

Toxicidade e efeitos colaterais maternos e neonatais da terapia anti-retroviral em gestantes portadoras do vírus da imunodeficiência humana

Resumo

Objetivo: avaliar efeitos adversos da exposição à TARV em gestantes HIV positivas e recém-nascidos expostos do CAISM/UNICAMP. **Métodos:** estudo observacional de coorte retrospectivo no período de 2000 a 2005. Avaliamos os efeitos colaterais maternos, incluindo anemia, plaquetopenia, alergia, alterações hepáticas e metabólicas, além de prematuridade e baixo peso. No RN analisamos alterações de medula óssea, hepáticas e distúrbios metabólicos, além de malformações. Os dados foram retirados dos prontuários das pacientes e recém nascidos. A prevalência dos fatores foi avaliada em frequências simples e relativas (%). A comparação foi feita através do teste de *qui-quadrado*, com 5% de significância, utilizando o SAS 8.2. **Resultados:** A frequência de efeitos colaterais foi alta, independente do esquema utilizado. Observamos 59% de anemia materna, 71% de alterações de enzimas hepáticas, dislipidemia em 83%, 9% de hiperglicemia e 15 % de plaquetopenia, além de 4% de reações alérgicas. Comparando os três grupos de TARV (dois análogos nucleosídeos, tripla com IP e tripla com nevirapina), houve diferença na elevação de enzimas hepáticas e reações alérgicas, mais frequentes com nevirapina. Nos RN observamos anemia em 35%, 25 casos com alterações leves de enzimas hepáticas e 6 malformações significativas (4 cardiopatias e 2 de trato urinário). Prematuridade ocorreu em 16,3% e baixo peso em 19%. **Conclusão:** a frequência de efeitos adversos é elevada, porém a maioria de menor gravidade, reforçando essa medida como adequada para a prevenção da TV do HIV.

1. Introdução

Estima-se que existam mais de 40 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS, ocorrendo, anualmente, quase 5 milhões de novas infecções e mais de 3 milhões de mortes. O sexo feminino corresponde a mais de 40% das pessoas infectadas por HIV e as crianças abaixo de 13 anos, a quase 6%.⁽³³⁾ Em mulheres, a transmissão heterossexual corresponde a mais de 90% dos casos, e em crianças menores de 13 anos, a TV é responsável por mais de 80% das infecções.⁽¹⁰⁾ O vírus é transmitido de uma mulher grávida infectada para o seu feto/RN durante a gravidez, o parto ou a

amamentação. Desta TV, cerca de 65% acontece no trabalho de parto e parto, e 35% no final da gestação^(3,23,32) ou pelo aleitamento materno.⁽¹⁹⁾ A taxa de TV do HIV-1, sem nenhuma intervenção, é de mais de 20%⁽¹⁶⁾, passando a 1-2% com a utilização da TARV, a realização de cesárea eletiva na presença de cargas virais (CV) elevadas, e a supressão do aleitamento materno.⁽¹³⁾ Na Europa Ocidental, a taxa de TV passou de 15% para menos de 2%.⁽¹⁵⁾ No Brasil, com a disponibilização do AZT, a partir de 1996, no SUS, o nº de crianças infectadas e da TV declinaram de 20% para valores inferiores a 9%.⁽²⁹⁾ Em 1994, os resultados do Pediatric ACTG 076 evidenciaram uma redução de 67,5% na TV com o uso de AZT durante a gestação, trabalho de parto e parto e nos RNs.⁽¹⁶⁾

Quanto à TARV na gestação, as gestantes infectadas pelo HIV deverão receber tratamento ou profilaxia com ARV com o objetivo de alcançar CV indetectável até o parto⁽¹⁴⁾ e, assim, reduzir a TV e tratar a própria gestante, se necessário. O AZT, sempre que possível, deverá fazer parte do esquema terapêutico. A TARV deverá ser iniciada preferencialmente a partir da 14ª semana de gestação e continuar durante o trabalho de parto e parto, até o clampeamento do cordão umbilical. Os esquemas utilizados na gestação são o AZT e Lamivudina (3TC), associados à Nelfinavir (NFV) ou Nevirapina (NVP). Durante o trabalho de parto e parto, administrar AZT endovenoso até a ligadura do cordão umbilical.^(6,7) RNs de mulheres infectadas pelo HIV devem receber solução oral de AZT até 2 horas após o nascimento, mantendo-o até as primeiras 6 semanas de vida.⁽⁹⁾

Efeitos do AZT no RN foram avaliados num estudo com 234 crianças HIV negativas, expostas ao AZT intra-útero, no qual até o 6º ano de seguimento nenhum efeito significativo pôde ser destacado a respeito do crescimento e desenvolvimento físico e mental, ocorrência de tumores e integridade do sistema imune.⁽¹⁷⁾ Demonstrou-se que o AZT incorpora-se ao DNA da criança exposta intra-útero⁽³¹⁾, mas o significado clínico desse achado ainda não está claro.^(31,34)

Dois casos de toxicidade mitocondrial fatal aos 11 e 13 meses foram descritos em crianças expostas antes do nascimento à combinação AZT e 3TC.⁽⁵⁾ Outro estudo verificou uma deficiência clinicamente modesta na linhagem de linfócitos, neutrófilos e plaquetas.⁽²⁶⁾ ALIMENTI e

colaboradores (2003) observaram hiperlactatemia, em 92% das 38 crianças HIV- expostas intra-útero e peri-natal a TARV, com lactato maior que 5 mmol/l em 26% das crianças. As que receberam AZT por, no máximo, 6 semanas pós-natal, tiveram altas concentrações de lactato persistentes até 6 meses de vida.⁽¹⁾ Em outro trabalho, 63 de 127 crianças tiveram hiperlactatemia autolimitada, e 3 crianças tiveram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.⁽³⁰⁾

CANO e colaboradores (2004) observaram 2 grupos: um com TARV baseada em inibidores de protease (IP) e outro com 2 ou mais inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs) com ou sem inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNNs). Hiperbilirrubinemia e elevação das enzimas hepáticas foram observadas em 10% das crianças, sendo em maior frequência no grupo com IP; observou-se também entre os 126 RNs, 29% de anemia, 21% de baixo peso e 14% prematuros, sem diferença significativa entre os grupos⁽¹²⁾

Um grupo suíço estudou a combinação de dois inibidores da transcriptase associados ou não a um IP, revelando 10 casos de parto prematuro, 8 de anemia, 2 de hemorragia intracerebral e 1 um caso de malformação do trato biliar, em 30 RNs.⁽²⁷⁾ Já a combinação AZT e Zalcitabina (ddC) mostrou severo retardo no crescimento e anormalidades morfológicas.⁽²⁰⁾ Em 2003, o Antiretroviral Regstral Group (CROI) analisou 1863 mulheres em TARV combinada, 855 sem IP e 1008 com IP, e não houve diferença na ocorrência de prematuridade e baixo peso ao nascer.⁽²⁾

Em 2005, foi descrito que AZT, o NFV e a NVP diminuíram em 14 a 20% a síntese protéica em células musculares esqueléticas. O AZT, em doses terapêuticas, suprimiu o efeito estimulatório da insulina.⁽²²⁾ Também se observou que a TARV tem se associado a aumento na incidência de arteriopatia periférica e coronária e de toxicidade e anormalidades cardíacas.⁽³⁵⁾

Com relação aos efeitos adversos da exposição intra-útero aos agentes ARV: o AZT não aumentou a incidência de malformações (MF) congênitas, já a associação com 3TC pode ser causa de disfunção mitocondrial; quanto à 3TC, os dados são insuficientes sobre a teratogenicidade; para outros agentes como Estavudina (d4T), Didanosina (DdI), Zalcitabina, Abacavir (ABC), Nevirapina

(NVP), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), os dados são insuficientes sobre a teratogenicidade em humanos, mas com potencial para disfunção mitocondrial.⁽²⁾ Já o Efavirenz (EFV), apresenta-se contra-indicado pelo aumento expressivo na ocorrência de MF⁽²⁸⁾, sendo descrito um caso de defeito de fechamento de tubo neural.⁽²¹⁾ Além do EFV, também são de contra-indicação absoluta a Hidroxiuréia, o Amprenavir (APV) solução oral e a associação d4T/DdI.⁽⁸⁾

O CROI não sugere evidência de aumento na incidência de MF congênitas devido à exposição à TARV no 1º trimestre da gravidez, com prevalência de 2%.⁽²⁾ Resultados demonstram que a interrupção do tratamento pode causar um efeito rebote na CV e redução de células TCD4.^(11,15)

Nas gestantes e puéperas, há casos de toxicidade mitocondrial e acidose láctica. Outras manifestações são a dislipidemia, a lipodistrofia e a hiperglicemia, esta a partir de diabetes mellitus gestacional exacerbado pelo uso de ARV da classe dos IP.⁽²⁸⁾ Estes e os ITRNs relacionam-se com a síndrome da lipodistrofia, na qual há lipoatrofia periférica e aumento da gordura visceral associadas a alterações metabólicas como dislipidemia e resistência a insulina. Segundo LAGATHU e colaboradores (2005), esses ARV aumentam a expressão de citocinas pró-inflamatórias, TNF α , IL-6 e IL-1 β , envolvidas na alteração da função de adipócitos e diminuição da adiponectina, modulador positivo da sensibilidade à insulina.⁽²⁵⁾

Em 37 gestantes HIV+ submetidas à combinação de 2 inibidores da transcriptase associados ou não a IP, observou-se 15 casos de anemia, 4 de elevação de transaminases, 2 de intolerância a glicose, 2 de nefrolitíase.⁽²⁷⁾ O uso de NVP em gestantes com CD4 $\geq$ 250 cels/mm³, ou em mulheres em tratamento prolongado associa-se a risco até 12 vezes maior de toxicidade hepática. A NVP também favorece a ocorrência de mutações que induzem resistência a todas as drogas ITRNs, sendo arriscado utilizá-la em pessoas com CV alta e/ou baixa adesão ao tratamento.⁽⁶⁾ Há um relato de caso de rash com eosinofilia e insuficiência renal associado ao uso de NVP.⁽²⁴⁾ Um estudo sueco mostrou que d4T, NVP, 3TC e DdI estão entre as 21 drogas mais hepatotóxicas.⁽⁴⁾ O Indinavir (IDV) também deve ser evitado pelo risco de hiperbilirrubinemia e nefrolitíase. A combinação DdI

e d4T é proscrita na gestação por aumentar o risco de neurotoxicidade, acidose láctica e lipoatrofia. O AZT está relacionado à mielossupressão e hiperpigmentação cutânea/ungueal/mucosas. Já o EFV e a NVP, com exantemas e síndrome de Stevens-Johnson.⁽⁸⁾

Todas as complicações maternas descritas podem apresentar-se de formas leves a severas, mas implicam em perda de qualidade de vida, diminuição da adesão à TARV e, conseqüentemente, aumento da TV e da prevalência da infecção pelo HIV. Desta situação, surge a necessidade de se realizarem mais estudos visando esclarecer efeitos ainda desconhecidos e também para que se avaliem quais tipos de drogas anti-retrovirais são as mais indicadas durante a gestação.

A importância deste estudo advém do fato de que a população de gestantes HIV positivas do CAISM-UNICAMP constitui uma amostra numerosa, passível de se obterem resultados confiáveis, não existindo nenhum outro estudo com essa avaliação até o momento no serviço.

2. Objetivos

2.1 Geral: Avaliar toxicidade e efeitos colaterais decorrentes da exposição à TARV em uma coorte de gestantes HIV positivas e seus RNs expostos do CAISM-UNICAMP no período de 2000 a 2005.

2.2 Específicos

1. Avaliar a presença de MF congênitas e óbito fetal em crianças expostas à TARV intra-útero;
2. Avaliar peso, comprimento e IG (Capurro) em crianças expostas à TARV;
3. Avaliar os efeitos colaterais (anemia, acidose láctica, alteração de enzimas hepáticas, plaquetopenia) em crianças expostas intra-útero e pós-natal à TARV;
4. Avaliar os efeitos colaterais (anemia, plaquetopenia, hiperglicemia, alterações da função hepática, reações alérgicas, acidose láctica, dislipidemia) em gestantes em uso de TARV;
5. Comparar a ocorrência de efeitos colaterais adversos maternos e neonatais segundo o tipo de TARV utilizada: monoterapia com AZT ou terapia dupla com 2 análogos nucleosídeos, terapia potente com IP e terapia potente com ITRNN.

3. Sujeitos e Métodos

3.1 Desenho do Estudo: Estudo observacional, retrospectivo, de uma coorte gestantes HIV positivas e seus RNs expostos do CAISM-UNICAMP, visando avaliar toxicidade e efeitos colaterais decorrentes da exposição à TARV

3.2 Tamanho da Amostra: O cálculo foi baseado na prevalência dos fatores a serem avaliados no estudo. A prevalência destes foi estimada segundo LORENZI e colaboradores (1998) considerando-se mulheres gestantes HIV+ em TARV e dos seus RNs. Assumindo-se nível de significância de 5% e erro amostral de 7%, a estimativa do tamanho da amostra sugerida é de 189 casos, pois se deve tomar o maior valor de n. Este tamanho amostral é suficiente para as prevalências dos fatores maternos de anemia e elevação de enzimas hepáticas, bem como dos fatores neonatais de prematuridade, anemia e má-formação. Em relação ao fator materno intolerância à glicose e ao fator neonatal alterações hepáticas, com uma amostra de 189 pacientes, é possível que não se encontrem nenhum caso dos mesmos, pois a prevalência encontrada no artigo é inferior a todas as demais relatadas com o tamanho amostral sugerido.

3.3 Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos

3.3.1 Critérios de Inclusão: Mulheres HIV+ que se expuseram à TARV e acompanhadas no Ambulatório de Pré-Natal Especializado (PNE) CAISM-UNICAMP, durante o período do estudo.

3.3.2 Critérios de exclusão: Foram excluídos os casos em que a gravidez evoluiu para abortamento ou quando o parto se realizou em outro serviço. Também foram excluídas as crianças que perderam acompanhamento clínico na Pediatria do HC-UNICAMP.

3.4 Coleta de Dados: A lista de portadoras do HIV foi obtida através do livro de registro de casos de mulheres HIV+ do PNE do CAISM-UNICAMP e do registro do Centro de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do CAISM (Serviço de Vigilância Epidemiológica-SVE). Após listar nomes e os números de registro hospitalar, procedeu-se ao levantamento das fichas obstétricas e prontuários clínicos do CAISM e HC. O autor realizou a coleta dos dados em ficha específica (Anexo1). Como os RNs não têm prontuário clínico aberto nos primeiros dias de vida (exceto nos casos de

intercorrência grave neonatal, como internação em terapia intensiva), nem seus nomes são registrados no prontuário da mãe, sendo necessária uma busca especial para identificação das crianças, através de: 1. Prontuário clínico da criança se ocorreu internação neonatal; 2. Listagem de crianças sob seguimento no Ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC; 3. Cadastro do RN no Serviço Social do HC e do CAISM; 4. Registro da criança como caso de TV no SVE do HC; 5. Contato com mães que fazem acompanhamento ginecológico no Amb de Infecções Genitais II.

3.5 Processamento e Análise dos Dados

3.5.1 Codificação e armazenamento dos dados: Todas as informações colhidas foram codificadas e armazenadas em um banco de dados, em que cada par mãe-criança foi identificado com um número. O programa utilizado foi o EPINFO e o software SAS versão 8.2 .

3.5.2 Análise estatística: A prevalência dos fatores foi avaliada por frequências simples (n) e relativas (%). A comparação dessas foi feita pelo teste *qui-quadrado*, nível de 5% de significância estatística. No processamento e análise dos dados foi utilizado o software SAS versão 8.2 .

3.6 Aspectos Éticos: A confidencialidade das informações colhidas dos registros das mulheres HIV+ e dos seus RNs foi garantida pela criação de um n° sequencial de registro na pesquisa que foi utilizado para a identificação do caso nos arquivos de uso do pesquisador. Cada par mãe/criança foi identificado com um único n°. Como se trata de um estudo retrospectivo não se aplica a utilização de um termo de consentimento. Para o desenvolvimento deste projeto foram seguidas as normas da Declaração de Helsinke.⁽¹⁸⁾ O presente projeto foi enviado e aprovado pelas Comissão de Pesquisa CAISM/FCM/UNICAMP e Comitê de Ética e Pesquisa (projeto n° 351/2006).

4. Resultados

A população estudada de gestantes compreendeu 226 mulheres e 219 recém nascidos, dos quais conseguimos dados completos para 202 mulheres e 194 recém nascidos. Tivemos 1 caso de óbito fetal, 3 abortos e 3 gestações gemelares.

As mães dessa amostra têm em média 26,4 anos, média de escolaridade de 6,6 anos de estudo; 75% têm companheiro fixo; 56,4% são brancas; média de paridade entre 1 e 2 filhos.

Das pacientes do estudo, 80 % iniciaram TARV pela primeira vez na gravidez. Quarenta mulheres engravidaram em uso de TARV, sendo que 21 delas em uso de esquema com ITRNN como terceira droga, das quais 12 em uso de Efavirenz. Em 12 pacientes, o esquema prévio à gestação era com IP como terceira droga e em 5 pacientes o esquema prévio era de apenas 2 drogas ITRN, com boa adesão em 97% delas. Houve 2 casos de infecção por variante viral multiresistente.

Entre complicações detectadas nestas gestantes durante a gravidez destacam-se: 15% apresentaram leucorréia, sendo 9,1% vaginose bacteriana, 10,2% hepatite C, 4,5% hepatite B, 2,3% sífilis, 3,4% herpes genital, 5,7% HPV, 9,1% ITU e 5.7% bolsa rota espontânea. Foram submetidas à cesárea, 89% das mulheres, e em 2 casos dos 21 partos vaginais houve a realização de fórcepe. Em relação ao nº de linfócitos T tipo CD4, analisados no início da gravidez, a média foi de 476.

Das 202 mulheres, com relação ao uso de TARV durante a gravidez, 27 usaram esquema com 2 drogas ITRN, 80 mulheres usaram esquema potente com IP e 95 mulheres usaram esquema potente com NVP. O tempo de exposição média a TARV durante a gravidez foi de 125 dias para as mulheres com 2 drogas ITRN, de 145 dias para as mulheres com uso de IP e de 129 dias para aquelas em uso de NVP. Apenas 8 mulheres não receberam AZT intra-venoso no trabalho de parto e apenas 1 criança não recebeu AZT oral no período neonatal.

Com relação às complicações maternas, em 59% dos casos verificou-se anemia. Em 71%, alteração de enzimas hepáticas, variando de discreta (a maioria) a importante. Plaquetopenia foi verificada em 14,5% dos casos. Observou-se 3,9% de ocorrência de reações alérgicas, em todos os casos relacionada à Nevirapina. Alteração nos valores de bilirrubina total em 9,2% dos casos e em 83% dos casos houve alteração nos lípides plasmáticos.

Quanto aos dados dos RN, 75% das pacientes apresentaram parto a termo pela IG obstétrica, sendo que 80% dos RN apresentaram peso superior a 2500g e o índice de Capurro foi maior que 37 semanas em 83,7% deles. Apgar de 5º minuto acima de 7 foi observado em 99% dos RN. Houve

boa adequação ao nascer em 89,8%. Em 8 casos ocorreu infecção dos RN pelo HIV, sendo que em apenas 1 caso a paciente recebeu todas as medidas adequadas para prevenção da TV.

Com relação aos efeitos colaterais fetais e neonatais, houve 13 casos de MF congênitas: 2 dilatações pielo-caliciais, 1 comunicação inter-atrial, 1 comunicação interventricular, 2 persistência do canal arterial, 1 cranioestenose, 1 hipospádia, 2 polidactilias, 1 apêndice pré-auricular, 2 macrocrânias, 1 hemangioma plano gigante, 1 mamilo acessório, sendo que em algumas houve a associação de MF. Em todas o início da TARV foi durante a gestação. Apresentaram anemia 35% das crianças, com uma média de hemoglobina de 8,9 nos casos de anemia. Observou-se alteração de enzimas hepáticas em 25 casos, porém esse dado não foi localizado em uma grande parte das crianças. Quatro crianças apresentaram plaquetopenia e em apenas 2 casos houve referência a alergia.

Tabelas 1 e 2 - Comparação entre os três grupos de TARV quanto às características epidemiológicas das mulheres HIV positivas. CAISM/2000-2005.

	Terapia Anti-retroviral									Valor-p
	ITRN + ITRN (n= 27)			ITRN + ITRN + NFV (n= 80)			ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	Média	DP	M	Média	DP	M	Média	DP	M	
Idade	25,11	5,91	25	27,09	5,3	27	27,15	5,03	27	0,203
Escolaridade	6,96	2,98	7	6,86	3,44	7	6,13	3,03	5	0,1678
Gestações	2,26	1,43	2	3,14	1,72	3	3,26	1,84	3	0,0145
Paridade	1	1,33	1	1,75	1,3	2	2,01	1,75	2	0,0055
Abortos anteriores	0,3	0,54	0	0,4	0,81	0	0,31	0,7	0	0,6808
Cesáreas	0,48	0,8	0	0,61	0,88	0	0,51	0,85	0	0,3747
Filhos Vivos	0,9	1,2	1	1,6	1,3	1	1,8	1,5	2	0,0106

DP = Desvio – Padrão

M = Mediana

	Terapia Anti-retroviral						Valor-p
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NFV (n= 80)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)		
	N	%	N	%	N	%	
Cor							0,4162
Branca	16	59,3	49	61,3	49	51,6	
Não-branca	11	40,7	31	38,8	46	48,4	
Estado Civil							0,4767
Sem informação	1		2		0		
Sem companheiro fixo	5	19,2	17	21,8	27	28,4	
Com companheiro fixo	21	80,8	61	78,2	68	71,6	

Tabela 3 – Avaliação de algumas complicações maternas entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Comp.Obstetrica					0,7881	
Não	12	44,4	45	47,4		1,00
Sim	15	55,6	50	52,6		1,10 (0,56 – 2,14)
Comp.Infecciosa					0,8923	
Não	9	33,3	33	34,7		1,00
Sim	18	66,7	62	65,3		1,05 (0,52 – 2,13)
IG no parto					0,6490	
Ignorado	0		0			
<37 semanas	8	29,6	24	25,3		1,18 (0,58 – 2,44)
>= 37 semanas	19	70,4	71	74,7		1,00
Tipo de parto					0,7550	
Ignorado	1		0			
Vaginal	3	11,5	9	9,5		1,00
Cesárea	23	88,5	86	90,5		0,84 (0,30 – 2,40)
AZT periparto					0,5740	
Ignorado	0		1			
Sim	27	100	90	95,7		Não calculável
Não	0	0	4	4,3		

Tabela 4 – Avaliação de algumas complicações maternas entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Anemia					0,0833	
Ignorado	9		15			
Sim	7	38,9	49	61,3		0,48 (0,20 – 1,13)
Não	11	61,1	31	38,8		1,00
AltEnz Hepáticas					1,0000	
Ignorado	20		26			
Sim	6	85,7	56	81,2		1,35 (0.18 – 10,38)
Não	1	14,3	13	18,8		1,00
Plaquetopenia					0,6850	
Ignorado	9		6			
Sim	0	0	7	7,9		Não calculável
Não	18	100	82	92,1		
Alergia					0,5989	
Ignorado	9		6			
Sim	0	0	7	7,9		Não calculável
Não	18	100	82	92,1		
Dislipidemia					1,0000	
Ignorado	24		66			
Sim	3	100	23	79,3		Não calculável
Não	0	0	6	20,07		

Tabela 5 – Avaliação de algumas complicações neonatais entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Apgar de 5º minuto					1,0000	
Ignorado	0		0			
< 7	0	0	1	61,3		Não calculável
>= 7	27	100	94	38,8		
Adequação					0,2451	
Ignorado	2		3			
Sim	21	84	5	81,2		0,54 (0,23 – 1,30)
Não	4	16	87	18,8		1,00
AZT oral					1,0000	
Ignorado	1		4			
Sim	26	100	90	7,9		Não calculável
Não	0	0	1	92,1		
Capurro					0,6482	
Ignorado	0		1			
< 37	5	18,5	14	7,9		1,22 (0,53 – 2,82)
>= 37	22	81,5	80	92,1		1,00
Peso ao nascer					0,8386	
Ignorado	0		0			
< 2500g	5	18,5	16	8,1		1,09 (0,47 – 2,56)
>= 2500g	22	81,5	79	91,9		1,00

Tabela 6 – Avaliação de algumas complicações neonatais entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Anemia					0,7596	
Ignorado	12		39			
Sim	6	40	20	35,7		1,15 (0,46 – 2,88)
Não	9	60	36	64,3		1,00
Alt. Enz. Hepáticas					-	
Ignorado	24		26			
Sim	3	100	56	81,2		Não calculável
Não	0	0	13	18,8		
Malf. Congênita					0,3848	
Ignorado	1		9			
Sim	3	11,5	5	5,8		1,70 (0,65 – 4,45)
Não	23	88,5	81	94,2		1,00
Plaquetopenia					0,2113	
Ignorado	12		39			
Sim	1	6,7	0	0		5,00 (3,13 – 7,99)
Não	14	93,3	56	100		
Alergia					1,000	
Ignorado	12		36			
Sim	0	0	2	3,4		Não calculável
Não	15	100	57	96,6		

Tabela 7 – Avaliação de algumas complicações maternas entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nelfinavir:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NFV (n= 80)			
	N	%	N	%		
Comp.Obstétrica					0,6985	
Não	12	44,4	39	48,8		1,00
Sim	15	55,6	41	51,3		1,14 (0,59 – 2,20)
Comp.Infecciosa					0,3273	
Não	9	33,3	19	23,8		1,00
Sim	18	66,7	61	76,3		0,71 (0,36 – 1,39)
IG no parto					0,6134	
Ignorado	0		3			
<37 semanas	8	29,6	19	24,7		1,20 (0,60 – 2,42)
>= 37 semanas	19	70,4	58	75,3		1,00
Tipo de parto					1,0000	
Ignorado	1		3			
Vaginal	3	11,5	9	11,7		1,00
Cesárea	23	88,5	68	88,3		1,01 (0,36 – 2,87)
AZT periparto					0,5705	
Ignorado	0		3			
Sim	27	100	73	94,8		Não calculável
Não	0	0	4	5,2		

Tabela 8 – Avaliação de algumas complicações maternas entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nelfinavir:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NFV (n= 80)			
	N	%	N	%		
Anemia					0,0806	
Ignorado	9		7			
Sim	7	38,9	45	61,6		0,48 (0,20 – 1,12)
Não	11	61,1	28	38,4		1,00
Alt. Enz. Hepáticas					0,2387	
Ignorado	20		14			
Sim	6	85,7	39	59,1		3,73 (0.47 – 29,40)
Não	1	14,3	27	40,9		1,00
Plaquetopenia					0,6829	
Ignorado	9		6			
Sim	0	0	0	0		Não calculável
Não	18	100	74	100		
Alergia					-	
Ignorado	9		6			
Sim	0	0	0	0		Não calculável
Não	18	100	74	100		
Dislipidemia					1,0000	
Ignorado	24		34			
Sim	3	100	39	84,8		Não calculável
Não	0	0	7	15,2		

Tabela 9 – Avaliação de algumas complicações neonatais entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nelfinavir:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NFV (n= 80)			
	N	%	N	%		
Apgar de 5º minuto					1,0000	
Ignorado	0		3			
< 7	0	0	1	1,3		Não calculável
>= 7	27	100	76	98,7		
Adequação					0,7270	
Ignorado	2		11			
Sim	21	84	61	88,4		0,77 (0,32 – 1,85)
Não	4	16	8	11,6		1,00
AZT oral					-	
Ignorado	1		12			
Sim	26	100	68	100		Não calculável
Não	0	0	0	0		
Capurro					1,0000	
Ignorado	0		5			
< 37	5	18,5	13	17,3		1,06 (0,46 – 2,42)
>= 37	22	81,5	62	82,7		1,00
Peso ao nascer					0,8386	
Ignorado	0		3			
< 2500g	5	18,5	17	22,1		0,85 (0,36 – 1,98)
>= 2500g	22	81,5	60	77,9		1,00

Tabela 10 – Avaliação de algumas complicações neonatais entre os grupos de TARV com uso de dupla terapia e terapia potente com Nelfinavir:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN (n= 27)		ITRN + ITRN + NFV (n= 80)			
	N	%	N	%		
Anemia					0,6033	
Ignorado	12		43			
Sim	6	40	12	32,4		1,26 (0,53 – 2,98)
Não	9	60	25	67,6		1,00
Alt. Enz Hepáticas					1,0000	
Ignorado	24		68			
Sim	3	100	11	91,7		Não calculável
Não	0	0	1	8,3		
Malf. Congênita					0,6804	
Ignorado	1		12			
Sim	3	11,5	5	7,4		1,40 (0,54 – 3,66)
Não	23	88,5	63	92,6		1,00
Plaquetopenia					0,2113	
Ignorado	12		42			
Sim	1	6,7	3	7,9		5,00 (3,13 – 7,99)
Não	14	93,3	35	92,1		
Alergia					1,000	
Ignorado	12		41			
Sim	0	0	0	0		Não calculável
Não	15	100	39	100		

Tabela 11 – Avaliação de algumas complicações maternas entre os grupos de TARV com uso de terapia potente com Nelfinavir e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN + NFV (n= 80)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Comp.Obstétrica					0,8554	
Não	39	48,8	45	47,4		1,00
Sim	41	51,3	50	52,6		0,97 (0,70 – 1,34)
Comp.Infecciosa					0,1131	
Não	19	23,8	33	34,7		1,00
Sim	61	76,3	62	65,3		1,36 (0,91 – 2,02)
Comp.Fetal					0,3748	
Não	71	88,8	88	92,6		1,00
Sim	9	11,3	7	7,4		1,26 (0,79 – 2,01)
IG no parto					0,9295	
Ignorado	3		0			
<37 semanas	19	24,7	24	25,3		0,98 (0,67 – 1,45)
>= 37 semanas	58	75,3	71	74,7		1,00
Tipo de parto					0,6371	
Ignorado	3		0			
Vaginal	9	11,7	9	9,5		1,00
Cesárea	68	88,3	86	90,5		0,88 (0,54 – 1,45)
AZT periparto					1,0000	
Ignorado	3		1			
Sim	73	94,8	90	95,7		0,90 (0,44 – 1,83)
Não	4	5,2	4	4,3		

Tabela 12 – Avaliação de algumas complicações maternas entre os grupos de TARV com uso de terapia potente com Nelfinavir e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN + NFV (n= 80)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Anemia					0,9601	
Ignorado	7		15			
Sim	45	61,6	49	61,3		1,01 (0,72 – 1,42)
Não	28	38,4	31	38,8		1,00
Alt. Enz Hepáticas					0,0050	
Ignorado	14		26			
Sim	39	59,1	56	81,2		0,61 (0,44 – 0,84)
Não	27	40,9	13	18,8		1,00
Plaquetopenia					1,0000	
Ignorado	6		6			
Sim	0	0	7	7,9		Não calculável
Não	74	100	82	92,1		
Alergia					0,0163	
Ignorado	6		6			
Sim	0	0	7	7,9		Não calculável
Não	74	100	82	92,1		
Dislipidemia					0,5421	
Ignorado	34		66			
Sim	39	84,8	23	79,3		1,17 (0,68 – 2,00)
Não	7	15,2	6	20,07		1,00

Tabela 13 – Avaliação de algumas complicações neonatais entre os grupos de TARV com uso de terapia potente com Nelfinavir e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN+ NFV (n= 80)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Apgar de 5º minuto					0,8810	
Ignorado	3		0			
< 7	1	1,3	1	61,3		1,00
>= 7	76	98,7	94	38,8		0,89 (0,22 – 3,61)
Adequação					0,3992	
Ignorado	11		3			
Sim	61	88,4	5	81,2		0,78 (0,47 – 1,31)
Não	8	11,6	87	18,8		1,00
AZT oral					1,0000	
Ignorado	12		4			
Sim	68	100	90	7,9		Não calculável
Não	0	0	1	92,1		
Capurro					0,6671	
Ignorado	5		1			
< 37	13	17,3	14	7,9		1,10 (0,71 – 1,70)
>= 37	62	82,7	80	92,1		1,00
Peso ao nascer					0,3859	
Ignorado	3		0			
< 2500g	17	22,1	16	8,1		1,19 (0,81 – 1,75)
>= 2500g	60	77,9	79	91,9		1,00

Tabela 14 – Avaliação de algumas complicações neonatais entre os grupos de TARV com uso de terapia potente com Nelfinavir e terapia potente com Nevirapina:

	Terapia Anti-retroviral				Valor – p	RP IC (95%)
	ITRN + ITRN + NFV (n= 80)		ITRN + ITRN + NVP (n= 95)			
	N	%	N	%		
Anemia					0,7444	
Ignorado	43		39			
Sim	12	32,4	20	35,7		0,92 (0,53 – 1,57)
Não	25	67,6	36	64,3		1,00
Alt Enz Hepáticas					1,0000	
Ignorado	68		26			
Sim	11	91,7	56	81,2		0,50 (0,33 – 0,76)
Não	1	8,3	13	18,8		1,00
Malf Congênita					0,7003	
Ignorado	12		9			
Sim	5	7,4	5	5,8		1,14 (0,60 – 2,18)
Não	63	92,6	81	94,2		1,00
Plaquetopenia					0,0629	
Ignorado	42		39			
Sim	3	7,9	0	0		2,60 (2,00 – 3,37)
Não	35	92,1	56	100		1,00
Alergia					0,5159	
Ignorado	41		36			
Sim	0	0	2	3,4		Não calculável
Não	39	100	57	96,6		

5. Conclusões

Os resultados obtidos até o momento permitem concluir que a frequência de efeitos adversos da TARV durante a gestação é elevada, porém a maioria de alterações são menos graves.

A presença de malformações (MF) neonatais não se correlacionou com a exposição ao efavirenz no início do processo gestacional, apesar de uma gestante tê-lo usado por 25 semanas. Houve 13 casos de MF congênitas, incluindo MF cardíacas e de trato urinário como as principais, mas em todos os casos a TARV foi iniciada na gravidez, não se encontrando associação direta apenas ao uso de EFV. Houve 1 caso de óbito fetal em nossa análise.

Quanto aos parâmetros neonatais de peso e comprimento, não houve diferença entre os grupos de TARV. O índice de baixo peso ao nascer foi de quase 20% em nossa amostra, e o de prematuridade, baseada no capurro, foi de mais de 16%. Quanto aos efeitos colaterais neonatais, anemia foi verificada em mais de 35% dos RN, alterações de enzimas hepáticas em 25 RN, 4 casos de plaquetopenia, 2 de alergia e nenhum de acidose láctica ou hiperlactatemia.

Já, quanto aos efeitos adversos maternos a TARV, encontramos mais de 59% de anemia, mais de 70% de elevação de enzimas hepáticas, quase 15% de plaquetopenia, 4% de alergia, 6 casos de hiperbilirrubinemia, 83% de dislipidemia e nenhum caso de hiperlactatemia ou acidose láctica.

Na comparação entre os grupos quanto à ocorrência de efeitos colaterais maternos e neonatais, apenas quanto aos efeitos adversos de elevação de enzimas hepáticas e reações alérgicas, quando se comparou os grupos de terapia potente com IP e terapia potente com nevirapina, é que se observou diferença, sendo esses efeitos mais frequentes no grupo em uso de nevirapina.

Levando em conta esses resultados, pode-se dizer que a TARV durante a gestação, apesar da grande quantidade de efeitos adversos, ainda tem grande importância por seu efeito protetor quanto a TV, fato que reforça a necessidade de sua utilização, ainda mais frente à observação de efeitos colaterais adversos de menor gravidade.

A ampliação da casuística para uma maior população de mulheres talvez venha reforçar ainda mais a segurança relativa da TARV durante a gravidez, já que a prevenção da transmissão vertical é um ganho inquestionável quando comparada à ocorrência de efeitos adversos.

6. Discussão

Os resultados obtidos a partir dessa amostra de 202 mulheres soropositivas expostas à TARV durante a gestação e seus 194 RNs estão de acordo com o que a literatura expõe até o momento sobre o assunto.

Quanto ao efeito de mielossupressão, principalmente associado ao uso do AZT⁽⁸⁾, ocasionando anemia materna e neonatal ^(12, 27), nossos resultados demonstraram 59% de anemia entres as mães e 35% entres os RNs. Há referência na literatura a um grupo que encontrou 15 casos de anemia em 37 gestantes analisadas (40,5%) e a um grupo suíço que encontrou 8 casos de anemia em 30 RNs (26%)⁽²⁷⁾. Nossos resultados são superiores aos demonstrados pela literatura, entretanto, nosso grupo de pacientes é bem maior. Outro trabalho encontrou 29% de anemia entre 126 RNs avaliados, também com número de pacientes inferior ao nosso.

Em relação à ocorrência de plaquetopenia⁽²⁶⁾, obtivemos uma taxa de 14,5% entre as gestantes e 4 casos entre os 194 RNs, todos com alterações discretas dos valores plaquetários, assim como descrito pela literatura⁽²⁶⁾.

Quanto à toxicidade hepática^(4,6,12, 27), avaliada pela alteração de enzimas hepáticas e ocorrência de hiperbilirrubinemia, foram encontrados: elevação de enzimas hepáticas em 71% das gestantes e elevação de bilirrubina total em 9,2% dos casos, mais prevalente no grupo em uso de terapia potente com Nevirapina. Esse dado também condiz com o que a literatura retrata em relação à toxicidade hepática da Nevirapina, que em um dos trabalhos mostra um risco até 12 vezes maior com o uso dessa droga⁽⁶⁾. Outro trabalho coloca essa droga entre as 21 drogas mais hepatotóxicas⁽⁴⁾.

Em relação às reações alérgicas causadas pela TARV, encontramos essa alteração em quase 4% das gestantes, estando em todos os casos associada à Nevirapina, o que também está de acordo

com a literatura que associa essa classe de drogas como a mais frequentemente associada a reações alérgicas leves a graves, como a síndrome de Stevens-Johnson⁽⁸⁾.

Hiperglicemia foi verificada em 9% das gestantes em uso dos ARV, sendo condizente com a literatura ⁽²⁸⁾, porém em nossa amostra não houve diferença entre os grupos de TARV quanto à ocorrência de aumento nos níveis glicêmicos. Entre as gestantes, houve 83% de ocorrência de dislipidemia, fato este que a literatura também relata como efeito tóxico dos anti-retrovirais ⁽²⁸⁾.

O índice de prematuridade (Capurro) foi de quase 16% e o de baixo peso ao nascer de 20%, sem diferença entre os grupos de TARV, valores estes semelhantes aos da literatura, que relata 14% de prematuridade e 21% de baixo peso⁽¹²⁾, também sem diferença entre o tipo de TARV⁽²⁾.

Verificamos 13 MF congênitas, incluindo 4 cardíacas e 2 de trato urinário; em todos os casos o início da TARV foi durante a gravidez, não sendo possível associar a ocorrência de teratogenicidade ao uso do EFV, como é descrito na literatura, visto que entre as 12 pacientes que engravidaram em uso de EFV não obtivemos nenhum caso de MF^(21,28). Além disso, não podemos atribuir a ocorrência de MF a nenhum tipo específico de TARV, pois não houve diferença entre os grupos em relação a este fato.

Frente a esses resultados, podemos dizer que nossos dados se correlacionaram aos resultados descritos na literatura e reforçam a segurança do uso da TARV na gestação como medida efetiva na redução da TV do HIV.

7. Referências Bibliográficas

1. ALIMENTI A. BURDGE D.R., OGILVIE G.S., MONEY D.M., FORBES J.C.. *Lactic Acidemia in Human Immunodeficiency Virus-Uninfected Infants Exposed to Perinatal Antiretroviral Therapy*. *Pediatr Infect Dis J*, 22:782-9, 2003.
2. ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY STEERING COMMITTEE. *Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989- 31 July 2005*. Wilmington,NC: Registry Coordinating Center, 2005. Available at [www.apregistry.com].
3. BERTOLLI, J., ST. LOUIS, M.E., SIMONDS, R.J., NIEBURG, P., KAMENGA, M.; BROWN, C., TARANDE, M.; QUINN, T., OU, C.Y.. *Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire*. *J. Infect. Dis.*, 174:722-6, 1996.
4. BJORNSSON E. & OLSSON R.. *Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database*. *Dig Liver Dis*, 38(1):33-8, 2006.
5. BLANCHE S., TARDIEU M., RUSTIN P., SLAMA A., BARRET B., FIRTION G. et al.. *Persistent Mitochondrial Dysfunction and Perinatal Exposure to Anti-Retroviral Nucleoside Analogues*. *Lancet*, 354(9184):1084-89, 1999.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes*. Brasília, 46, 2004.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Consenso para uso de ARV em gestantes*. Brasília, 2004.

8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV*. Brasília, 2, 2004.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Crianças Infectadas pelo HIV*. Brasília, 18, 2004.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Boletim Epidemiológico AIDS/DST*. Brasília, Dezembro, 2005.
11. BUCCERI A.M., SOMIGLIANA E., MATRONE R., UBERTI-FOPPA C., VIGANO P., VIGNALI M.. *Discontinuing combination antiretroviral therapy during the first trimester of pregnancy: insights from plasma human immunodeficiency virus-1 RNA viral load and CD4 cell count*. Am J obstet gynecol, 189(2):545-51, 2003.
12. CANO J.M.B., SANCHEZ-RAMON S., CIRIA L., LEON J.A., GURBINDO D., FORTUNY C., BERTRAN J.M., RUIZ CONTRERAS J., RAMOS J.T., ASENSI O., MUR A., RESINO R., MUNOZ-FERNANDEZ M.A.. *The Effects on Infants of Potent Antiretroviral Therapy During Pregnancy: A Report From Spain*. Med Sci Monit.,10(5):179-184 , 2004.
13. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *HIV/AIDS Surveillance General Epidemiology*. Available at [www.cdc.gov/hiv/grafphics/surveill.htm], PHLS, 2000.
14. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *US Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Anti-Retroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women and Prevention of Perinatal HIV-1 Transmission*. J Acquir Immune Defic Syndr, 29: 484-94, 2002.
15. COLL et al.. *Pregnancy and HIV infection: a European consensus on management*. AIDS, 16 (suppl 2), 2002.
16. CONNOR, E.M, SPERLING, R.S, GELBER, R., KISELEV, P., SCOTT, G., O'SULLIVAN, M., VANDYKE, R., BEY, M., SHEARER, W., JACOBSON, R.L. 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. New Engl. J Med., 331(18):1173-80, 1994.
17. CULNANE M., FOWLER M., LEE S.S., MCSHERRY G., BRADY M., O'DONNELL K., MOFENSON L., GORTMAKER S.L. et al.. *Lack of long term effects on in-utero exposure to ziduvudine among uninfected children born to HIV Infected Women*. JAMA, 281(2): 151-57,1999.
18. DECLARAÇÃO DE HELSINKE III. *Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos*. Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Available at [<http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>]
19. DUNN, D.T., NEWELL, M.L., MAYAUX, M.J. et al.. *Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review prospective studies*. J. Acquir. Immun. Defic. Syndr., 7(10):1064-6, 1994.
20. FUJINAGA M., SCHULTE M., HOLODNIY M.. *Assessment of Developmental Toxicity of Anti-Retroviral Drugs Using a Rat Whole Embryo Culture System*. Teratology, 62(2): 108-14, 2000.
21. FUNDARO C., GENOVESE O., RENDELI C., TAMBURRINI E., SALVAGGIO E.. *Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz*. AIDS, 16(2): 299-300, 2002.
22. HONG-BROWN L.Q., BROWN C.R., LANG C.H.. *HIV antiretroviral agents inhibit protein synthesis and decrease ribosomal protein S6 and 4EBP1 phosphorylation in C2C12 myocytes*. AIDS Res Hum Retroviruses,21(10):854-62, 2005.
23. KALISH L.A., PITT J., LEW J., LANDESMAN S., DIAZ C., HERSHOW R. et al.. *Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture*. Women and Infants Transmission Study (WITS). J Infect Dis, 175(3): 712 – 715, 1997.
24. KNUDTSON E., PARA M., BOSWELL H., FAN-HAVARD P.. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus*. Obstet Gynecol.,101(5 Pt 2):1094-7, 2003.
25. LAGATHU C., KIM M., MAACHI M., VIGOUROUX C., CERVERA P., CAPEAU J., CARON M., BASTARD J.P.. *HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo*. Biochimie.,87(1):65-71, 2005.
26. LE CENADEC J, MAYAUX MJ, GUIHENNEUC-JOUYAUX C, BLANCHE S.. *Perinatal Anti-Retroviral Treatment and Hematopoiesis in HIV-Uninfected Infants*. AIDS, 17(14): 2053-2061, 2003.
27. LORENZI P., SPICHER V.M., LAUBEREAU B., HIRSCHEL B., KIND C., RUDIN C. et al. *Anti-Retroviral Therapies in Pregnancy: Maternal, Fetal and Neonatal Effects*. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. AIDS,12(18): 241-247,1998.
28. LOUTFY M.R. & WALMSLEY S.L. *Treatment of HIV Infection Pregnant Women: Anti-Retroviral Management Options*. Drugs, 64(5):471-88, 2004.
29. MUSSI-PINHATA M.M., KATO C.M., DUARTE G., PASCHOINI M.C., BETTIOL H., QUINTANA S.M.. *Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference centre*. Int J STD AIDS.,4(12):818-25, 2003.
30. NOGUERA A., FORTUNY C., MUNOZ-ALMAGRO C., SANCHEZ E., VILASECA M.A., ARTUCH R., POU J., JIMENEZ R.. *Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals*. Pediatrics., 114(5):598-603, 2004. Epub, 2004.
31. OLIVERO AO SHEARER G.M., CHOUGNET C.A., KOVACS A.A., LANDAY A.L. et al. *Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero*. AIDS,13 (8): 919-25, 1999.
32. ROUZIOUX C., COSTAGLIOLA D., BURGARD M., BLANCHE S. et al.. *Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model*. The HIV Infection In Newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol, 142 (12):1330-37, 1995.
33. UNAIDS/WHO (JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS / WORLD HEALTH ORGANIZATION). *Aids Epidemic Update: December 2005*. Available at [www.unaids.org/epi/2005/doc/report_pdf.asp], 2006.
34. WORLD HEALTH ORGANISATION HIV/AIDS/STI INITIATIVE. *Safety and Tolerability of Zidovudine*, 2000.

8.1 Anexo 1:

Ficha de Coleta de Dados

Caso / número: _____ HC: _____ Nome: _____
Estado civil: _____ g ____ p ____ a ____ c ____ fv ____ DN: ____/____/____ idade: _____ cor: _____
Endereço: _____ escolaridade: _____

TARV ANTES DA GESTAÇÃO: Drogas:

Adesão do tto: _____ 1.sim 2.não _____ Tempo tarv antes da gestação _____

DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV:

1. Antes da gestação 2. Na gestação atual 3. No parto 4. Após o parto 5. Desconhecido

PRÉ-NATAL: No.consultas: _____ IG de início do PN: _____ Peso ganho na gravidez : _____

Complicações na gestação: _____ Aborto _____ 1.sim 2.não data: ____/____/____

PARTO: Data: ____/____/____ IG: _____ Tipo parto: _____

AZT durante trabalho de parto/parto? _____ 1. Sim 2.não 3. S/ info _____ Horas azt antes do parto: _____

CD4/CARGA VIRAL NA GESTAÇÃO:

Exame	Data	IG	Resultado	Exame	Data	IG	Resultado
1º CD4				1ª CV			
2º CD4				2ª CV			
3º CD4				3ª CV			

TARV NA GESTAÇÃO: Drogas:

Tempo tarv na gestação _____

Adesão do tto: _____ 1.sim 2.não _____ Suspensão do tto por intolerância: _____ 1.sim 2.não droga _____

EFEITOS ADVERSOS DA TARV NA GESTANTE:

Anemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Hiperlactatemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Alteração de enzimas hepáticas _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Hiperbilirrubinemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Plaquetopenia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Hiperglicemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Dislipidemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Reações alérgicas _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado Qual? _____

Outras alterações _____

RN: Nome rn: _____ HC rn: _____

Peso: _____ estatura: _____ apgar: 1' ____ 5' ____ cap: _____ adequação: _____

AZT oral _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado _____ Tempo

Patologia neonatal _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado _____ Qual

Óbito Fetal _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado _____ Idade

Óbito Neonatal _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado _____ Idade

MF congênita _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado _____ Qual

Anemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Hiperlactatemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Alteração de enzimas hepáticas _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Hiperbilirrubinemia _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Plaquetopenia? _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado

Reações alérgicas? _____ 1.sim 2.não 3. Ignorado Qual? _____

Outras alterações? _____