

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Transmissão perinatal do HIV-1 entre participantes do programa de controle do
HIV/AIDS no sul do Brasil: um estudo de coorte**

Autor: Regis Kreitchmann

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Costa Fuchs

Dissertação de Mestrado

2003

Dedicatória

Aos meus pais pelo estímulo,
minha esposa Liane e meus filhos Viviana e Rodrigo
pelo amor e apoio constante.

Às gestantes soropositivas ao HIV,
vítimas desta epidemia e do preconceito.

Agradecimentos

Aos meus colegas e funcionários do Centro Municipal de DST/AIDS e do Centro de Orientação e Apoio

Sorológico (COAS) Paulo César Bomfim da Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre.

Aos Coordenadores e ex-coordenadores do Programa Municipal de DST/AIDS de Porto Alegre, enf. Isete Maria

Stela, Dr. Ricardo Kuchenbecker, Gérson Winkler.

Aos colegas da Organização Não Governamental de Apoio à Criança Soropositiva “ Mais Criança

Especial agradecimento à Dra. Sandra Fuchs pela motivação e inspiração.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	07
2 – REVISÃO DA LITERATURA - A TRANSMISSÃO PERINATAL DO HIV-1	08
2.1 - Incidência da transmissão perinatal	08
2.2 - Mecanismos e diagnóstico da transmissão perinatal	08
2.3 - Fatores associados à transmissão perinatal	10
2.3.1 - Estado imunológico materno	10
2.3.2 - Outros fatores maternos	13
2.3.3 - Ruptura prematura de membranas	13
2.3.4 - Tipo de parto	14
2.3.5 - Fatores fetais	18
2.3.6 – Amamentação	18
2.4 - Uso de antiretrovirais para prevenir a infecção perinatal	20
2.4.1 - Eficácia da Zidovudina	20
2.4.2 - Esquemas curtos com Zidovudina	22
2.4.3 - Eficácia da Nevirapina e resistência viral	22
2.4.4 - Toxicidade da Zidovudina a curto prazo	24
2.4.4.1 – Anemia	24
2.4.4.2 – Malformações congênitas	24
2.4.5 - Toxicidade da Zidovudina a longo prazo	25
2.4.5.1 - Características imunológicas, cognitivas, de desenvolvimento, aparecimento de neoplasias	25
2.4.6 – Uso de outros antiretrovirais na gravidez	27
2.4.6.1 – Outros inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	27
2.4.6.2 – Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos	29
2.4.6.3 - Inibidores da protease	31

2.4.6.4 - Terapia antiretroviral combinada	33
2.5 - Recomendações atuais	33
2.5.1 - Revisão das diretrizes existentes	33
2.5.1 - Uso da Zidovudina antes das 14 semanas de gestação	34
2.5.2 - Uso de antiretrovirais em pacientes sem tratamento prévio ao parto	34
2.5.3 - Uso de antiretrovirais em crianças cujas mães não receberam terapia antiretroviral na gestação ou no parto	35
2.5.4 - Desenvolvimento de resistência à Zidovudina em gestantes usando apenas a ZDV	35
2.5.5 - Uso de terapia antiretroviral combinada	36
2.6 - Importância do aconselhamento	36
2.7 - Intervenções obstétricas para reduzir a transmissão perinatal	37
2.8 – Considerações Finais	37
3 – REFERÊNCIAS	39
4 – OBJETIVOS DO ESTUDO	47
4.1 - Objetivo Geral	47
4.2 - Objetivos Especificos	47
5 – ARTIGO EM INGLÊS	49
Perinatal HIV-1 transmission among participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study	
6 – ARTIGO EM PORTUGUÊS	66
Transmissão perinatal do HIV-1 entre participantes do programa de controle do HIV/AIDS no sul do Brasil: um estudo de coorte	

ABREVIATURAS USADAS

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

AIDS- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ZDV – Zidovudina

NVP – Nevirapina

DDI - Didanosina

PCR – *Polimerase Chain Reaction*

SIV – *Simian Immunodeficiency Virus*

PACTG - *Pediatric AIDS Clinical Trial Group*

FDA - *Food and Drugs Administration*

WITS - *Women to Infants Transmission Study*

1. INTRODUÇÃO

Estimativas da epidemia mundial pelo HIV realizadas no final de 2001 indicam a existência de 40 milhões de pessoas vivendo com o vírus, sendo que 800.000 eram crianças com menos de 15 anos de idade. A transmissão perinatal do HIV da mãe para o recém-nascido foi a principal forma de contágio [1].

A prevalência de infecção pelo HIV entre as mulheres tem aumentado desde o início da epidemia. Em 1985, a proporção de casos notificados por AIDS no Brasil era de 30 homens para cada mulher e hoje a razão é de 2 homens para 1 mulher [2]. Outros dados do Ministério da Saúde indicam que há aproximadamente 600.000 pessoas infectadas pelo HIV no Brasil, a maioria com idade entre 25 e 44 anos e em fase reprodutiva. A infecção pelo HIV no Brasil já acometeu 7.846 crianças desde o início da epidemia, sendo que em mais de 90% dos casos o contágio ocorreu por transmissão perinatal [2]. Porto Alegre encontra-se hoje em quarto lugar entre as cidades brasileiras com maior número de indivíduos notificados por AIDS e os estudos sentinelas realizados nas suas maternidades tem obtido uma prevalência do HIV de 2% entre as gestantes [2].

Avanços recentes no conhecimento sobre a transmissão perinatal do HIV permitiram desenvolver intervenções eficazes para prevenir esta forma de contágio. O Brasil tem se destacado no combate à epidemia implementando rapidamente as estratégias comprovadas como eficazes para prevenir a transmissão perinatal do HIV, tais como a disponibilidade de antiretrovirais e leite artificial. No continente africano, que abriga o maior número de indivíduos infectados, medidas eficazes ainda não foram implementadas aumentando a desigualdade existente entre países ricos e pobres e onerando mais ainda aqueles que contam com enormes problemas sociais.

O uso de antiretrovirais pela gestante, durante a gestação e no trabalho de parto, e pelo recém-nascido, após o parto, provocou uma redução de transmissão de 30% para 2%. Em países com alta prevalência de infecção pelo HIV em que não há política oficial de prevenção da transmissão perinatal aproximadamente 15 à 30% das gestantes portadoras do HIV dão à luz a crianças infectadas [2,3]. No Brasil, na época em que não havia intervenções preventivas, um estudo multicêntrico realizado em quatro cidades do estado de São Paulo detectou uma taxa de transmissão perinatal do HIV de 16% [4]. A identificação das taxas atuais de transmissão

perinatal do HIV na população brasileira, obtidas a partir da implementação das mesmas estratégias usadas em outros países com recursos econômicos abundantes, foi uma das razões que nos levaram a realizar este estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA - A TRANSMISSÃO PERINATAL DO HIV-1

2.1 - Incidência da transmissão perinatal

A taxa de transmissão perinatal do HIV varia de 1,6% [5] a 40% [6] em diferentes países, dependendo de características específicas da população e, principalmente, do nível de implementação das políticas de prevenção da transmissão. As taxas de transmissão perinatal anteriores à implementação do tratamento com antiretrovirais durante a gestação, de 25% nos EUA [7], 32% na Itália [8], 16% e 39,8% no Brasil [4] [9]; tendem a ser inferiores às taxas atuais de países africanos que variam de 28% [10] à 40% [11]. Nestes países, a alta prevalência do HIV na população propicia que muitas mulheres se contaminem durante a gestação ou mesmo durante o aleitamento, aumentando o risco de transmissão à criança. Os países com taxas mais elevadas de prevalência são aqueles em que não há programa de prevenção organizado e não há distribuição de medicamentos antiretrovirais gratuita ou subsidiada pelo estado. Nos países em desenvolvimento com programa de prevenção, a taxa de transmissão perinatal é semelhante à dos países desenvolvidos como, por exemplo, de 6% nos Estados Unidos, e 2% na França [5, 12, 13].

Além do emprego de antiretrovirais durante a gestação, a taxa de transmissão perinatal tem sido relacionada à situação imunológica materna, ao uso de drogas durante a gravidez, a coexistência com outras infecções, ao tipo de parto, a prática da amamentação e a prematuridade [14, 15].

2.2 - Mecanismos e diagnóstico da transmissão perinatal

O vírus da imunodeficiência humana pode ser transmitido da mãe para a criança durante a gestação, durante o parto e após o nascimento, através do aleitamento materno [16, 17]. A transmissão perinatal ocorre,

predominantemente, no final da gestação e durante o trabalho de parto [18]. Durante a gestação, a transmissão pode ocorrer intra-útero, por via transplacentária [19, 20] onde supõe-se que a ocorrência das contrações uterinas ou da corioamnionite sejam os mecanismos envolvidos neste processo.

A distinção do momento em que ocorre a transmissão baseia-se no período de vida do recém-nascido em que o HIV é detectado [21]. A positividade para o HIV nas primeiras 48 horas de vida do recém-nascido indica transmissão intra-útero. A transmissão no momento do parto é diagnosticada quando a avaliação virológica negativa na primeira semana de vida segue-se de evidência de infecção entre 7 e 90 dias de vida, em recém-nascidos não amamentados. As crianças contaminadas intra-útero apresentam progressão mais rápida da doença [22].

O teste *polimerase chain reaction* (PCR) é usado para o diagnóstico do HIV em crianças sendo capaz de detectar aproximadamente 93% das crianças infectadas e não amamentadas aos 14 dias de vida e 100% entre 30 e 90 dias do nascimento [23]. Estudos utilizando este teste para diagnóstico da transmissão perinatal identificaram que o PCR foi positivo, nas primeiras 48 horas de vida, entre 38% [24] e 31% [25] dos recém-nascidos infectados indicando que a maior parte das das infecções perinatais ocorrem no período intraparto ou neonatal .

A transmissão do HIV no momento do parto pode ocorrer devido a exposição da pele e mucosas do bebê ao sangue ou secreções infectadas, ou ainda através da ingestão e aspiração destes fluidos [6]. O HIV foi detectado em fluidos obtidos por lavagem cérvico-vaginal de mulheres infectadas [7], no aspirado gástrico e nas secreções oro-faríngeas do recém-nascido, coletadas imediatamente após o parto, através de cultura viral e PCR-RNA [8, 9]. Evidências em modelo animal confirmam estes achados, pois em macacos recém-nascidos detectou-se a transmissão do *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV) quando a inoculação viral foi feita por via oral [26].

O HIV está presente no leite de mulheres portadoras e a transmissão por esta via tem sido documentada em diversos estudos [3, 10, 11]. Cerca de 70% da puerperas portadoras do HIV apresentam o

DNA viral detectável no leite [27] e o maior tempo de amamentação tem sido relacionado com taxas crescentes de transmissão do vírus ao recém-nascido [16, 28-30].

2.3 - Fatores associados à transmissão perinatal

2.3.1 - Estado imunológico materno

A doença materna avançada tem sido consistentemente associada com maior risco de transmissão do vírus à criança. Em uma coorte nacional de crianças francesas HIV positivas, detectou-se a existência de uma relação entre a dosagem de linfócitos CD4 maternos, verificados no momento do parto, e a transmissão perinatal. A taxa de transmissão aumentou de 15%, entre aquelas que possuíam CD4 superior à 600 células/mm³, para 43%, entre as mulheres com CD4 inferior a 200 células/mm³ [31].

Diversos estudos confirmam a importância da carga viral materna como preditora do risco de transmissão perinatal do HIV [32-34]. Em um estudo realizado em três centros hospitalares norte-americanos, avaliando 95 gestantes soropositivas ao HIV, 21% dos filhos foram infectados, sendo que 75% das mães que transmitiram o HIV à criança possuíam carga viral maior que 50.000 cópias/ml comparativamente à apenas 5,3% das que não transmitiram o HIV. Nenhuma gestante com carga viral inferior a 20.000 cópias/ml transmitiu o vírus [35]. Neste mesmo estudo, o emprego de Zidovudina (ZDV) por 42 mulheres com carga viral baixa preveniu a transmissão do vírus, mas houve transmissão entre 4 mulheres que possuíam carga viral persistentemente elevada. Estes dados sugerem que a carga viral é um determinante da transmissão perinatal e indicavam a existência de um valor abaixo do qual a transmissão parecia improvável. Contudo, em uma metanálise avaliando a transmissão perinatal do HIV entre gestantes com carga viral menor que 1.000 cópias/ml, detectaram-se taxas de 1% (IC 95% 0,4-1,9) entre aquelas que usaram ZDV e de 9,8% (IC 95% 7-13,4) quando ela não foi empregada [33], indicando que a transmissão pode ocorrer mesmo com cargas virais muito baixas ou indetectáveis.

Esta questão também foi abordada por Sperling e colaboradores, atualizando os resultados obtidos no *Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076* (PACTG 076) [36]. Na análise realizada, a transmissão foi de 7,6% entre as crianças que usaram Zidovudina e 22,6% entre aquelas que usaram placebo ($p < 0,001$). No grupo placebo, uma carga viral elevada no início do estudo foi associada a maior risco de transmissão, chegando à 40% entre as mulheres com cargas virais mais elevadas (> 15.700 cópias/ml). O uso da Zidovudina foi associado à redução de $0,24 \log_{10}$ na carga viral plasmática, e o seu uso determinou uma redução nas taxas de transmissão perinatal em diferentes níveis de carga viral.

O mecanismo pelo qual a Zidovudina evita a transmissão perinatal é pouco explicado pelo seu efeito discreto sobre a carga viral materna. É possível a ocorrência de um efeito profilático pré e pós-exposição, uma vez que a droga cruza bem a placenta e atinge níveis na criança semelhantes aos maternos. Este tipo de efeito foi descrito em um estudo caso-controle com o uso da ZDV em acidentes ocupacionais [37].

No PACTG 185, *Pediatric AIDS Clinical Trial Group 185*, foi avaliada a eficácia do uso da imunoglobulina na prevenção da transmissão perinatal do HIV. Neste estudo, as 480 mulheres incluídas usaram Zidovudina [38] e a presença de carga viral elevada, altas taxas de antígeno p24 e corioamnionite, identificadas no momento do parto, foram associadas a um aumento do risco de transmissão. Não houve transmissão entre as 84 mulheres que possuíam cargas virais indetectáveis (menor que 500 cópias/ml) no início do estudo, nem entre as 107 mulheres com cargas virais indetectáveis no momento do parto.

Todos os estudos citados indicam claramente que a carga viral é um forte preditor da transmissão perinatal.

Tabela 1. Carga Viral Materna e Transmissão Perinatal do HIV

Carga Viral (cópias RNA/ml)	Taxa de Transmissão Perinatal
<1.000	0%
1.000-10.000	16,6%
10.001-50.000	21,3%
50.001-100.000	30,9%
>100.000	40,6%

Adaptado de Garcia P.M e col. [32]

2.3.2 - Outros fatores maternos

O fumo tem sido associado com aumento no risco de transmissão perinatal entre mulheres com baixa contagem de células CD4 [39]. O uso de drogas ilícitas durante a gravidez também tem sido associado com um risco aumentado de transmissão [40,41]. Os mecanismos envolvidos ainda não estão completamente esclarecidos.

Alguns estudos observacionais, fazendo avaliações clínicas ou anatomopatológicas, identificaram que as mulheres que transmitiram o HIV aos seus filhos apresentavam uma maior frequência de corioamnionite [42, 43]. Uma das explicações plausíveis é de que o processo inflamatório possa facilitar a permeabilidade placentária ao vírus, além de determinar a migração de linfócitos infectados pelo HIV até placenta, atingindo mais facilmente o feto [44].

A presença de vírus resistentes aos antiretrovirais tem sido detectada nas mulheres que transmitiram o HIV aos seus filhos [45-47]. Isto tem sido observado em relação à Zidovudina e justifica a crescente preocupação quanto ao uso da monoterapia com ZDV entre mulheres com doença mais avançada, ou mesmo entre aquelas que já fizeram uso em gestações anteriores. Estes achados tem determinado o emprego de esquemas antiretrovirais combinados e levantado questionamentos sobre o possível uso da genotipagem viral na identificação da resistência viral e na seleção dos medicamentos para a gestante e seu bebê.

2.3.3 - Ruptura prematura de membranas

O aumento na taxa de transmissão, evidenciado na presença de ruptura prematura de membranas, decorre, provavelmente, da maior exposição fetal às secreções maternas. Um estudo de coorte multicêntrico, onde 876 mulheres americanas foram acompanhadas, evidenciou que aquelas que tiveram ruptura de membranas por um período maior do que quatro horas antes do parto apresentaram taxa de transmissão perinatal de 25%, comparativamente à 14% daquelas em que este período foi menor do que quatro horas [48]. A

duração da ruptura das membranas apresentou efeito independente do tipo de parto e quando foi superior à quatro horas dobrou o risco de transmissão. O risco decorrente da ruptura das membranas por um período maior do que quatro horas também foi evidenciado em outro estudo incluindo mulheres que usaram Zidovudina durante a gestação [40]. Uma metanálise, reunindo 15 estudos de coorte, avaliou o efeito da ruptura de membranas na transmissão perinatal e identificou que a taxa de transmissão aumentou em 2% a cada hora adicional de bolsa rota, sendo as taxas significativamente mais elevadas nas mulheres com o diagnóstico de AIDS [49].

2.3.4 - Tipo de Parto

Estudos recentes indicam que a cesareana realizada antes do início do trabalho de parto e antes da ruptura de membranas, caracterizada como eletiva, é eficaz em reduzir a transmissão perinatal do HIV [50, 51].

O Grupo Internacional do HIV Perinatal realizou uma metanálise avaliando a via de parto e a transmissão perinatal do HIV, incluindo 15 estudos de coorte em que foram acompanhados 8.533 pares mãe-filho [50]. Após o ajuste para o efeito do uso de antiretrovirais, estágio da infecção materna e peso do recém-nascido, o risco de transmissão perinatal foi reduzido em 50% nas mulheres submetidas à cesareana eletiva quando comparada as que realizaram parto vaginal ou cesareana não eletiva (OR 0,43; IC 95% 0,33 - 0,56). Resultados semelhantes a estes foram obtidos quando o grupo controle foi constituído por mulheres com ruptura de membranas imediatamente antes do parto. Comparando-se as taxas de transmissão entre as mulheres submetidas a cesareana, eletiva ou não, com as que realizaram parto vaginal, persistiu o menor risco de transmissão perinatal entre as primeiras, sendo o efeito mais marcante nas intervenções eletivas [50].

Nesta mesma metanálise, observou-se que, entre as mulheres que não receberam antiretrovirais, a taxa de transmissão foi 10,4% para aquelas que realizaram cesareana eletiva contra 19% que realizaram parto vaginal. O uso de antiretrovirais associados à cesareana eletiva determinou uma redução de 87% na transmissão. Entre as 196 mulheres que usaram antiretrovirais e foram submetidas à cesareana eletiva, a taxa

de transmissão perinatal foi de 2%, enquanto que entre as 1.255 mulheres que usaram antiretrovirais e tiveram outras formas de parto, a taxa de transmissão foi 7,3%. É importante destacar que não havia registros da carga viral materna nestes 15 estudos que foram incluídos na metanálise. Apesar de haver uma associação entre cesareana eletiva e a redução da transmissão perinatal, não é possível avaliar se há algum benefício para as mulheres com baixo risco de transmissão, ou seja, aquelas com cargas virais muito baixas ou indetectáveis.

O *European Collaborative Study Group* realizou um ensaio clínico randomizado avaliando a eficácia da cesareana eletiva em proteger contra a transmissão perinatal do HIV. Foram avaliadas 370 crianças e observou-se uma taxa de transmissão de 1,8% entre aquelas nascidas por cesareana eletiva e de 10,5% entre aquelas nascidas por parto vaginal. Destaca-se que o único antiretroviral usado neste estudo foi a monoterapia com Zidovudina. No grupo submetido à cesareana eletiva o índice de complicações infecciosas maternas foi muito baixo [51].

Tabela 2. Taxa de Transmissão Perinatal do HIV conforme uso da Zidovudina e a Via do Parto

Tratamento	Transmissão com Cesareana Eletiva	Transmissão com outras formas de parto
Sem Zidovudina	10,4 %	19%
Com Zidovudina	2 %	7,3%

Adaptado do *The International Perinatal HIV Group* [50]

Dados recentes sobre a ocorrência de complicações infecciosas após cesareanas de mulheres portadoras do HIV são conflitantes. O *European Mode of Delivery Collaboration* obteve taxas de complicações infecciosas de apenas 1,1% das mulheres submetidas ao parto vaginal e de 6,7% entre aquelas submetidas à cesareana [51]. O *Women to Infants Transmission Study (WITS)* relata uma taxa de morbidade associada à cesareana de 19% [52]. A morbidade infecciosa, incluindo endometrite, infecção de parede e infecção urinária, ocorreu em 11% das cesareanas eletivas e em 21% das cesareanas não eletivas. Para os partos vaginais esta taxa foi de 8% nos partos instrumentais e de apenas 4% naqueles não instrumentais. Em um outro estudo, o *Pediatric AIDS Clinical Trial Group 185 (PACTG 185)*, também houve um elevado índice de complicações infecciosas em pacientes submetidas à cesareana: 26% nas eletivas e 40% nas realizadas após a ruptura de membranas. Os partos vaginais tiveram um menor índice de complicações infecciosas: 13% para os partos espontâneos e 19% para os assistidos (fórceps, vácuo) [38]. Estes resultados demonstram claramente que os riscos e benefícios dos procedimentos cirúrgicos devem ser avaliados quando se considera a indicação de cesareana para as mulheres HIV positivas.

Acredita-se que o mecanismo pelo qual a cesareana proteja as crianças do contágio pelo HIV seja pela menor probabilidade de ocorrerem micro-transfusões placentárias, evitando assim o contato com o sangue materno durante o trabalho de parto, e com as secreções maternas no canal de parto. Entretanto, a cesareana eletiva não evita o contágio fetal intra-útero e a maior parte dos estudos disponíveis foram todos realizados antes do advento da terapia antiretroviral combinada.

O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda que seja oferecida a realização de cesareana eletiva a todas as gestantes portadoras do HIV que possuam carga viral maior que 1.000 cópias/ml. Contudo, deixa claro que não há evidências que demonstrem a eficácia da cesareana eletiva para mulheres com cargas virais menores que 1.000 cópias/ml. Esta abordagem foi, posteriormente, incorporada às recomendações norte-americanas e brasileiras no manejo de gestantes portadoras do HIV [53, 54].

2.3.5 - Fatores fetais

Baixo peso de nascimento [48], idade gestacional inferior à 34 semanas [14] ou à 38 semanas [55, 56], foram associados a maior risco de transmissão perinatal do HIV, em diversos estudos observacionais. A maior transmissão intra-parto do HIV em recém-nascidos prematuros do que nos a termo [18, 40, 56, 57], sugere que o contágio seja devido ao sistema imune menos desenvolvido tornando-os, portanto, mais suscetíveis à se infectarem durante o parto.

Além da prematuridade e do baixo peso de nascimento, a ordem de nascimento de recém-nascidos gemelares tem sido associada com riscos diferentes de infecção. Estudo realizado avaliando gêmeos mostrou que a maioria dos pares são concordantes quanto à infecção pelo HIV. Entretanto, o primeiro gêmeo a nascer apresenta um risco aproximadamente duas vezes maior de ser infectado do que o segundo. Para recém-nascidos de parto vaginal, a infecção ocorreu em 35% dos primeiros gêmeos e em 15% dos segundos, enquanto nas cesareanas, este risco foi de 16% e 8%, respectivamente [58]. Os mecanismos que determinam estas diferenças ainda são desconhecidos.

2.3.6 - Amamentação

As evidências de transmissão do HIV através da amamentação provém de relatos do contágio de crianças expostas ao HIV apenas por esta via e de estudos que mostraram que as crianças amamentadas apresentaram taxas mais altas de transmissão [59, 60]. Estudo retrospectivo realizado em quatro clínicas do estado de São Paulo, entre 1993 e 1995, avaliou 434 crianças com exposição perinatal ao HIV e detectou uma taxa de transmissão de 21% entre crianças amamentadas e de 13% entre aquelas que não foram amamentadas [4].

Estudo realizado em puérperas soropositivas detectaram DNA de HIV em 70% das amostras coletadas nos primeiros 4 dias após o parto, e em 50% das amostras coletadas 6 a 12 meses após o parto [61]. Um estudo de coorte realizado em Nairobi, África, detectou a associação independente entre transmissão pós-natal e o

aleitamento materno. As crianças amamentadas foram contaminadas quando havia lesão no mamilo materno, as mães apresentavam mastite; havia soroconversão materna durante o aleitamento e o aleitamento excedia 15 meses [62].

Outro estudo recente feito em Malawi, África, demonstrou uma relação entre a duração da amamentação e a probabilidade da transmissão à criança. Entre dois e seis meses após o parto, a incidência de transmissão pela amamentação foi de 0,7% ao mês, diminuindo após este período para 0,6% e para 0,3% no período de 12 à 18 meses. Portanto, o risco cumulativo é de 3,5% aos 5 meses, 7% aos 11 meses, 8,9% aos 17 meses e 10,3% aos 23 meses de amamentação [63]. Uma metanálise de cinco estudos sobre transmissão pós-natal relata um excesso de risco de 14% devido à amamentação, em mulheres com a infecção estabelecida, e de 29% quando as mulheres se infectaram pelo HIV no período pós-parto [64].

Análise secundária de um ensaio clínico randomizado realizado na África do Sul, avaliando o uso da vitamina A na prevenção da transmissão perinatal, detectou um aumento nas taxas de transmissão quando o regime era aleitamento misto comparativamente ao aleitamento materno exclusivo ou leite artificial [65]. Posteriormente, análise de um estudo de coorte não identificou maior risco de contágio do bebê decorrente do aleitamento materno exclusivo durante os primeiros seis meses de vida, comparativamente ao leite artificial [66]. Os resultados dos estudos que apontam a segurança do leite materno exclusivo, sem a administração concomitante de outros alimentos, vêm sendo questionados pela metodologia empregada e ausência de randomização na constituição dos grupos de comparação. A controvérsia sobre o efeito do aleitamento gerou a realização de um ensaio clínico randomizado comparando o aleitamento materno exclusivo com leite artificial, e os resultados estão sendo esperados. Existe, até o momento, um estudo brasileiro demonstrando que o uso exclusivo do aleitamento artificial como estratégia para prevenir a transmissão pós-natal do HIV é factível e não acrescenta prejuízos a saúde da criança [13].

2.4 - Uso de antiretrovirais para prevenir a infecção perinatal

2.4.1 - Eficácia da Zidovudina

Estudo conduzido pelo *Pediatric AIDS Clinical Trial Group* demonstrou a eficácia da Zidovudina em prevenir a transmissão do HIV para os filhos de mães soropositivas [67]. Neste ensaio clínico randomizado controlado por placebo, denominado *Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076* (PACTG 076) 477 mulheres, entre 14 e 34 semanas de gestação, sem uso prévio de antiretrovirais, com CD4 maior que 200 células/mm³, e com poucas manifestações de doença foram randomizadas para receber placebo ou ZDV. As gestantes do grupo intervenção receberam ZDV, via oral 100 mg, 5 vezes ao dia, após a décima quarta semana, por via endovenosa; no momento do parto (2 mg/kg na primeira hora e depois 1 mg/kg/hora) e os recém-nascidos receberam xarope de ZDV (2 mg/kg 6/6 h), durante 6 semanas. A taxa de transmissão de 8,3% no grupo que usou ZDV e de 25,5%, no grupo placebo, representou uma redução relativa de 67% no risco de transmissão perinatal. A análise dos níveis de carga viral (HIV-RNA) caracterizou uma redução média de 0,24 log₁₀ entre aquelas mulheres que usaram ZDV [68].

O PACTG 185 incluiu mulheres com CD4 abaixo de 500 células/ml e que já estavam recebendo antiretrovirais antes da gestação e avaliou o possível efeito aditivo do uso de imunoglobulina anti-HIV à mãe e ao bebê. Neste estudo, a ZDV preveniu a transmissão perinatal mesmo entre mulheres com doença avançada e que já haviam usado previamente esta medicação [38].

Tabela 3. Esquema de uso da Zidovudina para Prevenção da Transmissão Perinatal do HIV

Ante-parto	ZDV 100 mg via oral 5 vezes ao dia* iniciada a partir das 14 semanas de gestação até o parto.
Intra-parto	ZDV via endovenosa por 1 hora na dose de 2mg/kg, seguida por 1 mg/kg/hora até o nascimento.
Pós-parto	ZDV em solução oral ao RN na dose de 2mg/Kg a cada 6 horas, iniciando 8-12 h de vida e usando por 6 semanas.

Adaptado de Connor E. M e col [67]

* ZDV 300 mg duas vezes ao dia via oral é usada na prática clínica sendo considerado também aceitável.

2.4.2 - Esquemas curtos com Zidovudina

Após a publicação dos resultados do PACTG 076, inúmeras questões relacionadas à praticidade, custo e toxicidade dos antiretrovirais, além do acesso ao atendimento pré-natal, levaram à necessidade de se avaliar a eficácia de esquemas de menor duração com a Zidovudina.

Estudo realizado na Tailândia comparou o efeito do tratamento com Zidovudina, 300 mg via oral, contra placebo, iniciado na trigésima sexta semana de gestação, duas vezes ao dia e a intervalos de 3 horas durante o trabalho de parto, sem o acréscimo de ZDV no período neonatal. Neste ensaio clínico randomizado, obteve-se uma redução de 51% na transmissão perinatal, bem menor do que os 70% obtidos com o regime completo [69].

A análise retrospectiva de vários regimes de ZDV, usados por mulheres americanas soropositivas ao HIV, que tiveram partos entre 1995 e 1997, mostrou que a taxa de transmissão perinatal variou dependendo de quando a ZDV foi iniciada [70]. Gestantes que iniciaram ZDV no período pré-natal, receberam a medicação durante o parto e cujo recém-nascido também recebeu apresentaram taxa de transmissão de 6,1% (IC 95%, 4,1%-8,9%). Taxas mais elevadas foram detectadas quando a ZDV foi iniciada no momento do parto (10%; IC 95% 3,3%-21,8%), quando o recém-nascido recebeu até 48 horas após o parto (9,3%; IC 95% 4,1%-17,5%), a partir do terceiro dia após o parto (18,4%; IC 95% 7,7%-34,3%). Destaca-se ainda que a taxa de transmissão foi de 26,6% (IC 95% 21,1%-32,7%) quando não houve administração de ZDV [70]. Estes resultados apontam a efetividade da Zidovudina em reduzir a transmissão perinatal do HIV mesmo quando é iniciada tardiamente na gestação ou administrada apenas ao recém-nascido.

2.4.3 - Eficácia da Nevirapina e resistência viral

Estudo realizado em Uganda, o *HIVNET 012* testou a eficácia da ZDV comparativamente à Nevirapina (NVP) em 645 gestantes infectadas pelo HIV [71]. As mulheres foram randomizadas para receber NVP (200 mg via oral, no trabalho de parto) e seus recém-nascido (2mg/kg até 72 h após o parto), ou ZDV (600 mg via oral,

mais 300 mg a cada 3 horas, durante o trabalho de parto) e 4 mg/kg via oral, duas vezes ao dia, para o neonato durante 7 dias. A taxa de transmissão perinatal entre aqueles que usaram NVP foi de 13% e entre os que usaram a ZDV foi de 25%.

Uma única dose de Nevirapina, administrada para a mãe, durante o trabalho de parto e à criança, nas primeiras 72 horas após o parto, foi capaz de reduzir a taxa de transmissão perinatal à metade quando comparada ao esquema reduzido de ZDV. O custo do tratamento com NVP neste esquema é 200 vezes mais barato do que o de ZDV, tornando esta abordagem economicamente viável para países com poucos recursos.

A seleção de cepas virais resistentes à Nevirapina foi observada seis semanas após o uso de uma dose única da droga durante o trabalho de parto. No estudo HIVNET 012, 19% das mulheres e 46% das crianças infectadas que usaram esta droga desenvolveram resistência genotípica [72]. Não houve diferença na presença da resistência viral materna quanto à infecção da criança. Análises feitas nestas mulheres 12 e 24 meses após o parto não detectaram mais a presença da resistência viral à NVP, sugerindo que este esquema possa ser usado em futuras gestações. As implicações do desenvolvimento de resistência após uma única dose da Nevirapina gera preocupações quanto ao uso terapêutico desta droga no futuro.

O *Pediatric Clinical Trial Group 316* (PACTG 316) realizou um ensaio clínico randomizado nos EUA, Europa, Bahamas e Brasil avaliando o efeito da adição de uma única dose de Nevirapina (200 mg, via oral) à mulher no momento do parto e à criança (2 mg/kg) até 72 horas após o nascimento, ao esquema antiretroviral que já estava em uso. Todas as 1.270 mulheres do estudo usaram antiretrovirais durante a gestação sendo que 77% usaram esquemas combinados. A taxa de transmissão perinatal nos grupos com e sem a adição da Nevirapina foi de 1,4% e 1,6%, sendo que 15% das mulheres que utilizaram a Nevirapina desenvolveram resistência viral. O estudo demonstra que a resistência à Nevirapina ocorre também quando usada em adição à outros antiretrovirais [73].

2.4.4 - Toxicidade da Zidovudina a curto prazo

2.4.4.1 - Anemia

A toxicidade da Zidovudina durante a gravidez tem sido muito pequena. No PACTG 076 , a anemia ocorreu nas crianças que receberam ZDV, com uma queda média da hemoglobina de 2 mg/dl quando comparadas com as que receberam placebo [67]. A suspensão da ZDV na sexta semana de vida resolveu rapidamente a anemia. Apenas um caso de anemia grave, com hematócrito de 11%, foi relatado em uma criança cuja mãe recebeu ZDV entre outros antiretrovirais durante a gravidez. A criança apresentou insuficiência cardíaca congestiva pela anemia e foi estabilizada com transfusões, resolvendo o quadro clínico e foi, posteriormente, identificada como não infectada pelo HIV [74].

2.4.4.2 - Malformações congênitas

Não houve aumento na incidência de malformações congênitas entre as crianças que utilizaram Zidovudina no PACTG 076. Não houve alteração no crescimento ou na função imunológica entre as crianças que não foram infectadas quando comparadas ao grupo que usou placebo, após um seguimento mínimo de 18 meses. Um protocolo de registro mundial de crianças expostas aos antiretrovirais contabilizou dados de crianças que foram expostas à Zidovudina, descrevendo uma taxa de malformações igual à da população geral [74].

2.4.5 - Toxicidade a longo prazo

2.4.5.1 - Características imunológicas, cognitivas, de desenvolvimento, aparecimento de neoplasias

Acompanharam-se 234 crianças não infectadas pelo HIV por um período médio de 4,2 anos (3,2 à 5,6 anos) que haviam sido expostas à Zidovudina quando participaram do PACTG 076 [75]. Não houve diferença significativa entre aquelas que receberam Zidovudina ou placebo em termos de contagem linfocitária, peso, altura, e circunferência da cabeça, assim como também não houve diferenças no desenvolvimento neurológico. Casos isolados de anormalidades inespecíficas ao exame de fundo de olho, sem déficit de visão, e miocardiopatia, na ecocardiografia, foram relatados [74]. Mesmo assintomáticas as crianças expostas aos antiretrovirais devem ser acompanhadas a longo prazo para que se detectem efeitos adversos incomuns.

A Zidovudina apresentou efeitos carcinogênicos em ratos e macacos [76]. Até o momento, não há relato de desenvolvimento de câncer entre crianças não infectadas expostas à Zidovudina intra-útero ou no período neonatal. Contudo, torna-se obrigatório o acompanhamento das crianças expostas durante anos, para que se possa determinar o risco real de carcinogenicidade em seres humanos.

Tabela 4. Categorias e Definições das Drogas usadas na Gestação (FDA)

Categoria	Interpretação
A	Estudos controlados não mostram riscos.
B	Sem evidência de risco para o homem, mas faltam estudos controlados. Estudos em animais não mostram riscos ao feto.
C	Não foi estabelecida a segurança na gestação, estudos em animais são positivos para risco fetal ou não foram feitos.
D	Há evidencia de risco.
X	Contra-indicada na gestação.

Adaptado de *Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected Women* [53]

2.4.6 - Uso de outros antiretrovirais na gravidez

2.4.6.1 - Outros inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa

Nesta categoria apenas a Zidovudina e a Lamivudina tiveram sua farmacocinética estudadas na gestação [74, 77] . Ambas são bem toleradas nas doses usuais, atravessando a placenta e atingindo, níveis plasmáticos fetais semelhantes aos maternos.

A possibilidade de toxicidade dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa tem sido avaliada nas crianças expostas intra-útero [78], uma vez que duas crianças apresentaram disfunção neurológica progressiva e evoluíram para o óbito no primeiro ano de vida. Estas crianças foram expostas a Zidovudina e Lamivudina durante a gravidez e não desenvolveram a infecção.

Embora estes achados não tenham sido descritos em outros estudos com terapia antiretroviral combinada na gravidez e não haja outros casos semelhantes no Registro Internacional de Antiretrovirais [74], sabe-se que os análogos nucleosídeos podem reduzir a fosforilação oxidativa, que explicaria a ocorrência de distúrbio mitocondrial em seres humanos [79].

Todos os análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, com exceção da Didanosina (DDI) e do Tenofovir pertencem a categoria C da classificação de agentes teratogênicos do *Food and Drugs Administration* (FDA), indicando que não foi determinada a sua segurança na gravidez humana, seja porque os estudos realizados em animais foram positivos ou não foram realizados. Um estudo francês avaliou a eficácia da adição da Lamivudina (3TC), na trigésima segunda semana de gestação, ao esquema padrão de profilaxia com ZDV, onde ambas drogas foram fornecidas à criança por seis semanas [5]. A taxa de transmissão no grupo ZDV/3TC foi de 1,6% (IC 95% 0,7-3,3%) em comparação com a taxa de transmissão de 6,8% (IC 95% 5,1-8,7%) obtida no grupo que usou apenas ZDV.

Tabela 5. Toxicidade Fetal dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos

Droga	Categoria do FDA	Passagem Placentária (relação RN/mãe)	Carcinogenicidade em animais	Teratogenicidade em animais
Zidovudina	C	Sim (humanos) [0,85]	Positiva(tumor vaginal,roedores)	Positiva (roedores)
Zalcitabina	C	Sim (macacos) [0,30-0,50]	Positiva (linfoma timo,roedores)	Positiva (hidrocefalia, roedores)
Didanosina	B	Sim (humanos) [0,5]	Negativo	Negativa
Estavudina	C	Sim (macacos) [0,76]	Não completou	Negativa
Lamivudina	C	Sim(humanos) [~1,0]	Negativa	Negativa
Abacavir	C	Sim (ratos)	Não completou	Positiva (malf. Esquelética, roedores)
Tenofovir	B	Sim (rato e macaco)	Não completou	Negativa

Adaptado de *Public Health Service Task recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected Women* [53]

2.4.6.2 - Inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos

A Nevirapina é bem tolerada, ultrapassa a placenta e as concentrações no sangue fetal são similares aquelas obtidas na mãe. A eliminação da Nevirapina pela grávida é mais lenta do que na mulher não grávida e a meia-vida também é prolongada nos neonatos. Uma única dose de Nevirapina usada até as 72 horas do parto é capaz de manter atividade antiretroviral na criança durante a primeira semana de vida [74].

O Estudo HIVNET 012, em que a eficácia da Zidovudina foi comparada à da Nevirapina, realizado em 645 gestantes de Uganda [71] mostrou que até a décima sexta semana após o parto apenas 13% das crianças tratadas com NVP foram infectados contra 25% que usaram ZDV. A Nevirapina é classificada com pertencendo à categoria C do FDA. Não existem ainda estudos que avaliem a toxicidade a longo prazo do uso desta medicação.

O Efavirenz é uma das drogas recentemente licenciadas que parece ter potente atividade antiretroviral e é também classificada na categoria C, mas alguns estudos em animais apresentaram resultados preocupantes. O uso do Efavirenz em macacas prenhas resultou em malformações em 3 dos 20 recém-nascidos, incluindo defeitos graves como anencefalia, microftalmia, anoftalmia e fenda palatina [74]. Estes achados têm limitado o emprego desta medicação em mulheres grávidas e orientado a substituição desta droga em mulheres que a estão usando e engravidam.

Tabela 6. Toxicidade Fetal dos Inibidores da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeos

Droga	Categoria do FDA	Passagem Placentária (relação RN/mãe)	Carcinogenicidade em animais	Teratogenicidade em animais
Nevirapina	C	Sim (humanos) [1,0]	Não completou	Negativa
Delavirdina	C	Desconhecida	Não completou	Positiva (defeito septal ventricular, roedores)
Efavirenz	C	Sim (macaco,rato, coelho) [1,0]	Não completou	Positiva (anencefalia, anoftalmia,microftalmia, macacos)

Adaptado de *Public Health Service Task recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected Women* [53]

2.4.6.3 - Inibidores da Protease

A maioria dos inibidores da protease são classificados como pertencentes a categoria B do FDA, indicando que há segurança para o seu uso durante a gravidez. O Indinavir, Amprenavir e o Lopinavir são classificados como categoria C do FDA, sugerindo o uso de forma mais cautelosa. Uma vez que o metabolismo hepático é imaturo nas crianças, espera-se uma meia-vida prolongada do Indinavir tornando possível um aumento da hiperbilirrubinemia fisiológica e maior cristalização da droga na urina. A passagem transplacentária dos inibidores da protease em quantidade mínima tem sido observada em seres humanos [80]. Portanto, o efeito de proteção ao feto com estes medicamentos ocorreria, principalmente, pelo controle da infecção materna com conseqüente redução da viremia.

Tabela 7. Toxicidade Fetal dos Inibidores da Protease

Droga	Categoria do FDA	Passagem Placentária (relação RN/mãe)	Carcinogenicidade em animais	Teratogenicidade em animais
Indinavir	C	Mínima(humanos)	Não completou	Negativa
Ritonavir	B	Mínima(humanos)	Positiva(adenoma e câncer hepático, roedores)	Negativa
Saquinavir	B	Mínima(humanos)	Não completou	Negativa
Nelfinavir	B	Mínima(humanos)	Não completou	Negativa
Amprenavir	C	Desconhecida	Não completou	Negativa
Lopinavir/ Ritonavir	C	Desconhecida	Não completou	Negativa

Adaptado de *Public Health Service Task recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected Women* [53]

2.4.6.4 - Terapia antiretroviral combinada

Existem poucas informações avaliando toxicidade a curto e a longo prazo do uso de esquemas antiretrovirais potentes durante a gestação. Entretanto, os poucos dados disponíveis sugerem que a terapia antiretroviral possa ser usada com segurança na gravidez.

2.5 - Recomendações atuais

2.5.1 – Revisão das diretrizes existentes

As recomendações e os princípios que orientam a terapia antiretroviral têm sido modificados desde a implementação do esquema do PACTG 076, quando o uso da monoterapia com a Zidovudina era a regra. O uso terapêutico de antiretrovirais combinados, em esquemas que, freqüentemente incluem um inibidor da protease, tem causado uma redução da progressão da doença e da mortalidade por AIDS [81].

Atualmente, é recomendado que as mulheres grávidas soropositivas ao HIV recebam a mesma avaliação clínica, imunológica e virológica que é feita para as não grávidas. O momento de iniciar e o esquema a ser utilizado deve basear-se nos mesmos parâmetros utilizados nas não grávidas, desde que a toxicidade a curto e a longo prazo deste tratamento continuem sendo toleráveis ou ainda que desconhecida [38]. Se o esquema antiretroviral em uso não incluir a Zidovudina, a recomendação é de que ela seja incluída durante a gravidez. O esquema completo de Zidovudina, durante a gestação e parto é recomendado para todas as mulheres independentemente do estágio clínico da sua doença. A dosagem recomendada para a Zidovudina foi reavaliada em outros ensaios clínicos que demonstraram a mesma eficácia do PACTG 076 (ZDV, 100 mg/5 vezes ao dia) com o uso do esquema com 300 mg a cada doze horas, garantindo assim maior adesão ao tratamento [53, 82].

2.5.1 - Uso da ZDV antes das 14 semanas de gravidez

Entre as mulheres que estavam usando antiretrovirais antes da concepção ou iniciaram durante o primeiro trimestre de gestação, recomenda-se a manutenção dessas drogas durante a gravidez. Entretanto, como a organogênese ocorre nas primeiras 10 semanas de gestação e o conhecimento sobre o risco de teratogenicidade dos antiretrovirais é ainda limitado, as mulheres expostas à terapia antiretroviral podem desejar suspender estas drogas e reiniciá-las a partir da décima segunda semana. Estas considerações são feitas durante o aconselhamento e, caso seja decidido suspender os antiretrovirais, todas as drogas devem ser suspensas simultaneamente, com a restituição de todo o esquema mais tarde. As mulheres que não iniciaram o uso de antiretrovirais no primeiro trimestre de gestação podem retardá-lo para após a décima quarta semana, como foi feito no PACTG 076, caso a condição clínica permita.

2.5.2 - Uso de antiretrovirais em pacientes sem tratamento prévio ao parto

Para as mulheres que chegam ao parto sem o uso prévio de antiretrovirais, existem as seguintes intervenções possíveis:

- Esquema 1. Nevirapina 200 mg via oral, no início do trabalho de parto, seguido por dose única de 2mg/kg, para o recém-nascido nas 48 horas de vida.
- Esquema 2. ZDV e 3TC, via oral, durante o trabalho de parto (ZDV 300 mg 3/3 h e 3TC 150 mg 12/12 h), seguido pela administração via oral para o recém-nascido por uma semana (ZDV 1 mg/kg 6/6 h e 3TC 2mg/Kg 12/12 h).
- Esquema 3. ZDV, 2mg/kg, via endovenosa, por 1 hora, seguida da infusão contínua de 1 mg/kg/h durante o trabalho de parto. A criança deve receber ZDV na dose de 2 mg/kg a cada 6 horas, durante 6 semanas de vida.
- Esquema 4. Associação do esquema 1 ao esquema 3.

Entre estas opções, não há dados de eficácia disponíveis apenas para a última, mas existe a expectativa que haja um efeito sinérgico entre as duas drogas potencializando a proteção ao recém-nascido. Os estudos têm mostrado altas taxas de resistência viral após o uso de uma dose única de Nevirapina e limitam o uso desta medicação de forma isolada. Baseado nestas informações o Ministério da Saúde tem recomendado o uso exclusivo da Zidovudina para mãe e para o recém-nascido (esquema 3).

2.5.3 - Uso de antiretrovirais em crianças cujas mães não receberam terapia antiretroviral na gestação ou no parto

Recomenda-se o início da Zidovudina à criança mesmo que a mãe não tenha feito o uso dela durante a gravidez ou no momento do parto [53]. Esta recomendação foi recentemente validada pela demonstração de que o início da ZDV nas primeiras 48 horas após o parto associou-se a uma taxa de transmissão de 9,3%, comparada com uma taxa de 18,4% quando a ZDV foi iniciada no terceiro dia do parto ou mais tarde, e de 26,6% quando a ZDV não foi usada pelo recém-nascido [70].

Outros antiretrovirais têm sido associados à ZDV, particularmente se a mãe for portadora de um vírus resistente à ZDV ou caso tenha apresentado falha ao tratamento antiretroviral combinado. Entretanto, ainda não foi comprovada a superioridade desta abordagem em relação ao uso exclusivo da ZDV. Sabe-se que o uso da ZDV, iniciado após 14 dias de vida, parece ser ineficaz, pois neste momento a infecção já se estabeleceu na maioria das crianças.

2.5.4 - Desenvolvimento de resistência à Zidovudina em gestantes usando apenas a ZDV

Um dos problemas potenciais relacionados à monoterapia com ZDV tem sido o risco de desenvolvimento de resistência viral. As pacientes que participaram do estudo ACTG 076 foram avaliadas quanto ao possível desenvolvimento de mutações virais que conferem resistência genotípica. Uma entre 36 (3%) mulheres que receberam ZDV tinham vírus com estas mutações [68]. A incidência atual de resistência deve ser

maior pois as pacientes deste estudo se encontravam em estágios iniciais da doença, e espera-se uma taxa maior de resistência entre indivíduos com a doença avançada.

Avaliando-se as vantagens e desvantagens do uso de antiretrovirais combinados durante a gravidez, recomenda-se que eles sejam usados da mesma forma que as mulheres não grávidas utilizam. A Zidovudina deve ser acrescentada ao esquema, mesmo que a carga viral seja indetectável ou que a paciente tenha doença avançada.

2.5.5 - Uso de terapia antiretroviral combinada

Como foi discutido acima, as informações sobre a toxicidade a curto e longo prazo do uso combinado de antiretrovirais são limitadas. A questão torna-se mais complexa porque mesmo sem tratamento uma proporção elevada de crianças não são infectadas, e se tratadas estarão sendo submetidas à possível toxicidade. Os riscos da infecção pediátrica pelo HIV são bem conhecidos enquanto os riscos da terapia antiretroviral durante a gravidez são, até o momento, apenas teóricos. É importante destacar o benefício inquestionável da redução da transmissão perinatal no momento de indicar o tratamento.

2.6 - Importância do aconselhamento

Frente às diversas incertezas a respeito da segurança do uso de antiretrovirais durante a gravidez, é fundamental que cada paciente seja informada sobre as opções possíveis e os prós e contras de cada uma delas [83, 84].

A decisão final sobre o emprego de antiretrovirais durante a gravidez deve ser tomada pela paciente, após ouvir o especialista no tratamento do HIV.

2.7 - Intervenções obstétricas para reduzir a transmissão perinatal

As evidências atuais indicam que a cesareana eletiva foi capaz de reduzir a taxa de transmissão para cerca de 2% nas grávidas que usaram ZDV [51]. As recomendações atuais tem incluído a cesareana eletiva como uma opção para as mulheres com maior risco de transmissão. Entretanto, não se sabe se existe algum benefício na realização da cesareana eletiva naquelas mulheres com carga viral muito baixa ou indetectável.

O conhecimento de que a ruptura de membranas maior um período superior a quatro horas é um fator de risco para transmissão nos indica que este prolongamento deve ser evitado. Uma das formas mais eficientes de evitá-lo é através da cesareana. O seu emprego deve obedecer alguns critérios uma vez que as cesareanas realizadas em mulheres portadoras do HIV tem evoluído com taxas mais elevadas de complicações infecciosas. A recomendação que tem sido seguida é a do uso da cesareana eletiva apenas em gestantes que cheguem ao final da gestação com carga viral maior que 1.000 cópias/ml.

2.8 – Considerações Finais

A incidência da transmissão perinatal do HIV, na ausência de qualquer intervenção, varia nas diferentes regiões do mundo, de 15-30%, nos recém-nascidos da Europa e EUA, a 40-50%, nos recém-nascidos da África. Nos países em que há assistência pré-natal preventiva com antiretrovirais, a transmissão situa-se em torno de 2% a 6%. O HIV-1 pode ser transmitido intra-útero por via transplacentária, intraparto, através do contato do recém-nascido com sangue e secreções infectadas, ou após o parto, através da amamentação.

Usando a testagem por PCR pode-se diagnosticar a infecção em cerca de 40% das crianças infectadas nas primeiras 48 horas de vida e em todas elas entre 30 e 90 dias após o nascimento.

Os fatores associados com aumento no risco de transmissão perinatal incluem a doença materna avançada; o tabagismo; o uso de drogas ilícitas durante a gravidez; a ruptura de membranas por período maior

do que quatro horas; e o parto por via vaginal quando comparado à cesareana eletiva. Na criança, o baixo peso de nascimento e a prematuridade têm sido associados à um aumento do risco de contágio.

As intervenções para reduzir a transmissão perinatal mais eficazes incluem o esquema com Zidovudina durante a gravidez, durante o trabalho de parto e no recém nascido, resultando na redução da transmissão em torno de 70%.

Esquemas mais curtos com Zidovudina também reduziram a taxa de transmissão nos recém-nascidos que receberam nas primeiras 48 horas de pós-parto.

A toxicidade a curto prazo da Zidovudina parece aceitável tanto para mãe quanto para a criança, mas é necessário determinar a toxicidade a longo prazo em seres humanos.

As recomendações atuais para prevenção da transmissão perinatal incluem o uso da terapia antiretroviral combinada, como seria normalmente indicado para o tratamento da mulher infectada pelo HIV, com a adição da Zidovudina ao esquema.

A decisão final acerca do uso dos antiretrovirais na gravidez deve ser tomada pela gestante, após discussão com o médico. Outras medidas para reduzir a transmissão perinatal incluem evitar a amamentação, evitar a ruptura prolongada das membranas e mesmo a indicação de cesareana eletiva nas pacientes com maior risco de transmissão.

3 - REFERÊNCIAS

1. UNAIDS, *Report on the Global HIV/AIDS Epidemic*. 2002.
2. Brasil, Ministério da Saúde do., *Boletim Epidemiológico da AIDS - 2001 e 2002*.
3. Bobat, R., *et al.*, *Breastfeeding by HIV-1-infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa*. *Aids*, 1997. **11**(13): p. 1627-33.
4. Tess, B.H., *et al.*, *Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. São Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1*. *Aids*, 1998. **12**(5): p. 513-20.
5. Mandelbrot, L., *et al.*, *Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1*. *Jama*, 2001. **285**(16): p. 2083-93.
6. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995. **8**(5): p. 506-10.
7. Burns, D.N., *et al.*, *Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1994. **7**(7): p. 718-26.
8. *Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. Italian Multicentre Study*. *Lancet*, 1988. **2**(8619): p. 1043-6.
9. Rubini NPM, A.J., Cordovil AVDP *et al.*, *HIV-1 vertical transmission in Rio: rate and risk factors*. Abstract of the XI International Conference in AIDS, Vancouver, 1996: p. 363.
10. Biggar, R.J., *et al.*, *Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission*. *Lancet*, 1996. **347**(9016): p. 1647-50.
11. Lallemand, M., *et al.*, *Mother-to-child transmission of HIV-1 in Congo, central Africa. Congolese Research Group on Mother-to-Child Transmission of HIV*. *Aids*, 1994. **8**(10): p. 1451-6.
12. Patchen, L. and K. Khoshnood, *Risk of perinatal transmission with treatment combinations of intrapartum and newborn zidovudine monotherapy*. *AIDS Read*, 2001. **11**(5): p. 269-77.

13. Nogueira SA, A.T., Pinheiro TC, Oliveira RH, Andrade MP, Bondarowisk M, et al., *Successful prevention of HIV transmission from mother to infant in Brazil using a multidisciplinary approach*. Brazilian J Infect Dis, 2001. **5**: p. 78-86.
14. *Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. European Collaborative Study*. Lancet, 1992. **339**(8800): p. 1007-12.
15. Thomas, D.L., et al., *Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study*. J Infect Dis, 1998. **177**(6): p. 1480-8.
16. Leroy, V., et al., *International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV*. Lancet, 1998. **352**(9128): p. 597-600.
17. Mock, P.A., et al., *Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group*. Aids, 1999. **13**(3): p. 407-14.
18. Kuhn, L., et al., *Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group*. Aids, 1997. **11**(4): p. 429-35.
19. Cassol, S., et al., *Rapid screening for early detection of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1*. J Clin Microbiol, 1994. **32**(11): p. 2641-5.
20. Brossard, Y., et al., *Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses*. Aids, 1995. **9**(4): p. 359-66.
21. Bryson, Y.J., et al., *Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1*. N Engl J Med, 1992. **327**(17): p. 1246-7.
22. Kuhn, L., et al., *Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study*. J Infect Dis, 1999. **179**(1): p. 52-8.

23. Simonds, R.J., *et al.*, *Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study.* *Aids*, 1998. **12**(12): p. 1545-9.
24. Dunn, D.T., *et al.*, *The sensitivity of HIV-1 polymerase chain reaction in the neonatal period, and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission.* *AIDS*, 1995. **9**: p. F7- F11.
25. Krivine, A., *et al.*, *HIV replication during the first weeks of life.* *Lancet*, 1992. **339**(8803): p. 1187-9.
26. Van Rompay, K.K., *et al.*, *Passive immunization of newborn rhesus macaques prevents oral simian immunodeficiency virus infection.* *J Infect Dis*, 1998. **177**(5): p. 1247-59.
27. Ruff, A.J., *et al.*, *Prevalence of HIV-1 DNA and p24 antigen in breast milk and correlation with maternal factors.* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1994. **7**(1): p. 68-73.
28. Coutsooudis, A., *Influence of infant feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa.* *Ann N Y Acad Sci*, 2000. **918**: p. 136-44.
29. Ekpini, E.R., *et al.*, *Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire.* *Lancet*, 1997. **349**(9058): p. 1054-9.
30. John, G.C., *et al.*, *Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis.* *East Afr Med J*, 2001. **78**(2): p. 75-9.
31. Mayaux, M.J., *et al.*, *Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. The French Pediatric HIV Infection Study Group.* *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995. **8**(2): p. 188-94.
32. Garcia, P.M., *et al.*, *Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group.* *N Engl J Med*, 1999. **341**(6): p. 394-402.
33. Ioannidis, J.P., *et al.*, *Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads ≥ 1000 copies/ml.* *J Infect Dis*, 2001. **183**(4): p. 539-45.

34. Mayaux, M.J., et al., *Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group.* J Infect Dis, 1997. **175**(1): p. 172-5.
35. Dickover, R.E., et al., *Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load.* Jama, 1996. **275**(8): p. 599-605.
36. Sperling, R., et al., *Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant.* N Engl J Med, 1996. **335**: p. 1621-9.
37. Cardo, D.M., et al., *A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group.* N Engl J Med, 1997. **337**(21): p. 1485-90.
38. Mofenson, L.M., et al., *Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team.* N Engl J Med, 1999. **341**(6): p. 385-93.
39. Burns DN, L.S., Muenz LR, et al, *Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4 levels.* J Acquir Imm Defic Syndr, 1994. **7**(7):18-26).
40. Simonds, R.J., et al., *Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies.* Aids, 1998. **12**(3): p. 301-8.
41. Rodriguez, E.M., et al., *Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal HIV transmission.* Aids, 1996. **10**(3): p. 273-82.
42. St Louis, M.E., et al., *Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors.* Jama, 1993. **269**(22): p. 2853-9.
43. Temmerman, M., et al., *Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection.* Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(2 Pt 1): p. 700-5.
44. Katz, J.M., et al., *Relationship between human immunodeficiency virus-1 RNA identification in placenta and perinatal transmission.* J Perinatol, 1997. **17**(2): p. 119-24.

45. Colgrove, R.C., et al., *Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations*. *Aids*, 1998. **12**(17): p. 2281-8.
46. Masquelier, B., et al., *Zidovudine genotypic resistance in HIV-1-infected newborns in the French perinatal cohort*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001. **27**(2): p. 99-104.
47. Welles, S.L., et al., *HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal--infant transmission in the women and infants transmission study*. *The Women and Infants Transmission Study Group*. *Aids*, 2000. **14**(3): p. 263-71.
48. Landesman, S.H., et al., *Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child*. *The Women and Infants Transmission Study*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(25): p. 1617-23.
49. The International Perinatal HIV Group., *Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies*. *Aids*, 2001. **15**(3): p. 357-68.
50. The International Perinatal HIV Group., *The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(13): p. 977-87.
51. European Mode of Delivery Collaboration: *Elective cesarean versus vaginal delivery in prevention of HIV-1 transmission: A randomised clinical trial*. *Lancet*, 1999. **353**(9158): p. 1035-9.
52. Rich, K.C., et al., *Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants*. *Women and Infants Transmission Study Group*. *Pediatrics*, 2000. **105**(1): p. 8.
53. *Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States (revised November 3, 2000)*. *HIV Clin Trials*, 2001. **2**(1): p. 56-91.
54. Saúde, Ministério da Saúde do., *Consenso sobre Terapia Anti-Retroviral para adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV*. 2001.

55. Abrams, E.J., et al., *Neonatal predictors of infection status and early death among 332 infants at risk of HIV-1 infection monitored prospectively from birth. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group.* Pediatrics, 1995. **96**(3.1): p. 451-8.
56. Goedert, J.J., et al., *Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp120.* Lancet, 1989. **2**(8676): p. 1351-4.
57. Taha, T.E., et al., *The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi.* Int J Epidemiol, 1995. **24**(5): p. 1022-9.
58. Duliege AM, A.C., Felton S, et al, *Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins.* J Pediatr, 1995. **126**: p. 625-32.
59. Blanche, S., et al., *A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group.* N Engl J Med, 1989. **320**(25): p. 1643-8.
60. European Collaborative Study. *Risk Factors for mother to child transmission of HIV-1.* Lancet, 1992. **339**: p. 1007-12.
61. Ruff AJ, C.J., Halsey NA, et al, *Prevalence of HIV-1 DNA and p24 antigen in breast milk and correlation with maternal factors.* J Acq Immune Def Syndr, 1994. **7**: p. 68-73.
62. Embree, J.E., et al., *Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1.* Aids, 2000. **14**(16): p. 2535-41.
63. Miotti, P.G., et al., *HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi.* Jama, 1999. **282**(8): p. 744-9.
64. Dunn, D.T., et al., *Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding.* Lancet, 1992. **340**(8819): p. 585-8.
65. Coutoudis, A., et al., *Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. South African Vitamin A Study Group.* Aids, 1999. **13**(12): p. 1517-24.

66. Coutsooudis, A., et al., *Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa*. *Aids*, 2001. **15**(3): p. 379-87.
67. Connor, E.M., et al., *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(18): p. 1173-80.
68. Eastman, P.S., et al., *Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076*. *J Infect Dis*, 1998. **177**(3): p. 557-64.
69. Shaffer, N., et al., *Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group*. *Lancet*, 1999. **353**(9155): p. 773-80.
70. Wade, N.A., et al., *Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(20): p. 1409-14.
71. Guay, L.A., et al., *Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial*. *Lancet*, 1999. **354**(9181): p. 795-802.
72. Eshleman, S.H., et al., *Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012)*. *Aids*, 2001. **15**(15): p. 1951-7.
73. Dorenbaum, A., et al., *Two Dose Intrapartum/Newborn Nevirapine and Standard Antiretroviral Therapy to Reduce Perinatal HIV Transmission - a Randomized Trial*. *JAMA*, 2002. **288**(2): p. 189-98.
74. *Antiretroviral Pregnancy Registry. PharmaResearchCorportation, Wilmington, NC. January 1989-July 2001*. 2001.
75. Culnane, M., et al., *Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams*. *Jama*, 1999. **281**(2): p. 151-7.

76. Diwan, B.A., et al., *Multiorgan transplacental and neonatal carcinogenicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in mice*. Toxicol Appl Pharmacol, 1999. **161**(1): p. 82-99.
77. Moodley, D., et al., *Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours*. J Clin Pharmacol, 2001. **41**(7): p. 732-41.
78. Blanche, S., et al., *Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues*. Lancet, 1999. **354**(9184): p. 1084-9.
79. Bialkowska, A., et al., *Oxidative DNA damage in fetal tissues after transplacental exposure to 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT)*. Carcinogenesis, 2000. **21**(5): p. 1059-62.
80. *Recommendations on the use of antiretroviral agents in pregnant women infected with HIV-1*. Rev Panam Salud Publica, 2001. **9**(5): p. 345-54.
81. Gortmaker, S.L., et al., *Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1*. N Engl J Med, 2001. **345**(21): p. 1522-8.
82. Leroy, V., et al., *Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: DITRAME ANRS 049a trial*. Aids, 2001. **15**(4): p. 517-22.
83. *U.S. Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1995. **44**(RR-7): p. 1-15.
84. *Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral*. MMWR Recomm Rep, 2001. **50**(RR-19): p. 1-57.

4 – OBJETIVOS DO ESTUDO

4.1 – Objetivo geral

Avaliar as características associadas à transmissão perinatal do HIV-1 nos pares mãe-criança acompanhadas em um serviço de referência para HIV/AIDS de Porto Alegre

4.2 – Objetivos Específicos

- Determinar a incidência da transmissão perinatal do HIV-1.
- Descrever a taxa de adesão aos antiretrovirais e verificar se a adesão interfere na transmissão perinatal do HIV-1.
- Avaliar a associação da transmissão perinatal com outras variáveis como: escolaridade, comorbidades, uso de cocaína, estágio da infecção, uso de antiretrovirais além da ZDV, via de parto, tempo de bolsa rota e peso do RN.

5 - ARTIGO EM INGLÊS

Perinatal HIV-1 transmission among participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study

Regis Kreitchmann^{1,2}, Sandra Costa Fuchs^{2,3}, Suzane Kummer¹, Theodoro Suffert¹, Gisele Preussler¹, Maria do Carmo da Rosa¹

¹ Centro Municipal para Atendimento das Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids , Secretaria Municipal da Saúde de Porto Alegre, RS, Brazil.

² Post-Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ Social Medicine Department, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

This study was supported by the National Coordination Center for STD/AIDS, Brazilian Ministry of Health, and UNESCO (contract no. 349/99), and, partly, by CNPq (National Research Council).

We want to thank Dra. Mariangela Silveira and Dr. Flavio Dani Fuchs for making a full revision.

Address for correspondence:

Regis Kreitchmann

Av. Cel. Lucas de Oliveira 1937/202

90460001 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/Fax: +55 51 33311765

regisk@brturbo.comcom

Abstract:

Objective: To determine the rate and predicting factors for perinatal transmission among **women infected with HIV-1**.

Design: Cohort study including all pregnant or puerperal **women infected with HIV type 1** who attended to the major reference center for prevention of perinatal HIV transmission in southern Brazil.

Methods: Women infected with HIV-1 were enrolled during pregnancy and seen monthly at the antenatal care center. We also included HIV-1 infected women detected at delivery if they presented at the center within the first 10 days of postpartum. Mothers and infants were followed for up to 24 months. Maternal, obstetric, and infant-related characteristics were ascertained by an interviewer administered questionnaire and testing for CD4 cell count, viral load, anti-HCV, HBSAg and syphilis were performed. Full compliance with antiretroviral therapy was considered when at least 80% of prescribed doses were taken by the mothers and the newborns. HIV-1 infection of the infant was defined by a positive HIV-1 RNA assay confirmed on a second blood sample, or an ELISA test confirmed through indirect immunofluorescence after the age of 18 months.

Results: Perinatal transmission was assessed in 343 children (95% of the whole sample). Overall, the transmission rate was 3.2% (95% CI 1.7 to 5.8%). Approximately 75% of mother-child pairs reached full compliance with treatment. Perinatal transmission rates increased with maternal viral load ($\geq 10,000$ copies/ml RR: 11.27; 95% CI 1.38 to 92.23). In multivariate analyses, the only independent risk factor for perinatal transmission was the maternal viral load at baseline (OR= 2,72 per log increase in the number of copies; 95% CI: 1,17-6,50).

Conclusion: Perinatal transmission rate was low among HIV-1 infected women on antiretroviral therapy, and whose children received antiretroviral drugs. Viral load level was the only independent predictor of perinatal

transmission. It is possible to prevent HIV-1 perinatal transmission in a developing country like Brazil as long we provide antiretrovirals and fórmula.

Keywords: Risk factors, HIV-1, perinatal transmission, viral load.

Introduction

Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) has been reduced due to administration of zidovudine (ZDV) to women infected by HIV-1 during pregnancy and labor, and to the newborn. The reduction from 25.5% to 8.3%, reported by Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) on protocol 076, has been corroborated in other clinical trials [1]. These findings supported the international guidelines that antiretroviral drugs should be administered during pregnancy and labor, and to the newborn at birth and for a six-week period [2]. Refrain from breastfeeding is additionally recommended in countries in which there are alternatives available for newborn nutrition [3]. These guidelines are based mostly on randomized clinical trials. Since these trials aimed to assess the efficacy of antiretroviral drugs, participants who agree in participating may be more likely to follow the protocol [1, 4, 5].

In clinical practice, however, even with medical assistance and antiretroviral drug accessible free of charge (as is the case in Brazil), pregnant women may start -antenatal care late in pregnancy or do not attend, or do not comply with the treatment. Therefore, the effectiveness of treatment among unselected pregnant women remains unknown.

In this report we present the perinatal transmission rates of HIV in a cohort of -HIV-1 infected pregnant women attending to a reference center of a National Program for Control of HIV/AIDS in Porto Alegre, southern Brazil. Additionally, we investigated the compliance with antiretroviral therapy.

Methods

In a cohort study, we enrolled pregnant women infected with HIV-1 who sought medical attention at the reference center for Sexually Transmitted Diseases/AIDS in Porto Alegre, southern Brazil, between January 1997 and December 2000. This is the major reference center of the city, which provide health care for patients infected with HIV. We also recruited women diagnosed as infected by HIV-1 at delivery who presented at the center within the first 10 days of postpartum.

Women were seen monthly during pregnancy to receive antenatal care and antiretroviral drugs. After birth, infants were seen at week 1, and approximately every 4 weeks up to 24 months to detect HIV-1, to provide medical assistance, antiretroviral drugs, and artificial milk, all of them accessible free of charge. The recommendations for initiation and choice of antiretroviral therapy were based on the health policy of the Brazilian Ministry of Health to prevent perinatal transmission of HIV-1[6]. The standard treatment was zidovudine (ZDV), used as a single-drug, or ZDV combined with other antiretroviral drugs, depending on CD4 levels and viral load.

Baseline data were ascertained by means of an interviewer-administered questionnaire. Compliance to the treatment, occurrence of adverse effects, and presence of other co-morbidities were investigated during follow-up. Hospital records were checked to obtain obstetric and antiretroviral administration at labor. Full compliance to the antiretroviral therapy was considered for those mother-child pair who received at least 80% of prescribed doses during pregnancy, intrapartum, and to the newborn during six weeks. Those who did not receive all three components of the antiretroviral regimen were considered as partial compliance. Clinical, immunologic, and virologic evaluation –were done periodically, including viral load dosage, absolute and relative CD4 lymphocyte count, anti-HCV, HBSAg, and VDRL. HIV-1 RNA was measured with a nucleic acid sequence–based amplification assay according to the manufacturer’s instructions (Organon Teknika, Durham, N.C.). Results of HIV-1 viral load below the limit of detection were assigned values of the limit of detection (e.g., 80 copies per milliliter). CD4 lymphocyte count was determined in flesh whole blood by flow citometry. All assays were performed by a single laboratory.

Women already on treatment continued the previous antiretroviral regimen and those who started drug treatment received ZDV (300 mg orally two times per day) as a single drug or in association with lamiduvine, didanosine, nevirapine, indinavir or nelfinavir, in the standard dosages [6]. Women were informed about the intrapartum antiretroviral regimen, which was intravenous zidovudine, with a loading dose of 2 mg per kilogram followed by a continuous infusion of 1 mg per kilogram per hour. They were also informed that their infants should receive a six-week course of zidovudine prophylaxis (2 mg per kilogram orally four times per day). Furthermore, all mothers were advised to refrain from breastfeeding their newborns.

Maternal, obstetric, and infant-related risk factors for perinatal transmission of HIV-1 included age of the mother, observed skin color (categorized as white and non-white), education (number of years at school), smoking, use of cocaine during current pregnancy, gestational age at starting antiretroviral therapy, number of antiretroviral drugs used, mode of delivery (vaginal, elective cesarean -performed before the onset of labor and rupture of membranes , and cesarean done as an emergency procedure), time elapsed from rupture of amniotic membrane to birth (categorized as > 4 or ≤ 4 hours), birth weight ($< 2,800$ or $\geq 2,800$ grams), CD4 lymphocytes count (< 200 or ≥ 200 cell/mm³) and viral load (categorized as HIV-1 RNA levels $< 10,000$, between 10,000 and 100,000, and $> 100,000$ copies/ml).

The status of the infants with respect to HIV-1 infection was based on the results of the viral load dosage, anti-HIV antibody detection (*Elisa Immuno Assay*), and indirect immunofluorescence. In accordance to the criteria adopted by the Ministry of Health [7], children were considered HIV-1 infected in case of two positive viral RNA tests, in blood samples collected between the first and sixth months after birth, one of them being performed after the fourth month, or an ELISA test done using two different techniques and confirmed by indirect immunofluorescence after the child was 18 months old. Transmission was excluded with two negative viral RNA tests or a negative ELISA test performed after the child was 18 months old.

Pregnancies resulting in multiple births were counted only once in the appraisal of infection status and transmission was considered to have occurred if any of the infants were infected.

According to the perinatal transmission rate at the time the study was planned [1], the expected rate of transmission was 12% for those who with full compliance with treatment, and 24% in case of partial compliance, being able to detect a relative risk of - 2.0 with 80% power and 95% confidence interval whether 352 mother-child pairs were enrolled.

The perinatal transmission rate was calculated considering the number of newborns diagnosed as HIV-1 positive over the total number of newborns with known diagnoses. The associations were estimated through relative risk and 95% confidence interval. In order to take into account confounding factors, the odds ratio were calculated through multiple logistic regression, using Statistical Package for Social Science (version 10.0, SPSS, Chicago, IL). Associations with p value <0.05 were considered statistically significant, and those with "P" value varying between 0.05 and 0.20 were considered as trend toward association.

Results

A total of 322 women were enrolled into the study and followed up during one, two (n=36), or three (n=3) pregnancies. There were 364 live-born infants, including 354 singletons and 5 sets of twins, and 2 stillborn. The infection status could not be established for the 2 stillborn and 16 infants; 3 children died during the neonatal period, and 13 were lost to follow-up before the definitive infection status could be ascertained by the researcher.

The autopsy of 3 children, out of 5, demonstrated that the causes of death were not related to HIV infection. One-third of the 13 children lost in the follow-up had undetectable viral load when they were at about three months old. The analysis comprised 343 mother-child pairs, corresponding to 95% of the original cohort. Overall, 11 infants were infected by HIV-1, resulting in 3.2% (95% CI: 1.7 to 5.8%) perinatal transmission rate. Given the unexpectedly low overall rate of transmission, a sensitivity analysis was carried out taking into account the 18 infants with no follow-up.

The impact was evaluated for the worst and the best possible scenarios, i.e., positive and negative outcomes for all 18 children. Considering both scenarios, transmission rates might have ranged from 3% (95% CI: 1.6 to 5.5) to 8.0% (95% CI: 5.5 to 11.5) respectively.

Table 1 shows that mothers were young, had low education level, and approximately 64% were white. Most of them (87.3%) were infected through sexual intercourse, 10% had a previously HIV-1 infected child, and at about 57% were diagnosed as HIV-1 positive during the current pregnancy. Among 174 pregnant women aware of their HIV-1 positive status, only 46 (26%) were on antiretroviral therapy prior to the current pregnancy.

Baseline laboratory tests were ordered for all women who attended to the antenatal care, but viral load for HIV was available only for 273 women (75.6%) (mean = 31,091 copies/ml; median = 3,700 copies/ml), and CD4 lymphocytes count for 280 women (mean = 508 cells/mm³; median = 470 cells/mm³).

Table 2 presents characteristics of the mother related to the antenatal care and delivery. Pregnant women had on average three antenatal care appointments at the reference center; two mothers had no antenatal care, and 38.2% had one or two appointments. Approximately 41% of mothers received only zidovudine, 41% received a combination of two analogous nucleotides, and 17% received two analogous nucleotides associated to nevirapine or to a protease inhibitor. Approximately 75% of mothers reached full compliance with ARV treatment during pregnancy, labor, and to the newborn. There was a low rate of elective and emergency cesarean (Table2).

Table 3 shows a strong and significant association of viral load with perinatal transmission of HIV-1. Pregnant women with viral load of 100,000 copies/ml or greater at enrollment had 19 times the risk of HIV transmission for those who had less than 10,000 copies/ml. No transmission was observed among women whose viral loads were below 3,600 copies/ml at the beginning of antenatal care.

Approximately 18% of the mothers did not receive ZDV at labor, but the transmission rate was similar to those who received it (Table 3). However, among newborns who received less than 80% of zidovudine doses, the transmission rate was 6.3% in comparison to 3.1% of those who reached full compliance (data not shown).

Viral load had a negative correlation with CD4 count ($r = -0.418$; $P < 0.001$) and a positive correlation with the number of antiretroviral drugs ($r = 0.445$; $P < 0.001$). CD4 count, on the other hand, was inverse and significantly correlated to the number of antiretroviral drugs ($r = -0.603$; $P < 0.001$). Consequently, these variables, which might affect perinatal transmission, were not included in the same multivariate model because they showed strong colinearity.

To assess the independent effect of CD4 count and viral load with perinatal transmission of HIV-1, we presented two multivariate models. In the first model, viral load, expressed in a logarithmic scale, increased the risk of transmission of HIV-1, independently of the gestational age at starting antiretroviral treatment (OR= 2.72; 95% CI: 1.17 to 6.50). In the second model, CD4 count presented trend toward association with perinatal transmission, after adjustment for gestational age at starting antiretroviral treatment (OR= 0.99; 95% CI: 0.99 to 1.0).

Discussion

This cohort study describes the perinatal transmission rate, compliance with antiretroviral treatment and identification of risk factors to mother-to-child transmission in a sample of women infected with HIV type 1. The 3.2% mother-to-child transmission rate, detected for 95% of the eligible population, is comparable to those described in developed countries [8, 9]. However, this rate was lower than the 16% rate detected in studies done prior to ARV treatment during pregnancy, in Brazil [10]. Even the estimates obtained from the sensitivity analysis were comparable to the results achieved by the PACTG on protocol 076, which detected 8.3% (95% CI: 3.9 to 12.8) transmission rate among pregnant women treated with zidovudine [1].

In this study 76.0% of the mother-child pairs reached full compliance with antiretroviral therapy, which is remarkable high considering the low level of education of the women, that only half of the pregnant women were aware of the HIV-positive status prior to the pregnancy, and at about 39% had no or inadequate antenatal care.

Looking into compliance with antiretroviral drugs at the postpartum, 95% of the infants received at least

80% of the doses prescribed. Among those infants who had full compliance with antiretroviral therapy, the HIV-1 transmission rate was half of the rate detected for infants with partial compliance. Even though it was not statistically significant, probably due to low power of the study, this difference in transmission rates is clinically relevant. The 6 weeks regimen of ZDV to the infant may have a fundamental role in the treatment, acting as the antiretroviral drug prescribed as post-exposure prophylaxis for occupational injuries [11].

Another aspect to prevent mother-to-child transmission of HIV is the recommendation to feed infants with artificial milk. We identified that all women refrained from breastfeeding to avoid postnatal transmission of HIV-1 to their infants through breast milk.

A number of studies have shown that maternal viral load is an essential determinant of the risk of perinatal transmission of HIV-1[4, 12-14]. This finding was confirmed in this study, even after adjustment for a confounding risk factor. A dose-response relationship between viral load and perinatal transmission rate was detected and we identified that a viral load of 3,600 copies/ml was the threshold below which there was no transmission.

In the study PACTG 185, ZDV was administered to 480 pregnant women using the same regimen prescribed in this study. In that trial, the only variable associated with transmission was the viral load detected at the enrollment, but 500 copies/ml was the threshold below which there was no transmission [4]. Concordant findings from several studies and a curve-response relationship suggest that there is a causal association between severity of the maternal condition and perinatal transmission of HIV-1.

Several studies that finished before routine viral load testing and combination of antiretroviral therapy were available showed that cesarean delivery performed before the onset of labor and rupture of membranes (elective cesarean) was associated with a significant reduction in perinatal HIV-1 transmission compared to other modes of delivery [15, 16]. At the time this study was conducted, the Brazilian national guidelines to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 did not include elective or scheduled cesarean delivery [6]. We detected the

same rate of cesarean delivery among HIV-1 infected and non-infected women [17]. The lack of protection of elective cesarean delivery might be due to that physicians restrain cesarean delivery to the more serious cases.

We did not detect an independent and statistically significant association between CD4 counts and mother-to-child HIV-1 transmission. Despite CD4 and viral load are both surrogate markers of the severity of immunosuppression, quantification of maternal viral load can presume the amount of virus the newborn need to be protect for.

In conclusion, we showed that the mother-to-child transmission of HIV-1 might be effectively prevented through the availability of antiretroviral drugs, high rate of compliance with treatment to the women and their infants, as well as to refrain of breastfeeding the newborn. The strategies employed by the Brazilian Ministry of Health to prevent vertical transmission of HIV-1 result in a low transmission rate. However, there is still a potential for further reduction based on the maintenance of viral load below 3,600 copies/ml, and on post-delivery ZDV administration to all newborns from HIV-1 positive mothers.

Table 1: Base line distribution of pregnant women's characteristics

Socioeconomic and demographic characteristics	Mean \pmsd or No. (%)
Age of the mother (years)	25.6 \pm 5.8
White skin color	207 (64.3)
Years at school	5.6 \pm 2.8
Previous morbidity	
Sexual transmission of HIV	281 (87.3)
HIV positive partner	141 (38.8)
HIV positive children	36 (10.0)
Previous stillbirths	9 (2.5)
Current pregnancy characteristics	
HIV-1 positive diagnosis during current pregnancy	184 (57.1)
Gestational age (weeks) at starting ARV treatment	21.6 \pm 10.8
VDRL-positive	28 (8.0)
HbsAg-positive	6 (2.0)
Anti-HCV-positive	50 (20.4)
Cocaine use during current pregnancy	20 (5.5)
CD4 (cells/mm ³)	508 \pm 265
Viral load (copies/ml)	31,091 \pm 83,100

Table 2. Distribution of characteristics related to the follow up of the women and newborns

Characteristic	Mean \pm sd or N (%)
Number of antenatal care appointments	3.3 \pm 1.8
Antiretroviral drugs use in current gestation:	
Zidovudine	147 (40.7)
Combination of two drugs	148 (41.0)
Combination of three or more drugs	62 (17.2)
Time of membrane rupture (hours)	2.6 \pm 7.4
Vaginal delivery	225 (62.3)
Emergency cesarean	54 (15.0)
Elective cesarean	82 (22.7)
Birth weight (grams)*	3,066 \pm 527
Stillbirths	2 (0.60)

*For twin births, the lower birth weight was used.

Table 3. Univariate analysis of factors associated to perinatal HIV-1 transmission

Risk Factor	Pregnant Women No.	Children infected No. (%)	RR (95% CI)	P Value
Years at school				
≥ 8	87	4 (4.6)	1.00	
< 8	248	7 (2.9)	0.64 (0.19-2.14)	0.5
Previously infected children				
No	309	9 (2.9)	1.00	
Yes	34	2 (5.9)	2.02 (0.45-8.97)	0.3
No. of antenatal care appointments				
≥ 3	214	5 (2.3)	1.00	
< 3	129	6 (4.6)	1.99 (0.62-6.39)	0.3
Gestational age at starting ARV treatment (weeks)				
< 28	222	5 (2.2)	1.00	
≥ 28	118	6 (5.0)	2.26 (0.70-7.24)	0.2*
VDRL- positive				
No	308	10 (3.2)	1.00	
Yes	25	1 (4.0)	1.23 (0.16-9.24)	0.6
Anti-HCV- positive reactive				
No	187	4 (2.1)	1.00	
Yes	46	3 (6.5)	3.05 (0.71-13.15)	0.1*
CD4 (cells/mm³)				
≥ 200	249	7 (2.8)	1.00	
< 200	19	2 (10.5)	3.74 (0.83-16.79)	0.1*
Viral load (copies/ml)				
< 10,000	172	1 (0.6)	1.00	
10,000-100,000	73	4 (5.5)	9.42(1.07-82.89)	
> 100,000	18	2 (11.1)	19.11 (1.82-200.57)	0.007

Table 3. Cont.

Risk Factor	Pregnant Women No.	Children infected No. (%)	RR (95% CI)	P Value
No. of ARV drugs taken during pregnancy				
1	138	3 (2.2)	1.00	
2	142	4 (2.8)	1.30 (0.30-5.68)	0.2*
3	59	4 (6.8)	3.12 (0.72-13.50)	
1 ZDV use during labor				
No	61	2 (3.3)	1.00	
Yes	281	9 (3.2)	0.98 (0.22-4.41)	1.00
2 Compliance with ARV therapy				
Full	262	3 (3.8)	1.00	
Partial	80	8 (3.0)	1.23 (0.33-4.52)	0.7
Cocaine use during current pregnancy				
No	323	10 (3.1)	1.00	
Yes	20	1 (5.0)	1.61 (0.22-12.00)	0.5
Time of membrane rupture (hours)				
< 4	275	9 (3.3)	1.00	
≥ 4	61	2 (3.3)	1.00 (0.34-4.52)	1.00
Elective cesarean				
No	264	8 (3.0)	1.00	
Yes	79	3 (3.8)	1.25 (0.34-4.61)	0.7
Birth weight (grams)				
≥ 2,800	253	7 (2.8)	1.00	
< 2,800	89	4 (4.5)	1.62 (0.49-5.42)	0.5

* P value for trend

References:

1. Connor, E.M., et al., *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* N Engl J Med, 1994. 331(18): p. 1173-80.
2. *Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States (revised November 3, 2000).* HIV Clin Trials, 2001. 2(1): p. 56-91.
3. Dunn, D.T., et al., *Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding.* Lancet, 1992. 340(8819): p. 585-8.
4. Mofenson, L.M., et al., *Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team.* N Engl J Med, 1999. 341(6): p. 385-93.
5. Shaffer, N., et al., *Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group.* Lancet, 1999. 353(9155): p. 773-80.
6. Brasil, Ministério da Saúde do - *Recomendações para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV.* 1997-2000.
7. Brasil, Ministério da Saúde do - *Infecção pelo HIV em criança - Guia de Tratamento Clínico.* 1999.
8. Mandelbrot, L., et al., *Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1.* Jama, 2001. 285(16): p. 2083-93.
9. Patchen, L. and K. Khoshnood, *Risk of perinatal transmission with treatment combinations of intrapartum and newborn zidovudine monotherapy.* AIDS Read, 2001. 11(5): p. 269-77.
10. Tess, B.H., et al., *Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1.* Aids, 1998. 12(5): p. 513-20.

11. Cardo, D.M., *et al.*, *A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group.* N Engl J Med, 1997. 337(21): p. 1485-90.
12. Garcia, P.M., *et al.*, *Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group.* N Engl J Med, 1999. 341(6): p. 394-402.
13. Mayaux, M.J., *et al.*, *Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group.* J Infect Dis, 1997. 175(1): p. 172-5.
14. Sperling, R., *et al.*, *Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant.* N Engl J Med, 1996. 335: p. 1621-9.
15. *The International Perinatal HIV Group, The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies.* N Engl J Med, 1999. 340(13): p. 977-87.
16. *European Mode of Delivery Collaboration: Elective cesarean versus vaginal delivery in prevention of HIV-1 transmission: A randomised clinical trial.* Lancet, 1999. 353(9158): p. 1035-9.
17. Porto Alegre, Secretaria Municipal da Saúde de, *SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos.* 2000.

6 – ARTIGO EM PORTUGUÊS

Transmissão perinatal do HIV-1 entre participantes do programa de controle do HIV/AIDS no sul do Brasil: um estudo de coorte

Regis Kreitchmann^{1,2}, Sandra Costa Fuchs^{2,3}, Suzane Kummer¹, Theodoro Suffert¹, Gisele Preussler¹, Maria do Carmo da Rosa¹

¹ Centro Municipal de DST/AIDS de Porto Alegre, Secretaria da Saúde, RS, Brasil.

² Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Este estudo foi financiado pelo núcleo de Coordenação Nacional de DST/AIDS, do Ministério da Saúde do Brasil, em convênio com a UNESCO (contrato 349/99) e, em parte, pelo CNPq.

Agradecimentos à Dra. Mariangela Silveira e ao Dr. Flavio Dani Fuchs pela revisão e sugestões.

Correspondência para:

Regis Kreitchmann

Av. Cel. Lucas de Oliveira 1937/202

90460001 Porto Alegre, RS, Brasil

Fone/Fax: +55 51 33311765

regisk@brturbo.com

Resumo

Objetivo: Determinar a taxa e os fatores preditores da transmissão perinatal entre gestantes portadoras do HIV-1.

Desenho: Estudo de coorte incluindo todas as gestantes ou puérperas portadoras do HIV-1 e participantes do programa de controle da transmissão perinatal HIV, no Centro Municipal DST/AIDS, RS, Brasil, entre janeiro de 1997 e dezembro de 2000.

Métodos: Gestantes HIV-1 positivas foram arroladas no início do atendimento pré-natal ou puérperas até 10 dias após o parto, sendo acompanhadas durante a gravidez, até aproximadamente 24 meses após o parto, assim como seus recém-nascidos. As participantes foram entrevistadas, utilizando-se um questionário padronizado, no arrolamento, nas reavaliações durante o atendimento pré-natal, no puerpério e nas consultas pediátricas. Realizaram-se a contagem de linfócitos CD4, carga viral para HIV(PCR-RNA), anti-HCV, HBSAg e VDRL. Investigaram-se características demográficas, socio-econômicas, reprodutivas, comportamentais, relacionadas à contaminação pelo HIV e adesão ao tratamento com antiretrovirais (ARV). Determinou-se a adesão ao tratamento com antiretrovirais a partir da informação sobre o emprego de ARV durante a gestação, no trabalho de parto e, após o parto, para o recém-nascido. Considerou-se como adesão completa quando a mãe e o recém-nascido receberam pelo menos 80% das doses de ARV prescritas nas três situações. Consideraram-se infectadas pelo HIV as crianças com dois testes positivos para RNA viral, ou um teste Elisa, realizado com duas técnicas diferentes e confirmado pela imunofluorescência indireta após 18 meses de vida.

Resultados: Avaliou-se a transmissão perinatal do HIV-1 em 343 crianças (95% do total arrolado), o que resultou em uma taxa de transmissão perinatal de 3,2% (IC 95% 1,7-5,8%). A adesão completa ao tratamento com antiretrovirais na gestação foi de 75,3%. Entre as variáveis investigadas apenas os valores de carga viral materna iguais ou maiores que 10.000 cópias/ml (RR=11,27; IC95%: 1,38-92,23) e principalmente superiores a

100.000 cópias (RR= 19,1; IC95%: 1,82-200,57) associaram-se com a transmissão do vírus ao recém-nascido. Na análise multivariada a carga viral permaneceu significativa e independentemente associada à transmissão perinatal (OR= 2,72 para o aumento de 1 log no número de cópias virais; IC95%: 1,17-6,50).

Conclusão: Em gestantes expostas ao tratamento com antiretrovirais durante a gestação, no parto e cujos recém-nascidos receberam ARV a taxa de transmissão perinatal do HIV-1 foi baixa e apenas os valores de carga viral foram preditores da transmissão. A transmissão perinatal do HIV-1 pode ser evitada através da disponibilização dos antiretrovirais, pela alta taxa de adesão pelas gestantes e por seus filhos, assim como a fornecimento do aleitamento artificial para o recém-nascido.

Palavras-chave: Fatores de risco, HIV-1, transmissão perinatal , carga viral

Introdução

Porto Alegre classifica-se em quarto lugar entre as cidade brasileira com maior número de indivíduos notificados por AIDS e os estudos sentinelas realizados em suas maternidades identificaram a prevalência do HIV em cêrca de 2% das gestantes[1]. Estudos brasileiros realizados anteriormente ao uso de antiretrovirais para prevenção da transmissão perinatal do HIV obtiveram taxas de transmissão de 16 e 39,8% [2, 3].

A transmissão materno-fetal do vírus da imunodeficiência humana tipo1 pode ser reduzida de 25,5% para 8,3% no estudo PACTG 076 devido a instituição do tratamento com antiretrovirais à gestante e ao recém-nascido [4]. Recomendações internacionais preconizam, desde então, que os antiretrovirais sejam administrados durante a gestação, na vigência do trabalho de parto e ao recém-nascido, no pós-parto imediato [5]. A restrição ao aleitamento materno faz parte das recomendações para países em que há outras alternativas disponíveis para a alimentação do recém-nascido [6]. Estas recomendações baseiam-se na eficácia do tratamento antiretroviral, administrado a gestantes selecionadas e cooperativas arroladas em ensaios clínicos randomizados [4, 7, 8].

Em condições usuais, mesmo com a assistência e distribuição gratuita de antiretrovirais, como ocorre

no Brasil, as gestantes podem iniciar tardiamente o atendimento pré-natal, não aderir completamente ao tratamento ou fazê-lo irregularmente.

Neste estudo, nós determinamos a taxa e investigamos as características associadas à transmissão perinatal do HIV-1 entre mulheres participantes do programa nacional de controle de HIV/AIDS em um centro de referência no sul do Brasil.

Métodos

Realizou-se um estudo de coorte em que foram incluídas todas as gestantes soropositivas ao HIV-1 e puérperas até 10 dias após o parto que procuraram atendimento médico no Centro Municipal de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS de Porto Alegre, RS, entre janeiro de 1997 e dezembro de 2000. Este centro é referência municipal para o atendimento de indivíduos portadores de HIV/AIDS. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todas as participantes assinaram consentimento de forma livre e esclarecida.

As mulheres foram avaliadas mensalmente durante a gravidez, recebendo atendimento pré-natal e antiretrovirais e o leite artificial para o recém-nascido. Os antiretrovirais empregados são a zidovudina (ZDV), usada como terapia única ou em combinação com outros antiretrovirais, de acordo com os níveis de CD4 e carga viral, seguindo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil para redução da transmissão perinatal do HIV [9].

Na primeira consulta, as gestantes foram entrevistadas utilizando-se um questionário padronizado, iniciaram atendimento pré-natal e solicitaram-se dosagens de carga viral para HIV-1 e contagem absoluta e relativa de linfócitos CD4. Realizou-se a dosagem de carga viral do HIV utilizando-se o PCR-RNA, NASBA (*Nucleic Acid Sequence Base Amplification*) Nuclisens HIV-1 QT, laboratório Organon Teknika, seguindo-se as orientações do fabricante. Os resultados de carga viral abaixo do limite de detecção foram considerados como

tendo o valor do limite de detecção. As contagens dos linfócitos CD4 foi realizado no sangue fresco através da citometria de fluxo.

As gestantes que faziam uso de antiretrovirais foram orientadas a manter o tratamento e as que não estavam em tratamento passaram a receber zidovudina, via oral, 300 mg, duas vezes ao dia, isoladamente ou em associação com lamivudina, didanosina, nevirapina, indinavir ou nelfinavir nas doses usuais [9]. Nas consultas mensais de pré-natal investigou-se o emprego de antiretrovirais no mês precedente à entrevista e era distribuída medicação para o mês subsequente.

Conforme as diretrizes brasileiras para prevenção de transmissão perinatal do HIV [9], as gestantes foram orientadas sobre a necessidade de receber zidovudina, por via endovenosa na dose de 2 mg/kg por uma hora e após 1 mg/kg/h, durante o trabalho de parto. Além disso, os recém-nascidos foram orientados a receber zidovudina, solução oral, na dose de 2 mg/kg a cada seis horas durante seis semanas. Adicionalmente, todas foram orientadas a não amamentar.

Após o parto manteve-se o acompanhamento mensal, a partir da primeira semana de vida do recém-nascido até os 24 meses. Os dados obstétricos e os referentes a administração de antiretrovirais no parto foram coletados dos prontuários hospitalares e, durante o seguimento, as gestantes informaram sobre a administração de medicação aos recém-nascidos.

Entre os fatores de risco para a transmissão perinatal do HIV-1 investigaram-se: idade materna, cor da pele observada (categorizada em branca e não branca), anos completos de escola, tabagismo, uso de cocaína durante a gestação, idade gestacional em que foi iniciado o tratamento com antiretrovirais, duração e número de antiretrovirais empregados, via de parto (vaginal, cesareana de urgência ou eletiva, sendo esta última caracterizada pela ausência de ruptura de membranas e de contrações uterinas), tempo de bolsa rota (categorizado em > 4 ou ≤ 4 horas), peso de nascimento (categorizado em < 2.800 ou ≥ 2.800 g), contagem de células CD4 (categorizado em < 200 ou $\geq 200/\text{mm}^3$) e da carga viral (aferida através dos níveis de RNA de HIV-1, categorizado em < 10.000 , entre 10.000 e 100.000 e > 100.000 cópias/ml). Avaliou-se o número de consultas pré-natal considerando-se as realizadas no pré-natal especializado do Centro Municipal de DST/AIDS.

Caracterizou-se a adesão ao tratamento com antiretrovirais como completa quando a mãe e o recém-nascido receberam pelo menos 80% das doses de ARV nas três situações: durante a gestação (medicação via oral), no trabalho de parto (zidovudina via endovenosa) e para o recém-nascido (solução oral de zidovudina) durante seis semanas. No uso de menos de 80% das doses prescritas em pelo menos um dos períodos a adesão foi considerada parcial.

Definiu-se a infecção do recém-nascido pelo HIV utilizando-se as dosagens de carga viral, detecção de anticorpos anti-HIV (*Elisa Immuno Assay*) e imunofluorescência indireta. As crianças foram consideradas infectadas pelo HIV, conforme critérios usados pelo Ministério da Saúde [10], quando apresentavam dois testes positivos para RNA viral, em amostras de sangue coletadas entre o primeiro e o sexto mês de vida sendo, uma delas realizada após o quarto mês, ou um teste Elisa efetuado por duas técnicas diferentes e confirmados pela imunofluorescência indireta após 18 meses de vida. Excluiu-se a transmissão de infecção quando os dois testes para RNA viral ou o teste Elisa foram negativos, este último realizado após 18 meses de vida.

As gestações gemelares foram consideradas como tendo ocorrido transmissão perinatal do HIV-1 se alguma das crianças tiver sido infectada. Calculou-se a taxa de transmissão perinatal considerando-se o número de recém-nascidos com diagnóstico positivo para o HIV sobre o total de recém-nascidos com diagnóstico conhecido.

Estimou-se, segundo as taxas de transmissão perinatal na época [4], que 12% dos recém-nascidos seriam infectados na vigência de adesão completa ao tratamento e que 24% o seriam caso as mães aderissem parcialmente ao tratamento, mantendo-se um poder de 80% com um nível de significância de 5% para testarem-se as associações, sendo capaz de detectar-se um risco relativo de 2,0 se 352 pares mãe-recém-nascido fossem acompanhados.

As análises univariada e multivariada foram realizadas mantendo-se os pares mãe-recém-nascido, incluindo-se todas aquelas para as quais havia informação sobre a condição do recém-nascido ser infectado ou não. Estimaram-se as associações através do risco relativo e do intervalo de confiança de 95%. Consideraram-se com sendo estatisticamente significativas as associações cujo valor p foi $<0,05$ e como apresentando

tendência à associação aquelas cujo valor p variou entre 0,05 e 0,20.

Utilizou-se regressão logística múltipla, em análise realizada no programa *Statistical Package for Social Science* (versão 10, SPSS, Chicago, IL), para controle dos fatores de confusão.

Resultados

Incluíram-se no estudo 322 mulheres que foram acompanhadas em uma, duas (n=36) ou 3 (n= 3) gestações, resultando em 356 recém-nascidos únicos e 5 pares de gêmeos. A transmissão não pode ser investigada em 18 crianças, incluindo dois natimortos, três óbitos que ocorreram antes de completar o diagnóstico e 13 crianças que não fizeram o seguimento necessário para concluir o diagnóstico. De um total de 361 pares mãe-criança, a transmissão perinatal foi determinada para 343 crianças (95%) e entre estas, 11 foram consideradas infectadas pelo HIV-1, resultando em uma taxa de transmissão perinatal de 3,2% (IC 95% 1,7-5,8%).

Os exames anatomopatológicos realizados em três dos cinco óbitos ocorridos entre as crianças indicaram causas não relacionadas ao HIV. Entre as 13 crianças que não retornaram para o acompanhamento, obtiveram-se informações para cerca de um terço as quais apresentaram exame de carga viral indetectável após dois meses de vida, o que indica fortemente a possibilidade de não ter ocorrido a transmissão. Comparando-se algumas características (CD4, tempo de ruptura de membranas, peso de nascimento e via do parto) das 18 crianças não acompanhadas com as que foram seguidas, destaca-se que elas não diferiram de forma significativa.

Avaliou-se o impacto das perdas assumindo-se o pior, ou seja, que todas as 18 crianças eram HIV positivas, e o melhor, considerando-se todas as crianças HIV como negativas. Considerando estas duas hipóteses as taxas de transmissão variariam de 3% (IC 95% 1,6-5,5) a 8,0% (IC 95% 5,5-11,5).

Destaca-se, na tabela 1, que a maior parte das mães eram jovens, apresentavam baixa escolaridade, 87,3% adquiriram o vírus através da via sexual, 10% já possuíam filhos infectados pelo HIV, e um pouco mais da metade das gestantes foram diagnosticadas como HIV reagentes na gestação atual. Entre as 174 gestações ocorridas em mulheres que já sabiam-se HIV reagentes, 46 (26%) haviam iniciado o tratamento com antiretrovirais antes da gravidez atual.

Os títulos da carga viral para o HIV foram avaliados na linha de base em 273 mulheres (75,6%) com mediana de 3.700 cópias/ml (indo de 80 à 600.000 cópias/ml). Os valores de CD4 foram avaliados na linha de base para 280 mulheres (77,5%) com mediana de 470 cel/mm³ (indo de 43 à 1758 cel/mm³).

A tabela 2 apresenta as características das gestantes relacionadas ao atendimento pré-natal e parto. As gestantes realizaram, em média, três consultas de pré-natal; sendo que 2 gestantes não fizeram nenhuma consulta e 38,2% fizeram uma ou duas consultas. Cerca de 41% das gestantes fizeram uso exclusivo de zidovudina, 41% usaram uma combinação de dois análogos nucleosídeos e 18% receberam dois análogos nucleosídeos associados à nevirapina ou um inibidor da protease. Aproximadamente 75% das gestantes aderiram completamente ao tratamento antiretroviral, administrado durante a gestação, no trabalho de parto e aos recém-nascidos. Destaca-se, na tabela 2, as baixas taxas de cesareanas realizadas eletivamente ou de urgência.

Destaca-se, na tabela 3, a associação forte e significativa para a contagem de carga viral. As gestantes com carga viral no arrolamento maior do que 100.000 cópias/ml apresentaram risco aproximadamente dezoito vezes maior de transmitir o vírus ao recém-nascido, comparativamente as que tinham menos de 10.000 cópias.

Não houve transmissão do HIV entre as mulheres que possuíam carga viral menor do que 3.600 cópias/ml, no início do atendimento pré-natal.

Aproximadamente 18% das gestantes não receberam a zidovudina intraparto, mas a taxa de transmissão não foi diferente daquelas que a receberam (Tabela 3). Em relação à adesão aos antiretrovirais, identifica-se que os recém-nascidos que receberam 80% ou menos das doses prescritas de zidovudina tiveram uma taxa de

transmissão (6,3%) mais elevada do que aqueles cuja adesão foi completa (3,1%), mas a diferença não foi estatisticamente significativa.

Analisando-se as relações entre as variáveis carga viral, CD4 e número de antiretrovirais administrados à gestante durante o pré-natal verificou-se que a carga viral apresentou correlação significativa e negativa com a contagem de CD4 ($r = -0,418$; $P < 0,001$) e positiva com o número de antiretrovirais ($r = 0,445$; $P < 0,001$). A dosagem de CD4, por sua vez mostrou correlação significativa e inversa com o número de antiretrovirais ($r = -0,603$; $P < 0,001$). Consequentemente, estas variáveis não foram incluídas no mesmo modelo da análise multivariada pois mostravam colinearidade importante.

Realizaram-se dois modelos de análise multivariada contendo as variáveis significativamente associadas ou com tendência à associação com a transmissão perinatal do HIV, na análise univariada. Foram incluídas na análise a idade gestacional no início do tratamento antiretroviral, os níveis de carga viral, expressos em escala logarítmica, e de CD4 conforme foi definido no planejamento da análise. No primeiro modelo, evidencia-se a associação da carga viral com a transmissão perinatal do HIV-1, independente da idade gestacional em que o tratamento com ARV foi iniciado (OR= 2,72; IC 95%: 1,17-6,50). No segundo modelo, os níveis de CD4 apresentam apenas tendência à associação com a transmissão perinatal após ajuste para idade gestacional em que o tratamento com ARV foi iniciado (OR= 0,99; IC 95%: 0,99-1,0).

Discussão

Este estudo de coorte descreve a taxa de transmissão perinatal, adesão ao tratamento antiretroviral e identifica os fatores de risco para transmissão em uma amostra de mulheres portadoras do HIV-1. Obteve-se o seguimento de cerca de 95% da população elegível para a detecção do HIV no recém-nascido, identificando-se uma taxa de transmissão perinatal de 3,2% comparável a obtida em países desenvolvidos [11, 12] e menor do que a taxa de 16%, obtida em São Paulo, em estudo anterior ao uso de antiretrovirais na gravidez [2]. Mesmo presumindo as piores estimativas possíveis, ou seja, que as perdas de seguimento e óbitos ocorridos no estudo

fossem crianças HIV positivas, a taxa de transmissão ainda estaria abaixo do resultado obtido no ensaio clínico randomizado *Pediatric AIDS Clinical Trial Group* (PACTG 076) que foi 8,3% (IC95% 3,9-12,8) em gestantes tratadas com zidovudina [4].

Nosso estudo identificou que 76% dos pares mãe-filho apresentaram adesão completa ao tratamento antiretroviral, o que é significativo, considerando a baixa escolaridade das mulheres, onde apenas metade delas sabiam-se HIV reagentes antes da gestação atual, e com a realização de poucas consultas no serviço especializado.

Avaliando a adesão ao tratamento antiretroviral, 95% das crianças receberam pelo menos 80% das doses prescritas. Entre as crianças com adesão completa ao tratamento a taxa de transmissão perinatal do HIV-1 foi metade daquela obtida entre as com adesão parcial. Mesmo que este achado não tenha atingido significância estatística, provavelmente pela falta de poder do estudo, a diferença entre as taxas de transmissão é clinicamente relevante. O uso da zidovudina durante 6 semanas pelo recém-nascido desempenha um papel fundamental no tratamento, atuando como profilaxia pós-exposição à semelhança do que é usado em acidentes ocupacionais [13].

Outro aspecto importante na prevenção da transmissão é a recomendação do uso exclusivo de leite artificial para as crianças. Nós identificamos que todas as mulheres seguiram esta recomendação, evitando desta forma, o contágio pelo leite materno.

Diversos estudos já haviam demonstrado que a carga viral materna é um importante preditor da transmissão perinatal do HIV-1 [7, 14-16]. Este achado confirmou-se neste estudo, mesmo após ajuste para um fator de confusão. Observou-se uma relação dose resposta entre carga viral e transmissão perinatal e identificou-se que a carga viral de 3.600 cópias/ml foi o limite abaixo do qual não houve transmissão.

No PACTG 185, foi administrada a ZDV a todas as 480 gestantes nas mesmas doses empregadas no nosso estudo, a única variável associada à transmissão foi a carga viral obtida na entrada no estudo e não houve transmissão entre aquelas com carga viral inferior a 500 cópias/ml [7]. Achados semelhantes ao de

diversos estudos e a relação dose resposta sugerem que existe uma relação causal entre a gravidade da condição materna e a transmissão perinatal do HIV-1.

Diversos estudos, realizados antes da disponibilidade da carga viral e do uso de antiretrovirais combinados, mostraram que o uso da cesareana eletiva se associava a uma redução significativa da transmissão perinatal do HIV-1 [7, 14, 17, 18]. As taxas de cesareana detectadas neste estudo não diferem daquelas observadas na população em geral de Porto Alegre, refletindo as orientações do Programa Nacional de DST/AIDS que não incluíam a realização de cesareana eletiva entre as suas recomendações [19]. A ausência de efeito protetor da cesareana eletiva nas pacientes recebendo antiretrovirais detectada neste estudo, provavelmente deva-se a indicação de cesareana para os casos considerados de maior gravidade.

Não identificamos associação significativa e independente entre a contagem de linfócitos CD4 e a transmissão perinatal do HIV-1. Ambas as variáveis, CD4 e carga viral, são indicadoras da gravidade da imunossupressão, sendo que a carga viral representa, objetivamente, a quantidade de vírus ao qual a criança é exposta.

Concluindo, nosso estudo evidencia que a transmissão perinatal do HIV-1 pode ser evitada através da disponibilização dos antiretrovirais, pela alta taxa de adesão pelas gestantes e por seus filhos, assim como a aceitação do aleitamento artificial para o recém-nascido. Pode-se afirmar que as estratégias do Ministério da Saúde do Brasil para prevenção da transmissão vertical do HIV resultam em baixa taxa de transmissão. Contudo, permanece um potencial para redução dependente de manutenção da carga viral em níveis inferiores a 3.600 cópias/ml e administração de zidovudina no pós-parto a todos os recém-nascidos filhos de mães HIV-1 positivas.

Tabela 1. Distribuição das características das gestantes na linha de base

Características socio-econômicas e demográficas	Média ± dp ou N° (%)
Idade materna (anos)	25,6 ± 5,8
Cor branca da pele	207 (64,3)
Escolaridade (anos)	5,6 ± 2,8
Antecedentes mórbidos	
Contágio do HIV por via sexual	281 (87,3)
Parceiro HIV positivo	141 (38,8)
Filhos infectados	36 (10,0)
Natimortos prévios	9 (2,5)
Características da gestação atual	
Diagnóstico de infecção pelo HIV-1 na gestação atual	184 (57,1)
Idade gestacional (semanas) no início do tratamento antiretroviral	21,6 ± 10,8
VDRL reagente	28 (8,0)
HbsAg reagente	6 (2,0)
Anti-HCV reagente	50 (20,4)
Uso de cocaína na gestação atual	20 (5,5)
CD4 (cels/mm ³)	508 ± 265
Carga Viral (cópias/ml)	31.091 ± 83.100

Tabela 2. Distribuição das características relacionadas ao seguimento das gestantes e de seus recém-nascidos

Característica	Média ± dp ou N (%)
Número de consultas pré-natal	3,3 ± 1,8
Emprego de antiretrovirais na gestação atual:	
- Zidovudina	147 (40,7)
- Combinação de 2 antiretrovirais	148 (41,0)
- Combinação de 3 antiretrovirais	62 (17,2)
Tempo de ruptura de membranas (horas)	2,6 ± 7,4
Parto vaginal	225 (62,3)
Cesareana de urgência	54 (15,0)
Cesareana eletiva	82 (22,7)
Peso do recém-nascido (gramas)*	3.066 ± 527
Natimortos	2 (0,60)

* Para os gemelares, foi utilizado aquele com menor peso.

Tabela 3. Análise univariada dos fatores associados a transmissão perinatal do HIV-1

Fator de Risco	Gestantes Nº	Crianças infectadas Nº (%)	RR (95% IC)	valor P
Escolaridade materna (anos)				
≥ 8	87	4 (4,6)	1,00	
< 8	248	7 (2,9)	0,64 (0,19-2,14)	0.5
Filhos prévios infectados				
Não	309	9 (2,9)	1,00	
Sim	34	2 (5,9)	2,02 (0,45-8,97)	0.3
Nº. de consultas pré-natal				
≥ 3	214	5 (2,3)	1,00	
< 3	129	6 (4,6)	1,99 (0,62-6,39)	0.3
Idade gestacional no início do tratamento antiretroviral (semanas)				
< 28	222	5 (2,2)	1,00	
≥ 28	118	6 (5,0)	2,26 (0,70-7,24)	0.2*
VDRL reagente				
Não	308	10 (3,2)	1,00	
Sim	25	1 (4,0)	1,23 (0,16-9,24)	0.6
Anti-HCV reagente				
Não	187	4 (2,1)	1,00	
Sim	46	3 (6,5)	3,05 (0,71-13,15)	0.1*
CD4 (cel/mm ³)				
≥ 200	249	7 (2,8)	1,00	
< 200	19	2 (10,5)	3,74 (0,83-16,79)	0.1*
Carga viral (cópias/ml)				
< 10.000	172	1 (0,6)	1,00	
10.000-100.000	73	4 (5,5)	9,42(1,07-82,89)	
> 100.000	18	2 (11,1)	19,11 (1,82-200,57)	0.007

Tabela 3. Continuação

Fator de Risco	Gestantes Nº	Crianças infectadas Nº (%)	RR (95% IC)	valor P
Nº. de antiretrovirais usados na gestação				
1	138	3 (2,2)	1,00	
2	142	4 (2,8)	1,30 (0,30-5,68)	
3	59	4 (6,8)	3,12 (0,72-13,50)	0,2*
Uso de ZDV durante o parto				
Não	61	2 (3,3)	1,00	
Sim	281	9 (3,2)	0,98 (0,22-4,41)	1.00
Adesão ao tratamento antiretroviral				
Completa	261	8 (3,1)	1,00	
Parcial	79	3 (3,8)	1,24 (0,34-4,56)	0.7
Uso de cocaína durante a gestação				
Não	323	10 (3,1)	1,00	
Sim	20	1 (5,0)	1,61 (0,22-12,00)	0.5
Tempo de ruptura de membranas (horas)				
< 4	275	9 (3,3)	1,00	
≥ 4	61	2 (3,3)	1,00 (0,34-4,52)	1.00
Cesareana eletiva				
Não	264	8 (3,0)	1,00	
Sim	79	3 (3,8)	1,25 (0,34-4,61)	0.7
Peso de nascimento (gramas)				
≥ 2.800	253	7 (2,8)	1,00	
< 2.800	89	4 (4,5)	1,62 (0,49-5,42)	0.5

* Valor "P" para tendência

Referências Bibliográficas:

1. Brasil, Ministério da Saúde do, *Boletim Epidemiológico da AIDS - julho a setembro 2001*. 2002.
2. Tess, B.H., et al., *Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1*. *Aids*, 1998. **12**(5): p. 513-20.
3. Rubini NPM, A.J., Cordovil AVDP et al, *HIV-1 vertical transmission in Rio: rate and risk factors*. Abstract of the XI International Conference in AIDS, Vancouver, 1996: p. 363.
4. Connor, E.M., et al., *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(18): p. 1173-80.
5. *Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States (revised November 3, 2000)*. *HIV Clin Trials*, 2001. **2**(1): p. 56-91.
6. Dunn, D.T., et al., *Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding*. *Lancet*, 1992. **340**(8819): p. 585-8.
7. Mofenson, L.M., et al., *Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(6): p. 385-93.
8. Shaffer, N., et al., *Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group*. *Lancet*, 1999. **353**(9155): p. 773-80.
9. Saúde, Ministério da Saúde do., *AIDS - Recomendações para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV*. 1997-2000.
10. Brasil, Ministério da Saúde do., *Infecção pelo HIV em criança - Guia de Tratamento Clínico*. 1999.

11. Mandelbrot, L., *et al.*, *Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1*. *Jama*, 2001. **285**(16): p. 2083-93.
12. Patchen, L. and K. Khoshnood, *Risk of perinatal transmission with treatment combinations of intrapartum and newborn zidovudine monotherapy*. *AIDS Read*, 2001. **11**(5): p. 269-77.
13. Cardo, D.M., *et al.*, *A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure*. *Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(21): p. 1485-90.
14. Garcia, P.M., *et al.*, *Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission*. *Women and Infants Transmission Study Group*. *N Engl J Med*, 1999. **341**(6): p. 394-402.
15. Sperling, R., *et al.*, *Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant*. *N Engl J Med*, 1996. **335**: p. 1621-9.
16. Mayaux, M.J., *et al.*, *Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies*. *SEROGEST Cohort Group*. *J Infect Dis*, 1997. **175**(1): p. 172-5.
17. *European Mode of Delivery Collaboration: Elective cesarean versus vaginal delivery in prevention of HIV-1 transmission: A randomised clinical trial*. *Lancet*, 1999. **353**(9158): p. 1035-9.
18. *The International Perinatal HIV Group.*, *The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(13): p. 977-87.
19. Porto Alegre, Secretaria da Saúde de., *SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos*. 2000.

