thailand, editorials. **Bull World Health Organization**, v. 94, n. 11, p. 787–787A, 2016.
- JOHN, G. C. *et al.* Correlates of mother-to-child Human Immunodeficiency Virus Type 1 ( HIV-1 ) transmission : association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. **The Journal of Infectious Diseases**, p. 206–212, 2001.
- JOHNSON, E. L.; CHAKRABORTY, R. HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 29, n. 3, p. 248–255, 2016.
- JOHNSON, L. F.; LEWIS, D. A. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: a systematic review and meta-analysis. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 35, n. 11, p. 946–959, 2008.
- KINIKAR, A. *et al.* Maternal syphilis: an independent risk factor for mother to infant human immunodeficiency virus transmission. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 44, n. 6, p. 371–375, 2017.
- KOURTIS, A. P. *et al.* Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 11, p. 726–732, 2006.
- LEMEY, P. *et al.* Tracing the origin and history of the HIV-2 epidemic. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 11, p. 6588–6592, 2003.
- LOVERO, K. L. *et al.* Retrospective analysis of risk factors and gaps in prevention strategies for mother-to-child HIV transmission in Rio de Janeiro, Brazil. **BMC public health**, v. 18, n. 1, p. 1110, 2018.
- LUZURIAGA, K.; MOFENSON, L. M. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 8, p. 761–770, 2016.
- MARTINEZ, A. M. *et al.* Determinants of HIV-1 mother-to-child transmission in Southern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 78, p. 113–121, 2006.
- MARTINEZ, J. *et al.* O papel da placenta na transmissão vertical do HIV-1. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 49, p. 80–85, 2016.
- MATIDA, L. H. *et al.* Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. **Aids**, v. 19, n. SUPPL. 4, p. 37–41, 2005.

- MATOS, T. *et al.* High vertical HIV transmission rate in the Midwest region of Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 2, n. x x, p. 177–185, 2018.
- MCCLELLAND, R. S. *et al.* Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. **Aids**, v. 15, n. 1, p. 105–110, 2001.
- MELO, V. H. *et al.* Vertical transmission of HIV-1 in the metropolitan area of Belo Horizonte, Brazil: 2006–2014. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 40, n. 2, p. 59–65, 2018.
- MINISTERIO DA SAUDE. **NOTA TÉCNICA Nº 388/2012 CQV/D-DST-AIDS-HV/SVS/MS**, 2012.
- MINISTERIO DA SAUDE (b). Manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, p. 1–220, 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**, 2013.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia para certificação da Eliminação da transmissão vertical do HIV. 2017.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (a)E. **Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018**.
- MMWR MORB MORTAL WKLY REP. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants -- New York , New Jersey , California, 1982.
- NESHEIM, S. *et al.* A Framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. 738–744, 2012.
- NESHEIM, S. R. *et al.* Epidemiology of perinatal HIV transmission in the United States in the era of its elimination. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, p. 1, 2019.
- NIELSEN-SAINES, K. *et al.* Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. **The New England Journal of Medicine**, n. 366, p. 2368–79, 2012.
- RENJIFO, B. *et al.* Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. **Aids**, v. 18, n. 12, p. 1629–1636, 2004.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE. **Boletim epidemiológico nº 67.**, 2017.
- SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE PORTO ALEGRE. **Boletim Epidemiológico nº 68.** Porto Alegre.
- SHEFFIELD, J. S. *et al.* Placental histopathology of congenital syphilis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 100, n. 1, p. 126–133, 2002.
- TAYLOR, A. W. *et al.* Estimated perinatal HIV infection among infants born in the United States, 2002-2013. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 5, p. 435–442, 2017.
- TORNATORE, M. *et al.* HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, Southern Brazil. **International Journal of STD and AIDS**, v. 21, n. 5, p. 351–355, 2010.
- TOWNSEND, C. L. *et al.* Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. **Aids**, v. 28, n. 7, p. 1049–1057, 2014.
- TREPKA, M. J. *et al.* Missed opportunities for preventing perinatal transmission of Human Immunodeficiency Virus, Florida, 2007–2014. **Southern Medical Journal**, v. 110, n. 2, p. 116–128, 2017.
- TUBIANA, R. *et al.* Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a

maternal viral load <500 copies/mL at delivery: a case-control study nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1). **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 4, p. 585–596, 2010.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. **Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States**, 2018.

UNAIDS. UNAIDS Data 2018. [s. l.], 2018. Disponível em: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaid-data-2018\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf)>

WHO. **HIV Reporting - Global update on the health sector response to HIV, 2014**.

WHO. **Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis**. 2nd. ed. Geneva.

WHO. **Global Health Observatory data - HIV/AIDS**. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/gho/hiv/en/>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

WHO/PAHO. PLAN OF ACTION FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF HIV AND SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS 2016-2021. **55th DIRECTING COUNCIL, 68th SESSION OF THE REGIONAL COMMITTEE OF WHO FOR THE AMERICAS**, n. September, p. 26–30, 2016.

YANG, C. *et al.* Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype-specific differences in mother-to-child transmission. **Aids**, v. 17, n. 11, p. 1667–1674, 2003.

YEGANEH, N. *et al.* Syphilis in HIV infected mothers and infants: results from the NICHD/HPTN 040 Study. **Pediatric Infectious Disease Journal.**, v. 34, n. 3, p. 1–13, 2016.



## 11 ARTIGO

### Artigo submetido para Journal of the International AIDS Society

#### Prevention of HIV Mother-to-Child Transmission: How much and what is lacking?

Mariana Menegotto<sup>1§</sup>, Amanda Milman Magdaleno<sup>2</sup>, Carmem Lucia O. da Silva<sup>3</sup>, Luciana Friedrich<sup>4,5</sup>, Clécio Homrich da Silva<sup>1,3,5</sup>

1. Graduate Program in Child and Adolescent Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil
2. Medical Student, Universidade Luterana do Brasil, Canoas, Brazil
3. Pediatrics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
4. Neonatology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil
5. Department of Pediatrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

§ Corresponding author: Mariana Menegotto

Domingos José de Almeida Street, 96/302

Porto Alegre, 90420-200, Brazil

+5551997722030

mmenegotto@gmail.com

Authors' email addresses:

MM: mmenegotto@gmail.com

AMM: amandamilman@gmail.com

CLS: clsilva@hcpa.edu.br

LF: lfriedrich@hcpa.edu.br

CHS: clecio.homrich@ufrgs.br

Keywords: Infectious Disease Transmission, Vertical. HIV. Nevirapine. Zidovudine. Maternal Health. Brazil.

## Abstract

**Introduction:** Most pediatric HIV infections are acquired through mother-to-child transmission (MTCT), which may occur during pregnancy, childbirth, or breastfeeding. Preventive measures to reduce MTCT have evolved over the years, and since September 2012, Brazil has been employing the zidovudine and nevirapine prophylaxis protocol for high-risk newborns.

**Methods:** A retrospective cohort study of all newborns exposed to HIV from February 2013 to December 2016, who were born at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (a public hospital located in the city of Porto Alegre, state capital in the far south of Brazil). The T-test or Fisher's Exact Test were used to compare maternal, obstetric, perinatal, and neonatal/pediatric variables between two groups of newborns: HIV-infected and uninfected. Poisson Regression with Robust Variances was used to verify factors associated with mother-to-child transmission of HIV. The study was approved by the hospital's Research Ethics Committee.

**Results and discussion:** 375 newborns were exposed to HIV, with an outpatient loss of 14.4% (n=54). The rate of HIV mother-to-child transmission was 2.18% (n=7), and four of these were still infected during the intrauterine period. Risk factors for MTCT were absence of prenatal care (RR=9.4; 95% CI: 2.0–44.3), maternal HIV diagnosis in the peripartum (RR=16.3; 95% CI: 3.6–73.0), syphilis in pregnancy (RR=9.3; 95% CI: 2.1–40.3), maternal viral load greater than 1,000 copies/mL in the third trimester or peripartum period (RR=9.5; 95% CI: 1.7–50.5), and absence or inappropriate use of antiretroviral therapy during pregnancy (RR=8.2; 95% CI: 1.6–41.4). In contrast, increased maternal age was a protective factor (RR=0.92; 95% CI 0.87–0.98).

**Conclusions:** The rate of HIV MTCT found was 2.18% with a predominance of intrauterine infection. Zidovudine and nevirapine prophylaxis protocol is used for high-risk newborns with HIV infection. Nevertheless, for those still infected in the intrauterine period, the protocol for postnatal prophylaxis cannot prevent this MTCT.

**Word Limit: 350 words (304)**

## Introduction

Most pediatric HIV infections are acquired through mother-to-child transmission (MTCT), which can occur during pregnancy, childbirth or breastfeeding (1,2). MTCT rates may range from 25% to 40% in the absence of preventive measures, being as low as 2% when appropriate intervention is provided (3).

The worldwide incidence of HIV infections in children has decreased by 35%, from 270,000 in 2010 to 180,000 in 2017. Nevertheless, approximately 500 children are infected every day (4). In this sense, MTCT has a significant contribution to the HIV pandemic, being currently responsible for 9% of new infections with this virus (5).

Porto Alegre is the Brazilian capital with the highest AIDS detection rate, with 60.8 cases per 100,000 inhabitants in 2017, being 3.3 times higher than the Brazilian average (6). The rate of HIV MTCT in Porto Alegre was 4.4% in 2013 and 2.6% in 2015 (7).

According to the World Health Organization's recommendations for the elimination of MTCT of HIV and syphilis published in 2017, countries should achieve and maintain, for at least one year, the following targets: rate of new cases of pediatric HIV due to MTCT lower than or equal to 50 per 100,000 live births and an HIV MTCT rate of less than 5% (in countries with breastfeeding) or less than 2% (in countries where breastfeeding is contraindicated) (5).

Measures to reduce MTCT have evolved over the years (8,9) and, in September 2012, Brazil began to use the two-drug HIV prophylaxis protocol (zidovudine and nevirapine) for newborns with high risk for MTCT (10,11).

The purpose of this study is to measure the rate of HIV MTCT following the protocol for the use of zidovudine (AZT) and nevirapine (NVP) for high-risk newborns and to evaluate the factors associated with this transmission.

## Methods

A retrospective cohort study that included all newborns exposed to HIV, born at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a public hospital located in the city of Porto Alegre, state capital in the far south of Brazil, from February 2013 to December 2016. The newborns/infants who lost outpatient follow-up (in our service or in a pediatric infectious disease outpatient service) were considered as losses.

Brazilian neonatal prophylaxis includes: AZT for all newborns exposed to HIV and association of NVP for those at high risk for MTCT (children of pregnant women without adequate antiretroviral therapy (ART), with no viral load (VL) available or a VL greater than 1,000 copies/mL in the third trimester of pregnancy, or diagnosed with HIV infection during the peripartum period). Additionally, the HCPA protocol guides the administration of NVP in newborns to mothers with syphilis during pregnancy and/or illicit drugs use. AZT is administered 12/12 hours for four weeks (dose ranging from 2 to 4 mg/kg/dose according to gestational age), while NVP is administered at 8 mg (if birth weight is between 1,500 g and 2,000 g) or 12 mg (if birth weight  $\geq$  2,000g), in three doses (1<sup>st</sup> dose: in the first two hours of life; 2<sup>nd</sup> dose: 48 h after 1<sup>st</sup> dose; and 3<sup>rd</sup> dose: 96 h after 2<sup>nd</sup> dose). In Brazil, NVP is available only in oral formulation and only for use in newborns with weights greater than 1,500 g, which limits its use in very low-birth-weight preterm infants or those without enteral route conditions. AZT may be available intravenously to infants without enteral conditions.

In Brazil, the recommendation is that breastfeeding be contraindicated for all newborns of HIV-positive mothers, and that their first VL examination be carried out at 6 weeks of age. At HCPA, the first collection is performed within the first 48 hours of life, and on hospital discharge, these newborns are referred to the Pediatric Infectious Diseases outpatient clinic, where a new VL is collected for HIV at 6 weeks of age (2 weeks after completion of AZT prophylaxis), as well as at four months of age, with monitoring at least up to 18 months, when the HIV serology by Enzyme-linked immunosorbent assay is performed. A child is considered HIV-infected when it presents two consecutive HIV VL results above 5,000 copies/mL. If the VL is positive already at birth, it is possible that the newborn has acquired the infection while still in the intrauterine environment.

In this study, the maternal variables used were age; parity; and presence of smoking, alcoholism and use of illicit drugs during pregnancy. The obstetric variables were number of prenatal appointments; date of diagnosis of HIV infection; syphilis serology; ART use, CD4 count; and VL in the third trimester. The perinatal variables were maternal VL in the peripartum period; time of use of intrapartum AZT (in hours); route of delivery, and time of rupture of membranes (in hours). Finally, the neonatal and pediatric variables were gender; gestational age; birth weight; adequacy of weight to gestational age; indication of use of NVP; VL at birth, six weeks and fourth months, and HIV serology after the eighteenth month.

Quantitative variables were presented with central tendency measures (mean and standard deviation). The qualitative ones were described in absolute and relative frequencies. The rate of HIV MTCT was expressed as a percentage. The T-test and Fisher's Exact Test were used to compare maternal, obstetric, perinatal and neonatal/pediatric variables between two groups of newborns: HIV-infected and uninfected. For the combined analysis of factors associated with HIV MTCT the Poisson Regression with Robust Variances was used, in which the variables that presented  $p < 0.100$  in the preliminary bivariate analysis were included in the multivariate analysis. In it, due to the small number of infected newborns, it was not possible to perform a simultaneous evaluation of all predictor variables. Thus, several multivariable analysis models were proposed to evaluate the association between maternal, obstetric, perinatal and neonatal/pediatric variables with HIV MTCT, considering a statistically significant result when  $p < 0.05$ . For processing and data analysis, the statistical program SPSS® (version 18) was used.

Clinical and laboratory information was collected through the review of the hospital's electronic medical records and the Laboratory Examination Information System (SISCEL). For this purpose, the researchers signed the Consent Form for Data Use and the Liability Agreement with HCPA. The research project was approved by the Ethics and Research Committee of HCPA. All methods were performed in accordance with the latest current guidelines and regulations of the National Health Council of the Brazilian Ministry of Health (Resolution No. 466/2012 and No. 580/2018).

## Results and discussion

During the analyzed period, 15,158 children were born at HCPA, including 375 who had vertical exposure to HIV (2.47%). Of these 375 children, 54 (14.4%) were considered losses due to failure in the outpatient follow-up (either in our service or in an outpatient service for pediatric infectious diseases). Thus, the final study population was 321 newborns exposed to HIV, seven of which were infected, accounting for a MTCT rate of 2.18% (95% CI; 0.58-3.78%). The number of infected infants each year was three in 2013, two in 2014, zero in 2015, and two in 2016.

The main maternal, obstetric, perinatal and neonatal/pediatric characteristics related to the children exposed to HIV (7 infected and 314 uninfected) are highlighted in **Table 1**.

NVP was used in 129 (40.2%) newborns who were considered at high risk for MTCT. This use (although there may be an overlap between indications) was classified into nine categories: 1) maternal VL above 1,000 copies/mL in the third trimester: 54 cases; 2) unknown maternal VL in the third trimester: 49 cases; 3) irregular use or non-use of ART during pregnancy: 36 cases; 4) syphilis coinfection during pregnancy: 29 cases; 5) use of illicit drugs during pregnancy: 29 cases; 6) peripartum intravenous AZT use by the pregnant woman considered inappropriate: 17 cases; 7) maternal HIV diagnosis in the peripartum: 12 cases; 8) extra-hospital vaginal delivery: one case; and 9) late umbilical cord clamping: one case.

Syphilis coinfection occurred mostly in pregnant women with other risk factors, such as inadequate ART use, incomplete prenatal care and illicit drugs use, and occurred in isolation in only 6 mothers. Similarly, all 29 pregnant women with a history of illicit drugs use had other risk factors.

The main maternal, obstetric, perinatal and neonatal characteristics related to the seven HIV-infected children are highlighted in **Table 2**.

**Table 3** presents the results of Poisson Regression with Robust Variances. In the multivariate analysis, due to the small number of individuals in the infected group, several models were tested. In them, all analyzed variables could be considered as independent risk factors for the increase in MTCT, except maternal age, which, conversely, proved to be a protective factor.

In Brazil, this study is a pioneer in the assessment of the rate of HIV MTCT after the introduction of NVP in the prophylaxis of high-risk newborns exposed to HIV. The HIV MTCT rate found was 2.18%, being higher than recommended for a country where breastfeeding is contraindicated for these newborns. A survey conducted in 199 Brazilian municipalities from February 2011 to October 2012 evaluated 23,894 pregnant women. Of this sample, 74 pregnant women were infected with HIV and the estimated MTCT rate was 2.0% (95% CI: 0.3-13.8%) (12). In another study, in a cohort of newborns exposed to HIV in the city of Campinas, from 2000 to 2015, a MTCT rate of 2.3% was observed. Nevertheless, when analyzing only the last five years (2010-2015), this rate was reduced to 0.8% (13). In the state of Rio Grande do Sul, in the city of Rio Grande, a HIV MTCT rate of 2.7% (between 2005 and 2008) and 2.9% (between 2009 and 2011) was found (14).

Following the implementation of the protocol for using NVP as a prophylaxis for newborns exposed to HIV, a Uruguayan study investigated HIV MTCT in 164 newborns. AZT and NVP prophylaxis was performed in 46.5% of children born to mothers with detectable or unknown VL, and in these cases, the HIV MTCT rate was 9%, while overall MTCT was 4.9%. Among the infected children, 62.5% contracted the infection in the intrauterine period. In the present study, six newborns (among the seven infected) have done VL at birth, and of these, four (57.1%) were positive in this first exam, corresponding to intrauterine infection. In these postnatal prophylaxis would not prevent HIV MTCT, as the infection occurred during the intrauterine period. Among the seven infants infected in the current study, five received the AZT and NVP prophylaxis, while two received AZT alone. The causes of this monoprophylaxis were birth weight lower than 1,500 grams (1 patient) and no indication for its use (pregnant woman with low risk for MTCT). In this specific case, the pregnant woman had a detectable HIV VL, but with less than 1,000 copies/mL. According to the protocol of the Ministry of Health, followed by HCPA, the use of NVP would be indicated when the maternal viral load was greater than 1,000 copies/mL.

Many of the risk factors related to HIV MTCT described in this study have been widely published. Nevertheless, this study highlights that about 60% of children exposed to HIV became infected in the intrauterine period, and in these cases, postnatal prophylaxis would not change the outcome. Thus, postnatal prophylaxis with AZT and NVP is important for those children with identifiable risk factors; however, care related to the coverage and quality of prenatal care offered is essential to preventing HIV MTCT. In this context, a survey conducted in Campo Grande, in the Center-West region of Brazil, between 2007 and 2013, found a HIV MTCT rate of 8.7%, with approximately one third of these pregnant women (31.5%) not having attended any prenatal consultation, which increased the chance of MTCT by 13.9 times (16). In the present study, the percentage of absence of prenatal care among mothers of infected children was similar and, in both bivariate and multivariate analysis, the absence of prenatal care was considered an independent risk factor of increased MTCT. Other studies have also described the association between increased MTCT and no prenatal care (16,17).

Regarding the increase in MTCT in newborns of pregnant women diagnosed with HIV infection in the peripartum period, as found in the current study, other Brazilian (18) and foreign (17) studies have also detected this finding.

The importance of ART use during pregnancy has been known for a long time, and nowadays, with combined therapy, the benefits for reducing MTCT have been more expressive (17). This could also be confirmed in the current study, which detected that failure to implement or inappropriate use of ART was directly related to MTCT. A similar result was found in another Brazilian research conducted in the period 2007-2013 (15).

Another risk factor already established is the presence of syphilis and other sexually transmitted infections (STI) during pregnancy, which would facilitate HIV MTCT by various means (18). Infections with these organisms can lead to cervicitis, which may trigger increased viral dissemination of HIV in the cervicovaginal region (19,20), as well as causing

placental inflammation (21,22), increasing HIV viral load, and decreasing the amount of maternal CD4 (23). According to a study by Adachi et al., the presence of one or more STI (syphilis, chlamydia, gonorrhea, and cytomegalovirus) nearly doubled the chances of HIV MTCT. (18). In the present study, the rate of HIV and syphilis co-infection in pregnant women was 12.6%, higher than that found in the NICHD/HPTN 040 study, which was 10% (24). The co-infection rate found in the current study was also higher than the 10.3% described in a previous study in the same city of Porto Alegre (25). Although maternal syphilis infection is often associated with other risk factors known as inadequate ART use, incomplete prenatal care, and illicit drugs use, in the multivariate analysis, syphilis proved to be an independent risk factor for increased HIV MTCT.

Among the strengths, this study consists of a pioneering approach in the evaluation of HIV MTCT in Brazil after the introduction of the new two-drug prophylaxis protocol proposed by the Ministry of Health. Additionally, it can be highlighted that the research evaluated a population of newborns within the same location, with access to a large amount of relevant information that enabled the investigation of several factors potentially associated with MTCT.

Limitations of the study may include the impossibility of comparing HIV MTCT rates at HCPA itself with the period prior to the introduction of NVP in neonatal prophylaxis. Similarly, children who did not have outpatient follow-up were considered as losses in the study and these could characterize greater socioeconomic vulnerability, and therefore, present an even higher MTCT rate than found.

## **Conclusions**

The rate of HIV MTCT found in this study was 2.18%, most of which comprised intrauterine transmission infections. The postnatal prophylaxis protocol with AZT and NVP was used for high-risk newborns. Nevertheless, for those who became infected via transplacental transmission, this protocol would not have prevented HIV MTCT. The results stress the importance of developing future preventive actions and strategies in the field of maternal and child health, particularly regarding the qualification of prenatal care when early HIV diagnosis and appropriate control of the disease is essential to a progressive reduction of HIV MTCT in the country.

**Word limit: 2500 words (2500)**

## **Competing interests**

The authors have no conflict of interest.

### Authors' contributions

MM and LF: performed the research

MM, CLS, LF and CHS: designed the research study

MM and AMM: data collection and processing

MM, LF and CHS: analyzed the data

MM, CLS, LF and CHS: wrote the paper

### Acknowledgments

The authors would like to thank the professionals of the neonatology team and the joint lodging, as well as the entire team of the outpatient follow-up of newborns HIV exposed. Furthermore, we would like to thank Coordination for the Improvement of Higher-Education Personnel (CAPES), for the support to this research, through the academic master's scholarship.

### References

1. John GC, Nduati RW, Mbori-ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A, et al. Correlates of Mother-to-Child Human Immunodeficiency Virus Type 1 ( HIV-1 ) Transmission : Association with Maternal Plasma HIV-1 RNA Load , Genital HIV-1 DNA Shedding , and Breast Infections. *J Infect Dis.* 2001;206–12.
2. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(8):761–70. Retrieved from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505256>
3. WHO. HIV Reporting - Global update on the health sector response to HIV, 2014. 2014.
4. UNAIDS. UNAIDS Data 2018. 2018; Retrieved from: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaid-data-2018\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf)
5. WHO. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis. 2nd ed. Geneva; 2017.
6. Ministério da Saúde do Brasil. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018. 2018.
7. Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre. Boletim Epidemiológico no 68. Porto Alegre; 2018.
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994;
9. Nielsen-Saines K, D.H. W, V.G. V, Y.J. B, E.C. J, J.H. P, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;(366):2368–79. Retrieved from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10b&NEWS=N&AN=2012679519>



10. Ministerio da Saude do Brasil. NOTA TÉCNICA No 388/2012 CQV/D-DST-AIDS-HV/SVS/MS. 2012.
11. Ministerio da Saude do Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasilia; 2019.
12. Domingues RMSM, Saraceni V, Do Carmo Leal M, O. Mother to child transmission of HIV in Brazil: Data from the “Birth in Brazil study”, a national hospital-based study. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(2):1–14. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0192985>
13. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, Cavichioli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: A cohort study. *Reprod Health. Reproductive Health*; 2018;15(1):1–16.
14. Da Rosa MC, Lobato RC, Gonçalves CV, Da Silva NMO, Barral MFM, De Martinez AMB, et al. Evaluation of factors associated with vertical HIV-1 transmission. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6):523–8.
15. Hoffmann IC, Santos WM dos, Padoin SM de M, Barros SMO de. A five-year review of vertical HIV transmission in a specialized service: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2016;134(6):508–12. Retrieved from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802016000600508&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802016000600508&lng=en&tlng=en)
16. Matos Vanessa T, Batsita Fabiani M, Versage Naiara Valera, Pinto Clarice S. High vertical HIV transmission rate in the Midwest region of Brazil. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. Elsevier Editora Ltda; 2018;2(x x):177–85. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.04.002>
17. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(3):143–5.
18. Adachi K, Xu J, Yeganeh N, Camarca M, Morgado MG, Heather Watts D, et al. Combined evaluation of sexually transmitted infections in HIV-infected pregnant women and infant HIV transmission. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(1):1–18. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189851>
19. McClelland RS, Wang CC, Mandaliya K, Overbaugh J, Reiner MT, Panteleeff DD, et al. Treatment of cervicitis is associated with decreased cervical shedding of HIV-1. *Aids*. 2001;15(1):105–10.
20. Johnson LF, Lewis DA. The effect of genital tract infections on HIV-1 shedding in the genital tract: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2008;35(11):946–59.
21. Sheffield JS, Sánchez PJ, Wendel GD, Fong DWI, Margraf LR, Zeray F, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):126–33.
22. Johnson EL, Chakraborty R. HIV-1 at the placenta: Immune correlates of protection and infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(3):248–55.
23. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt P, Byers R, Holmberg S, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell cou...: AIDS. *Aids* [Internet]. 2004;(May):2075–9. Retrieved from: [https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2004/10210/Syphilis\\_increases\\_HIV\\_viral\\_load\\_and\\_decreases.12.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2004/10210/Syphilis_increases_HIV_viral_load_and_decreases.12.aspx)
24. Yeganeh N, Watts HD, Camarca M, Joao E, Pilotto JH, Gray G, et al. Syphilis in HIV-Infected Mothers and Infants: Results from the NICHD/HPTN 040 Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(3):1–13.

25. Acosta LMW, Gonçalves TR, Barcellos NT, O. Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2016;40(6):435–42. Retrieved from: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49892016001200435&lang=pt%0Ahttp://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v40n6/1020-4989-RPSP-40-06-435.pdf](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892016001200435&lang=pt%0Ahttp://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v40n6/1020-4989-RPSP-40-06-435.pdf)

Table 1 – Characteristics of the population of newborns exposed to HIV and their mothers at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (February 2013 to December 2016).

Characteristics	HIV uninfected Newborn (N = 314)	HIV infected Newborn (N = 7)	p
<b>Maternal Variables</b>			
Age (years)	28.9 ± 6.4	25.8 ± 3.3	0.052 <sup>†</sup>
No prenatal care	11/314 (3.5%)	2/7 (28.6%)	<b>0.028</b> <sup>‡</sup>
Time of HIV diagnosis			<b>0.002</b> <sup>‡</sup>
Prior to pregnancy	209/311 (67.2%)	3/7 (42.9%)	
During pregnancy	92/311 (29.6%)	1/7 (14.3%)	
During labor	10/311 (3.2%)	3/7 (42.9%)	
Smoking	77/313 (24.6%)	2/7 (28.6%)	0.684 <sup>‡</sup>
Alcohol use	19/312 (6.1%)	0/7	> 0.99 <sup>‡</sup>
Use of illicit drugs	39/313 (12.5%)	1/7 (14.3%)	> 0.99 <sup>‡</sup>
VL above 1,000 copies/mL in the 3 <sup>rd</sup> trimester or peripartum	48/293 (16.4%)	4/6 (66.7%)	<b>0.009</b> <sup>‡</sup>
Absence or inappropriate use of ART during pregnancy	70/314 (22.3%)	5/7 (71.4%)	<b>0.009</b> <sup>‡</sup>
Syphilis during pregnancy	36/314 (11.5%)	4/7(57.1%)	<b>0.006</b> <sup>‡</sup>
<b>Obstetric and peripartum variables</b>			
Cesarean delivery	184/314 (56.8%)	6/7 (85.7%)	0.247 <sup>‡</sup>
Use of peripartum zidovudine	295/307 (96.1%)	7/7 (100%)	> 0.99 <sup>‡</sup>
Duration of membrane rupture > 4 hours	61/296 (20.6%)	0/5	0.587 <sup>‡</sup>
<b>Newborn variables</b>			
Male	176/314 (56.1%)	5/7 (71.4%)	0.475 <sup>‡</sup>
Birth weight (grams)	2973 ± 613	2855 ± 810	0.616 <sup>†</sup>
Prematurity (<37 weeks)	64/314 (20.4%)	1/7 (14.3)	> 0.99 <sup>‡</sup>
Small for Gestational Age	75/313 (24.0%)	3/7 (42.9%)	0.367 <sup>‡</sup>
Nevirapine use	124/314 (39.5%)	5/7 (71.4%)	0.122 <sup>‡</sup>

Data expressed as mean + standard deviation or percentages. <sup>†</sup> T test; <sup>‡</sup> Fisher's exact test.  
 Legend: VL = viral load. ART = Antiretroviral Therapy.

Table 2 – Characteristics of HIV-infected children at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (February 2013 to December 2016).

HIV-infected children	Moment of maternal HIV diagnosis	Number of prenatal appointments	Maternal syphilis during pregnancy	Maternal HIV VL in the 3 <sup>rd</sup> trimester or peripartum period (copies/mL)	Use of ART in gestation	Birth weight (grams)	Newborn prophylaxis	VL positivity of the Newborn/Infant
Case 1	Labor	0	Yes	72,885	No	1270	AZT	Birth
Case 2	Prior to pregnancy	10	No	628	Regular use	2875	AZT	6 weeks †
Case 3	Pregnancy	8	Yes	10,000,000	Irregular use	3625	AZT+NVP	Birth
Case 4	Prior to pregnancy	3	No	269	Irregular use	3295	AZT+NVP	4 months ‡
Case 5	Labor	5	Yes	Unknown	No	3555	AZT+NVP	Birth
Case 6	Prior to pregnancy	18	No	5,107	Regular	2465	AZT+NVP	Birth
Case 7	Labor	0	Yes	117,000	No	2900	AZT+NVP	4 months ‡

Caption: AZT = zidovudine. VL = viral load. NVP = nevirapine. ART = Antiretroviral Therapy. † Did not collect VL at birth. ‡ Did not collect VL at six weeks of age.

Table 3 – Factors associated with mother-to-child transmission of HIV at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (February 2013 to December 2016).

Associated Factors	Bivariate Analysis		Multivariate Analysis 1		Multivariate Analysis 2		Multivariate Analysis 3		Multivariate Analysis 4		Multivariate Analysis 5	
	RR [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RR [95% CI]	p	RR [95% CI]	p
Maternal age	0.92 [0.87-0.98]	<b>0.018</b>	0.96 [0.91-1.01]	0.184	0.93 [0.86-1.00]	0.060	0.92 [0.86-0.98]	<b>0.014</b>	0.95 [0.90-1.0]	0.055	0.91 [0.85-0.96]	<b>0.003</b>
Absence of prenatal care	9.4 [2.0-44.3]	<b>0.004</b>					10 [1.9-52.5]	<b>0.006</b>			2.6 [0.6 - 11.1]	0.198
Maternal HIV diagnosis in the peripartum	16.3 [3.6-73.0]	<b>&lt;0.0001</b>							6.2 [1.3-28.5]	<b>0.017</b>	9.8 [2.2-44.2]	<b>0.003</b>
Syphilis in pregnancy	9.3 [2.1-40.3]	<b>0.003</b>	4.1 [1.0-16.3]	<b>0.040</b>	5.1 [1.4-18.3]	<b>0.011</b>						
Maternal VL above 1.000 copies/mL in the 3 <sup>rd</sup> tri or peripartum	9.5 [1.7-50.5]	<b>0.008</b>	6.8 [1.5-30.8]	<b>0.012</b>			5.5 [0.93-32.2]	0.059	5.9 [1.0-32.7]	<b>0.040</b>		
Irregular use or non-use of ART during pregnancy	8.2 [1.6-41.4]	<b>0.011</b>			5.7 [1.3-25.1]	<b>0.020</b>						

Legend: VL = Viral load. CI = Confidence Interval. RR = Relative Risk. ART = Antiretroviral Therapy.

## APÊNDICE A — QUESTIONÁRIO DE COLETA DE INFORMAÇÕES

Nome da Mãe: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome do RN: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Número de identificação do questionário/BD: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Idade materna: \_\_\_\_ anos

Paridade: \_\_\_\_ Partos: \_\_\_\_ Cesáreas: \_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_

Alcoolismo na gestação: ( ) sim ( ) não

Tabagismo na gestação: ( ) sim ( ) não

Uso de substâncias ilícitas na gestação: ( ) sim ( ) não. Se sim, qual(is): \_\_\_\_\_

Pré-natal: ( ) sim ( ) não. Número de consultas: \_\_\_\_\_

HIV+ desde quando: \_\_\_\_\_

TARV: ( ) sim ( ) não      Início do TARV: \_\_\_\_\_ TARV: regular/irregular

Cargas virais (resultado e data): \_\_\_\_\_

CD4 (resultado e data): \_\_\_\_\_

Sífilis/VDRL: \_\_\_\_\_ Toxo IgM: \_\_\_\_\_ Toxo IgG: \_\_\_\_\_ HBsAg: \_\_\_\_\_ StreptoB: \_\_\_\_\_

Comorbidades maternas: \_\_\_\_\_

Usou AZT intraparto: ( ) sim ( ) não.      Quanto tempo: \_\_\_\_ horas

Tipo de parto: \_\_\_\_\_ Bolsa rota: \_\_\_\_\_ LA: \_\_\_\_\_

Peso de Nascimento: \_\_\_\_\_ gramas      Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )

IG: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_/\_\_\_ AIG ( ) PIG ( ) GIG ( )

Profilaxia HIV no RN: ( ) Apenas AZT ( ) AZT + NVP

Uso de AZT ( ) VO ( ) EV

Motivo do uso de NVP:

( ) CV materna elevada no 3º trimestre

( ) CV materna desconhecida no 3º trimestre

( ) TARV uso irregular ou não utilização

( ) Coinfecção materna por sífilis na gestação

( ) Uso de substâncias ilícitas pela gestante

( ) Uso de AZT endovenoso no periparto inadequado

( ) Diagnóstico materno de HIV no parto

( ) Outro, qual: \_\_\_\_\_

Intercorrências com o RN: \_\_\_\_\_

Data da coleta da 1ª carga viral do RN: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Data da coleta da 2ª carga viral do RN: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Data da coleta da 3ª carga viral do RN: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Data da coleta Anti-HIV: \_\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

Criança infectada pelo HIV: ( ) não ( ) sim

Se infectado pelo HIV, subtipo do HIV: \_\_\_\_\_