



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

**ÓSCAR RENATO COUTINHO REBELO**

***PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO  
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DRA. MARIA ISABEL ALVES RAMOS  
PROF. DOUTOR ANTÓNIO ABEL MELIÇO SILVESTRE**

**MARÇO/2010**

**Óscar Renato Coutinho Rebelo**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**PROFILAXIA DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO  
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Pólo III: Pólo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra – Portugal



## ÍNDICE GERAL

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE DE TABELAS   | 3  |
| ÍNDICE DE FIGURAS   | 3  |
| RESUMO  | 4  |
| PALAVRAS-CHAVE  | 5  |
| INTRODUÇÃO  | 6  |
| PRINCÍPIOS BÁSICOS DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO VIH   | 7  |
| Factores de risco   | 8  |
| ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO  | 9  |
| Prevenção primária da infecção pelo VIH   | 10 |
| Prevenção de gravidezes indesejadas em mulheres infectadas pelo VIH                                 | 10 |
| Prevenção da transmissão do VIH das mães infectadas aos seus filhos                                 | 12 |
| Tratamento, cuidados de saúde e suporte para mulheres infectadas pelo VIH, os seus filhos e família | 13 |
| PROFILAXIA E TRATAMENTO ANTI-RETROVÍRICO  | 15 |
| Segurança e toxicidade  | 23 |
| Resistências  | 27 |
| Princípios das recomendações da OMS   | 29 |
| Terapêutica da grávida infectada pelo VIH   | 30 |
| Terapêutica profilática no recém-nascido  | 31 |
| CESARIANA ELECTIVA  | 32 |
| ALEITAMENTO   | 33 |
| DESAFIOS FUTUROS  | 35 |
| CONCLUSÕES  | 36 |
| AGRADECIMENTOS  | 38 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS  | 39 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> – Factores de risco associados à transmissão vertical do VIH  | 9  |
| <b>Tabela 2</b> – Ensaio clínico sobre terapêutica anti-retrovírica para prevenção da transmissão vertical do VIH em populações com alimentação por fórmula | 16 |
| <b>Tabela 3</b> – Ensaio clínico sobre terapêutica anti-retrovírica para prevenção da transmissão vertical do VIH em populações com aleitamento materno     | 17 |
| <b>Tabela 4</b> – Anti-retrovíricos na gravidez: classificação da FDA   | 26 |
| <b>Tabela 5</b> – Tratamento da grávida infectada pelo VIH – Directrizes EACS   | 30 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> – Estimativa global do número anual de infecções VIH pediátricas prevenidas através da administração de profilaxia anti-retrovírica às grávidas infectadas, desde 1996 até 2008 | 12 |
| <b>Figura 2</b> – Estimativa global do número anual de novas infecções VIH pediátricas, sem qualquer intervenção e com a utilização actual de profilaxia anti-retrovírica, desde 1996 até 2008  | 13 |

## RESUMO

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento no número relativo de mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana, comparativamente ao total de infectados do sexo masculino. Este facto tem como principal consequência o aumento do número de crianças infectadas por transmissão vertical, dado que mais de noventa por cento das crianças adquirem a infecção por esta via. A prevenção da transmissão mãe-filho representa, nos dias que correm, um dos maiores sucessos na luta contra a disseminação desta terrível epidemia.

Desde 1994, altura em que foi realizado o primeiro ensaio clínico com zidovudina no âmbito da profilaxia da transmissão vertical, muitos avanços foram feitos. Actualmente, as taxas de transmissão podem ser reduzidas para valores inferiores a um ou dois por cento em muitos países. Tal é possível pela administração de terapêutica anti-retrovírica à grávida e ao recém-nascido, em associação com outras medidas preventivas, nomeadamente a cesariana electiva e a alimentação exclusiva com fórmula para lactentes. A prevenção primária da infecção em mulheres em idade reprodutiva, o diagnóstico precoce da seropositividade nas grávidas e a prevenção de gravidezes indesejadas em mulheres infectadas, assim como prestação de cuidados e seguimento adequado da mãe e do seu filho, são outros factores que contribuem para a diminuição das taxas de transmissão e mortalidade infantil, relacionadas com esta epidemia.

No entanto, estas abordagens nem sempre são possíveis de incrementar nos países em vias de desenvolvimento, onde actualmente residem cerca de noventa por cento do total das crianças infectadas no Mundo. Os regimes anti-retrovíricos mais complexos e eficazes raramente se encontram disponíveis nestas regiões. Além disso, a alimentação exclusiva por fórmula não constitui uma opção viável pelos riscos acrescidos para a sobrevivência do recém-nascido, e a cesariana electiva também acarreta elevados riscos de complicações para

a grávida. Regimes anti-retrovíricos mais simples, como os baseados na administração de nevirapina em duas tomas (nos períodos intraparto e pós-natal), têm permitido uma redução importante nas taxas de transmissão mãe-filho, principalmente se associados à amamentação materna exclusiva por um período de seis meses.

Diversos estudos são ainda necessários e o desafio prende-se em encontrar regimes e intervenções mais viáveis e custo-efectivas nas diferentes áreas geográficas, de forma a alcançar taxas de transmissão materna que se aproximem, cada vez mais de zero, em qualquer local do Mundo.

**PALAVRAS-CHAVE:** VIH, gravidez, transmissão vertical, profilaxia, terapêutica anti-retrovírica, cesariana, amamentação.

## INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) é uma pandemia global que afecta hoje mais de 33,4 milhões de pessoas em todo o Mundo, com repercussões catastróficas na Economia e Saúde Pública das nações mais afectadas (UNAIDS/WHO 2009). Nos últimos anos tem-se verificado um aumento no número relativo de mulheres infectadas pelo VIH, comparativamente ao total de infectados do sexo masculino. Este aumento da prevalência na mulher tem como principal consequência o aumento do número de crianças infectadas por transmissão vertical. Em 2008, o número de crianças infectadas com idade inferior a 15 anos atingia já os 2,1 milhões (UNAIDS/WHO 2009), com mais de 90% dos casos devidos à transmissão mãe-filho.

A prevenção da transmissão vertical do VIH representa, nos dias que correm, um dos maiores sucessos na luta contra a disseminação desta terrível epidemia. Com a intervenção adequada nos períodos antenatal, intraparto e pós-natal, as taxas de transmissão podem ser reduzidas para valores inferiores a 1-2%, em contraposição aos cerca de 15-30% de casos se não for tomada qualquer medida preventiva (Little *et al.* 2008). No entanto, taxas de transmissão muito superiores ainda se verificam em muitos países em vias de desenvolvimento de África a Sul do Saara, onde a tradução deste sucesso para a política de Saúde Pública tem sido lenta e onde residem actualmente cerca de 90% do total de crianças infectadas no Mundo (Orne-Gliemann *et al.* 2008).

Este trabalho tem como objectivo rever os diversos níveis e tipos de intervenção na profilaxia da transmissão vertical do VIH, dos sucessos passados ao progresso actual e desafios futuros. A partir destas informações, procuraremos inferir sobre as causas para os insucessos que ainda se verificam na actualidade e encontrar os esquemas de actuação que

melhor se adaptem a cada situação, tendo em conta as diferentes áreas geográficas e a sua realidade económica, social e cultural.

## **PRINCÍPIOS BÁSICOS DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO VIH**

A transmissão mãe-filho da infecção pelo VIH constitui a principal via de contágio em crianças com idades inferiores a 15 anos, com mais de 90% dos casos de SIDA pediátrica ocorrendo por esta via. Na ausência de qualquer medida preventiva, as taxas de transmissão variam entre 15-30% nos países desenvolvidos, podendo atingir valores tão elevados como 30-45% nos países em vias de desenvolvimento. Esta diferença é principalmente atribuída às práticas de amamentação prolongada dos recém-nascidos nos países em vias de desenvolvimento (De Cock *et al.* 2000; National AIDS Control Organisation 2006).

A infecção VIH por transmissão materna poderá ocorrer *in utero*, no peri-parto ou no período pós-natal. A contribuição relativa de cada um destes períodos não está exactamente quantificada. Estima-se que, em cerca de 65% dos casos, a transmissão ocorra no período peri-parto, em 23% *in utero* e 12% no período pós-natal durante a amamentação. No entanto, a percentagem de casos ocasionada pela amamentação poderá ser significativamente superior (CNSIDA 2009). A aquisição *in utero* do VIH ocorre geralmente durante o período fetal tardio, estando associada à infecção placentar ou à exposição fetal a líquido amniótico contaminado, contendo o vírus na sua forma livre e/ou pró-viral. No período peri-parto, a transmissão poderá ocorrer em resultado de microtransfusões entre as circulações sanguíneas materna e fetal, originadas durante as contracções uterinas. A infecção VIH por via ascendente a partir do tracto genital, com contaminação do líquido amniótico, poderá também ocorrer durante este período em consequência da ruptura de membranas, sendo o risco de transmissão proporcional à duração da mesma. Em populações com alimentação exclusiva por fórmula para lactentes, e na ausência de outras intervenções, a grande maioria das

transmissões mãe-filho do VIH ocorre durante estes dois períodos. No pós-parto, o risco de transmissão encontra-se principalmente associado à amamentação materna, sobretudo se prolongada (superior a 6 meses), e persiste enquanto esta se mantiver (Thorne & Newell 2007).

### ***Factores de risco***

A transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana constitui um processo multifactorial. A importância relativa de cada um dos factores envolvidos não está ainda totalmente esclarecida. No entanto, reconhece-se que alguns deles possam assumir um papel preponderante nos diferentes modos de transmissão mãe-filho. Sabe-se hoje que a carga vírica materna constitui o principal factor preditivo individual para o risco de transmissão vertical do VIH (Thorne & Newell 2007). Na **Tabela 1** encontram-se sistematizados os principais factores implicados neste processo, assim como o possível mecanismo de actuação dos mesmos.

**Tabela 1** – Factores de risco associados à transmissão vertical do VIH

| <b>Factor de risco</b>                           | <b>Possível mecanismo de infecção</b>   |
|--|---|
| <b>Maternos</b>                                  |   |
| Doença pelo VIH avançada                         | Elevada carga vírica e baixas contagens de linfócitos T CD4 <sup>+</sup>  |
| Infecção pelo VIH adquirida durante a gravidez   | Elevada carga vírica, ausência de resposta imune  |
| Ausência de tratamento anti-retrovírico          | Elevada carga vírica  |
| Infecções do tracto genital (VHS-2, outras ISTs) | Ulcerações genitais, exposição do feto a sangue e secreções infectadas por VIH, aumento da libertação de VIH nas secreções genitais   |
| <b>Víricos</b>                                   |   |
| Intensidade da replicação vírica                 | Cargas víricas elevadas associadas a maiores taxas de transmissão   |
| Genótipo, fenótipo                               | Risco de transmissão mais elevado na infecção por VIH-1 do que pelo VIH-2 devido à maior infecciosidade e maiores cargas víricas. Fenótipo vírico com trofismo para monócitos-macrófagos apresenta taxas de transmissão mais elevadas em comparação com o fenótipo com trofismo para células T (Surjushe & Maniar 2008) |

**Tabela 1** – Factores de risco associados à transmissão vertical do VIH (continuação)

| <b>Obstétricos</b>   |  |   |
|--|--|---|
| Parto vaginal  |  | Exposição do feto a secreções genitais e sangue infectados pelo VIH   |
| Episiotomias   |  | Exposição do feto a sangue infectado pelo VIH   |
| Instrumentalização do parto                                  |  | Lesão da pele do feto com exposição a secreções contendo VIH  |
| Biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese            |  | Risco aumentado de microtransfusão placentar  |
| Cardiotocografia invasiva                                    |  | Lesão da pele do feto e exposição a secreções infectadas  |
| Ruptura de membranas prolongada                              |  | Exposição prolongada a secreções infectadas por VIH   |
| Corioamniotite   |  | Infecção ascendente e lesão da “barreira” placentar   |
| <b>Neonatais</b>   |  |   |
| Aleitamento materno  |  | Exposição da mucosa GI do recém-nascido ao leite materno contendo VIH na sua forma livre e pró-viral. O aleitamento prolongado está associado a maiores taxas de transmissão.           |
| Alimentação mista  |  | Poderá originar inflamação da mucosa GI e microtraumatismos, fornecendo uma porta de entrada ao VIH   |
| <b>Imunológicos</b>  |  |   |
| Concordância HLA mãe-filho                                   |  | As moléculas HLA na superfície das células maternas infectadas pelo VIH são reconhecidas como self pelos linfócitos T citotóxicos ou células NK da criança, prevenindo a sua destruição |
| Homozigotia HLA materna                                      |  | Aumento da carga vírica   |
| <b>Genéticos</b>   |  |   |
| Mutação CCR5 $\Delta$ 32 dos linfócitos T na criança exposta |  | Diminui a susceptibilidade para a infecção pelo VIH   |

Adaptado de Paintsil E, Andiman WA (2009), *Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV*. *Current Opinion in Pediatrics* 21:94-101.

Abreviaturas: GI, gastro-intestinal; HLA, *human leukocyte antigen*; ISTs, infecções sexualmente transmissíveis; NK, natural killer; VHS-2, *herpes simplex vírus* tipo 2; VIH, vírus da imunodeficiência humana.

## ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) distingue quatro níveis de actuação para uma abordagem compreensiva da prevenção da transmissão vertical do VIH:

- 1) Prevenção primária da infecção pelo VIH;
- 2) Prevenção de gravidezes indesejadas em mulheres infectadas pelo VIH;
- 3) Prevenção da transmissão do VIH das mães infectadas aos seus filhos;

- 4) Tratamento, cuidados de saúde e suporte para mulheres infectadas pelo VIH, os seus filhos e família.

### ***Prevenção primária da infecção pelo VIH***

Esta abordagem visa o desenvolvimento de esforços no sentido da sensibilização e educação das populações em relação à infecção pelo VIH e suas consequências, com o objectivo de promover comportamentos e práticas seguras que evitem a transmissão da infecção no seio das comunidades. Tem em vista a promoção de práticas sexuais seguras e o uso do preservativo, a evicção das drogas injectáveis e partilha de seringas, assim como a diagnóstico e tratamento precoces de infecções sexualmente transmissíveis. De salientar que este é o único nível de actuação com 100% de eficácia na prevenção da disseminação da infecção VIH.

### ***Prevenção de gravidezes indesejadas em mulheres infectadas pelo VIH***

O planeamento familiar e aconselhamento constituem uma componente fulcral a este nível de actuação. Permitem ao casal a toma de decisões informadas em relação à sua sexualidade e futuro reprodutivo, promovendo não só a sua própria saúde, mas aumentando também consideravelmente as taxas de sobrevivência e as condições de saúde dos seus filhos. Deverão ser fornecidas à mulher infectada pelo VIH informações sobre os seguintes aspectos:

- a) Eficácia e segurança dos diversos meios de contracepção disponíveis actualmente, nomeadamente as vantagens do uso do preservativo;
- b) Risco de transmissão do VIH em casais serodiscordantes;
- c) Risco de transmissão vertical do VIH, assim como a eficácia e limitações dos diversos meios de prevenção disponíveis, nomeadamente o uso profilático de fármacos antiretrovirais;

- d) Benefícios e riscos das opções disponíveis para alimentação dos recém-nascidos;
- e) Vantagens e riscos de uma interrupção médica da gravidez, se esta assim o desejar.

O acesso à realização da serologia VIH deverá ser fornecido a todas as mulheres grávidas ou com intenções de engravidar, no contexto dos cuidados pré-natais ou pré-concepcionais. O teste deverá ser efectuado em regime voluntário e sempre após o consentimento informado da mulher. Em Portugal, a calendarização recomendada para a realização das serologias VIH é a seguinte (DGS 2004):

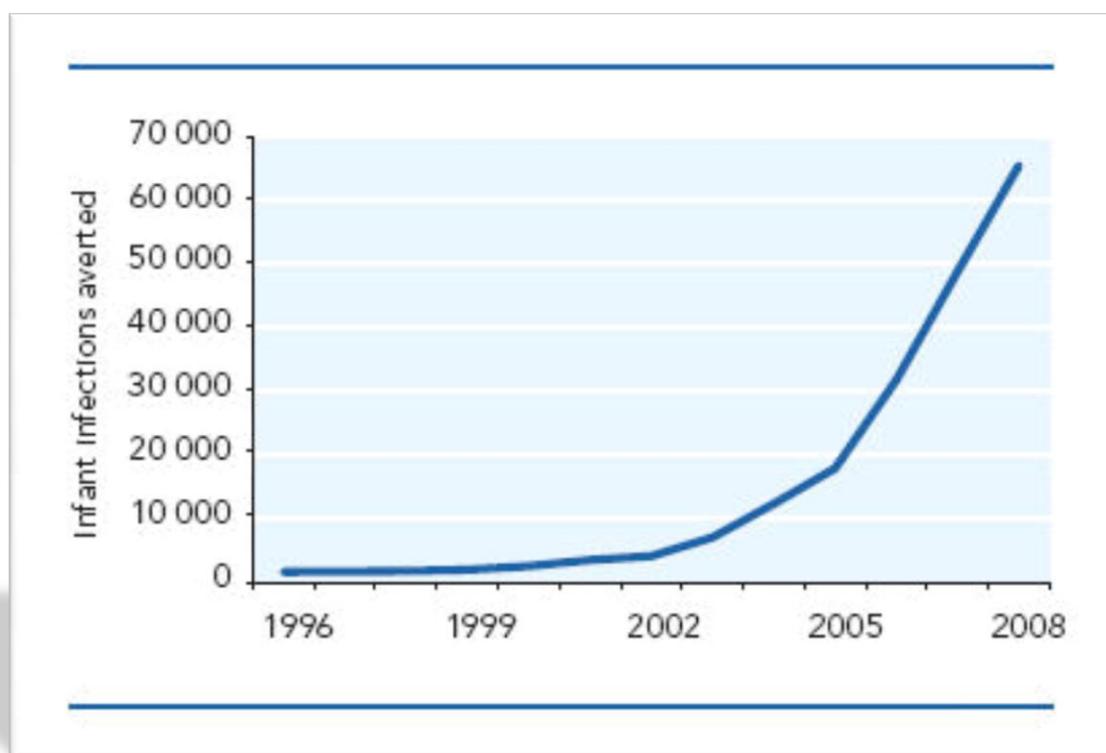
- No período pré-concepcional;
- No período pré-natal, com realização de duas serologias:

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1ª serologia realizada até às 14 semanas de gestação                   | Repete às 32 semanas |
| 1ª serologia realizada após as 14 semanas de gestação                  | Repete às 32 semanas |
| Serologia não realizada ou desconhecida e grávida em trabalho de parto | Teste rápido         |

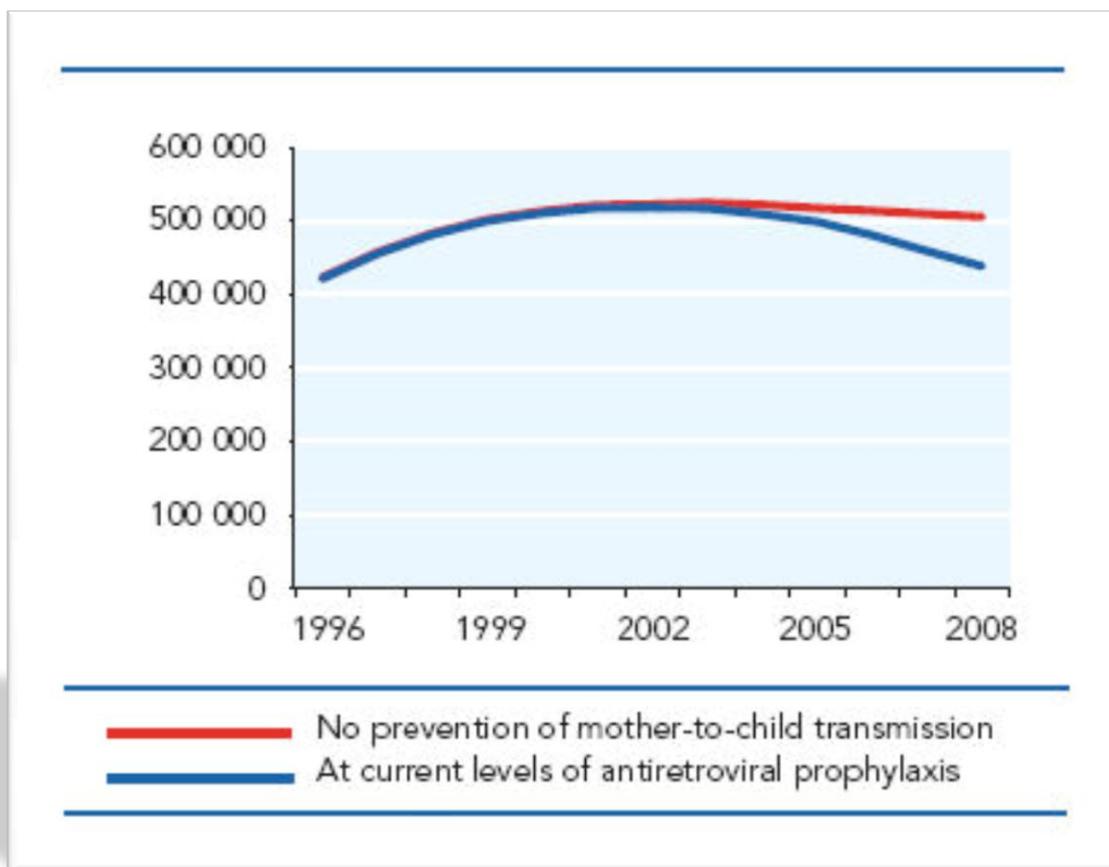
É de salientar que os benefícios do rastreio antenatal da infecção pelo VIH estendem-se muito além da potencial redução do risco de transmissão vertical. Constitui uma oportunidade de avaliar o estado de saúde da mulher infectada, iniciar terapêutica anti-retrovírica com intuito terapêutico da mãe e profilático, e possibilita ainda uma redução do risco de transmissão do VIH ao seu parceiro sexual (se forem tomados comportamentos seguros no que diz respeito ao risco de transmissão do vírus).

### *Prevenção da transmissão do VIH das mães infectadas aos seus filhos*

A actuação a este nível integra acções desenvolvidas nos períodos antenatal, intraparto e/ou pós-natal, com vista à prevenção da transmissão vertical do VIH propriamente dita. A administração de terapêutica anti-retrovírica adequada à mãe e ao recém-nascido, associada a cuidados obstétricos otimizados (incluindo cesariana electiva) e a uma alimentação exclusiva com fórmula para lactentes, têm permitido uma redução das taxas de transmissão para valores inferiores a 2% (Paintsil & Andiman 2009). As **Figuras 1 e 2** apresentam uma estimativa anual (1996-2008) das infecções VIH pediátricas prevenidas pela profilaxia anti-retrovírica e o número de novas infecções anuais em crianças, sem qualquer intervenção e com a utilização actual de profilaxia anti-retrovírica. Estes temas serão discutidos posteriormente de forma individual, para uma abordagem mais detalhada.



**Figura 1** – Estimativa global do número anual de infecções VIH pediátricas prevenidas através da administração de profilaxia anti-retrovírica às grávidas infectadas, desde 1996 até 2008 (UNAIDS/WHO - AIDS Epidemic Update: December 2009).



**Figura 2** – Estimativa global do número anual de novas infecções VIH pediátricas, sem qualquer intervenção (traçado vermelho) e com a utilização actual de profilaxia anti-retrovírica (traçado azul), desde 1996 até 2008 (UNAIDS/WHO - AIDS Epidemic Update: December 2009).

### *Tratamento, cuidados de saúde e suporte para mulheres infectadas pelo VIH, os seus filhos e família*

Durante a gravidez, as mulheres infectadas pelo VIH necessitam ainda de outras intervenções preventivas e cuidados de saúde, incluindo (WHO 2009):

- a) Profilaxia da pneumocistose com cotrimoxazol (se contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> <200/mm<sup>3</sup>);
- b) Rastreio (e/ou eventual tratamento) da tuberculose;
- c) Profilaxia da toxoplasmose com cotrimoxazol (se contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> <100/mm<sup>3</sup>);
- d) Aconselhamento e cuidados nutricionais;
- e) Suporte psico-social.

As grávidas que já se encontrem sob terapêutica com cotrimoxazol, deverão continuar a profilaxia durante toda a gravidez e pós-parto. Deverão ainda ser consideradas as vacinas contra a gripe, anti-pneumocócica e a actualização da vacina anti-tetânica.

Os recém-nascidos expostos ao VIH necessitam também de uma série de intervenções com vista à promoção da sua saúde e sobrevivência, protecção contra a infecção VIH e o fornecimento de tratamento anti-retrovírico adequado no caso da transmissão materna já ter ocorrido. Desta forma, se o *status* serológico VIH materno é ainda desconhecido no pós-parto, deverá ser realizado um teste rápido de pesquisa de anticorpos anti-VIH à mãe ou ao recém-nascido logo que possível após o parto, com iniciação imediata da profilaxia anti-retrovírica do recém-nascido caso o resultado seja positivo. Este resultado deverá ser confirmado posteriormente, através de uma nova pesquisa de anticorpos anti-VIH na mãe (ou no recém-nascido) por *Western blot* ou outro teste standard (Centers for Disease Control and Prevention 2004). Um resultado positivo no recém-nascido é indicativo de infecção materna, mas não necessariamente do próprio, devido à transferência transplacentar de anticorpos maternos. No entanto, se o resultado deste teste confirmatório for negativo, a profilaxia anti-retrovírica do recém-nascido deverá ser descontinuada (Perinatal HIV Guidelines Working Group 2009). Nas crianças com idade inferior a 18 meses, o rastreio da infecção VIH deverá ser realizado com base em testes de pesquisa de ácidos nucleicos virais, tais como a pesquisa de ADN VIH por PCR ou de ARN viral, aos 14-21 dias, 1-2 meses e 4-6 meses de idade. Muitos peritos confirmam a ausência de infecção nas crianças com testes virológicos negativos, através pesquisa de anticorpos anti-VIH aos 12-18 meses de idade. Este teste adicional é utilizado para documentar a seroconversão negativa pelo desaparecimento dos anticorpos maternos em circulação. Em crianças com idades superiores a 18 meses, a pesquisa de anticorpos anti-VIH poderá ser utilizada como teste diagnóstico (Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children 2009).

A profilaxia com cotrimoxazol é recomendada a todas as crianças com idade inferior a 18 meses expostas ao VIH, com início às 4 a 6 semanas de vida e de forma continuada enquanto a infecção não puder ser excluída (WHO 2006). Esta profilaxia é ainda recomendada para lactentes de qualquer idade expostos ao VIH através da amamentação, devendo esta continuar durante todo este período até há exclusão da transmissão da infecção, com realização do teste pelo menos 6 semanas após a cessação da amamentação. As crianças expostas ou infectadas pelo VIH mas assintomáticas deverão receber todas as vacinas previstas pelo plano de vacinação do seu país. Deverá ainda ser considerada a administração das vacinas Hib e pneumocócica a todas as crianças expostas, independentemente da sintomatologia ou contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Nas crianças infectadas sintomáticas ou com imunossupressão, as vacinas BCG, vacina oral contra a poliomielite e vacina contra a varicela deverão ser evitadas, por se tratarem de vacinas “vivas” (Saharan *et al.* 2008).

Todas as crianças infectadas pelo VIH deverão iniciar terapêutica anti-retrovírica (WHO 2009).

## **PROFILAXIA E TRATAMENTO ANTI-RETROVÍRICO**

Até 1994, a eficácia da utilização de fármacos anti-retrovíricos na profilaxia da transmissão vertical do VIH era ainda desconhecida e as taxas de transmissão atingiam valores na ordem dos 15-30% nos países desenvolvidos, chegando a valores tão altos como 30-45% nas regiões mais desfavorecidas. Em 1994, um estudo do grupo *Pediatrics AIDS Clinical Trial Group* (PACTG 076) demonstrou uma redução de 68% na transmissão perinatal do VIH-1 com a administração pré-natal, intraparto e pós-natal de zidovudina (Connor *et al.* 1994). Denotou-se, então, uma rápida adesão de diversos países ao uso de zidovudina em monoterapia para prevenção da transmissão mãe-filho do VIH. Vários estudos se seguiram, tanto em países desenvolvidos como em vias de desenvolvimento, investigando

a eficácia, segurança e viabilidade de outros regimes e drogas anti-retrovíricas na profilaxia da transmissão vertical do VIH. As **Tabelas 2 e 3** procuram resumir os principais estudos desenvolvidos neste sentido.

**Tabela 2** – Ensaio clínico sobre terapêutica anti-retrovírica para prevenção da transmissão vertical do VIH em populações com alimentação por fórmula.

| Ensaio/ano               | Local                        | Regime  | Comentários   |
|--------------------------|------------------------------|---|---|
| PACTG 076 (1994)         | EUA, França                  | <u>Antenatal</u> : zidovudina a partir das 14 – 34 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina (e.v.).<br><u>Pós-natal</u> : zidovudina oral ao recém-nascido durante 6 semanas.   | Redução de 68% da transmissão aos 18 meses, com uma taxa de transmissão de 8,3%.  |
| Estudo em Bangkok (1999) | Tailândia                    | <u>Antenatal</u> : zidovudina a partir das 36 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina oral.  | Redução de 50% da transmissão aos 6 meses, com uma taxa de transmissão de 9%.   |
| PHPT-1 (2000)            | Tailândia                    | “Longo-curto” e “longo-longo”:<br><u>Antenatal</u> : zidovudina a partir das 28 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina oral.<br><u>Pós-natal</u> : zidovudina oral ao recém-nascido durante 3 dias ou 6 semanas, respectivamente.<br><br>“Curto-longo”:<br><u>Antenatal</u> : zidovudina a partir das 35 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina oral.<br><u>Pós-natal</u> : zidovudina oral ao recém-nascido durante 6 semanas. | Longo-curto: 4,7% de transmissão aos 6 meses;<br>Longo-longo: 6,5% de transmissão aos 6 meses.<br><br>Curto-longo: 8,6% de transmissão aos 6 meses. |
| PACTG 316 (2002)         | EUA, Europa, Brasil e Baamas | <u>Antenatal</u> : TAR <i>standard</i> .<br><u>Intraparto</u> : TAR <i>standard</i> + nevirapina oral ou TAR <i>standard</i> + placebo.<br><u>Pós-natal</u> : nevirapina oral ou placebo ao recém-nascido às 48-72h.  | Taxas de transmissão de 1,4% no grupo com nevirapina e 1,6% no grupo com placebo.   |
| PHPT-2 (2004)            | Tailândia                    | <u>Antenatal</u> : zidovudina a partir das 28 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + nevirapina ou zidovudina + placebo ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : (recém-nascido) zidovudina 7 dias + nevirapina às 48-72h ou zidovudina 7 dias + placebo às 48-72h ( <i>per os</i> ).   | Nevirapina – nevirapina: 1,9% de transmissão;<br>Nevirapina – placebo: 2,8% de transmissão;<br>Placebo – placebo: 6,3% de transmissão.              |

Adaptado de Surjushe A, Maniar J (2008), *Prevention of mother-to-child transmission*. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology 74:200-207.

Abreviaturas: EUA, Estados Unidos da América; PACTG 076 e 316, Pediatric AIDS Clinical Trials group protocolos 076 e 316; PHPT-1 e 2, Perinatal HIV Prevention Trial protocolos 1 e 2; TAR, terapêutica anti-retrovírica.

**Tabela 3** – Ensaio clínico sobre terapêutica anti-retrovírica para prevenção da transmissão vertical do VIH em populações com aleitamento materno.

| <b>Ensaio/ano</b>                | <b>Local</b>                     | <b>Regime</b>  | <b>Comentários</b>   |
|----------------------------------|----------------------------------|--|--|
| Estudo na Costa do Marfim (1999) | Costa do Marfim                  | <u>Antenatal</u> : zidovudina a partir das 36 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina oral.   | Redução de 37% da transmissão aos 6 meses, com uma taxa de transmissão aos 3 meses de 17%.   |
| HIVNET 012 (1999)                | Uganda                           | <u>Intraparto</u> : zidovudina oral ou nevirapina.<br><u>Pós-natal</u> : (recém-nascido) zidovudina 7 dias ou nevirapina às 48-72h ( <i>per os</i> ).  | Redução de 47% no grupo tratado com nevirapina em comparação com o grupo da zidovudina, com uma taxa de transmissão de 12% aos 6 meses.                        |
| PETRA (2002)                     | África do Sul, Tanzânia e Uganda | Grupo A<br><u>Antenatal</u> : zidovudina + lamivudina a partir das 36 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + lamivudina ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : zidovudina + lamivudina à mãe e recém-nascido durante 7 dias ( <i>per os</i> ).<br><br>Grupo B:<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + lamivudina ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : zidovudina + lamivudina à mãe e recém-nascido durante 7 dias ( <i>per os</i> ).<br><br>Grupo C:<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + lamivudina ( <i>per os</i> ).<br><br>Grupo controlo: placebo. | As taxas de transmissão registadas às 6 semanas foram as seguintes:<br><br>Grupo A: 5,7%;<br><br>Grupo B: 8,9%;<br><br>Grupo C: 14,2%;<br><br>Controlo: 15,3%. |
| SAINT (2003)                     | África do Sul                    | Grupo 1:<br><u>Intraparto</u> : nevirapina ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : mãe – nevirapina no pós-parto imediato ( <i>per os</i> ); recém-nascido – nevirapina às 48h ( <i>per os</i> ).<br><br>Grupo 2:<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + lamivudina ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : zidovudina + lamivudina à mãe e recém-nascido durante 7 dias ( <i>per os</i> ).   | Grupo 1: taxa de transmissão de 12,3%;<br><br>Grupo 2: taxa de transmissão de 9,3%.  |

**Tabela 3** – Ensaio clínico sobre terapêutica anti-retrovírica para prevenção da transmissão vertical do VIH em populações com aleitamento materno (continuação).

|                                  |                 |   |   |
|----------------------------------|-----------------|---|---|
| Estudo na Costa do Marfim (2003) | Costa do Marfim | 1ª parte (2001-2002):<br><u>Antenatal</u> : zidovudina oral a partir das 36 semanas.<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + nevirapina ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : (recém-nascido) zidovudina 7 dias + nevirapina às 48h ( <i>per os</i> ).<br><br>2ª parte (2002-2003):<br><u>Antenatal</u> : zidovudina + lamivudina a partir das 32 semanas ( <i>per os</i> ).<br><u>Intraparto</u> : zidovudina + lamivudina + nevirapina ( <i>per os</i> ).<br><u>Pós-natal</u> : (recém-nascido) zidovudina 7 dias + nevirapina às 48h ( <i>per os</i> ). | Na 1ª parte do estudo, a taxa de transmissão registada de 6,5% às 6 semanas, com uma redução de 72% em comparação com um regime de zidovudina em monoterapia. Posteriormente, na 2ª parte do estudo, verificou-se uma descida da taxa de transmissão para os 4,7% às 6 semanas. |
|----------------------------------|-----------------|---|---|

Adaptado de Surjushe A, Maniar J (2008), *Prevention of mother-to-child transmission*. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology 74:200-207.

Abreviaturas: HIVNET 012, HIV Network for Prevention Trials protocolo 012; PETRA, Perinatal Transmission Trial; SAINT, South Africa Intrapartum Nevirapine Trials.

O objectivo principal dos estudos realizados nos países em vias de desenvolvimento, nomeadamente em África e na Tailândia, tem sido encontrar regimes anti-retrovíricos alternativos, mais simples e economicamente mais viáveis, que permitam a sua ampla implementação nestas regiões. Um ensaio clínico desenvolvido em Bangkok, Tailândia (1999), utilizando um regime de curta duração de zidovudina administrada nos períodos pré-natal (a partir das 36 semanas de gestação) e intraparto, com alimentação exclusiva por fórmula, demonstrou a sua eficácia na profilaxia da transmissão vertical do VIH-1, com uma taxa de transmissão na ordem dos 9% aos 6 meses (Shaffer *et al.* 1999). O estudo PHPT-1 (2000), realizado no mesmo país, utilizou protocolos semelhantes ao anterior nos seus 3 ramos. No entanto, a administração pré-natal era iniciada às 28 (longo) ou 35 semanas (curto), conforme o ramo do estudo, e foi introduzida ainda a administração pós-parto de zidovudina ao recém-nascido em todos os ramos, com duração de 3 dias (curto) ou 6 semanas (longo). Nos grupos em que foram utilizados os protocolos “longo-curto” e “longo-longo”, a

taxa de transmissão aos 6 meses foi de 4,7% e 6,5%, respectivamente. Por sua vez, no grupo com o protocolo “curto-longo”, a transmissão aos 6 meses rondou os 8,6%, sendo similar ao primeiro estudo tailandês referido (Lallemant *et al.* 2000). O mesmo protocolo inicial, com administração de zidovudina em monoterapia nos períodos pré-natal (início às 36 semanas) e intraparto, foi utilizado noutro ensaio clínico desenvolvido na Costa do Marfim (1999) pelos CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), mas no qual a amamentação materna era permitida. Neste estudo, eficácia na prevenção da transmissão vertical do VIH foi mais reduzida, com uma taxa de transmissão na ordem dos 17% aos 3 meses (Wiktor *et al.* 1999).

No ensaio clínico randomizado HIVNET 012 (1999), realizado no Uganda, foram comparados os seguintes regimes: (1) dose única de nevirapina administrada à grávida no momento do parto e outra dose administrada ao recém-nascido às 48-72 horas pós-parto, ou (2) zidovudina oral, administrada à mãe intraparto de 3-3h e ao recém-nascido nos primeiros 7 dias de vida, com toma bi-diária; em ambos os grupos a amamentação materna era permitida. O grupo tratado com nevirapina evidenciou uma maior eficácia na prevenção da transmissão vertical do VIH, com taxas de transmissão na ordem dos 12% aos 6 meses (Guay *et al.* 1999). A simplicidade deste regime e a facilidade na sua utilização, permitindo a sua iniciação no momento do parto, sem necessidade de estudos ou intervenções prévias no decurso da gravidez, tornou-o o regime profilático mais utilizado em muitas regiões desfavorecidas.

Em 2002, foram publicados os resultados do estudo PETRA, um ensaio clínico randomizado e duplamente cego, realizado em África do Sul, Tanzânia e Uganda. Este estudo pretendia avaliar a eficácia da combinação zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) na prevenção da transmissão mãe-filho do VIH-1, sendo administrados um de quatro regimes: (A) AZT+3TC pré-natal a partir das 36 semanas de gestação, durante o parto, e no período pós-natal, administrado durante 7 dias à mãe e ao recém-nascido; (B) semelhante ao regime

A, mas sem o componente pré-natal; (C) AZT+3TC apenas intraparto; ou apenas placebo. A amamentação materna foi permitida em todos os grupos. As taxas de transmissão registadas às 6 semanas foram as seguintes: 5,7% no grupo A; 8,9% no grupo B, 14,2% no grupo C; e 15,3% no grupo com placebo. No entanto, apesar da eficácia comprovada na prevenção da transmissão nos grupos A e B às 6 semanas após o nascimento, esta diminuiu drasticamente aos 18 meses de seguimento, evidenciando a necessidade da associação de outras estratégias preventivas aos regimes de curta duração de anti-retrovíricos, utilizados nos países em vias de desenvolvimento (Petra Study Team 2002). No ensaio clínico SAINT (2003), decorrido em África, foram comparados os seguintes regimes: (1) Nevirapina administrada à mãe intraparto e no pós-parto imediato e ao recém-nascido às 48h pós-parto, ou (2) zidovudina + lamivudina administradas à mãe no intraparto e nos 7 dias pós-parto à mãe e ao recém-nascido. A amamentação materna foi permitida nos dois grupos. As taxas de transmissão vertical registadas foram de 12,3% para o grupo da nevirapina e 9,3% para o grupo da combinação zidovudina/lamivudina (Moodley *et al.* 2003).

Com o advento da terapêutica anti-retrovírica combinada e da utilização crescente da HAART (*highly active antiretroviral therapy*), em associação com outras medidas preventivas como a cesariana electiva e a alimentação exclusiva por fórmula, foram alcançadas taxas de transmissão inferiores a 2% nos países desenvolvidos. No estudo PACTG 316, um ensaio clínico internacional de fase III, randomizado e duplamente cego com controlo placebo, foi avaliada a segurança e eficácia da adição de nevirapina intraparto/pós-natal à terapêutica anti-retrovírica *standard*, na prevenção da transmissão vertical do VIH. Neste estudo, mulheres infectadas pelo VIH-1 sob terapêutica anti-retrovírica *standard*, eram randomizadas em dois grupos, recebendo 200mg de nevirapina intraparto ou placebo. Os respectivos recém-nascidos recebiam 2mg/Kg de nevirapina ou placebo às 48-72h de vida, sendo posteriormente seguidos até aos 6 meses de idade. A

terapêutica antenatal realizada apresentava a seguinte distribuição: nenhuma, 1%; zidovudina em monoterapia, 23%; zidovudina + lamivudina, 28%; outras combinações sem inibidores da protease, 8%; HAART, 41%. Aproximadamente 49% das grávidas apresentava ARN viral abaixo das 400 cópias/ml no decurso do parto. A idade gestacional mediana para o parto foi de 38 semanas e cerca de 34% das mulheres realizaram cesariana electiva. A amamentação materna não era permitida. As taxas de transmissão registadas foram as seguintes: 1,6% no grupo da nevirapina e 1,4% no grupo com placebo. Este estudo permite concluir que, em grávidas infectadas pelo VIH que recebam cuidados pré-natais e que realizem profilaxia anti-retrovírica *standard* (geralmente terapêutica combinada), o risco de transmissão vertical é baixo, na ordem dos 1,6%, e que a administração profilática de nevirapina, num regime de duas doses (intraparto/pós-natal) não permite uma redução adicional desse risco (Dorenbaum A 2001).

Apesar dos sucessos verificados em muitos países com a implementação dos regimes anti-retrovíricos mais simples, tal como o protocolo de nevirapina do estudo HIVNET 012, um grande número de crianças continua a ser infectado todos os anos pelo VIH através das suas mães. Nos melhores resultados, o uso de nevirapina em dose única reduz a transmissão em cerca de 50%, para valores na ordem dos 10-15% às seis semanas (Newell & Thorne 2004), sendo consideravelmente superiores aos valores abaixo dos 2% alcançados nos países desenvolvidos. Uma segunda geração de ensaios clínicos, realizados em países em vias de desenvolvimento, procurou novas maneiras de reduzir ainda mais as taxas de transmissão mãe-filho do VIH, utilizando regimes igualmente económicos e praticáveis nestas regiões. O estudo PHPT-2 (2004), um ensaio clínico de fase III, randomizado e duplamente cego, desenvolvido na Tailândia, utilizou um regime comum de zidovudina, administrada desde as 28 semanas de gestação e intraparto à mãe infectada pelo VIH e durante a primeira semana de vida ao recém-nascido. Após o início da terapêutica, as grávidas eram randomizadas de

forma a receberem um de três regimes: (A) uma dose de nevirapina administrada à mãe intraparto e ao recém-nascido às 48-72h de vida (nevirapina - nevirapina), (B) uma dose de nevirapina administrada à mãe intraparto e placebo administrado ao recém-nascido às 48-72h de vida (nevirapina - placebo) ou (C) placebo administrado à mãe e ao filho da mesma forma que os regimes anteriores (placebo - placebo). A amamentação materna não era permitida em nenhum dos grupos. As taxas de transmissão vertical registadas foram as seguintes: 1,9% no grupo nevirapina – nevirapina; 2,8% no grupo nevirapina – placebo; 6,3% no grupo placebo – placebo (Lallemant et al. 2004).

Resultados semelhantes foram obtidos noutra estudo, decorrido na Costa do Marfim, numa população com elevadas taxas de amamentação materna. Neste estudo, um regime de zidovudina era administrado à grávida infectada, a partir das 36 semanas de gestação, seguido de zidovudina + dose única de nevirapina no decorrer do parto. Aos recém-nascidos, era administrada zidovudina oral, durante os primeiros 7 dias de vida, e uma dose única de nevirapina 48h após o nascimento. A taxa de transmissão registada foi na ordem dos 6,5% às 6 semanas, com uma redução de 72% em relação às taxas de transmissão verificadas na mesma região com um regime de zidovudina em monoterapia. Posteriormente, o regime em estudo foi alterado e a terapêutica passou a ser iniciada às 32 semanas de gestação, tendo sido adicionada lamivudina aos regimes antenatal e intraparto referidos anteriormente. Com esta alteração, verificou-se uma descida da taxa de transmissão para os 4,7% às 6 semanas.

Ambos os estudos permitem-nos concluir que a utilização de esquemas terapêuticos simples, de curta duração, contendo uma combinação de nevirapina e zidovudina, são eficazes na prevenção de grande parte das transmissões mãe-filho do VIH, em países em vias de desenvolvimento, onde existe grande dificuldade na implementação de regimes mais complexos.

## ***Segurança e toxicidade***

Actualmente, existe ainda informação limitada relativamente à toxicidade, a curto e longo prazo, da exposição da criança a fármacos anti-retrovíricos *in utero* e nas primeiras semanas de vida. As fontes de informação actualmente disponíveis incluem estudos animais, estudos coorte, casos clínicos publicados e bases de dados internacionais (p.e. *Antiretroviral Pregnancy Registry - APR*, E.U.A.), mas os dados disponíveis para os fármacos mais recentemente aprovados são, frequentemente, escassos.

Relativamente aos inibidores da transcriptase inversa análogos dos nucleosídeos, a disfunção mitocondrial, por inibição do seu metabolismo oxidativo, é um efeito secundário reconhecido para esta classe de medicamentos, utilizada no tratamento da infecção VIH. O estudo *French Perinatal Cohort* demonstrou uma incidência de disfunção mitocondrial de pelo menos 0,26% entre crianças não infectadas pelo VIH, expostas a fármacos desta classe durante a gravidez. Alguns casos clínicos descritos de hiperlactacidémia, em crianças não infectadas expostas a análogos dos nucleosídeos, poderão também indicar a existência de toxicidade mitocondrial (Blanche *et al.* 2006). Mais estudos são necessários para avaliar a verdadeira prevalência e significado clínico da toxicidade mitocondrial em crianças expostas a esta classe de fármacos, no contexto de prevenção da transmissão vertical do VIH. O abacavir, a lamivudina e a estavudina não apresentam evidência de malformações em estudos animais e não existem dados na literatura que indiquem um aumento na ocorrência de malformações em humanos com a sua utilização. Relativamente à didanosina, existem registos que demonstram um aumento do número de malformações após o seu uso no 1º trimestre de gravidez. Os casos de defeitos congénitos descritos após a exposição *in utero* à didanosina posterior ao 1º trimestre são pontuais e não apresentam um padrão específico causa-efeito. No entanto, devido ao risco de acidose láctica (possivelmente fatal) para a grávida, as combinações de didanosina + estavudina deverão ser evitadas. No estudo *Women*

*and Infants Transmission Study* (WITS), foi descrito um aumento no número relativo de casos de hipospadias após a administração de zidovudina durante o 1º trimestre de gravidez. No entanto, estes resultados são contrariados pela observação dos mais de 1500 casos de exposição à zidovudina durante o 1º trimestre, registados na APR (Watts H. 2007). Recentemente, o grupo WITS descreveu ainda alterações pequenas, mas significativas, em diversos parâmetros hematológicos durante primeiros 2 anos de vida, em crianças expostas à zidovudina no período perinatal, nomeadamente anemia transitória. Estes achados foram confirmados em estudos europeus, incluindo o *French Perinatal Study* e o *European Collaborative Study*, que demonstraram reduções ligeiras, mas estatisticamente significativas, nos níveis de neutrófilos, linfócitos e plaquetas, por vezes persistindo até aos 8 anos de idade (Thorne & Newell 2007). A experiência na utilização de emtricitabina em humanos é ainda relativamente reduzida para que se possam tirar conclusões em relação a potenciais riscos da sua utilização.

As maiores preocupações relativamente ao potencial teratogénico dos fármacos anti-retrovíricos têm surgido entre o grupo dos inibidores da transcriptase inversa não análogos dos nucleosídeos. Estudos em primatas com o efavirenz, assim como diversos casos clínicos publicados, levaram a que fosse recomendada a não utilização deste fármaco em grávidas (principalmente no 1º trimestre) e em mulheres em idade fértil. Em causa encontra-se um aparente aumento do risco relativo para o desenvolvimento de defeitos do tubo neural. No entanto, se a grávida tiver iniciado a toma do efavirenz após o 1º trimestre, poderá continuar com esta terapêutica, devendo realizar ecografias fetais regulares para pesquisa detalhada de eventuais defeitos do tubo neural ou outras malformações (Perinatal HIV Guidelines Working Group 2009). A sua utilização na gravidez avançada poderá ser justificada pela indisponibilidade de outras alternativas ou pela não tolerância das mesmas. Relativamente à delavirdina, têm sido registados casos de defeitos septais cardíacos em estudos animais, mas

a experiência da sua utilização em humanos é demasiado limitada para avaliação de potenciais riscos. Não têm sido descritos defeitos congénitos associados à toma de nevirapina, tanto em estudos animais como em consequência do seu uso em grávidas, sendo que a segurança da sua utilização em dose única se encontra bem documentada. No entanto, o risco aumentado de toxicidade hepática (incluindo hepatite fulminante, potencialmente fatal) em mulheres que iniciem a sua toma com contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> acima das 250 células/ $\mu$ L, limita a sua utilização para profilaxia da transmissão vertical do VIH (Perinatal HIV Guidelines Working Group 2009).

No grupo dos inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleotídeos, não existem registos que indiquem um aumento do risco de malformações congénitas, tanto em animais como humanos, associados à administração de tenofovir durante a gravidez. No entanto, alguns estudos animais demonstraram uma diminuição da densidade mineral óssea associada à administração de doses altas deste fármaco (Watts 2007). Existem, actualmente, alguns estudos em progresso relativamente à sua segurança do tenofovir quando administrado na gravidez avançada.

Actualmente, nenhum dos fármacos anti-retrovíricos inibidores da protease encontra-se associado a um aumento do risco de malformações congénitas, quando utilizado em grávidas infectadas pelo VIH. No entanto, são preferidos o lopinavir, saquinavir e atazanavir, potenciados pelo ritonavir. Esta classe apresenta, entre outros efeitos secundários, uma interferência ao nível do metabolismo dos glícidos e dos lípidos, podendo agravar algumas complicações da gravidez, como é o caso da diabetes *mellitus* gestacional. O nelfinavir foi o inibidor da protease com mais experiência acumulada de utilização na gravidez, tendo constituído uma alternativa comum em regimes de combinação utilizados para profilaxia da transmissão vertical do VIH (Watts 2007). No entanto, deixou de estar disponível para terapêutica anti-retrovírica em países ocidentais.

Relativamente aos inibidores de entrada, não existe evidência de um aumento do risco teratogénico com a sua administração, nos estudos animais já realizados. No entanto, os dados disponíveis relativamente à sua utilização em grávidas são muito limitados, não permitindo formular conclusões relativamente à sua segurança na gravidez (Perinatal HIV Guidelines Working Group 2009).

**Tabela 4** – Anti-retrovíricos na gravidez: classificação da FDA

| <b>Fármaco</b>                          | <b>Categoria FDA</b> |
|---|----------------------|
| <b>Análogos dos nucleosídeos</b>        |                      |
| Abacavir (ABC)                          | C                    |
| Didanosina (ddI)                        | B                    |
| Emtricitabina (FTC)                     | B                    |
| Lamivudina (3TC)                        | C                    |
| Estavudina (d4T)                        | C                    |
| Tenofovir (TDF)                         | B                    |
| Zidovudina (AZT)                        | C                    |
| <b>Não análogos dos nucleosídeos</b>    |                      |
| Efavirenz (EFV)                         | D                    |
| Etravirina (ETV)                        | B                    |
| Nevirapina (NVP)                        | B                    |
| <b>Inibidores da protease</b>           |                      |
| Atazanavir (ATV)                        | B                    |
| Darunavir (DRV)                         | C                    |
| Fosamprenavir (FAPV)                    | C                    |
| Indinavir (IDV)                         | C                    |
| Lopinavir + Ritonavir (LPV/rtv)         | C                    |
| Nelfinavir (NFV)                        | B                    |
| Ritonavir (RTV)                         | B                    |
| Saquinavir (SQV)                        | B                    |
| Tripanavir (TPV)                        | C                    |
| <b>Inibidores de entrada (de fusão)</b> |                      |
| Enfuvirtide (T20)                       | B                    |
| Maraviroc                               | B                    |
| <b>Inibidores da integrase</b>          |                      |
| Raltegravir                             | C                    |

---

**Tabela 4** – Anti-retrovíricos na gravidez: classificação da FDA (continuação).

---

**Categorias FDA na gravidez**

---

**A** – Estudos adequados e bem controlados em grávidas, não demonstrando risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez (e sem evidência de risco nos trimestres restantes).

**B** – Estudos animais não evidenciaram risco para o feto, mas não existem estudos adequados e bem controlados na grávida.

**C** – A segurança na gravidez humana não foi determinada, os estudos animais são positivos ou não foram efectuados. O fármaco não deverá ser utilizado, excepto se o benefício potencial ultrapassa o risco potencial para o feto.

**D** – Evidência positiva de risco fetal humano, baseado em efeitos adversos de estudos de investigação ou pós comercialização, mas os benefícios potenciais da sua utilização em mulheres grávidas poderá ser aceitável, apesar dos riscos potenciais.

**X** – Estudos animais ou relatos de reacções adversas indicam que o risco associado à sua utilização durante a gravidez ultrapassam largamente qualquer possível benefício.

---

Informações provenientes de: Perinatal HIV Guidelines Working Group (2009), *Public Health Service Task Force - Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*.

Abreviaturas: FDA, *Food and Drug Administration* (Estados Unidos da América).

**Resistências**

Enquanto a segurança e eficácia da nevirapina em toma única se encontram bem documentadas na literatura, existe uma preocupação crescente no que diz respeito à selecção de estirpes resistentes com a utilização deste fármaco, tanto em dose única como em regimes de combinação de dois fármacos.

A nevirapina é um inibidor da transcriptase inversa não análogo dos nucleosídeos muito potente e rapidamente absorvido. A margem genética para a selecção de resistências a este fármaco é muito pequena, pois é necessária apenas uma mutação pontual no codão viral para o desenvolvimento de resistência à nevirapina e a outros fármacos do mesmo grupo. São as características da nevirapina que a torna numa droga tão eficaz em regime de toma única, que fazem dela também um alvo ao desenvolvimento de resistências, nomeadamente seu o longo tempo de semi-vida (McIntyre J 2005). Este fármaco pode ser detectado no sangue materno até 21 dias após uma dose única, administrada durante o parto. A detecção de estirpes de VIH resistentes à nevirapina em mãe e filhos, após a administração de uma dose única profilática encontra-se, hoje, bem documentada. No entanto, verificou-se também que

as taxas de resistência diminuem com o passar do tempo, sendo consideravelmente inferiores passados 6 a 12 meses. Morris *et al.* demonstrou resistências em 14% das mulheres aos 6 meses, comparado com 36% às 6 semanas, e em 29% das crianças igualmente aos 6 meses, comparado com 42% às 6 semanas. Resistências à nevirapina também têm sido documentadas aquando do seu uso em combinação com outras drogas, tais como a zidovudina. Estirpes resistentes foram detectadas em cerca de 32% das mulheres no estudo PHPT-2.

Uma das principais preocupações levantadas por este surgimento de resistências diz respeito à eficácia de tratamentos subsequentes, baseados ou incluindo nevirapina, quando administrados à mulher ou à criança infectada. Estudos desenvolvidos na Tailândia, Botswana e África do Sul procuraram avaliar a resposta virológica a um segundo tratamento, após uma primeira toma de nevirapina em dose única. Estes estudos não detectaram uma diferença significativa na resposta terapêutica das mulheres que iniciaram o tratamento pelo menos 6 meses após a primeira toma de nevirapina. No entanto, dois estudos encontraram piores taxas de resposta em mulheres cujo tratamento foi iniciado menos de 6 meses após a primeira exposição ao fármaco (McConnell *et al.* 2007). Na Tailândia e no Zimbábwe, estudos realizados neste aspecto não encontraram diferenças significativas nas taxas de transmissão vertical do VIH, após administração repetida de nevirapina em dose única numa segunda gravidez. Dados disponibilizados por outros estudos, como o DITRAME PLUS, evidenciaram que a administração de zidovudina + lamivudina nos primeiros 3 a 7 dias pós-parto permite uma redução significativa das resistências desenvolvidas contra a nevirapina, apesar de terem sido encontradas mutações resistentes à lamivudina em 8,33% das mulheres neste estudo.

Estes dados sustentam a utilização de nevirapina em toma única como primeira opção para profilaxia da transmissão mãe-filho do VIH em países em vias de desenvolvimento, onde regimes mais complexos não se encontrem disponíveis.

### ***Princípios das recomendações da OMS***

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2009), os princípios fundamentais que devem estar na base de qualquer decisão terapêutica envolvendo o uso de anti-retrovíricos, quer para tratamento da mulher grávida ou para prevenção da transmissão mãe-filho do VIH, são os seguintes:

1. As mulheres (incluindo grávidas) que necessitem de terapêutica anti-retrovírica para a sua própria saúde deverão receber esta terapêutica para toda a vida;
2. Uma contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, disponível no período antenatal, é fundamental para a tomada de decisões, no que diz respeito elegibilidade da mulher para iniciar terapêutica anti-retrovírica;
3. Deverá ser realizado um teste de resistência aos anti-retrovíricos precocemente na gravidez;
4. As intervenções recomendadas deverão apontar para a maximização da efectividade na redução da transmissão vertical do VIH, minimizando os efeitos secundários para a mãe e filho, e preservando opções futuras de tratamento para esta infecção.
5. Intervenções pós-parto eficazes, baseadas na administração de fármacos anti-retrovíricos, permitirão práticas mais seguras de amamentação.
6. São actualmente necessários princípios unificadores para as diferentes regiões do globo.

## Terapêutica da grávida infectada pelo VIH

As directrizes da Sociedade Clínica da SIDA Europeia (EACS) para o tratamento da grávida infectada pelo VIH encontram-se resumidas na **Tabela 5**.

**Tabela 5** – Tratamento da grávida infectada pelo VIH – Directrizes EACS

|  |   |
|--|---|
| <b>Crítérios para iniciar terapêutica anti-retrovírica na mulher grávida</b>   | Os mesmos que na mulher não grávida.  |
| <b>Objectivos do tratamento na grávida</b>   | Supressão completa do ARN viral no plasma até ao 3º trimestre e, especialmente, na altura do parto.   |
| <b>Teste de resistência genotípico</b>   | Igual a não grávidas, i.e. antes do início da terapêutica anti-retrovírica e em caso de falha na resposta virológica ao tratamento.   |
| <b>Cenários:</b><br><br>1 – Mulher que engravida e que já está a fazer TAR<br><br>2 – Mulher sem tratamento prévio que engravida, mas que tem critérios para iniciar TAR<br><br>3 – Mulher sem tratamento prévio que engravida e que não tem critérios para iniciar TAR<br><br>4 – Mulher cujo seguimento se inicia após as 28 semanas de gravidez | <br><br>Manter TAR, mas mudar se houver fármacos teratogénicos no esquema terapêutico.<br><br>Tempo ideal de início da TAR no início do 2º trimestre.<br><br>Início da TAR na semana 28 (o mais tardar às 12 semanas antes do parto). Iniciar mais precocemente se virémia muito elevada ou risco de prematuridade.<br><br>Iniciar TAR imediatamente.   |
| <b>Regimes anti-retrovíricos na grávida</b>  | Os mesmos que na mulher não grávida, com as seguintes particularidades: <ul style="list-style-type: none"><li>• Evitar o efavirenz;</li><li>• A nevirapina não deverá ser iniciada, mas a sua continuação é possível se introduzida antes da gravidez;</li><li>• Entre os inibidores da protease potenciados pelo ritonavir, preferir LPV/rtv, SQV/rtv ou ATV/rtv;</li><li>• Raltegravir, DRV/rtv: existem ainda poucos dados disponíveis na grávida;</li><li>• A zidovudina deverá fazer parte do regime, se possível.</li></ul> |
| <b>Fármacos contra-indicados na grávida</b>  | Efavirenz, ddI + d4T, combinações triplas com análogos dos nucleosídeos.  |
| <b>Zidovudina e.v. durante o parto</b>   | Benefício incerto de ARN viral plasmático < 50 cópias/ml.   |
| <b>Dose única de nevirapina durante o parto</b>  | Não recomendada.  |
| <b>Cesariana electiva</b>  | Benefício incerto se ARN viral plasmático < 50 cópias/ml às 34-36 semanas.  |

Adaptado de European AIDS Clinical Society (2009), *Guidelines: Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults In Europe, version 5 – November*.

Abreviaturas: ARN, ácido ribonucleico; ATV, atazanavir potenciado pelo ritonavir; d4T, estavudina; ddI, didanosina; DRV/rtv, darunavir potenciado pelo ritonavir; EACS, *European AIDS Clinical Society*; e.v, endovenosa; LPV/rtv, lopinavir potenciado pelo ritonavir; SQV/rtv, saquinavir potenciado pelo ritonavir; TAR, terapêutica anti-retrovírica.

### ***Terapêutica profilática no recém-nascido***

O grupo americano *Perinatal HIV Guidelines Working Group* (2009) recomenda as seguintes directrizes para a terapêutica profilática do recém-nascido de uma mãe infectada pelo VIH:

- 1) Todos os recém-nascidos expostos ao VIH deverão realizar um regime profilático de zidovudina com duração de 6 semanas;
- 2) A terapêutica com zidovudina deverá ser iniciada o mais próximo possível do nascimento, preferencialmente entre as 6 a 12 horas pós-parto, e em dose ajustada à idade gestacional do recém-nascido;
- 3) A utilização de outros anti-retrovíricos não é recomendada em recém-nascidos prematuros por falta de dados relativamente à dosagem e segurança.
- 4) A decisão de adicionar outros fármacos anti-retrovíricos ao regime de 6 semanas de zidovudina deverá ser consultada com um especialista em infecção VIH pediátrica e dependerá de:
  - a. Exposição materna prévia e/ou actual a fármacos anti-retrovíricos;
  - b. Carga vírica materna no periparto;
  - c. Resultado dos testes de resistência aos anti-retrovíricos realizados pela mãe (prévios e actuais);
  - d. Disponibilidade de informações relativas à dosagem e formulações a serem administradas no recém-nascido.
- 5) A administração da zidovudina é recomendada ao recém-nascido independentemente do *status* de resistências a este fármaco na mãe.

## CESARIANA ELECTIVA

Em meados de 1990, estudos observacionais descreveram que a cesariana electiva, antes do início do trabalho de parto e da ruptura de membranas, aparentemente apresentava um efeito protector em relação à transmissão vertical do VIH, e que a ruptura prolongada de membranas estaria associada a um aumento do risco de transmissão. Num estudo europeu randomizado, decorrido em 1999, a taxa de transmissão vertical registada em grávidas submetidas a cesariana electiva foi de 1,8%, em contraposição com os 10,5% verificados no grupo do parto vaginal (80% de eficácia). Verificou-se que as mulheres que eram submetidas a cesariana electiva antes do trabalho de parto de ruptura de membranas, apresentavam uma redução do risco de transmissão em mais de 50%, independentemente da profilaxia com zidovudina. No mesmo ano, dados consistentes com estes achados foram descritos numa meta-análise alargada, envolvendo 15 estudos observacionais europeus e americanos (The International Perinatal HIV group 1999).

Sabe-se hoje que a cesariana electiva, realizada às 37-38 semanas, evitando o início do trabalho de parto e a ruptura de membranas, reduz eficazmente as taxas de transmissão vertical do VIH. Esta redução poderá ainda ser potenciada pela associação de outros métodos preventivos, como a profilaxia anti-retrovírica e a alimentação do recém-nascido exclusiva por fórmula. No entanto, tal como qualquer outro acto cirúrgico, este procedimento não é inócuo, e estas mulheres apresentam já um risco aumentado de complicações, independentemente da modalidade do parto (European HIV in Obstetrics Group 2004). Nos países em vias de desenvolvimento, poucos são os centros capazes de realizar estes procedimentos de forma segura e em larga escala. Neste contexto, a realização de cesariana apenas com o intuito de prevenir a transmissão mãe-filho do VIH não se justifica, pela elevada morbi-mortalidade materna associada. De referir ainda que o parto por cesariana não electiva, após o início do trabalho de parto ou ruptura de membranas, não se encontra

associado a uma diminuição significativa da transmissão, em comparação com o parto por via vaginal (Merchant & Lala 2005).

São ainda escassos os dados relativos aos benefícios da cesariana electiva em mulheres cuja carga vírica apresenta valores muito baixos. Com cargas inferiores a 1000 cópias/ml, não existe actualmente evidência de benefícios que justifiquem a realização de uma cesariana electiva, tendo em conta que o risco de complicações infecciosas é 5 a 7 vezes superior (Surjushe & Maniar 2008). São ainda necessários estudos nesta área, e a decisão da via de parto deverá ser individualizada a cada caso, com base na razão riscos/benefícios.

## **ALEITAMENTO**

O aleitamento materno (desde que a saúde da mãe não o contra-indique) constitui a melhor forma de alimentação dos recém-nascidos, com benefícios que vão muito além da simples nutrição. Contudo, tanto a forma livre como pró-viral do VIH podem ser detectadas no leite de mães infectadas desde cedo. O colostro tem demonstrado as maiores cargas víricas, apesar de também apresentar os níveis mais elevados de anticorpos e outros factores protectores. A eficiência da transmissão por esta via ronda os 16 a 29% (Merchant & Lala 2005).

O risco de transmissão aparenta ser mais elevado durante os primeiros 4 a 6 meses de vida, como tem vindo a ser demonstrado por diversos estudos. Está relacionado com factores como a duração da amamentação, carga vírica no leite, presença de anticorpos anti-VIH, patologias e lesões mamárias, e o facto de a amamentação ser exclusiva ou concomitante com suplemento por fórmula. Dentro destes, a amamentação prolongada representa o principal factor contributivo para as elevadas taxas de transmissão vertical verificadas nos países em vias de desenvolvimento, comparativamente aos países desenvolvidos, quando nenhuma atitude preventiva é tomada (De Cock *et al.* 2000). Contrariamente, nos países desenvolvidos,

a amamentação constitui a via menos comum de transmissão vertical do VIH, sendo responsável por cerca de 12% das infecções adquiridas por esta via.

Desta forma, nas regiões onde as alternativas são viáveis e seguras, com um fornecimento ininterrupto assegurado, a amamentação pelas mães seropositivas é desencorajada e a alimentação exclusiva com fórmula para lactentes constitui a prática alimentar recomendada pela OMS. No entanto, estas condições não se verificam na grande maioria dos países em vias de desenvolvimento, onde a elevada mortalidade infantil associada a doenças infecciosas e desnutrição, tornam esta prática pouco segura e desaconselhada. O estudo Mashi, realizado no Botswana, demonstrou que a alimentação por fórmula nestas condições reduzia o risco de transmissão vertical do VIH mas aumentava a mortalidade infantil, comparativamente à amamentação (Thior *et al.* 2006). Outro estudo, decorrido na Costa do Marfim, demonstrou taxas de morbilidade e mortalidade semelhantes aos 2 anos de idade, em crianças filhas de mães infectadas pelo VIH alimentadas por fórmula ou por amamentação (Becquet *et al.* 2007). O aleitamento materno exclusivo tem sido associado a um menor risco de transmissão vertical do VIH, comparativamente às práticas de alimentação mista (leite materno e leite de fórmula).

Actualmente, a Organização Mundial da Saúde recomenda que, nas regiões onde a alimentação exclusiva por fórmula não seja segura ou viável, a amamentação materna deverá ser a fonte exclusiva de alimento do recém-nascido até aos 6 meses de idade, ou enquanto outra dieta nutricionalmente adequada e segura não possa ser fornecida, e a amamentação interrompida definitivamente. No entanto, a amamentação deverá ser continuada em crianças com infecção comprovada pelo VIH, pois esta prática está associada a menores taxas de mortalidade nestas crianças (Kuhn *et al.* 2008).

## **DESAFIOS FUTUROS**

Os avanços mais recentes alcançados em estudos visando a redução da transmissão vertical do VIH nos países em vias de desenvolvimento, ainda estão longe da sua implementação total ao nível destas regiões. Questões políticas, socioeconómicas e culturais constituem uma barreira à implementação dos regimes mais simples em muitas regiões desfavorecidas, onde se encontra uma grande parte da população mundial infectada pelo VIH e onde as taxas de transmissão vertical são mais elevadas. Por outro lado, existe ainda a necessidade de implementar regimes terapêuticos mais eficazes e seguros, que possam ser utilizados em qualquer lugar do Mundo. O desafio inclui a necessidade de encontrar um equilíbrio entre a igualdade de acesso aos cuidados de saúde e a efectividade dos regimes disponibilizados.

Inúmeras questões continuam ainda por esclarecer em relação às intervenções utilizadas na profilaxia da transmissão mãe-filho do VIH. São necessários mais estudos visando a identificação dos efeitos adversos da terapêutica anti-retrovírica na grávida e criança expostas. A maioria dos fármacos carece ainda de dados consistentes relativamente à sua administração em humanos e possíveis efeitos teratogénicos. Outra questão que carece ainda de alguma pesquisa é a importância do desenvolvimento de resistências aos fármacos utilizados nesta profilaxia, nomeadamente em regimes mais simples como é o caso da nevirapina em toma única, e o seu efeito para o futuro terapêutico da mulher ou da criança infectadas. Estudos recentes demonstraram que a utilização adicional de combinações pós-parto de curta duração, como a zidovudina + lamivudina durante 3 a 7 dias, poderá reduzir significativamente o risco de selecção de estirpes resistentes à nevirapina e outros fármacos da mesma classe. A adição desta combinação aos regimes de nevirapina aumentaria ligeiramente o seu custo, mas acrescentaria pouco em termos de complexidade, permitindo diminuir consideravelmente o desenvolvimento de mutações resistentes.

De referir também, persistem ainda algumas dúvidas relativamente à razão riscos/benefícios da cesariana electiva, em mulheres com cargas plasmáticas de ARN viral muito baixas e/ou que se encontram realizar HAART. Alguns peritos defendem que, nestes casos, deverá ser oferecida a opção do parto vaginal, devido ao potencial aumento do risco de complicações pós-parto associadas à cesariana. No entanto, são necessários mais dados nesta área. No que respeita à amamentação, a sua utilização no recém-nascido e lactente constitui ainda um dos grandes desafios à prevenção da transmissão vertical do VIH. Enquanto se aguardam novos estudos que permitam uma optimização das abordagens preventivas, nas regiões onde a alimentação exclusiva por fórmula não é viável ou segura, a amamentação materna exclusiva poderá prevenir uma boa parte da mortalidade infantil neste contexto.

## **CONCLUSÕES**

Inúmeros sucessos foram alcançados na profilaxia da transmissão vertical do VIH desde o estudo PACTG 076, em 1994. Nos países desenvolvidos, a utilização de terapêuticas anti-retrovíricas combinadas nos períodos antenatal, intraparto e pós-natal, em associação com outras medidas preventivas, como a cesariana electiva e a alimentação exclusiva por fórmula, baixaram as taxas de transmissão para valores inferiores a 1-2%, se correctamente aplicadas. A iniciação de terapêutica anti-retrovírica combinada é, actualmente, recomendada a todas as grávidas, independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, no contexto da redução do risco de transmissão mãe-filho. A cesariana electiva é aconselhada a todas as grávidas infectadas com cargas de ARN viral superior a 1000 cópias/ml. No entanto, persistem dúvidas quanto à sua indicação para valores inferiores. A alimentação exclusiva por fórmula para lactentes é recomendada para todos os filhos de mães infectadas, desde que existam condições para o seu fornecimento adequado e ininterrupto.

Nos países em vias de desenvolvimento, a introdução de regimes profiláticos mais curtos e simples tem demonstrado também uma redução significativa do risco de transmissão vertical do VIH. Neste contexto, a amamentação materna exclusiva durante 6 meses é recomendada para uma redução adicional do risco de transmissão pós-natal. No entanto, o desenvolvimento de resistências com a utilização destes regimes mais simples, tem levantado novas questões em relação ao seu significado clínico futuro, tanto para a mãe e filho, como num contexto mais global. Novos estudos são necessários, de forma a otimizar as medidas preventivas nestas regiões, onde os recursos são escassos e as infecções pelo VIH são mais frequentes.

De referir que o primeiro, e talvez mais importante, passo na prevenção da transmissão vertical do VIH é constituído pela prevenção primária da infecção, na qual as campanhas de prevenção e de educação sobre o vírus têm um papel fundamental. Outro passo não menos importante é relativo à disponibilização universal de testes de rastreio para o VIH em todos os centros de atendimento da grávida, de forma a identificar precocemente aquelas que se encontram em risco de transmitir o vírus aos seus filhos. Só assim se poderá caminhar em direcção à erradicação completa e definitiva desta terrível epidemia.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Dra. Maria Isabel Alves Ramos, agradeço toda a dedicação demonstrada, orientação de excelência e rigor científico.

Ao Prof. Doutor António Abel Meliço Silvestre, agradeço a co-orientação deste trabalho.

Gostaria ainda de agradecer à minha família, aos meus amigos e, em especial, à Paula, pelo apoio e incentivo constantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson BL, Cu-Uvin S (2009), Pregnancy and Optimal Care of HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases* **48**:449-455.
- Becquet *et al.* (2007), Two years morbidity-mortality and alternatives to prolonged breast-feeding among children born to HIV-infected mothers in Côte d'Ivoire. *PLoS Medicine* **4**:e17.
- Blanche *et al.* (2006), Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS* **20**:1685-1690.
- Centers for Disease Control and Prevention (2004). Rapid HIV-1 antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status: a practical guide and model protocol. Disponível em: [www.cdc.gov/hiv/topics/testing/resources/guidelines/pdf/Labor&DeliveryRapidTesting.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/topics/testing/resources/guidelines/pdf/Labor&DeliveryRapidTesting.pdf).
- Connor *et al.* (1994), Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *The New England Journal of Medicine* **331**:1173-1180.
- Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA (CNSIDA), Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA – Novembro 2009. Disponível em: <http://www.sida.pt/>.
- Coovadia H (2009), Current issues in prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Current Opinion in HIV and AIDS* **4**:319-324.
- Dabis *et al.* (2005), Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS* **19**:309-318.
- De Cock *et al.* (2000), Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* **283**:1175-1182.

Direcção-Geral da Saúde (2004), Gravidez e Vírus da Imunodeficiência Humana – Circular Normativa N°01/DSMIA. Disponível em: <http://www.arscentro.min-saude.pt/Institucional/projectos/crsmca/ucf/vertente1/documentos/Paginas/default.aspx>.

Dorenbaum A (2001), Report of results of PACTG 316: an international phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. *8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* **8**:277 (abstract no. LB7).

European AIDS Clinical Society (2009), Guidelines: Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults In Europe, version 5 - November. Disponível em: [http://www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelinespdf/1\\_Treatment\\_of\\_HIV\\_Infected\\_Adults.pdf](http://www.europeanaidsclicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf).

European HIV in Obstetrics Group (2004), Higher rates of post-partum complications in HIV infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* **18**:933-938.

Fowler *et al.* (2007), Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions. *American Journal of Obstetrics & Gynecology – Supplement to September 2007* pp. 3-9.

Ginsburg *et al.* (2007), Provision of care following prevention of mother-to-child HIV transmission services in resource-limited settings. *AIDS* **21**:2529-2532.

Guay *et al.* (1999), 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* **354**:795-802.

Jackson *et al.* (2008), An Update on HIV and Infant Feeding Issues in Developed and Developing Countries. *JOGNN* **38**:219-229.

Kuhn *et al.* (2008), Effects of early, abrupt weaning on HIV-free survival of children in Zambia. *The New England Journal of Medicine* **359**:130-141.

- Kuhn *et al.* (2009), Breastfeeding and AIDS in the developing world. *Current Opinion in Pediatrics* **21**:83-93.
- Lallemant *et al.* (2000), A trial of shortened Zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *The New England Journal of Medicine* **343**:982-991.
- Lallemant *et al.* (2004), Single-dose perinatal nevirapina plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *The New England Journal of Medicine* **351**:217-228.
- Lehman DA, Farquhar C (2007), Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. *Reviews in Medical Virology* **17**:381-403.
- Little *et al.* (2008), Vertically acquired paediatric HIV infection: the challenges of providing comprehensive packages of care in resource-limited settings. *Tropical Medicine and International Health* **13**:1098-1110.
- McIntyre J (2005), Preventing mother-to-child transmission of HIV: successes and challenges. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **112**:1196-1203.
- Merchant RH, Lala MM (2005), Prevention of mother-to-child transmission of HIV – An overview. *Indian Journal of Medical Research* **121**:489-501.
- Moodley *et al.* (2003), A Multicenter Randomized Controlled Trial of Nevirapine Versus a Combination of Zidovudine and Lamivudine to Reduce Intrapartum and Early Postpartum Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *The Journal of Infectious Diseases* **187**:725–735.
- National AIDS Control Organisation (2006), Guidelines for HIV Care and Treatment in Infants and Children – November 2006. Disponible em: [http://www.nacoonline.org/About\\_NACO/Policy\\_Guidelines/Policies\\_Guidelines\\_Table\\_for\\_download/](http://www.nacoonline.org/About_NACO/Policy_Guidelines/Policies_Guidelines_Table_for_download/).

- Newell ML, Thorne C (2004), Antiretroviral therapy and mother-to-child transmission of HIV-1. *Expert Review of Anti-infective Therapy* **2**:717-732.
- Orne-Gliemann et al. (2008), Children and HIV/AIDS: from research to policy and action in resource-limited settings. *AIDS* **22**:797-802.
- Paintsil E, Andiman WA (2009), Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV. *Current Opinion in Pediatrics* **21**:94-101.
- Perinatal HIV Guidelines Working Group (2009), Public Health Service Task Force - Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible em: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
- Petra Study Team (2002), Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **359**:1178-1186.
- Preble EA, Piwoz, EG (2002), Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Asia: practical guidance for programs – June 2002. *LINKAGES: Breastfeeding, LAM, Related Complementary Feeding and Maternal Nutrition Program*. Disponible em: <http://www.linkagesproject.org/media/publications/Technical%20Reports/AsiaPMTCT.PDF>.
- Read *et al.* (2008), Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV Through Breast Milk. *The Pediatrics Infectious Disease Journal* **27**:649-650.
- Riordan A, Bugembe T (2008), Update on antiretroviral therapy. *Archives of Disease in Childhood* **94**:70-74.
- Saharan *et al.* (2008), Perinatal HIV. *Indian Journal of Pediatrics* **75**:359-362.

- Schutzbank WS, Steele RW (2009), Management of the Child Born to an HIV-Positive Mother. *Clinical Pediatrics* **49**:467-471.
- Shaffer *et al.* (1999), Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* **353**:773-780.
- Sherman *et al.* (2005), Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings. *Pediatric Infectious Disease Journal* **24**:993-997.
- Suksomboon *et al.* (2007), Systematic review of the efficacy of antiretroviral therapies for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **32**:293-311.
- Surjushe A, Maniar J (2008), Prevention of mother-to-child transmission. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* **74**:200-207.
- The International Perinatal HIV group (1999), Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *The New England Journal of Medicine* **340**:977-987.
- Thior *et al.* (2006), Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs. formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial - The Mashi Study. *JAMA* **296**:794-805.
- Thorne C, Newell ML (2007), HIV. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **12**:174-181.
- UNAIDS/WHO (2009), AIDS Epidemic Update: December 2009. Disponível em: [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009\\_epidemic\\_update\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_en.pdf).
- Watts *et al.* (2007), Assessment of Birth Defects According to Maternal Therapy Among Infants in the Women and Infants Transmission Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* **44**:299-305.

Watts H (2007), Teratogenicity Risk of Antiretroviral Therapy in Pregnancy. *Current HIV/AIDS Reports* 4:135-140.

WHO (2006), Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults – Recommendations for a public health approach. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>.

WHO (2009), Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector - Version 1.2, April 2009. Disponível em: [http://www.who.int/entity/hiv/pub/priority\\_interventions\\_web.pdf](http://www.who.int/entity/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf).

WHO (2009), Rapid advice: revised WHO principles and recommendations on infant feeding in the context of HIV. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598873\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598873_eng.pdf).

Wiktor *et al.* (1999), Short course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: A randomised trial. *Lancet* 353:781-785.

Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children (2009), Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.