

ADRIANE MAIRA DELICIO

**TRANSMISSÃO VERTICAL DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UMA COORTE DE
GESTANTES EM CAMPINAS ENTRE 2000 E 2009**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADORA: Profa Dra HELAINE MARIA BESTETI PIRES MILANEZ

**Unicamp
2009**

ADRIANE MAIRA DELICIO

**TRANSMISSÃO VERTICAL DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UMA COORTE DE
GESTANTES EM CAMPINAS ENTRE 2000 E 2009**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Ciências Biomédicas

ORIENTADORA: Profa Dra HELAINE MARIA BESTETI PIRES MILANEZ

**Unicamp
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

D379t Delicio, Adriane Maira
Transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana em uma coorte de gestantes em Campinas entre 2000 e 2009 / Adriane Maira Delicio. Campinas, SP: [s.n.], 2009.

Orientador: Helaine Maria Besteti Pires Milanez
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. HIV (Vírus). 2. Gravidez. 3. Transmissão vertical de doença. I. Milanez, Helaine Maria Besteti Pires. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of pregnant women in Campinas from 2000 to 2009

Keywords:

- HIV (viruses)
- Pregnancy
- Disease transmission, vertical

Titulação: Mestrado em Tocoginecologia

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Profª. Drª. Helaine Maria Besteti Pirez Milanez
Prof. Dr. João Luiz Carvalho Pinto e Silva
Profª. Drª. Rosa Maria Aveiro Ruocco

Data da defesa: 31 – 08 – 2009

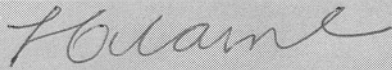
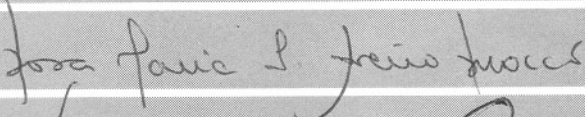
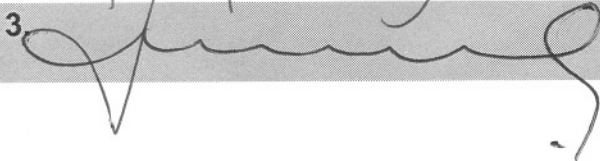
Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ADRIANE MAIRA DELICIO

Orientadora: Profa Dra HELAINE MARIA BESTETI PIRES MILANEZ

Membros:

1. 
2. 
3. 

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 31/08/2009

200928677

Dedico este trabalho a...

***...meus pais, Vitória e Pedro,
meus exemplos, pelo amor e incentivo em todos os momentos***

***...Giovana,
minha irmã querida, pelo incentivo***

***...Paulo,
pelo afeto e cumplicidade***

***...Profa. Dra. Helaine Maria Besteti Pires Milanez,
exemplo de orientadora, mestre e amiga,
pelas oportunidades oferecidas e pela orientação
mais do que presente neste trabalho***

...Às crianças

***“Quando as crianças brincam
Eu as oiço brincar,
Qualquer coisa em minha alma
Começa a se alegrar...”***

(Fernando Pessoa, 1965)

Agradecimentos

Deus, meu guia, e Nossa Senhora, minha protetora.

Prof. Dr. João Luiz Carvalho Pinto e Silva, pela colaboração fundamental a este trabalho.

Profa. Dra. Eliana Amaral, pela colaboração significativa a este trabalho.

Prof. Dr. Francisco Hideo Aoki, pela colaboração na qualificação deste trabalho.

Prof. Dr. Marcos Nolasko, pelo auxílio na identificação das crianças deste trabalho.

Sirlei Siani Moraes, pelo auxílio na análise estatística.

Sibele Nunes Yonezawa Aranha Neto, pelo auxílio na identificação das pacientes.

Conceição Aparecida Silva Santos e Iara Aparecida Rodrigues, pelo carinho e auxílio na finalização deste trabalho.

Rogéria Elias Malaquias, pelo incentivo e auxílio com os prontuários das pacientes.

Margarete Amado de Souza Donadon, pelo carinho e auxílio na finalização deste trabalho.

Leandro Mendes, pelo auxílio na tradução do artigo.

Amigas Meire Del Monte, Meire Soldera, Marina, Taísa, Carmem, Cristiane e Maíra, pelo carinho e incentivo sempre presentes.

Neide e Abel, pelo carinho e incentivo.

Daniela Marinho e Dra. Mônica Silveira, pelo carinho, suporte e incentivo.

Coordenação do CR DST/Aids, em especial Dra. Valéria Correia de Almeida e Dra. Cláudia Barros Bernardi, pelo incentivo.

Equipe do Atendimento Domicilar Terapêutico (ADT) do CR DST/Aids, pelo carinho e incentivo sempre presentes.

Equipe do Tratamento Supervisionado (DOT) do CR DST/Aids, pelo auxílio e incentivo.

Equipe multiprofissional do CR DST/Aids, pelo apoio.

Equipe do Apoio Técnico e Científico (ASTEC): Maria do Rosário, Cylene, Ângela, William e Néder.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
1.1. Dados brasileiros	25
2. Objetivos	32
2.1. Objetivo geral	32
2.2. Objetivos específicos	32
3. Sujeitos e Método	33
3.1. Desenho do estudo	33
3.2. Tamanho da amostra	33
3.3. Variáveis	33
3.3.1. Dependente	33
3.3.2. Independentes	34
3.4. Seleção dos sujeitos	41
3.4.1. Critérios de Inclusão	42
3.5. Instrumento para coleta de dados	43
3.6. Coleta de dados	43
3.7. Critérios para descontinuação	43
3.8. Controle de qualidade	44
3.9. Processamento e análise dos dados	44
3.9.1. Codificação e processamento dos dados	44
3.9.2. Análise estatística	45
3.10. Aspectos éticos	45
4. Publicação	47
5. Conclusões	77
6. Referências Bibliográficas	78
7. Anexos	93
7.1. Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados	93
7.2. Anexo 2 – Parecer do CEP	98

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

% – Porcentagem

3TC – Lamivudina

ACTG 076 – *Aids Clinical Trial Group 076*

AZT – Zidovudina

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis

EFV – Efavirenz

ELISA – Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay

et al. – e outros

HAART – Terapia potente com drogas antirretrovirais

HC – Hospital das Clínicas

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% – Intervalo de confiança de 95%

- IP** – Inibidores da Protease
- ITRN** – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
- ITRNN** – Inibidores da Transcriptase Reversa não Análogos de Nucleosídeos
- LPV/R** – Lopinavir/ritonavir
- NFV** – Nelfinavir
- NVP** – Nevirapina
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- RR** – Razão de risco
- TARV** – Terapia antirretroviral
- UNAIDS** – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- WHO** – *World Health Organization*

Resumo

Objetivo: avaliar a transmissão vertical (TV) do HIV e fatores associados em gestantes soropositivas acompanhadas em um serviço universitário brasileiro (CAISM/UNICAMP) entre 2000 e 2009. **Sujeitos e Métodos:** coorte histórica de 452 gestações e seus recém-nascidos. Os dados foram coletados dos prontuários e registrados em fichas específicas. Crianças sem seguimento foram convocadas para definição diagnóstica. **Análise dos dados:** análise descritiva através de distribuição percentual e de médias; teste de X^2 , exato de Fisher, t de Student, Mann-Whitney e ANOVA, razão de risco e intervalo de confiança. **Resultados:** A TV foi de 3,6%. A idade média das gestantes foi 27 anos; principal categoria de exposição foi a sexual (86,5%); 55% já apresentava o diagnóstico prévio à gravidez. Sessenta e dois por cento não estavam em uso de TARV ao engravidar. CD4 médio inicial foi de 474 células/ml e 70.3% apresentaram carga viral indetectável no terceiro trimestre. Como TARV, 55% usaram esquemas com IP e 35% com nevirapina. Monoterapia com AZT foi utilizada em 5,5%. Idade gestacional média no parto foi de 37,2 semanas e em 92% a via foi cesárea; 97,2% receberam AZT endovenoso. Os fatores associados à TV foram: baixa contagem de CD4, elevada carga viral, tempo reduzido de TARV, presença de alterações gestacionais

(anemia, RCF, oligoâmnio), coinfeções durante o pré-natal (CMV e toxoplasmose) e presença de trabalho de parto. Uso de TARV potente, parto por cesárea e uso do AZT pelo RN foram fatores protetores. Má adesão ao tratamento esteve presente em 13 dos 15 casos infectados; em sete houve presença de coinfeção neonatal (CMV e toxoplasmose). **Conclusão:** Fatores de risco para TV foram comprometimento do estado imunológico da gestante, menor tempo de terapia, coinfeções (CMV e toxoplasmose) e presença de trabalho de parto. O uso de TARV potente e a realização de cesárea foram fatores protetores para a TV do HIV.

Summary

Objectives: to evaluate mother-to-child transmission (MTCT) rates and related factors in HIV-infected pregnant women from CAISM/UNICAMP between 2000 and 2009. **Subjects and methods:** cohort of 452 HIV-infected pregnant women and their newborns. Data was collected from recorded files and undiagnosed children were enrolled for investigation. Statistical analysis: qui-square test, Fisher exact test, Student t test, Mann-Whitney test, ANOVA, risk ratio and confidence intervals. **Results:** MTCT occurred in 3.6%. The study population displayed a mean age of 27 years; 86.5% were found to have acquired HIV through sexual contact; 55% were aware of the diagnosis prior to the pregnancy; 62% were not using HAART. Mean CD4 cell-count was 474 cells/ml and 70.3% had undetectable viral loads in the third trimester. HAART included nevirapine in 35% of cases and protease inhibitors in 55%; Zidovudine monotherapy was used in 5.5%. Mean gestational age at delivery was 37.2 weeks and in 92% by caesarian section; 97.2% received intravenous zidovudine. Implicated factors related to MTCT were: low CD4 cell counts, elevated viral loads, maternal aids, shorter periods receiving HAART, maternal concurring illnesses (anemia, IUGR, oligodydramnium), coinfections (CMV and toxoplasmosis) and the occurrence of

labor. Use of HAART for longer periods, caesarian delivery and oral zidovudine for the newborns were associated with a decreased risk. Poor adherence to treatment was present in 13 of the 15 cases of transmission; in 7, co-infections were diagnosed (CMV and toxoplasmosis). **Conclusion:** Use of HAART and caesarian delivery are protective factors in mother-to-child transmission of HIV. Maternal coinfections and maternal concurring illnesses were risk factors for MTCT.

1. Introdução

Até 2007, a UNAIDS estimava aproximadamente 33 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) no mundo, com 16,5 milhões de mulheres e dois milhões em crianças abaixo dos 15 anos; quase três milhões de novas infecções ocorreram neste mesmo ano, sendo 370.000 em crianças menores de 15 anos, com 270.000 mortes nesta faixa etária (1).

Os indicadores epidemiológicos mostram que o padrão de transmissão do HIV mudou a partir da década de 1980, quando predominavam os denominados grupos de risco: usuários de drogas injetáveis, homens que faziam sexo com homens e hemofílicos. Ao longo dos anos, observou-se pauperização, interiorização e feminização da epidemia. Os grupos de risco cederam lugar às denominadas populações vulneráveis. O maior número de casos associados à categoria de exposição heterossexual fez-se acompanhar de propoção cada vez maior de mulheres infectadas, com taxa atual global de 50% de mulheres vivendo com HIV/Aids e atingindo até 60% nos países da África Subsaariana. Considerando-se que aproximadamente 85% das mulheres infectadas pelo HIV estão em idade reprodutiva, há um potencial significativo de transmissão vertical (1).

O período correspondente entre 2002 e 2007 apresentou aumento de dez vezes de cobertura do tratamento antirretroviral no mundo, atingindo quase três milhões de pessoas. Já a cobertura antirretroviral em gestantes soropositivas, para a prevenção da transmissão vertical do HIV, aumentou de 9% em 2004 para 33% em 2007. A rápida expansão do tratamento garantiu o declínio no número anual de mortes por aids a partir de 2005 (2,3 milhões), incluindo as mortes de menores de 15 anos. Saliente-se que as crianças infectadas por transmissão perinatal sem tratamento evoluem para óbito em cerca de dois anos (1).

A transmissão vertical (TV) do HIV pode ocorrer em três fases diferentes: na gravidez, no parto e no puerpério, através da amamentação (2,3). Supõe-se que 40% a 80% das transmissões ocorram no período próximo ao parto ou durante o mesmo, podendo ser agravada pela amamentação em 7% a 22% dos casos (4,5), atingindo taxas de até 40% (6).

Uma série de fatores está associada à maior transmissão do HIV da mãe para a criança. Dentre eles, destacam-se a doença avançada da mãe, a elevada carga viral plasmática do HIV materno, o aleitamento materno, o modo de resolução do parto, as comorbidades obstétricas e infecciosas (prematuridade, vaginose bacteriana, tempo de ruptura das membranas até o parto, corioamnionite) e a baixa contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4) na gravidez (3,5,7,8,9). Outros fatores incluem o subtipo viral (10), a carga viral genital materna (11,12) e os fatores genéticos (13). Além destes, a curta duração da terapia antirretroviral na gestação, os problemas de adesão ao tratamento (14), a presença de coinfeccções tais como hepatite C (15), herpes simples genital (16), citomegalovirose (17,18,19),

sífilis (20), toxoplasmose (21, 22) e o abuso de drogas recreacionais (23) aumentam ainda mais o risco de transmissão vertical.

Os fatores de risco para TV podem ser diferenciados, conforme o momento da infecção pelo HIV, em intrauterinos e intraparto. Podem-se utilizar os conceitos de infecção intrauterina de 1992: cultura de célula mononuclear de sangue periférico e/ou o PCR DNA positivo para HIV-1 nas primeiras 48 horas após o nascimento (24) ou definição do Grupo *The Women and Infants Transmission Study*: teste molecular positivo nos primeiros sete dias de vida (25). Magder e colaboradores mostraram que a carga viral materna antes do parto e o uso de terapia antirretroviral foram associados aos dois tipos de transmissão. O baixo peso ao nascimento foi fortemente associado à TV intrauterina enquanto idade gestacional ao nascimento, CD4 antes do parto, ano e peso ao nascimento e duração da ruptura de membranas maior que quatro horas foram associados à TV intraparto (26). Este estudo reitera que houve maior controle de fatores de risco periparto e consequente desvio para o aumento da transmissão intrauterina na ausência de terapia antirretroviral.

Estudos realizados em vários países mostram que a taxa de transmissão vertical variava de 5% a 35%, com as maiores taxas nos países em desenvolvimento (1). Houve, entretanto, significativo declínio da referida taxa ao longo do tempo, resultado da introdução e ampliação de abordagens terapêuticas específicas para as gestantes soropositivas em diversas áreas do mundo. Nos países desenvolvidos, intervenções como uso de terapia antirretroviral, cesárea eletiva e aleitamento artificial (27,28,29) resultaram na redução da taxa de TV de 15,5% antes de

1994 para 5,1% entre 1997 e 1998 e para 0,99% entre 2001 e 2002, quando a TARV potente tornou-se largamente utilizada (30).

Newell e colaboradores (31) mostram que há nítida diferença nas características populacionais e nas abordagens terapêuticas das gestantes infectadas pelo HIV nas diversas regiões do mundo. Enquanto o uso de TARV potente foi disseminado mais rapidamente nos Estados Unidos, na Europa a sua maior abrangência ocorreu mais recentemente. Por outro lado, as taxas de cesárea eletiva foram significativamente mais altas nos países europeus. Confirmando a ausência de uniformidade nas condutas, na Europa há regiões com a recomendação de parto vaginal para as mulheres em uso de TARV potente com carga viral indetectável, seguindo a tendência americana de parto vaginal para as gestantes com carga viral menor que 1.000 cópias virais por mililitro de plasma (cópias/ml). Apesar das diferentes abordagens, este trabalho mostrou taxa geral de TV do HIV de 1,48%, sem diferença entre EUA e Europa.

Nos países com recursos econômicos restritos, o uso profilático da TARV potente durante a gestação ainda não foi implementado devido ao seu alto custo. Por outro lado, outras intervenções para redução da taxa de TV foram realizadas ao longo do tempo, como a utilização de esquemas curtos de zidovudina (AZT) e nevirapina (NVP) na gravidez e no parto e o uso de AZT e NVP em dose única para o recém-nascido (32,33,34). Outros estudos recentes confirmam a eficácia dos antirretrovirais para a prevenção da transmissão vertical do HIV nestes países (35,36). Nos locais pouco favorecidos (África principalmente), a Organização Mundial da Saúde disponibilizou documento

com recomendações na tentativa de uniformizar as condutas e reduzir as altas taxas de TV (37). Apesar disto, os países da África Subsaariana ainda respondem pelas mais altas taxas de TV do mundo (1).

Os benefícios do uso dos antirretrovirais para diminuir a TV têm sido largamente documentados. Nos primeiros anos da década de 90, em gestantes sem indicação clínica de terapia antirretroviral, um estudo multicêntrico (ACTG 076) com 477 grávidas soropositivas de 59 centros dos Estados Unidos e da França observou uma taxa de TV de 25,5% entre os neonatos das mulheres que utilizaram placebo e 8,3% para os filhos de mulheres que usaram AZT a partir de 14 semanas de gestação, no período intraparto e por 42 dias no período neonatal, mostrando uma redução de cerca de dois terços na taxa de TV. Este estudo foi a base para a recomendação de uso do AZT durante a gestação em todo o mundo (38). Estudos subsequentes repetiram o resultado do protocolo ACTG 076 e mostraram redução na taxa de TV com o uso do AZT, mesmo em esquemas diferentes (39,40,41,42).

Posteriormente, com a ampliação do uso da terapia antirretroviral combinada como profilaxia, a partir de 1999, os indicadores mostraram progressiva queda nas taxas de TV. Em estudo observacional realizado no Reino Unido e Irlanda, entre 2000 e 2006, encontrou-se taxa geral de TV de 1,2%, com 0,8% entre gestantes que receberam pelo menos 14 dias de terapia antirretroviral e 0,1% entre as mulheres em TARV potente que atingiram supressão viral (14). Estas baixas taxas de TV são consistentes com os achados de estudos realizados na Europa (30), nos Estados Unidos (43) e na América Latina e Caribe (44). No

estudo realizado na Grã-Bretanha (14), o uso da terapia antirretroviral potente garantiu baixa TV independente da via de parto (cesárea eletiva ou vaginal planejada), e a monoterapia com AZT garantiu 0% de TV quando associada à cesárea eletiva. A ausência de terapia antirretroviral na gestação constituiu o maior fator de risco para a TV, sem diferença quanto ao tipo de esquema utilizado (inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou inibidor de protease (IP)). A prematuridade, por outro lado, não representou um fator de risco entre as mulheres em uso de TARV potente, contrastando com a importância da prematuridade na era pré-TARV potente (45). Não houve diferença estatística quanto ao sexo das crianças infectadas por transmissão vertical, divergindo de achado na Europa (46), que mostrou maior transmissão no sexo feminino.

O uso de TARV potente previamente à concepção e o seu início precoce na gestação foram associados à menor taxa de transmissão vertical do HIV-1 (14), remetendo à discussão quanto ao melhor momento de introdução da TARV profilática. Enquanto a introdução precoce a partir do segundo trimestre de gestação, pode, por um lado, amenizar o risco da infecção intrauterina, também pode levar a eventos indesejados, tais como a toxicidade de drogas (47,48,49,50), malformações congênitas (51,52), má adesão ao tratamento (14), diabetes gestacional (53), prematuridade e baixo peso (54). Vários trabalhos têm questionado a ocorrência de prematuridade em gestantes em uso de TARV potente, mesmo em associação com IP (55,56,57).

Contrariamente à introdução precoce da TARV durante a gestação, um trabalho realizado em dois hospitais na cidade de São Paulo mostrou que a

transmissão intrauterina do HIV não é influenciada pela carga viral maior que 1.000 cópias/ml durante as primeiras 28 semanas de gestação, defendendo o início da TARV profilática a partir do terceiro trimestre de gestação (58). Adicionalmente, considerando-se o objetivo final do início da TARV potente profilática como a supressão virológica, o Estudo Colaborativo Europeu mostrou que a carga viral indetectável foi obtida 1,4 vezes mais rapidamente com os esquemas de antirretrovirais baseados em nevirapina do que com os inibidores de protease (sendo utilizado essencialmente o nelfinavir neste estudo) (59). Por outro lado, demonstrou-se rápido e significativo declínio da carga viral após três semanas em pacientes não-gestantes em uso de lopinavir/ritonavir (60).

A suspensão do esquema antirretroviral, quando utilizado na gestação apenas para profilaxia de TV, é realizada imediatamente no período pós-parto, conforme sugestão do Consenso Brasileiro de Gestantes e de acordo com as recomendações de tratamento para adultos infectados pelo HIV (61,62). No entanto, a retirada destas medicações produz dúvidas quanto ao risco de rebote viral com consequente queda na contagem de células CD4, de emergência de resistência aos ARV e de síndrome retroviral aguda. Um ensaio clínico recente demonstrou maior risco de desenvolvimento de infecções oportunistas e mortes associadas à queda dos níveis de CD4 e aumento da carga viral secundários à interrupção dos antirretrovirais, comparados ao uso de TARV contínua (63). Entretanto, uma coorte de 72 gestantes soropositivas atendidas no Hospital São Paulo (UNIFESP, São Paulo) entre 2000 e 2005, que utilizaram TARV profilática e foram acompanhadas no período pós-parto, mostrou resultados discordantes.

Neste estudo, não houve caso de síndrome retroviral aguda, concordante com a literatura, que apresenta apenas 10 casos descritos desta síndrome, frente à ampla abordagem da interrupção de TARV profilática em todo o mundo. Também não houve alteração significativa do CD4 e da carga viral após retirada da profilaxia, em relação aos níveis pré-tratamento. Houve, pelo contrário, aumento de 25% nos níveis de CD4, sustentados após período de estabilização, com queda do CD4 abaixo de 300 células/ml apenas após 177,5 semanas, momento em que se passou a considerar a reintrodução do tratamento antirretroviral. A supressão virológica durante a profilaxia antirretroviral foi um marcador no retardo da reintrodução da TARV (64).

Estudo realizado nos países da América Latina e Caribe detectou 16,1% de mutações de resistência em gestantes, incluindo as virgens de tratamento e as expostas por curto período (até oito semanas) a diferentes esquemas antirretrovirais para profilaxia da TV (65). Várias pesquisas internacionais (66,67) e nacionais (68,69) confirmaram o desenvolvimento de mutações de resistência na mãe e na criança após uso de antirretrovirais como profilaxia. Outro trabalho demonstrou diminuição do risco da resistência viral após esquemas para profilaxia de TV (70). As consequências clínicas desta exposição ainda estão sob análise (71), porém há risco de comprometimento do tratamento subsequente à profilaxia e possível transmissão vertical do HIV em gestações posteriores (72).

Além do uso de antirretrovirais, outra intervenção proposta é a realização do parto por cesárea eletiva (antes do início do trabalho de parto e da ruptura

das membranas amnióticas) (73). A justificativa para esta proposta são os possíveis mecanismos de contaminação do feto pelo HIV materno: microtransfusões durante o trabalho de parto, infecção após a ruptura de membranas e contato direto do feto com secreções ou sangue maternos no canal de parto. Embasado nestes mecanismos, propõe-se evitar que a parturiente permaneça com bolsa rota por mais de quatro horas ou em trabalho de parto prolongado, visto que a transmissão aumenta progressivamente após o período referido (cerca de 2% a cada hora até 24 horas) (9,73,74). Esta intervenção mostrou-se eficaz para redução do risco de transmissão do vírus ao feto, independente do uso de AZT, no período prévio ao uso de antirretrovirais em larga escala (75,76,77,78).

Uma metanálise de 2005 mostrou que a cesárea eletiva foi considerada eficaz para prevenção da TV do HIV nas mulheres sem uso de antirretrovirais ou em uso de zidovudina apenas (79). Adicionalmente, outra metanálise (80) e um estudo do Grupo Colaborativo Europeu (30) corroboraram os benefícios adicionais da cesárea eletiva em gestantes em uso de TARV potente e carga viral menor que 1.000 cópias/ml. O Estudo Europeu de 2005 evidenciou benefício da cesárea eletiva inclusive para aquelas com carga viral indetectável periparto, com redução da TV de até 40%. No entanto, estudos questionam estes benefícios (14,81,82). Em estudo mais recente, realizado no Reino Unido e na Irlanda, não houve diferença estatística significativa na taxa de TV entre as mulheres em uso de TARV potente submetidas à cesárea eletiva ou ao parto vaginal planejado. Adicionalmente, houve maior TV naquelas em uso de TARV potente e submetidas à cesárea de emergência ou parto vaginal não planejado, em comparação às submetidas à cesárea eletiva (14).

Considerando-se os riscos de aumento da morbidade e da mortalidade pós-operatórias, uma revisão sistemática de seis estudos concluiu que a cesárea de emergência foi associada às maiores taxas de morbidade pós-parto, enquanto a cesárea eletiva apresentou risco intermediário e o parto vaginal foi responsável pelas menores taxas (79). Nesta revisão, as causas de morbidade foram leves, incluindo febre, anemia, endometrite e infecção de parede abdominal. Um estudo realizado em países da América Latina e Caribe concorda com os achados anteriores (83). Na avaliação de pacientes atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), não houve diferença significativa de complicações pós-cesárea entre mulheres infectadas pelo HIV submetidas a parto vaginal ou cesárea (84).

Outros fatores que visam à redução da TV do HIV são intervenções pós-exposição, que incluem a zidovudina intravenosa na parturiente, a suspensão do aleitamento materno e a terapia antirretroviral para a criança exposta (38).

A zidovudina é o único antirretroviral disponibilizado e aprovado para infusão intravenosa, apresentando adequadas eficácia, segurança, tolerabilidade e passagem transplacentária (38,85). A infusão intravenosa desta medicação deve ser iniciada três horas antes do parto cesárea (considerando que sua concentração intracelular máxima é atingida neste período) ou realizada a partir do início do trabalho e interrompida após a ligadura do cordão umbilical (38).

Desde a primeira documentação de transmissão do HIV pelo leite materno (86), as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)

preconizam que as puérperas infectadas pelo HIV nos EUA não amamentem (43). Demonstrou-se que os fatores de risco mais frequentemente associados ao tipo de transmissão pós-natal são as lesões do mamilo, a mastite, a candidíase oral da criança, a infecção materna avançada e a duração prolongada da amamentação, além do sexo masculino (6). Desta forma, a suspensão da amamentação permanece como intervenção eficaz na prevenção da TV do HIV em muitos países do globo.

Entretanto, em regiões de recursos financeiros restritos, esta intervenção torna-se questionável, na medida em que está associada a maiores taxas de morbidade e mortalidade infantis, secundárias a diarreia e desnutrição e ao alto custo para o aleitamento artificial (87). Um ensaio clínico realizado em Botsuana mostrou que a interrupção do aleitamento materno foi o maior fator de risco para a mortalidade de crianças em todos os grupos estudados: as não expostas, as expostas e não infectadas pelo HIV materno e as infectadas pelo HIV materno (88). Por outro lado, o estudo Ditrane Plus não mostrou diferença na morbimortalidade entre as crianças amamentadas e as alimentadas artificialmente (89). Comprovou-se também a segurança do aleitamento materno no primeiro mês de vida em combinação com o uso de antirretrovirais para a mãe e a criança (90). Desta forma, justificam-se as recomendações da Organização Mundial da Saúde que sustentam que apenas nos locais onde a substituição do leite materno for factível e segura, as mães infectadas pelo HIV não devem amamentar (37).

Uma revisão sistemática de seis ensaios clínicos aleatorizados e uma coorte de intervenção demonstrou a eficácia de três intervenções: a suspensão total do aleitamento materno, o aleitamento materno exclusivo e a profilaxia

antirretroviral estendida para a criança exposta ao HIV materno. A suspensão total do aleitamento materno é a medida associada às menores taxas de TV. Por outro lado, as crianças que foram alimentadas com sólidos, além do leite materno, apresentaram maior taxa de TV do HIV e maior mortalidade aos três meses de vida, comparadas às submetidas ao aleitamento materno exclusivo (91).

Quanto à terapia antirretroviral para o recém-nascido, a droga mais comumente utilizada é a zidovudina, administrada como xarope via oral a partir das primeiras duas horas de vida e mantida pelo período de 42 dias (38). Entretanto, vários outros esquemas também têm sido propostos, como os recomendados para os países com recursos econômicos restritos, que incluem uso de zidovudina por menor período de tempo, além do acréscimo de dose única de nevirapina em casos específicos (37).

Há que se considerar o risco de desenvolvimento de resistência viral após a profilaxia estendida com nevirapina para o recém-nascido (91), já que se trata de droga com baixa barreira genética, ou seja, a presença de apenas uma mutação de resistência pode levar à resistência completa a toda classe (92). Dados semelhantes foram demonstrados nas parturientes infectadas pelo HIV que receberam dose única de nevirapina periparto para profilaxia de TV (67,72).

1.1. Dados brasileiros

Há no Brasil 730.000 pessoas vivendo com HIV/Aids (1). De 1980 até junho de 2008, foram notificados 506.499 casos de aids, sendo que 333.485 casos

ocorreram no sexo masculino e 172.995 no sexo feminino. Do total de casos identificados, 71% das mulheres estão na faixa etária de 25 a 49 anos (93).

Os dados brasileiros corroboram a tendência mundial de mudança para o padrão heterossexual de transmissão do HIV: a razão de sexo, que era de 40 homens para cada mulher em 1983, atingiu razão de 1:1 no grupo etário de 15 a 19 anos em 2000 (94) e passou para 1,3:1 em 2008 (93).

A partir de 2000, quando o Ministério da Saúde instituiu, por meio da Portaria nº 993, a vigilância epidemiológica da gestante infectada pelo HIV e da criança exposta, foram notificadas 41.777 gestantes infectadas pelo HIV até junho de 2008. O Estudo Sentinela-Parturiente de 2006 mostrou prevalência de infecção pelo HIV em gestantes brasileiras de 0,41% e cobertura do teste para HIV no pré-natal de 62,3% (95).

O primeiro estudo multicêntrico de transmissão vertical abrangendo todas as macrorregiões brasileiras, realizado entre os anos de 2000 e 2001, mostrou taxa de TV de 8,6% em 2000 e 7,1% em 2001. Houve variações regionais de 4,9% no Centro-Oeste a 17,6% no Norte em 2000 e 4,4% no Centro-Oeste a 18,9% no Norte em 2001, demonstrando diferenças no acesso à assistência médica, na qualidade do pré-natal, nos esquemas terapêuticos utilizados, na disponibilidade dos exames de CD4 e carga viral e nas coinfeções nas diferentes regiões deste país (96). Este estudo mostrou também que os fatores independentes associados à transmissão vertical do HIV foram o diagnóstico da infecção pelo HIV materna no parto e pós-parto, falta de uso de terapia antirretroviral na gestação, falta de

acesso à realização de CD4 e carga viral durante a gestação, parto vaginal, baixo peso e aleitamento materno.

Desde o primeiro caso diagnosticado em 1980 até junho de 2008 foram notificados 13.728 casos de aids em crianças menores de 13 anos, sendo que 85,4% ocorreram por transmissão vertical. Este percentual pode ser ainda maior, já que 8,3% dos casos infantis foram atribuídos à categoria “transmissão ignorada” (93). Por outro lado, houve redução da taxa de incidência de aids em menores de 5 anos de 5,5 em 1996 para 2,6 em 2007 (93), além de significativa melhora da sobrevida de crianças infectadas pelo HIV no Brasil (97).

Estudo de tendência de transmissão vertical no Brasil revelou redução progressiva dos casos esperados de aids por transmissão vertical para as crianças nascidas a partir de 1997. Este período coincidiu com a introdução maciça e universal das ações profiláticas preconizadas pelo Programa Nacional de DST/Aids, particularmente a utilização dos antirretrovirais em gestantes infectadas pelo HIV e em recém-nascidos expostos (98).

Em 1994, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil iniciou a disponibilização do AZT em comprimido para adultos infectados pelo HIV e em xarope para crianças. Em 1995 publicou uma norma específica sobre prevenção da transmissão vertical, estabelecendo-a como uma das prioridades do Programa Nacional de DST e Aids (PN-DST/Aids). No final de 1996, disponibilizou o AZT injetável, possibilitando a utilização do esquema profilático proposto pelo ACTG 076 nos serviços públicos (94). No entanto, apenas em 1997 as recomendações contidas nesta publicação

foram efetivamente implementadas, atualizadas e incluídas nos manuais de condutas para o tratamento de adultos e crianças infectadas pelo HIV (Portaria Técnica Ministerial nº 874/97). Posteriormente, passou a recomendar a realização da sorologia no pré-natal e o uso do teste rápido para o diagnóstico da infecção pelo HIV nas mulheres que chegam ao hospital em trabalho de parto sem terem feito o acompanhamento pré-natal.

As novas Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes (61) apontam a necessidade de intervenções para reduzir a carga viral durante a gestação, já que se tem observado que a taxa de TV é muito pequena quando o tratamento na gravidez se dá com drogas potentes, com redução significativa da carga viral. O início da TARV deverá ser realizado após o primeiro trimestre, exceto se a paciente já estiver em tratamento ou apresentar critério para sugestão de tratamento ($CD4 \leq 350$ ou doença definidora de aids), retirando-se drogas contraindicadas na gestação e incluindo-se no esquema, de preferência, a zidovudina. A escolha das medicações (terapia ou profilaxia) irá basear-se na contagem de CD4 e na carga viral. A gestante deverá ser encaminhada para acompanhamento em serviços de referência e estes exames deverão ser solicitados precocemente. Com a implementação destas medidas, no Rio de Janeiro, houve taxa de TV de 3,57% em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV que foram acompanhadas de 1996 a 2001 (99).

A epidemia de aids no estado de São Paulo concentra, atualmente, 171.647 casos confirmados. Deste total, 30% são do sexo feminino e, desde 1996,

a razão de sexo M:F é de 2:1. As gestantes infectadas pelo HIV somam 12.210 casos notificados entre 2000 e 2008. Destas gestantes, 48% apresentam entre um e sete anos de estudos concluídos e 52% são brancas. Oitenta e nove por cento realizaram pré-natal, 73% tiveram acesso à terapia antirretroviral e 61% evoluíram para parto cesárea. Dos 9.773 nascidos vivos, 88% iniciaram o uso de ARV nas primeiras 24 horas e 98,5% não foram amamentados (100).

Estudo multicêntrico realizado em São Paulo encontrou taxa de TV do HIV de 16% em partos realizados até 1993, quando a única intervenção era a supressão do aleitamento (5). Em Ribeirão Preto houve uma diminuição da taxa de infecção neonatal com a introdução da profilaxia com zidovudina de 19,4% para 8,6% (101). A taxa de infecção por transmissão vertical no estado de São Paulo caiu de 9,4% em 2000 para 2,4% em 2002 (102).

A epidemia de aids em Campinas apresenta o total acumulado de 5.327 casos notificados de 1982 a 2008, sendo 5.286 em adultos e 141 casos em crianças menores de 13 anos. A principal categoria de exposição é a sexual e a concentração do número de casos encontra-se na faixa etária de 30 a 49 anos. A razão de sexo M:F é de 2:1, com tendência à inversão e aumento do número de casos entre mulheres em idade fértil nos próximos anos (103).

Observou-se soroprevalência da infecção pelo HIV de 0,96% em mulheres que tiveram seus partos realizados entre abril e setembro de 1991. Neste período, foram colhidas 5.815 amostras anônimas de sangue do cordão umbilical nas cinco principais maternidades de Campinas. A prevalência foi 0,46% para o

município e atingiu 1% quando se observaram apenas as duas maternidades universitárias com atendimento à população de classe social menos favorecida através do sistema público de saúde (104).

O CAISM/UNICAMP iniciou o acompanhamento pré-natal para mulheres infectadas pelo HIV em 1988. Desde o princípio, as condutas vêm sofrendo alterações, seguindo tendências internacionais embasadas em estudos científicos que observaram diminuição de transmissão vertical após a introdução de intervenções como a utilização de TARV, a cesárea eletiva e a suspensão do aleitamento materno. Foram observadas seis fases deste acompanhamento: 1ª fase: 1990 a 1994, período em que não ocorria uso de ARV para a profilaxia da transmissão vertical, apenas a contra-indicação ao aleitamento materno; 2ª fase: 1995 e 1996, período de início do uso de AZT durante a gestação e no recém nascido; 3ª fase: 1997 e 1998: período da utilização do AZT durante a gestação, trabalho de parto/parto e no recém-nascido; 4ª fase: 1999 a 2002: introdução do uso de ARV em esquema duplo ou triplo, associado a parto por cesárea eletiva; 5ª fase: a partir de outubro de 2002, com as revisões das orientações para tratamento de gestantes, foi reconsiderada a possibilidade de parto vaginal e monoterapia em situações de baixa carga viral; 6ª fase: a partir de maio de 2005: recomendação sistemática de cesárea eletiva para todas as gestantes infectadas pelo HIV e uso de terapia antirretroviral potente para as mesmas.

Desde 1999, quando a terapia antirretroviral múltipla começou a ser prescrita para profilaxia de TV no CAISM, vários esquemas de drogas foram utilizados. De 1999 a 2000, utilizou-se AZT com Lamivudina (3TC). A partir de

2000, associou-se um ITRNN (nevirapina) ou um IP (nelfinavir) ao esquema de dois ITRN já frequentemente utilizados. A partir de 2006, o nelfinavir (NFV) foi substituído por lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), afastando o risco de exposição a doses subterapêuticas de NFV no terceiro trimestre de gestação (105), principalmente se associadas à carga viral materna maior que 100.000 cópias/ml (106).

Uma coorte histórica de gestantes infectadas pelo HIV que tiveram parto nesta instituição no período de 1990 a 2000 mostrou redução da transmissão vertical da primeira para quarta fase: de 32,3 para 25,7, 2,2 e 2,9%. O maior declínio foi observado na terceira fase e deveu-se à introdução do esquema completo do ACTG 076. Não houve transmissão vertical nos casos de gestantes tratadas com múltiplas drogas e o risco de transmissão vertical foi 5 vezes maior com o aleitamento materno (107).

Denota-se, a partir da relevância do tema, o interesse em se obter dados sobre a taxa de transmissão vertical a partir das mudanças de conduta admitidas ao longo do tempo e sobre o perfil das mulheres atendidas no serviço acima referido, tentando-se alcançar a melhor opção de seguimento e tratamento para as gestantes que convivem com HIV/Aids, além das menores taxas possíveis de TV.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a transmissão vertical do HIV e os fatores a ela associados e analisar o perfil clínico-epidemiológico das gestantes soropositivas acompanhadas no ambulatório de Pré-Natal Especializado do CAISM no período de 2000 a 2009.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a taxa de transmissão vertical do HIV nas gestantes no CAISM entre 2000 e 2009.
- Descrever o perfil clínico-epidemiológico da população de gestantes soropositivas acompanhadas no Ambulatório de Pré-Natal Especializado do CAISM.
- Avaliar a associação do perfil clínico-epidemiológico das gestantes com a transmissão vertical no CAISM entre 2000 e 2009.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional analítico, do tipo coorte histórica, constituído por uma população de mulheres avaliadas ao longo do tempo para se averiguar o efeito das intervenções realizadas no Serviço de Obstetrícia do CAISM/UNICAMP.

3.2. Tamanho da amostra

Por se tratar de um estudo de avaliação das intervenções para redução da transmissão vertical do HIV em um serviço, o número de casos foi limitado ao número de mulheres com diagnóstico de infecção pelo HIV que tiveram parto no CAISM/UNICAMP entre 2000 e 2009.

3.3. Variáveis

3.3.1. Dependente

- Transmissão vertical do HIV.

3.3.2. Independentes

A. Variáveis clínicas e obstétricas:

- Uso de terapia antirretroviral prévia à gestação.
- Uso de terapia antirretroviral na gestação.
- Uso de AZT intraparto.
- Uso de AZT neonatal.
- Tipo de parto.
- Idade gestacional ao nascimento (Capurro).
- Peso ao nascimento.
- Adequação do peso para idade gestacional no recém-nascido.
- Aleitamento.
- Idade gestacional no início do pré-natal.
- Número de consultas no pré-natal.
- CD4 no início e no final da gestação.
- Carga viral no início e no final da gestação.
- Tempo de ruptura das membranas prévio ao parto.

B. Variáveis epidemiológicas:

- Idade da gestante.
- Escolaridade.
- Número de gestações.
- Número de partos.
- Número de filhos vivos.
- Número de filhos infectados pelo HIV.
- Número de parceiros sexuais.
- Método anticoncepcional prévio.
- Gestação planejada.
- Categoria de exposição ao HIV.

A seguir serão apresentadas as variáveis estudadas, suas definições e categorias.

1. **Idade:** tempo transcorrido, em anos, desde o nascimento até a realização do parto: 14 a 50 anos.
2. **Escolaridade:** última série completada na escola: nenhuma, primeira série do primeiro grau até última série do nível superior, em anos.
3. **Cor:** cor da pele da mulher, conforme as categorias utilizadas no censo demográfico de 2000 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): branca, preta, parda, amarela, indígena, outra.
4. **Número de gestações:** quantidade de vezes em que a mulher engravidou: 1 a 20.
5. **Paridade:** número de partos que a mulher teve: 1 a 12.
6. **Número de abortos:** quantidade de vezes em que foi interrompida uma gravidez de até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS): 0 (zero) a 10.
7. **Número de cesáreas:** quantidade de vezes em que o parto foi por cesárea: 1 a 10.
8. **Número de filhos vivos:** quantidade de descendentes que não foram a óbito após o nascimento: 0 a 10.
9. **Número de filhos portadores de infecção pelo HIV:** quantidade de descendentes que apresentaram diagnóstico de infecção pelo HIV após o nascimento: 0 a 10.
10. **Número de parceiros sexuais:** quantidade de homens com quem a mulher teve relações sexuais.
11. **Método anticoncepcional em uso antes da concepção:** meio(s) empregado(s) pela mulher e/ou parceiro sexual para evitar a gravidez:

nenhum, preservativo, diafragma, dispositivo intrauterino (DIU), anticoncepcional hormonal oral, anticoncepcional hormonal injetável, laqueadura, vasectomia, coito interrompido, preservativo associado a anticoncepcional hormonal, ignorado.

12. Gestação atual planejada: ocorrência de gravidez conforme projeto de vida prévio da mulher: sim, não, ignorado.

13. Categoria de exposição à infecção pelo HIV: forma de risco para aquisição do vírus da Imunodeficiência Adquirida a que a mulher foi exposta, conforme categorias de exposição hierarquizadas do Boletim Epidemiológico de Aids do Município de São Paulo de 2002 (108): heterossexual, usuário de droga injetável, transfusão sanguínea, transmissão vertical, hemofílico, homossexual, bissexual, acidente de trabalho, ignorado.

14. Período do diagnóstico da infecção pelo HIV: momento em ocorreu o conhecimento de que a mulher estava infectada pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida: antes da gestação atual, durante a gestação atual, durante o trabalho de parto ou o parto, após o parto, ignorado.

15. Uso de terapia antirretroviral antes da gestação: emprego de medicamentos para tratamento da infecção pelo HIV antes da detecção da gravidez: sim, não.

a. monoterapia com zidovudina,

b. dois inibidores análogos de nucleosídeos,

c. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados à nevirapina,

d. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados ao nelfinavir,

e. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados ao lopinavir/ritonavir,

f. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados ao efavirenz,

g. outros esquemas com inibidores de protease.

- 16. Exposição ao Efavirenz:** uso de esquema antirretroviral contendo a droga inibidora da transcriptase reversa não-análoga de nucleosídeo Efavirenz durante a gestação: sim, não.
- 17. Número de consultas no pré-natal:** quantidade de vezes em que a mulher passou por avaliação médica especializada (ginecologista-obstetra e/ou infectologista) em dias diferentes durante o período gestacional.
- 18. Idade gestacional no início do pré-natal:** tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do primeiro dia do último período menstrual normal ou através de avaliação ecográfica (quando a data da última menstruação for desconhecida ou incerta) em que a mulher foi submetida à primeira avaliação por médico ginecologista-obstetra.
- 19. Doença(s) definidora(s) de aids no pré-natal:** presença de enfermidade(s) que denota(m) imunossupressão severa, caracterizando o estágio 3 de infecção pelo HIV como Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, conforme definição do *Centers for Disease Control and Prevention* (109): sim, não.
- 20. Classificação da infecção pelo HIV durante a gestação:** qualificação do grau de imunossupressão causada pelo HIV, segundo critérios do CDC revisados (109): 1, 2, 3, ignorado.
- 21. Complicação(ões) obstétricas na gestação:** presença de outra doença infecciosa além da infecção pelo HIV ou ocorrência de problema de causa obstétrica: trabalho de parto prematuro, hipertensão arterial crônica/pré-eclâmpsia/eclâmpsia, diabetes melito/diabetes melito gestacional.
- 22. Complicação(ões) infecciosas na gestação:** presença de outra doença infecciosa além da infecção pelo HIV: infecção do trato urinário, vaginose bacteriana, toxoplasmose, hepatite B, hepatite C, citomegalovirose, sífilis, etc.

- 23. Idade gestacional durante a realização da primeira, segunda e terceira aferições de CD4 e carga viral:** tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do primeiro dia do último período menstrual normal ou através de avaliação ecográfica (quando a data da última menstruação for desconhecida ou incerta) em que a mulher foi submetida ao primeiro, segundo e terceiro exames de quantificação de linfócitos T-auxiliares CD4 e carga viral.
- 24. Valor da primeira, segunda e terceira contagens de CD4:** quantificação dos linfócitos T-auxiliares que possuem o receptor CD4 de ligação do HIV em células por mililitro de plasma, através da técnica de citometria de fluxo.
- 25. Valor da primeira, segunda e terceira contagens de carga viral:** quantificação das partículas virais do HIV, em cópias por mililitro de plasma, através da técnica de “Brushed” DNA.
- 26. Uso de terapia antirretroviral durante a gestação:** emprego de medicamentos para tratamento e/ou profilaxia da transmissão vertical da infecção pelo HIV durante a gravidez: sim, não.
- a. monoterapia com zidovudina,
 - b. dois inibidores análogos de nucleosídeos,
 - c. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados à nevirapina,
 - d. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados ao nelfinavir,
 - e. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados ao lopinavir/ritonavir,
 - f. dois inibidores análogos de nucleosídeos associados ao efavirenz,
 - g. outros esquemas com inibidores de protease.
- 27. Tempo de uso de antirretroviral na gestação:** período total, em dias, em que a gestante fez uso das medicações para tratamento e/ou profilaxia de transmissão vertical até o parto.

- 28. Suspensão de medicação antirretroviral durante a gestação:** interrupção do emprego de algum medicamento para tratamento e/ou profilaxia da transmissão vertical do HIV devido a efeitos colaterais dos mesmos: sim, não.
- 29. Data do parto:** data em que ocorreu o nascimento da criança em dia, mês e ano.
- 30. Tipo de parto:** forma de finalização da gestação para o nascimento do feto: vaginal espontâneo, fórcepe, cesárea.
- 31. Tempo de bolsa rota:** intervalo de tempo, em horas, entre a ocorrência da ruptura das membranas amnióticas e o nascimento do feto: 0 (zero) a 540.
- 32. Realização de episiotomia:** execução de incisão no assoalho perineal durante o parto, visando ampliar o canal do parto, facilitando o desprendimento fetal: sim, não.
- 33. Trabalho de parto:** presença de contrações uterinas regulares (no mínimo 2 em 10 minutos) e dolorosas, com duração de 30 a 40 segundos: sim, não.
- 34. Indicação de cesárea:** justificativa para a realização do parto cirúrgico: infecção pelo HIV, sofrimento fetal, apresentação pélvica, desproporção céfalo-pélvica, iteratividade, outra.
- 35. Uso de AZT durante o trabalho de parto e o parto:** infusão intravenosa de zidovudina iniciada a partir do trabalho de parto ou três horas antes da cesárea eletiva e mantida até a ligadura do cordão umbilical, conforme preconizado pelo Protocolo 076 do *AIDS Clinical Trials Group* (PACTG 076) (38): sim, não.
- 36. Peso ao nascimento:** quantidade da massa corporal do recém-nascido em gramas, medida através de balança Filizola, segundo consta no prontuário médico.

- 37. Sexo da criança:** gênero do recém-nascido: masculino, feminino, ignorado.
- 38. Apgar de primeiro e quinto minutos:** Escala ou índice que consiste na avaliação de cinco sinais objetivos do recém-nascido no primeiro e no quinto minutos após o nascimento (frequência cardíaca, respiração, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele): 0 a 10.
- 39. Idade gestacional ao nascimento:** tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do índice de Capurro: 30 a 40.
- 40. Adequação do peso para a idade gestacional:** determinação da relação da quantidade da massa corporal do feto em gramas e o tempo de duração da gravidez em semanas completas, medido a partir do índice de Capurro através do gráfico de Lubchenco (110): adequado para a idade gestacional (peso ao nascer está entre os percentis 10 e 90), pequeno para a idade gestacional (peso ao nascer está abaixo do percentil 10), grande para a idade gestacional (peso ao nascer está acima do percentil 90).
- 41. Uso de AZT após o nascimento:** administração de zidovudina oral ao recém-nascido após o parto e manutenção por seis semanas, conforme o Protocolo ACTG 076: sim, não.
- 42. Patologia(s) neonatal(is):** ocorrência de enfermidade na criança a partir do nascimento: sim, não.
- 43. Malformação congênita:** presença de deformidade(s) física(s) detectada(s) após o nascimento da criança: sim, não.
- 44. Aleitamento materno:** prática da amamentação da criança pela mãe após o nascimento: sim, não.
- 45. Óbito fetal:** óbito do feto ocorrido após 22 semanas completas de gestação: sim, não.

- 46. Óbito neonatal:** óbito da criança ocorrido entre o nascimento e 28 dias de vida: sim, não.
- 47. Transmissão vertical do HIV:** presença de infecção pelo vírus da Imunodeficiência Adquirida na criança nascida de mãe portadora do vírus, conforme as recomendações do *Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Pediatria* (111): sim, não.
- 48. Parto em outro serviço:** se o nascimento da criança ocorreu em outro local que não o CAISM: sim, não.
- 49. Gestação gemelar:** detecção de dois fetos sendo gerados concomitantemente: sim, não.
- 50. Gestação em curso:** gravidez ainda em andamento ao final da coleta de dados para a pesquisa em questão: sim, não.
- 51. Aborto:** interrupção da gravidez de até 22 semanas ou 500 gramas de peso, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS): sim, não.

3.4. Seleção dos sujeitos

A lista de mulheres portadoras do HIV foi obtida através do livro de registro de casos de mulheres soropositivas do ambulatório de Pré-Natal Especializado (PNE) e do livro de ocorrências do Centro Obstétrico do CAISM/UNICAMP.

As crianças nascidas de mães portadoras do HIV são encaminhadas para acompanhamento e definição do seu diagnóstico de infecção pelo HIV no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC/UNICAMP. No entanto, os recém-nascidos não apresentam prontuário médico aberto na maternidade nos primeiros dias de vida (exceto nos casos de intercorrência neonatal grave, como internação

em terapia intensiva), e seus nomes não são registrados no prontuário materno. Desta forma, para identificação das crianças e seus nomes fez-se necessária busca através de: **a.** prontuário médico próprio da criança se ocorreu internação neonatal; **b.** listagem de crianças sob seguimento no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC/UNICAMP; **c.** fichas de notificação da gestante infectada pelo HIV e criança exposta do Serviço de Vigilância Epidemiológica do CAISM; **d.** cadastro do recém-nascido no Serviço Social do HC/UNICAMP, através do qual é realizada aquisição da fórmula láctea substituta do leite materno; **e.** registro da criança como caso de transmissão vertical no Serviço de Vigilância Epidemiológica do HC/CAISM; **f.** contato telefônico com as mães que fazem acompanhamento ginecológico no ambulatório de Infecções Genitais II no CAISM; **g.** contato telefônico com as mães que fazem acompanhamento da infecção pelo HIV no Centro de Referência de Tratamento de DST/Aids de Campinas; **h.** contato telefônico com o Centro de Saúde mais próximo do endereço mais recente disponível; **i.** contato por carta pelo endereço mais recente disponível. O contato telefônico foi executado pela pesquisadora por até cinco vezes, em períodos diferentes (manhã, tarde e noite), após o que foi utilizado o recurso da carta.

3.4.1. Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de infecção pelo HIV antes da gestação, durante a gestação ou no momento do parto.
- Parto ocorrido no CAISM/UNICAMP.
- Parto ocorrido em outro serviço quando a paciente realizou acompanhamento pré-natal no CAISM/UNICAMP.

3.5. Instrumento para coleta de dados

A coleta dos dados foi realizada através de uma ficha criada pela pesquisadora com base em literatura específica e preenchida com os dados dos prontuários (Anexo 1). Este instrumento foi pré-testado após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com prontuários de pacientes acompanhadas no Pré-natal Especializado.

3.6. Coleta de dados

Após a listagem dos nomes e dos números de registro hospitalar, a pesquisadora fez o levantamento dos prontuários médicos da mãe e da criança no CAISM e no Hospital de Clínicas e realizou o registro dos dados na ficha específica (Anexo 1).

Nos casos em que se constatou que não ocorreu o diagnóstico definitivo quanto à transmissão vertical do HIV devido à perda de seguimento da criança no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC/UNICAMP, foi realizada a orientação (via telefone ou carta, conforme critérios acima definidos) do seu responsável legal para a retomada do acompanhamento de rotina.

3.7. Critérios para descontinuação

- Ausência de retomada do acompanhamento da criança no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do Hospital de Clínicas após a orientação de seus responsáveis.

- Impossibilidade de se realizar a orientação acima descrita devido à falta de dados para contato com os responsáveis legais ou falta de resposta dos mesmos após o contato.

3.8. Controle de qualidade

O controle de qualidade visa garantir o rigor do desenvolvimento do estudo e da coleta de dados. Para tal, foi realizado o pré-teste da ficha para coleta de dados, a revisão manual destas fichas para correção do seu preenchimento (verificação da resposta a todas as perguntas, respostas textuais pertinentes às perguntas, respostas registradas textualmente com letra legível e suficientemente detalhadas), a organização dos instrumentos e a dupla digitação dos dados.

3.9. Processamento e análise dos dados

3.9.1. Codificação e processamento dos dados

Todas as informações foram codificadas e armazenadas em um banco de dados criado com este propósito no programa Epi Info. Antes da entrada dos dados na planilha, as fichas foram revisadas quanto à sua completude e foi realizada a correção do preenchimento. Após esta revisão, os dados foram digitados duplamente em momentos diferentes. Posteriormente, foi realizada a limpeza e a análise de consistência dos dados. Os programas utilizados para criar e estruturar o banco de dados foram o Epi Info versão 6.0 e o SAS 9.1.

3.9.2. Análise estatística

Inicialmente foi feita uma análise descritiva das características sociodemográficas da mulher, do acompanhamento pré-natal, do uso de terapia antirretroviral, do parto e do recém-nascido, através de distribuição percentual ou média, comparativamente entre os grupos das diferentes terapêuticas. Posteriormente foi analisado o efeito específico das diferentes intervenções através de razões de risco (RR). As possíveis associações entre as variáveis categóricas foram testadas através do teste qui-quadrado ou exato de Fisher (112). As associações entre as variáveis contínuas foram testadas através do t de Student (dados paramétricos), teste de Mann-Whitney (não-paramétricos) e ANOVA (113), quando apropriado.

O intervalo de confiança utilizado foi de 95%. O valor de p foi considerado significativo abaixo de 0,05.

O programa utilizado para a análise foi o SAS versão 9.1.

3.10. Aspectos éticos

Para a realização da pesquisa foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196/96 (114) e respeitados os princípios da Declaração de Helsinki (115).

Os dados foram obtidos através da análise de prontuários e preenchimento de uma ficha de coleta de dados (Anexo 1). A confidencialidade das informações colhidas e a privacidade das mulheres soropositivas e dos seus filhos foram

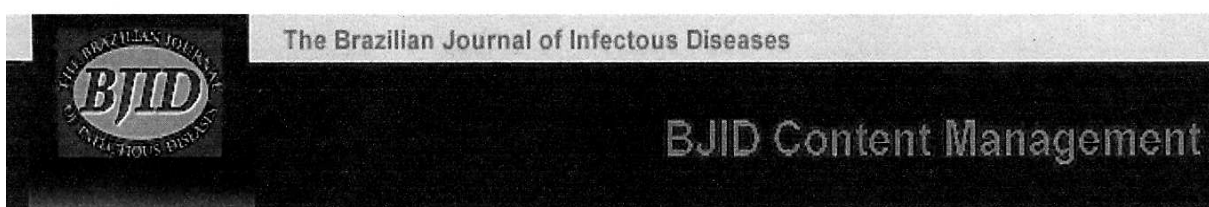
garantidas pela criação de um número sequencial de registro na pesquisa. Este número foi utilizado para a identificação do caso nos arquivos de uso do pesquisador. Cada binômio mãe-criança foi identificado com único número.

As crianças nascidas de mães portadoras do HIV são encaminhadas para acompanhamento e definição do seu diagnóstico de infecção pelo HIV no ambulatório de Imunodeficiência Pediátrica do HC/UNICAMP. Nos casos de perda de seguimento, os responsáveis legais pelas crianças receberam orientação para retomada do acompanhamento, via telefone ou carta.

Esta pesquisa foi previamente submetida à aprovação pela Comissão de Pesquisa, através do Projeto no. 459/2004 do Departamento de Tocoginecologia do CAISM e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Anexo 2).

As informações foram obtidas especificamente para os propósitos de pesquisa. Os resultados do estudo e suas conclusões não serão utilizados para outros fins que não os de interesse científico ou de saúde pública.

4. Publicação



Author

07/08/2009 Last access: 02/08/2009 17:37:10
Welcome HELAINE MARIA B. PIRES MAYER MILANEZ

You have 2 new article(s) pending.

Articles	Files	Submitted	Status
MTCTof HIV in a cohort of pregnant women in Campinas from 2000 to 2009	 mtct_of_hiv_in_a_coh.doc	02/08/2009	waiting for review
Mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency virus in a cohort of pregnant women in Campinas from 2000 to 2009	 mtct_of_hiv_in_a_c0.doc	02/08/2009	waiting for review

You have 0 article(s) reviewed.

Articles	Files	Submitted	Status
----------	-------	-----------	--------

You have 0 article(s) published.

Articles	Files	Submitted	Edition
----------	-------	-----------	---------

Mother-to-child transmission of Human Immunodeficiency virus in a cohort of pregnant women in Campinas from 2000 to 2009.

Authors: Adriane Maira Delicio^{1,2}, Helaine M B P M Milanez¹, Eliana Amaral¹, Sirlei Siani Morais¹, Giuliane Jesus Lajos¹, João Luiz Carvalho Pinto e Silva¹.

1. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil.

2. Centro de Referência DST/Aids de Campinas, São Paulo, Brasil.

Abstract

Objectives: to evaluate mother-to-child transmission (MTCT) rates and related factors in HIV-infected pregnant women from CAISM/UNICAMP between 2000 and 2009. **Subjects and methods:** cohort of 452 HIV-infected pregnant women and their newborns. Data was collected from recorded files and undiagnosed children were enrolled for investigation. Statistical analysis: qui-square test, Fisher exact test, Student *t* test, Mann-Whitney test, ANOVA, risk ratio and confidence intervals. **Results:** MTCT occurred in 3.6%. The study population displayed a mean age of 27 years; 86.5% were found to have acquired HIV through sexual contact; 55% were aware of the diagnosis prior to the pregnancy; 62% were not using HAART. Mean CD4 cell-count was 474 cells/ml and 70.3% had undetectable viral loads in the third trimester. HAART included nevirapine in 35% of cases and protease inhibitors in 55%; Zidovudine monotherapy was used in 5.5%. Mean gestational age at delivery was 37.2 weeks and in 92% by caesarian section; 97.2% received intravenous zidovudine. Implicated factors

related to MTCT were: low CD4 cell counts, elevated viral loads, maternal aids, shorter periods receiving HAART, maternal concurring illnesses (anemia, IUGR, oligohydramnium), co-infections (CMV and toxoplasmosis) and the occurrence of labor. Use of HAART for longer periods, caesarian delivery and oral zidovudine for the newborns were associated with a decreased risk. Poor adhesion to treatment was present in 13 of the 15 cases of transmission; in 7, co-infections were diagnosed (CMV and toxoplasmosis). **Conclusion:** Use of HAART and caesarian delivery are protective factors in mother-to-child transmission of HIV. Maternal coinfections and maternal concurring illnesses were risk factors for MTCT.

Keywords: HIV, pregnancy, mother-to-child transmission.

Introduction

Epidemiologic surveys show that HIV transmission patterns have changed, shifting the epidemic towards the poorer, those living in non-urban areas and women. Increasing heterosexual transmission is responsible for the ever growing rates of infected women. Considering that 85% of infected women are within their reproductive years, the risk of mother-to-child transmission (MTCT) is significant [1].

In Brazil, the world tendencies for heterosexual transmission of HIV are also observed: gender ratios that were of 40:1 in 1983 reached 1.3:1 in 2008 [2,3] Up until 2008, 41.777 pregnant women were reported to be infected with HIV. A sentinel study (Estudo Sentinela-Parturiente) has shown that the prevalence of HIV infection among pregnant women is 0.41% and that HIV testing for pre-natal care is performed in 62.3% of patients [4]. Out of 63 countries analyzed by UNAIDS, Brazil provides antiretroviral therapy for 50 to 75% of pregnant women [1]. MTCT rates were evaluated in a large multicentric study that found 8.6% of newborn infection in 2000 and 7.1% in 2001 [5].

Several factors have been implicated in the matter of MTCT of HIV. Among them are: advanced maternal aids-related illness, elevated viral loads, breastfeeding, route of delivery, infectious and obstetrics concurring diseases and low CD4 cell counts during pregnancy [6,7,8,9]. Furthermore, viral subtype [10], viral concentration in maternal genital fluids [11,12] and genetic factors [13]. Short duration of antiretroviral therapy during the course of pregnancy, problems regarding adhesion [14] to treatment and co-infections such hepatitis C virus [15], genital herpes [16], cytomegalovirus [17], syphilis [18] and toxoplasmosis [19,20] and recreational drug abuse [21] further increase the risk of MTCT.

The beneficial role of antiretroviral therapy in decreasing the risk of MTCT of HIV has been largely documented, since ACTG 076 protocols were published [22]. In turn, both the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) prior to conception and its earlier initiation in the course of pregnancy were associated with lower rates of transmission [14], bringing forth the issue of the appropriate timing for the beginning of prophylactic use of HAART. In one hand, introduction of therapy as early as the second trimester can protect against *in utero* infection, however it can also lead to adverse effects such as drug toxicity [23,24], congenital malformations [25], poor adhesion to treatment, gestational diabetes [26], premature labor and low birth weight [27].

Besides antiretroviral use, elective cesarean delivery (prior to labor and without rupturing of membranes) has been established considering the main routes of transmission: micro transfusions during labor, infection after rupture of membranes and direct contact of the fetus with maternal secretions or blood in the birth canal. Based on these mechanisms, it is currently recommended that ruptured membranes must not remain longer than four hours and prolonged labor is avoided since transmission rates significantly increase after such periods (about 2% per hour of ruptured membranes, until 24 hours) [28,29]. This intervention has shown to be effective in reducing risk of MTCT, regardless of zidovudine (AZT) use in the years before AZT became available in large scale [30,31] and after prophylactic HAART [32,33].

Other factors aiming to reduce HIV transmission include post-exposure prophylactic measures such as intravenous zidovudine for the pregnant woman, avoidance of breastfeeding and antiretroviral therapy for the exposed newborn [22].

Guidelines for prevention of mother-to-child transmission of HIV and Antiretroviral therapy during pregnancy [34], periodically revised by the National Program for Management of Sexually Transmitted Diseases and AIDS (PN-DST/AIDS) point out the importance of achieving the lowest possible viral loads in the course of pregnancy, given that HAART and undetectable viral loads provide consistent protection against HIV transmission.

CAISM/UNICAMP has been involved in the treatment and care of HIV-infected pregnant women since 1988. Since the beginning, its guidelines were based on internationally accepted evidence based concepts such as HAART, elective cesarean delivery and avoidance of breastfeeding. A historical cohort of HIV infected pregnant women has shown reduction MTCT rates from 32.3% in 1990 to 2.9% in 2000. The greatest decline was observed after the introduction of the complete recommendations of ACTG 076 protocol. At that time, there were no reported cases of MTCT in pregnant women treated with HAART [35].

The objectives of this paper were to evaluate mother-to-child transmission of HIV and related factors, to describe clinical and epidemiological profile of HIV infected pregnant women in a specialized prenatal care facility from 2000 to 2009 and to identify possible consequences of maternal infection to the newborn infant.

Subjects and method

Observational and analytical study, with a historical cohort constituted by a population of 452 pregnant women in the period of 2000 to 2009, all patients of the Obstetrics Service of CAISM/UNICAMP. The women were selected from retrospective patient records in the hospital archives and its epidemiologic

surveillance service. A specific form was developed for data gathering and an EPINFO program created for data analysis. Variables analysed were: epidemiologic characteristics of the women (age, formal education, parity, planned pregnancy), clinical characteristics (previous use of HAART, previous diagnosis of HIV, CD4 cell count, viral load, regimens of antiretroviral treatment, maternal coinfections and gestacional problems) and newborns characteristics (birth weight, birth length, Capurro, Apgar scores, neonatal morbidity and oral zidovudine use).

All newborns exposed to HIV were referenced to the Pediatric Immunodeficiency Service at UNICAMP. In the few cases, where a final diagnosis of HIV infection in the newborn was not possible due to loss of follow up, the main caretaker was contacted by phone or mail. Research and data gathering and processing was approved by the Research Ethics Committee of the Medical Sciences Department of the State University of Campinas (Project number 459/2004).

Statistical analysis was constituted of data regarding: demographic and epidemiologic characteristics of the women, prenatal care records, use of antiretroviral therapy, delivery and newborn. Data was analyzed through percentual distributions and means, comparatively between groups of HIV-infected and non-infected children. The specific effect of several different interventions was analyzed through their individual risk ratios (RR). Possible associations between each variable were further tested with qui-square test or Fisher's exact test. The association between continuous variables was tested through student *t* test (parametric data), Mann-Whitney test (non-parametric data) and ANOVA. The employed confidence interval was 95%. *P* value was considered to be statistically

significant if it was lower than 0.05. Data was analyzed with statistical program SAS version 9.1.

Results

Between 2000 and 2009, 26.668 deliveries were carried in CAISM/ UNICAMP, of which 452 were of HIV-infected pregnant women, configuring a prevalence of 1.69% of cases. Of these women, two had 4 pregnancies, 6 had 3 pregnancies and 48 had two pregnancies. There were 8 multiple gestations. Figure 1 shows excluded cases in the final analysis. Ultimately 401 infants were analyzed.

Characteristics of pregnant women, prenatal care and delivery

Mean age of the women was 27 years and 6 to 7 years of formal education. The majority of pregnant women was Caucasian (59.7%), reported having a fixed sexual partner (76.9%), reported up to two previous births and the vast majority did not have HIV-infected children (89.3%). The mean number of previous sexual partners was among 4 and 5. The majority of women was exposed to HIV through sexual contact (86.5%), followed by intravenous drug use (8.3%). Three women were infected through mother-to-child transmission. Seventy-three women (21.8%) reported the pregnancy as planned. The minority of women (37.1%) did not report birth control methods in the moment of pregnancy. Two pregnancies occurred after feminine surgical sterilization and one after a vasectomy.

More than half of the women (55.1%) had already been diagnosed with HIV at the moment of gestation and 19% of them had planned to get pregnant.

The majority (62.5%) was not on antiretroviral when they got pregnant. Among women already using antiretroviral (47.5%), the most common combination was two nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) and one protease inhibitor (PI) or one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). The association of only two NRTI was used in 3.1% of cases and monotherapy with AZT in 2.3% of cases. Eighty four percent of women reported good adherence to treatment when they got pregnant.

The mean number of prenatal visits was 7 (ranging from 1 to 18). Mean gestational age at the beginning of prenatal care was 18.1 weeks (ranging from 3 to 38). Fourteen women (3.6%) reported AIDS-defining illness during prenatal care, mainly neurotoxoplasmosis. Two hundred and sixty three women (67.6%) were found to correspond to classifications 1 and 2 of the CDC. Seventy two pregnant women matched criteria for stage 3 HIV-infection (AIDS) during prenatal care.

The majority of women presented at least one obstetric complication during follow up (69.6%), the most frequent being premature labor (14.5%), followed by oligohydramnious (7.9%), intrauterine growth restriction (6.1%), chronic or gestational hypertension (5.1%) and meconial amniotic fluid (4.3%), among others.

The majority of women had also at least one other infectious complication (76.3%), the most frequent being bacterial vaginosis (32.9%), followed by urinary tract infection (27%), papilomavirus/ intracervical neoplasia (22.7%), hepatitis C (12.5%), vaginal candidiasis (12%), intestinal infections (8.9%), pneumonia (5.1%), hepatitis B (4.3%), genital herpes (3.3%) and syphilis (2.5%), among

others. Fourteen of these pregnant women (3.6%) were found to be carrying multiresistant HIV.

Three hundred and fifty women (89.3%) collected blood samples for CD4 cell counts. Mean gestational age at the first count was 20.1 weeks and mean T CD4 cell count was 474 cells/ml and viral loads were 15.689 copies/ml, with a median of 1.300 copies/ml. After introduction of antiretroviral therapy, 175 women (44.6%) had a second CD4 cell count, at a mean gestational age of 28 weeks. Mean CD4 cell counts on the second sample of such women was 522.1 cells/ml and mean viral load was 5.544 copies/ml, with a median being lower than 50 copies/ml. Ninety three pregnant women (53.1%) had undetectable viral loads (lower than 50 copies/ml) at this moment. Thirty two women (8.2%) had a third CD4 cell count during prenatal care, at a mean gestational age of 32.1 weeks and mean values of 544.7 cells/ml. Thirty seven women (9.4%) had a third viral load dosing, at a mean gestational age of 32 weeks and with mean values of 186.7 copies/ml, with median values lower than 50 copies/ml. Of these, 26 (70.3%) had undetectable viral loads.

The percentage of prophylactic antiretroviral use (maternal CD4>350) was 39.1%. Only eleven women (2.8%) did not use antiretroviral therapy during pregnancy by late diagnosis. Among women who did use HAART, 10.5% were exposed to efavirenz. Zidovudine monotherapy was used by 28 women (7.3%) and in 21 patients, it was maintained until birth.

HAART combinations used are presented in Table 1. Mean duration of antiretroviral therapy during pregnancy was 142.4 days.

After introduction of HAART, 66 pregnant women (71.7%) had undetectable viral loads after using two NRTI associated with one PI (nelfinavir 41.3%, lopinavir/ritonavir 25%) or other combinations with PI (5.4%). Only 23 of them had undetectable viral loads with the use of 2 NRTI associated with one NNRTI (nevirapine).

Mean gestational age at birth was 37.2 weeks. In 92% of cases, delivery was conducted by caesarean section. The most frequent reason for caesarean was HIV infection itself (82.8%), followed by two or more previous caesareans (12.7%), fetal acute distress (2.5%) and breech presentation (1.4%). In sixty one cases (15.9%) delivery followed spontaneous labor. In thirty one cases (8%) birth occurred vaginally, in two of them forcipes were utilized and in one there was episiotomy.

In fifty eight cases (15.1%) there was premature rupture of membranes (15.1%) with a mean duration of 22.3 hours. There was one case in which premature rupture of membranes occurred at 28 weeks of gestation, remaining for 240 hours until delivery and resulting in confirmed HIV infection of the child.

In three hundred and seventy cases (97.4%) of cases, intravenous zidovudine was utilized during labor and delivery.

Characteristics of the newborns

Of 401 newborns, 208 (52.9%) were feminine. Mean birth weight was 2820 grams and mean birth length was 47 centimeters. Mean birth age by the method of Capurro was 37.6 weeks. 79 children were premature (24%) and 87 (21.96%) had low birth weights.

Twenty five newborns (6.3%) had first minute Apgar lower than 7 and only 2 of them (0.5%) remained like this in the fifth minute.

Three hundred and forty two children (90%) were considered to be adequate for gestational age at birth.

Forty eight children (12.2%) presented with at least one congenital malformation: 9 cases of cardiac anomaly, 7 cases of genital tract malformations and 5 cases of urinary tract malformations.

Thirty four children (8.9%) presented at least one other illness during neonatal period (12 cases of pneumonia, 10 cases of hepatitis C, 6 cases of candidiasis and toxoplasmosis, 4 cases of cytomegalovirus infection, hepatitis B and urinary tract infection, 3 cases of meningitis and sepsis, 2 cases of syphilis and one case of rubella, varicela and tuberculosis).

Neonatal use of oral zidovudine in the hospital was confirmed in 100% of cases. Only 4 children did not use oral AZT after discharge. Mean time using AZT was 42 days.

Fifteen children were infected with HIV and 386 had this diagnosis excluded during follow up. Mother-to-child transmission of HIV occurred in this cohort in 3.6% of cases.

Factors associated with mother-to-child transmission of HIV

The risk factors for transmission were: low CD4 cell count, elevated viral loads, maternal AIDS-defining illness, reduced time on HAART, obstetric and infectious concurring illnesses, neonatal co-infections, low birth-weight, newborns small for gestational age and fail to complete postnatal prophylactic use of AZT.

HIV infection diagnosis after delivery increased in more than 26 times the risk of mother-to-child transmission (RR=26.99; 13.62-53.05), which occurred in the case of one pregnant women with a positive rapid HIV test at admission during labor.

There was difference in the mean number of prenatal visits among cases of mother-to-child (5.4 visits) transmission in comparison with cases without it (7.5 visits) ($p=0.0376$). Any concurring AIDS-defining illness that occurred during prenatal care enhanced the risk of transmission in more than 5 times (Table 3).

Regarding obstetric complications, maternal anemia during gestation increased the risk of transmission in 4 times. Similar increases were observed in cases of oligohydramnion and restriction of intrauterine growth. Presence of meconium in amniotic fluid at birth increased in almost 9 times the risk of mother-to-child transmission of HIV. Ovular infection elevated the risk in more than 21 times. Intracranial hypertension and coma (secondary to neurotoxoplasmosis) increased transmission by more than 15 times, as neurotoxoplasmosis by itself increased it in more than 7 times (Table 3).

There was difference among values of the first CD4 cell count obtained during prenatal care among cases associated with transmission of HIV (219.1 cells/ml) and those not associated with it (480.9 cells/ml) ($p=0.002$). Values lower than 350 cells/ml in the first CD4 cell count during prenatal care increased the risk of mother-to-child transmission in more than 12 times (Table 3).

There was also difference between mean levels of viral loads at the second dosing during prenatal care in cases of newborn infection (364.882 copies/ml) and cases without newborn infection (4.445 copies/ml) ($p=0.0275$).

During gestation, use of HAART constituted protective factor against mother-to-child transmission of HIV, with difference attributed to the mean duration of use in days among cases of transmission (93.2 days) and those without transmission (144.2 days) ($p=0.0121$). Use of HAART for less than 15 days prior to delivery determined and increased risk of transmission of more than 5 times (Table 3). The use of antiretroviral drugs during pregnancy was not associated with low birth weight ($p=0.0808$) or premature birth ($p=0.43$).

Regarding the route of delivery, caesarean operation has shown protection in the order of 80% against mother-to-child transmission of HIV. In the other, delivery occurring after the onset of labor determined an increased risk of almost 5 times for transmission of HIV (Table 3).

Regarding the newborns, children who were considered to be small for gestational age had an increased risk of almost 5 times for HIV infection (Table 4). There was difference between mean values of birth weight in cases of transmission of HIV (2416 grams) and those without it (2836 grams) ($p=0.0392$). Low birth weight was associated with an increase of 3 times or more in the risk of transmission (Table 4).

There was also difference in the risk of transmission according to mean length values at birth in cases of newborn infection (45.2cm) and those without it (47cm) ($p=0.0357$).

Children who did not receive oral zidovudine in the neonatal period had an increased risk of acquiring HIV of more than 35 times. (Table 4)

The presence of any illness in the neonatal period determined an increased risk for HIV transmission of almost 6 times. Similar increases in the

risk of mother-to-child transmission were demonstrated in children who developed anemia. Neonatal infections were significantly associated with mother-to-child transmission of HIV. Toxoplasmosis increased the risk in almost 24 times, cytomegalovirus infection in more than 15 times and pneumonia in 8 times (Table 4).

Table 5 shows characteristics of HIV infected newborns.

Discussion

The present study, analyzing 452 pregnancies from 2000 to 2009, found an HIV MTCT rate of 3.6%, which was above the expected for a reference maternity, in which nationally [34] and internationally accepted standard prophylactic measures are routinely employed in the care of HIV infected pregnant women. However, further studying of the 15 cases of transmission of HIV has shown particular results that explain such numbers. In spite of a multidisciplinary approach to prenatal care, with emphasis in medical (infectious disease specialist and obstetrician) and psychosocial care, the vast majority of mothers had substantial problems regarding adhesion to treatment and regular use of antiretroviral therapy prescribed during the gestation period. As a direct consequence of poor adhesion to treatment, some women reached delivery bearing high viral loads or even unknown values of viral load. Only one pregnant woman reported good adhesion to treatment and achieved undetectable viral loads prior to delivery, but presented with prolonged labor and cesarean operation due to functional dystocia.

The results shown several risk factors associated with MTCT of HIV, confirming worldwide data on the subject.

The absence of HIV infection diagnosis prior to delivery implicated in a significant increase in the risk of MTCT, confirming the paramount importance of early diagnosis and implementation of all the current prophylactic interventions recommended for these cases [5]. Women with advanced degrees of immunosuppression ($CD4 < 350$ or AIDS) had a significantly higher risk of transmitting HIV to their newborns, similarly to results found in literature [6,7,8,9,29]. Of note, one case presented with advanced neurotoxoplasmosis with intracranial hypertension and coma, eventually leading to death in the post-partum period and newborn confirmed infection with both agents. This patient did not adhere to either antiretroviral therapy or to specific toxoplasmosis treatment.

Some pregnant women also reported previous recreational drugs use, which constitutes independent risk factor, according to recent findings [21]. Drug use leads to vascular alterations that impair placental barrier function. Because of this, it is recommended that women reporting drug use should start antiretroviral therapy as early as possible in the course of pregnancy.

HAART leads to undetectable viral load more rapidly in the course of treatment [14,33,36,37]. HAART in comparison to AZT monotherapy was strongly associated with decreased risk of MTCT. Duration of antiretroviral therapy shorter than 15 days was associated with an increased risk, as was demonstrated by international study [14]. It is established that after two weeks of antiretroviral therapy the decrease in maternal viral loads would be sufficient to

decrease the risk of neonatal infection. Our data found that PI containing regimens were an important factor to protect against MTCT.

Prematurity and low birth weights were not observed as complications of HAART use during pregnancy, in agreement with findings of other studies [38,39,40,41], but as opposite to what was concluded by others [27,42,43]. Thus, our results confirm the safety of antiretroviral drugs during pregnancy.

Obstetric and infectious complications of pregnancy have also lead to an increase in the risk of newborn HIV infection, in particular: anemia, oligohydramnion, intrauterine growth restriction and ovular infection. These factors can be symptomatic of compromised placental barrier function, increasing its permeability to HIV [28] and corroborate the importance of referring prenatal care of HIV infected pregnant women to tertiary specialized healthcare centers.

Great controversy still exists regarding the route of delivery in HIV infected pregnant women. Micro transfusions occurring during uterine contractions enhance blood exchanges between mother and fetus and the presence of significant viral loads becomes an important factor in newborn HIV infection. Another issue presents itself as plasma viral loads do not adequately represent viral concentrations in vaginal fluids [11]. So, even patients with sustained undetectable plasma viral loads could still carry substantial viral load in vaginal secretions. Our data point out that the presence of labor has significantly increased the risk of MTCT.

This study demonstrated also, in concordance to current literature, a lower rate of MTCT following elective cesarean delivery, including women on potent antiretroviral therapy and with low peripartum plasma viral loads [32,33]. In fact, this has been the standard of care in this healthcare facility since 2005, provided

that the patient did not present in advanced labor (elective cesarean delivery). Previous studies discussed the higher post partum morbidity in HIV pregnant women submitted to a caesarean section. However, recent studies did not find this association, leading to a relative safety by performing a caesarean in these women [33].

Premature rupture of membranes followed by vaginal delivery was present in one case of newborn infection, confirming it as a collaborating factor for MTCT [28,29].

Low birth-weight and small for gestational age also had increased risk for MTCT [44]. Among 15 infected newborns, in seven cases low birth-weight was a contributing factor. Furthermore, several of these presented with serious infectious complications of the neonatal period. Maternal acute infections can compromise placental barrier, increasing the risk of MTCT. Several studies have demonstrated association, especially with maternal toxoplasmosis [19,20] and CMV [17], reinforcing the need of exhaustive research of these infections during prenatal care. Co-infection with hepatitis C occurred in more than 10% of cases, which can also enhance transmission of HIV [15].

There was one case of multiple gestation in which only the first to be born was infected. Although there is no known association between MTCT and multiple pregnancies after the use of HAART, the first newborn is more frequently infected [45].

Postnatal prophylaxis with oral zidovudine has demonstrated to be a significant factor in protection against neonatal HIV infection since ACTG 076 protocol [22], and our findings were similar.

This study demonstrates that MTCT was strongly associated with maternal factors such as the stage of HIV infection, represented by CD4 counts and viral loads, use of HAART and route of delivery, and also factors regarding the gestational period, especially the presence of maternal co-infections and obstetric complications. Regarding the newborn, use of neonatal zidovudine still poses as an important factor in the protection against HIV transmission.

One limitation of this study was the impossibility of multivariate analysis due to a limited number of infected newborns, which led us to interpretations based solely on risk ratios, rendering interpretations biased possible.

The increasing number of women infected with HIV observed over the past few years alerts to the importance of approaching the issue of MTCT as a serious public health problem. As a direct consequence of this are the emotional losses to these families and also the considerable financial expenses to both the public and private health system for the care and management of an incurable infection.

Our data demonstrate a high rate of MTCT. However it is strongly associated with poor adherence to treatment of both HIV and concurring illnesses, to the presence of AIDS and other serious diseases. If only the cases in which newborn infection was in fact preventable were to be analyzed separately, it could be concluded that in one single case such scenario was true, in which all standard prenatal measures were implemented successfully leading to undetectable viral loads prior to delivery.

The increasing number and complexity of cases reduce the quality of psychosocial and clinical support which, in turn, can influence adherence to therapy and eventually lead to poor outcomes to the newborn. Thus, it becomes

paramount for the HIV-infected pregnant women to be referred to a tertiary care center offering a multiprofessional approach aiming towards good adhesion to treatment and, ultimately, reducing mother-to-child transmission of HIV.

References

1. WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the Global AIDS Epidemic: 2008. Geneva; **2008**.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Vigilância de HIV em gestantes e crianças expostas. AIDS Bol Epidem 2, Ano XVIII. Brasília. **2000**.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. AIDS Bol Epidem 1, Ano V. Brasília. **2008**.
4. Szwarcwald CL, Júnior AB, Souza-Júnior PRB, Lemos KRV, Frias PG, Luhm KR, et al. HIV Testing During Pregnancy: Use of Secondary Data to Estimate 2006 Test Coverage and Prevalence in Brazil. The Braz J Infect Dis **2008**; 12 (3):167-172.
5. Succi RCM. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. Cad Saúde Pública **2007**; 23(3):379-389.
6. The European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet **1992**; 339:1007-1012.
7. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TDG. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. AIDS **1998**; 12:513-520.
8. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim M, Plaeger S, Boyer PJ, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. JAMA **1996**; 28:599-605.

9. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* **1997**; 12:831-837.
10. Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A e D. *AIDS* **2004**; 18(12):1629-1636.
11. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23(2):111-115.
12. Campos A, Amaral E, Levi JE, Portugal P, Villarroel M, Bezerra KC et al. Carga viral vaginal de HIV em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV. *Rev Assoc Med Bras* **2008**; 54(1):67-71.
13. Fabris A, Catamo E, Segat L, Morgutti M, Arraes LC, Lima-Filho JL, et al. Association between HLA-G 30UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. *AIDS* **2009**, 23:177–182.
14. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* **2008**; 22:973-981.
15. Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenport K, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* **1997**; 176(2):414-420.
16. Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case-control study. *AIDS* **2008**; 22:193-201.
17. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to

- mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatric* **1998**; 132(2):285-290.
18. Thorne C, Malyuta R, Semenenko I, Pilipenko T, Stelmah A, Posokhova S, et al. Mother-to-child transmission risk is increased among HIV-infected pregnant women in Ukraine with serological test results positive for syphilis. *Clin Infect Dis* **2008**; 47(8):1114-1115.
 19. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* **1997**; 176(3):555-559.
 20. Nogueira SA, Guedes AL, Machado ES, Matos JA, Costa TP, Cortes EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in an HIV infected pregnant woman: successful outcome for both mother and child. *The Braz J Infect Dis* **2002**; 6(4):201-205.
 21. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E, et al. Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: the prospective, P2C2 human immunodeficiency virus multicenter study. *Pediatrics* **2001**; 108(6):1287-1296.
 22. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. *N Engl J Med* **1994**; 331:1173-1180.
 23. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* **2005**; 19(8): 795-799.
 24. Nakano BSL, Milanez HMBP, Delicio AM. Toxicidade e efeitos colaterais da terapia anti-retroviral em gestantes portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana no CAISM/ UNICAMP de 2000 a 2005. In: XV Congresso Brasileiro de Infectologia; **2007**, Curitiba.
 25. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. *AIDS* **2009**; 23:519–524.

26. El Beitune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Spara P, Quintana SM, et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev* **2006**; 22(1):59-63.
27. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* **2007**; 21:1019–1026.
28. Mandelbrot L, de Chenadic J, Berrebi A, Bhongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* **1998**; 280(1):55-60.
29. International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* **2001**; 15(3):357-368.
30. International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* **1999**; 340:977-987.
31. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* **1999**; 353:1035-1039.
32. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* **2001**; 183:539-545.
33. The European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:458-465.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília. **2007**.
35. Amaral E, Assis-Gomes F, Milanez H, Cecatti JG, Vilela MM, Pinto e Silva JL. Timely implementation of interventions to reduce vertical HIV transmission: a successful experience in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* **2007**; 21(6):357-364.

36. Senise JF, Palacios R, Tanno ZN, Lunardi L, Waghabi GR, Vaz MJR, et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. *The Braz J Infect Dis* **2006**; 10(4):259-263.
37. Read JS, Cahn P, Losso M, Pinto J, Joao E, Duarte G, et al. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. *Obstet Gynecol* **2007**; 109(6):1358-1367.
38. The European Collaborative Study. Is Zidovudine therapy in pregnant HIV-infected women associated with gestational age and birthweight? *AIDS* **1998**; 13:119-124.
39. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* **2002**; 346:1863-1870.
40. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS* **2006**; 20(18):2345-2353.
41. Senise J, Cruz R, Palacios R, Bonafé S, Vaz MJR, Lacerda AP, et al. Low-birth weight and pre-term delivery in relation to lopinavir/ritonavir use in pregnancy. *Am J Infect Dis* **2008**; 4(4):209-214.
42. The European Collaborative Study and Swiss mother - child HIV. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* **2000**; 14: 2913-2920.
43. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* **2007**; 21:607-615.
44. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Syndr* **2005**; 38:87-95.
45. Scavalli CPS, Mandelbrot L, Berrebi A, Batallan A, Cravello L, Pannier E, et al. Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1: trends over 20 years. *AIDS* **2007**; 21:993-1002.

Table 1. HAART combination implemented during pregnancy

Antiretroviral combinations	n	%
AZT monotherapy	21	5.5
NRTI + NRTI	14	3.7
NRTI + NRTI + NVP	129	34.0
NRTI + NRTI + NFV	128	33.8
NRTI + NRTI + LPV/R	64	16.9
Other combinations with PI	23	6.1

(#) the numbers are different because of lack of informations from some patients

Table 2. Association between HAART combinations during pregnancy and newborn infection

VARIABLES	With		Without		P*	RR	IC 95%
	n	%	n	%			
HAART					0.0478		
AZT Monotherapy	3	14.3	18			1.00	
NRTI+NRTI	0	0.0	14			NC	
NRTI+NRTI+NVP	5	3.9	124			0.27	0.07-1.05
NRTI+NRTI+NFV	3	2.3	125			0.16	0.04-0.63
NRTI+NRTI+LPV/R	1	1.6	63			0.11	0.01-0.99
Other PI containing regimens	1	4.3	22			0.30	0.03-2.70

(#) the numbers are different because of lack of informations from some patients

(#) NC: not calculated

Table 3. Maternal factors associated with mother-to-child transmission of HIV

VARIABLES	With		Without		P*	RR	IC 95%
	n	%	n	%			
AIDS-defining Illness					0.0748		
Yes	2	14.3	12			4.87	1.19-19.93
No	11	2.9	364			1.00	
First CD4					0.0029		
≥ 350	1	0.5	212			1.00	
<350	8	5.8	129			12.44	1.57-98.35
Time using HAART					0.0632		
15 days or longer	11	3.1	342			1.00	
Less than 15 days	2	16.7	10			5.35	1.33-21.53
Meconium					<0.0001		
Yes	4	23.5	13			8.82	3.08-25.28
No	10	2.7	365			1.00	
Oligoamniom					0.0174		
Yes	4	12.9	27			4.66	1.55-13.99
No	10	2.8	351			1.00	
IUGR					0.0470		
Yes	3	12.5	21			4.18	1.25-14.00
No	11	3.0	357			1.00	
Ovular infection					0.0035		
Yes	2	66.7	1			21.61	8.15-57.29
No	12	3.1	377			1.00	
Neurotoxoplasmosis					0.0127		
Yes	1	25	3			7.46	1.26-44.23
No	13	3.4	375			1.00	
Route of delivery					0.0190		
Vaginal	4	12.9	27			1.00	
Caesarean	10	2.8	347			0.22	0.07-0.65
Labor					0.0088		
Yes	6	9.8	55			4.54	1.58-13.04
No	7	2.2	316			1.00	
Time after ruptured membranes					0.5936		
Less than 4hours	2	11.1	16			1.00	
>4 hours	3	8.1	34			0.73	0.13-3.99
No	10		328				
IV AZT					0.3126		
Yes	12	3.5	362			0.35	0.05-2.40
No	1	10.0	9			1.00	
Anemia					0.0254		
Yes	4	11.8	30			4.21	1.40-12.72
No	10	2.8	348			1.00	

Table 4. Neonatal factors associated with mother-to-child transmission of HIV

VARIABLES	With		Without		P*	RR	IC 95%
	n	%	n	%			
Birth weight					0.0270		
≥2500	8	2.8	301			1.00	1.16-8.33
<2500	7	8.0	80			3.11	
Birth Weight in comparison to gestational age					0.0110		
AGA	10	2.9	332			1.00	
SGA	5	13.2	33			4.50	1.62-12.48
Oral AZT					0.0010		
Yes	11	2.8	381			1.00	
No	2	100	0			35.64	19.90-63.81
Neonatal pathology					0.0047		
Yes	5	14.7	29			5.67	2.01-15.96
No	9	2.6	338			1.00	
Congenital Toxoplasmosis					<0.0001		
Yes	4	66.7	2			23.94	10.63-53.93
No	11	2.8	384			1.00	
Pneumonia					0.0076		
Yes	3	25.0	9			8.10	2.63-25.02
No	12	3.1	377			1.00	
Congenital CMV					0.0075		
Yes	2	50.0	2			15.27	5.00-46.63
No	13	3.3	384			1.00	
Hepatitis B					1.0000		
Yes	0	0.0	4			NC	
No	15	3.8	382				
Syphilis					1.0000		
Yes	0	0.0	2				
No	15	3.8	384				
Anemia					0.0051		
Yes	8	8.7	84			5.83	1.58-21.46
No	3	1.5	198			1.00	
Multiple pregnancy					0.4631		
Yes	1	6.3	15			1.72	0.24-12.28
No	14	3.6	371			1.00	
Hepatitis C					1.0000		
Yes	0	0.0	10			NC	
No	15	3.8	376				

(#) the numbers are different because of lack of informations from some patients

Table 5. Characteristics of HIV infected newborns. CAISM 2000-2009

Case	Year	PN visits	Initial CD4	Final CD4	Final VL	ARV	Time on ARV	Adhesion	IV AZT	AZT newborn	Ruptured membran	Route of delivery	Labor	Capurro	Birth Weight	Maternal Pathology	Neonatal Pathology	Death
01	00	10	<100	-	-	AZT	112	No	Yes	No	0	Ces	No	41	3370	No	PCP	Yes
02	00	-	-	-	-	AZT	49	No	Yes	Yes	2 h	Vag	Yes	36	2530	No	Toxo	No
03	00	2	-	-	-	AZT	40	No	Yes	Yes	0	Ces	Yes	40	3110	No	Rubella	No
04	01	8	-	-	-	AZT	21	No	Yes	Yes	0	Ces	No	38	3230	No	No	No
05	01	3	289	-	-	Haart	14	No	Yes	No	0	Ces	No	34	2635	No	No	No
06	01	9	11	05	47000	Haart	260	No	Yes	Yes	1 h	Vag	Yes	37	1985	Candid, PCP	Toxo	Yes
07	02	6	315	-	420	AZT	10	No	Yes	Yes	240 h	Vag	Yes	33	1320	Stevens-Johnson, Hep C	No	No
08	02	3	110	-	17000	Haart	255	No	Yes	Yes	0	Ces	No	40	3000	Neurotox	Toxo	No
09	03	5	344	-	<50	Haart	140	Yes	Yes	Yes	0	Ces	Yes	40	3695	No	No	Yes
10	04	6	424	630	1410	Haart	84	No	Yes	Yes	0	Ces	No	35	1340	No	Oral cand.	No
11	04	5	233	-	-	AZT	135	No	Yes	No	0	Ces	No	33	1705	No	CMV	No
12	05	0	-	-	-	No	0	No	No	No	63 h	Vag	Yes	32	1425	No	No	No
13	06	2	160	-	-	Haart	21	No	Yes	Yes	0	Ces	Yes	39	2790	No	No	No
14	06	1	135	120	38380	Haart	-	No	Yes	Yes	7 h	Ces	Yes	37	2015	No	First gemelar	No
15	08	3	86	146	63	Haart	70	Yes	Yes	Yes	0	Ces	Yes	37	2100	Oral candid	Neurotoxo, CMV, TB	No

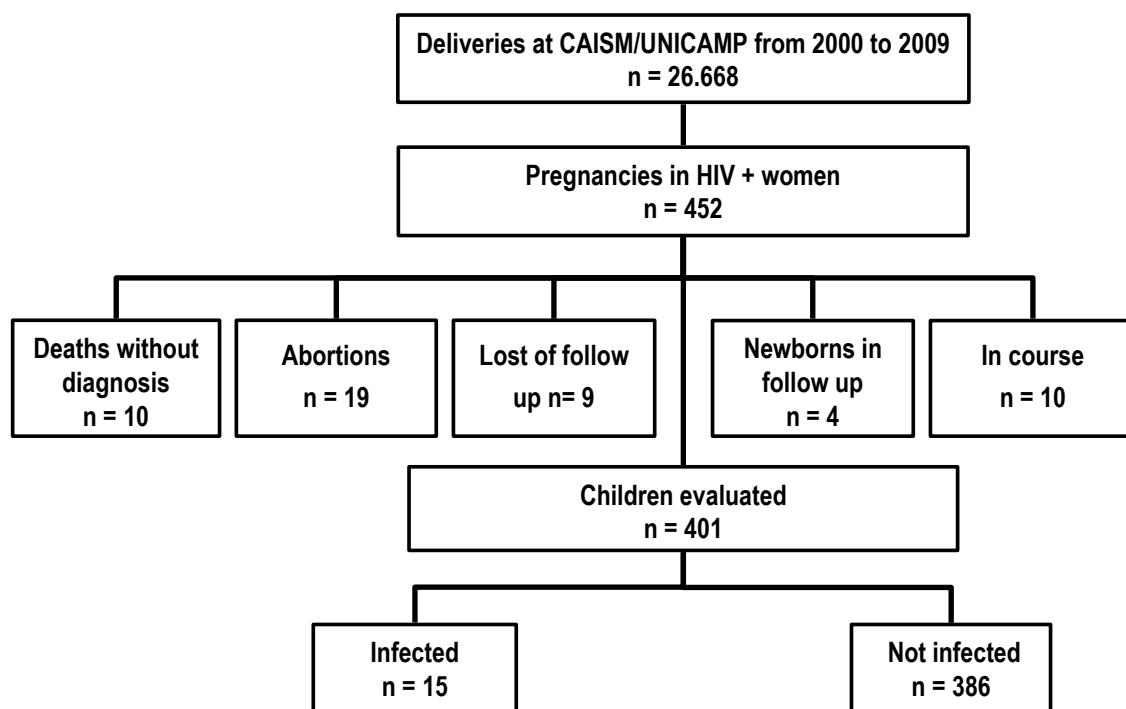


Figure 1. Mother-to-child transmission in HIV pregnant women in CAISM/UNICAMP from 2000 to 2009.

5. Conclusões

- A TV no CAISM entre 2000 e 2009 foi de 3,6% em uma coorte de 452 gestações.
- Em relação às 392 gestações analisadas, a média de idade foi de 27 anos e a de escolaridade, entre 6 e 7 anos. Sessenta por cento das mulheres eram brancas, a maioria com parceiro fixo (77%) e a principal categoria de exposição foi a sexual (86,5%). Apenas 22% apresentaram gestação planejada e mais da metade (55%) já apresentava o diagnóstico prévio à gravidez. Sessenta e dois por cento não estavam em uso de TARV antes de engravidar. A média de CD4 inicial foi de 474 células/ml e 70,3% apresentaram carga viral indetectável no início do terceiro trimestre. Como TARV, 55% usaram esquemas com IP e 35% esquemas com nevirapina. Monoterapia com AZT foi utilizada em 5,5% dos casos. A média de idade gestacional no parto foi de 37,2 semanas e em 92% a via de parto foi cesárea. A grande maioria dos casos (97,2%) recebeu AZT endovenoso no parto.
- Os fatores associados à TV nesta coorte foram: baixa contagem de CD4, elevada carga viral, doença materna definidora de aids, tempo reduzido de TARV, presença de comorbidades maternas (anemia, RCF, oligoâmnio), presença de coinfeções durante o pré-natal (CMV e toxoplasmose) e presença de trabalho de parto. O uso de TARV potente e por maior período, o parto por cesárea e o uso do AZT oral neonatal foram fatores protetores para TV.

6. Referências Bibliográficas

1. WHO. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Report on the Global AIDS Epidemic. 2008. Geneva; 2008.
2. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C et al. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission depends on maternal status: the HIV infection in newborns French Collaborative Study Group. *AIDS*. 1993; 7(2): 49-52.
3. The European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*. 1992; 339: 1007-12.
4. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992; 340: 585-8.
5. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TDG. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. *AIDS*. 1998; 12: 513-20.
6. The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group, Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis*. 2004; 189: 2154–66.

7. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim M, Plaeger S, Boyer PJ et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. *JAMA*. 1996; 28: 599-605.
8. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*. 1997; 12: 831-7.
9. International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS*. 2001; 15(3): 357-68.
10. Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A e D. *AIDS*. 2004; 18(12): 1629-36.
11. Garcia-Bujalance S, Ruiz G, De Guevara CL, Pena JM, Bates I, Vazquez JJ et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA loads in cervicovaginal secretions in pregnant women and relationship between viral loads in the genital tract and blood. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(2): 111-5.
12. Campos A, Amaral E, Levi JE, Portugal P, Villarroel M , Bezerra KC et al. Carga viral vaginal de HIV em mulheres brasileiras infectadas pelo HIV. *Rev Assoc Med Brás*. 2008; 54(1): 67-71.
13. Fabris A, Catamo E, Segat L, Morgutti M, Arraes LC, Lima-Filho JL et al. Association between HLA-G 3'UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. *AIDS*. 2009, 23: 177–82.
14. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008; 22: 973-81.

15. Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenport K et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis.* 1997; 176(2): 414-20.
16. Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P. Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case-control study. *AIDS.* 2008; 22: 193-201.
17. Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatric Infect Dis J.* 1996; 15(12): 1106-16.
18. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatric.* 1998; 132(2): 285-90.
19. Guibert G, Warszawski J, Le Chenade J, Blanche S, Benmebarek Y, Mandelbrot L et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(11): 1516-25.
20. Thorne C, Malyuta R, Semenenko I, Pilipenko T, Stelmah A, Posokhova S et al. Mother-to-child transmission risk is increased among HIV-infected pregnant women in Ukraine with serological test results positive for syphilis. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(8): 1114-5.
21. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176(3): 555-9.

22. Nogueira SA, Guedes AL, Machado ES, Matos JA, Costa TP, Cortes EM et al. Toxoplasmic encephalitis in an HIV infected pregnant woman: successful outcome for both mother and child. *The Braz J Infect Dis.*2002; 6(4): 201-5.
23. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E et al. Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: the prospective, P2C2 human immunodeficiency virus multicenter study. *Pediatrics.*2001; 108(6): 1287-96.
24. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med.*1992; 327: 1246-47.
25. Sheon AR, Fox HE, Rich KC, Stratton P, Diaz C, Tuomala R et al. The Women and Infants Transmission Study (WITS) of maternal-infant HIV transmission: Design, methods, and baseline data. *J Women Health.*1996; 5: 69–78.
26. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Syndr.*2005; 38: 87-95.
27. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, Taylor AW, Lampe MA, Fowler MG et al.. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. *Am J Obst Gynecol.* 2007a: 26-32.
28. Navér L, Bohlin AB, Albert J, Flamholc L, Gisslén M, Gyllensten K et al. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish Recommendations 2007. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2008; 40: 451-61.
29. 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, 2009.

30. The European Collaborative Study. Mother to child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 458-65.
31. Newell ML, Huang S, Fiore S, Thorne C, Mandelbrot L, Sullivan JL et al. Characteristics and management of HIV-1-infected pregnant women enrolled in a randomised trial: differences between Europe and the USA. *BMC Infectious Diseases*. 2007; 7(60): 1-10.
32. Lallémant M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S et al. Singledose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*. 2004; 351: 217–28.
33. Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Rouet F, Horo A et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS*. 2005; 19(3): 309–18.
34. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, Coffie PA et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Medicine*. 2007; 4 (8): 1362-73.
35. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, Issue 1.
36. Chigwedere P, Seage III GR, Lee TH, Essex M. Efficacy of antiretroviral drugs in reducing mother-to-child transmission of HIV in Africa: A Meta-Analysis of Published Clinical Trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24 (6): 827-837.
37. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infant: towards universal access. Recommendations for a Public Health Approach. Geneva; 2006.

38. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1173-80.
39. Sperling RS, Shapiro DE, Mcsherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS.* 1998; 12: 1805-13.
40. The European Collaborative Study. Is Zidovudine therapy in pregnant HIV-infected women associated with gestational age and birthweight? *AIDS.* 1998; 13: 119-24.
41. Wade AN, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau T, French T, Wang L et al. Abbreviated regimens of Zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1409-14.
42. Dabis F, Msellati P, Meda N, Wellfens-Ekra C, You B, Manigart O et al. 6- month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Diminution de la Transmission Mere-Enfant. Lancet.* 1999; 353: 786-92.
43. CDC. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection – United States, 1985-2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2006; 55: 592-7.
44. Read JS, Cahn P, Losso M, Pinto J, Joao E, Duarte G et al. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(6): 1358-67.
45. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS.* 1999; 13: 1377-85.

46. The European Collaborative Study. Are girls more at risk of intra-uterine-acquired HIV infection than boys? *AIDS*. 2004; 18: 344-7.
47. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS*. 2005; 19(8): 795-9.
48. Nakano BSL, Milanez HMBP, Delicio AM. Toxicidade e efeitos colaterais da terapia anti-retroviral em gestantes portadoras do Vírus da Imunodeficiência Humana no CAISM/ UNICAMP de 2000 a 2005. In: XV Congresso Brasileiro de Infectologia; 2007, Curitiba.
49. Nakano BSL, Donini CS, Morais SS, Milanez HMBP. Efeitos colaterais maternos e neonatais da terapia anti-retroviral em gestantes portadoras do vírus HIV: Comparação entre Lopinavir/ Ritonavir e Nelfinavir - CAISM/ Unicamp - 2000 a 2007. In: XIII Congresso Paulista de Obstetrícia e Ginecologia; 2008, São Paulo.
50. Kondo W, Carraro EA, Prandel E, Dias JM, Perini J, Macedo RL et al. Nevirapine-induced side effects in pregnant women-Experience of a Brazillian University Hospital. *The Braz J Infect Dis*. 2007; 11: 544-8.
51. Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44(3): 299-305.
52. Townsend CL, Willey BA, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV infected women in the UK and Ireland, 1990–2007. *AIDS*. 2009; 23: 519–24.
53. El Beitune P, Duarte G, Foss MC, Montenegro RM Jr, Spara P, Quintana SM et al. Effect of antiretroviral agents on carbohydrate metabolism in HIV-1 infected pregnant women. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22(1): 59-63.

54. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007; 21:1019–26.
55. Senise J, Cruz R, Palacios R, Bonafé S, Vaz MJR, Lacerda AP et al. Low-birth weight and pre-term delivery in relation to lopinavir/ritonavir use in pregnancy. *American Journal of Infectious Diseases*. 2008; 4 (4): 209-14.
56. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1863-70.
57. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Gonin R, Cahn PE, Calvet GA et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS*. 2006; 20(18): 2345-53.
58. Senise JF, Palacios R, Tanno ZN, Lunardi L, Waghbi GR, Vaz MJR et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. *The Braz J Infect Dis*. 2006; 10(4): 259-63.
59. The European Collaborative Study, Patel D, Cortina-Borja M, Thorne C, Newell ML. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(12): 1647-56.
60. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS*. 2001; 15: 1-9.
61. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília. 2007a.

62. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Brasília. 2008a.
63. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams S et al. CD4 count guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2283-96.
64. Palácios R, Senize JF, Vaz MJR, Diaz RS, Castelo A. Short-term antiretroviral therapy to prevent mother-to-child-transmission is safe and results in a sustained increase in CD4 T-cells counts in HIV-1-infected mothers. *HIV Med*. 2009; 10(3): 157-62.
65. Duran AS, Losso MH, Salomón H, Harris DR, Pampuro S, Soto-Ramirez LE, et al. Drug resistance among HIV-1 infected pregnant women receiving antiretrovirals for prophylaxis. *AIDS*. 2007; 21: 199-205.
66. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *AIDS*. 2005; 19(1): 63-7. Erratum in: *AIDS*. 2007; 21(12): 1671.
67. Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: A metaanalysis. *Int J Epidemiol*. 2007; 36: 1009–21.
68. Kakehasi FM, Tupinambás U, Cleto S, Aleixo A, Lin E, Melo VH et al. Persistence of genotypic resistance to nelfinavir among women exposed to prophylactic antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23 (12): 1515–20.

69. Pilotto JH. Perfil de resistência genotípica do HIV-1 aos anti-retrovirais em uma população de mulheres infectadas pelo HIV expostas a quimioprofilaxia com anti-retrovirais para prevenção da transmissão vertical do HIV durante a gestação [Tese – Doutorado]. Rio de Janeiro (RJ): Instituto Oswaldo Cruz; 2008.
70. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrème Plus, Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Infect Dis.* 2006; 193: 482–7.
71. Coffie PA, Ekouevi DK, Chaix ML, Tonwe-Gold B, Clarisse AB, Becquet R et al. Maternal 12-month response to antiretroviral therapy following prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1, Ivory Coast, 2003–2006. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 611-21.
72. Martinson NA, Morris L, Johnson J, Gray GA, Pillay V, Ledwaba J et al. Women exposed to single-dose nevirapine in successive pregnancies: effectiveness and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance. *AIDS.* 2009; 23: 809–16.
73. Mandelbrot L, de Chenadic J, Berrebi A, Bhongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA.* 1998; 280(1): 55-60.
74. Suy A, Hernandez S, Thorne C, Lonca M, Lopez M, Coel O. Current guidelines on management of HIV-infected pregnant women: impact on mode of delivery. *Eur Obstet Gynecol Reprod.* 2008; 139(2): 127-32.
75. Nogueira SA, Abreu T, Oliveira R, Araújo L, Costa T, Andrade M et al. Successful of HIV transmission from to infant in Brazil using a multidisciplinary team approach. *The Braz J Infect Dis.* 2001; 5(2): 78-86.

76. The European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV- 1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS*. 1996; 10: 1675-81.
77. Read J. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies [abstract]. In: Conference Supplement for 12th World AIDS Conference; 1998, Geneva.
78. International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. 1999; 340: 977-87.
79. Read JS, Newell ML. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 4.
80. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis*. 2001; 183: 539-45.
81. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission: Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341: 394-402.
82. Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, Durant TM, Lampe MA, Dominguez KL. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007b: 96-100.
83. Duarte G, Read JS, Gonin R, Freimanis L, Ivalo S, Melo VH et al. Mode of delivery and postpartum morbidity in Latin American and Caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus-1: the NICHD International Site Development Initiative (NISDI) Perinatal Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(1): 215-29.

84. Mayrink JS, Delicio AM, Mayer-Milanez HMBP. Avaliação dos fatores associados à morbidade materna puerperal em gestantes infectadas pelo HIV atendidas no CAISM/ Unicamp. In: XV Congresso Brasileiro de Infectologia; 2007, Curitiba.
85. O'Sullivan MJ, Boyer PJ, Scott GB, Parks WP, Weller S, Blum MR et al. The pharmacokinetics and safety of zidovudine in the third trimester of pregnancy for women infected with human immunodeficiency virus and their infants: phase I acquired immunodeficiency syndrome clinical trials group study (protocol 082). Zidovudine Collaborative Working Group. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168(5): 1510-6.
86. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. Lancet. 1985; 1896-8.
87. Wilfert CM, Fowler MG. Balancing maternal and infant benefits and the consequences of breast-feeding in the developing world during the era of HIV infection. J Infect Dis. 2007; 195: 165–7.
88. Shapiro RL, Lockman S, Kim S, Smeaton L, Rahkola JT, Thior I et al. Infant morbidity, mortality, and breast milk immunologic profiles among breast-feeding HIV-infected and HIV-uninfected women in Botswana. J Infect Dis. 2007; 196(4): 562-9.
89. Becquet R, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Sakarovitch C, Fassinou P et al. Two-year morbidity–mortality and alternatives to prolonged breast-feeding among children born to HIV-infected mothers in Côte d'Ivoire. PLoS Medicine. 2007; 4(1): 139-51.
90. Shapiro RL, Smeaton L, Lockman S, Thior I, Rossenkhon R, Wester C et al. Risk factors for early and late transmission of HIV via breast-feeding among infants born to HIV-infected women in a randomized clinical trial in Botswana. J Infect Dis. 2009; 199(3): 414-8.

91. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS.
Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV
(Review). Cochrane Database Syst Rev. 2009, Issue 1.
92. Giaquinto C, Rampon O, De Rossi A. Antiretroviral therapy for prevention of
mother-to-child HIV transmission: focus on single-dose nevirapine. Clin Drug
Investig. 2006; 26(11): 611-27.
93. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. AIDS Bol
Epidem 1, Ano V. Brasília. 2008b.
94. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Vigilância de
HIV em gestantes e crianças expostas. AIDS Bol Epidem 2, Ano XVIII. 2000. 23p.
95. Szwarcwald CL, Júnior AB, Souza-Júnior PRB, Lemos KRV, Frias PG, Luhm
KR et al. HIV Testing During Pregnancy: Use of Secondary Data to Estimate
2006 Test Coverage and Prevalence in Brazil. The Braz J Infect Dis. 2008;
12 (3): 167-72.
96. Succi RCM. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000
and 2001: results of a multi-centric study. Cad Saúde Pública 2007; 23 (3): 379-89.
97. Matida LH, Ramos Jr AN, Marques HHS, Negra MD, Succi RCM, N. Hearst
Grupo Nacional de Estudos de Sobrevivência em Crianças com HIV/AIDS.
Ampliação da sobrevivência de crianças com AIDS: uma resposta brasileira
sustentável. In: XVII International AIDS Conference; 2008, Cidade do México.
98. Brito AM, Sousa JL, Luna CF, Dourado I. Tendência da transmissão vertical de Aids
após terapia anti-retroviral no Brasil. Rev Saúde Pública. 2006; 40(Supl): 18-22.
99. João EC, Cruz MLS, Menezes JA, Mtos HJ, Calvet GA, D'Ippolito MM et al.
Vertical transmission of HIV in Rio de Janeiro, Brazil. AIDS. 2003; 17(12): 1853-5.

100. São Paulo. Coordenação Estadual de DST/Aids. Boletim Epidemiológico 1, ano XXV, 2008. 96p
101. Mussi-Pinhata MM, Kato CM, Duarte G, Paschoini MC, Bettiol H, Quintana SM. Factors associated with vertical HIV transmission during two different time periods: the impact of zidovudine use on clinical practice at a Brazilian reference center. *International Journal of STD & AIDS* 2003; 14: 818-25.
102. Matida LH, Gianna MC. Enfrentamento desigual da transmissão vertical do HIV e da sífilis. *Boletim Epidemiológico Paulista*. 2006; 3(36).
103. Campinas. Programa Municipal de DST/Aids. Secretaria de Saúde de Campinas. 2008. Fonte: SINAN-W e SINAN-NET.
104. Amaral E, Faúndes A, Gonçalves NSL, Junior JP, Souza CA, Pinto e Silva JL. Prevalence of HIV and *Treponema pallidum* infections in pregnant women in Campinas and their association with socio-demographic factors. *São Paulo Med J/RPM*. 1996; 114: 1108-16.
105. Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Cusato M, Tamburrini E, Cavaliere AF et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 62(3): 309-15.
106. King M, Bernstein B, Kempf D, Moseley J, Gu K, Cernohous P et al. Comparison of time to achieve HIV RNA <400 copies/mL and <50 copies/mL in a phase III, blinded, randomized clinical trial of Kaletra vs. NFV in ARV-naïve patients. In: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2001, Chicago.
107. Amaral E, Assis-Gomes F, Milanez H, Cecatti JG, Vilela MM, Pinto e Silva JL. Timely implementation of interventions to reduce vertical HIV transmission: a successful experience in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2007; 21(6): 357-64.

108. São Paulo. Coordenação Estadual de DST/Aids. Boletim Epidemiológico do Município de São Paulo, 2002. 38p.
109. CDC. Revised surveillance case definition for HIV infection among adults, adolescents and children aged less than 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to less than 13 years. Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57: 1-8.
110. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyde E. Intrauterine growth as estimate from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics. 1963; 32: 793-800.
111. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em Pediatria. Brasília. 2007b.
112. Armitage P. Statistical methods in medical research. 3rd. New York: Ed. John Wiley & Sons; 1994. 504 p.
113. Scheffe H, Wuiley J. The analysis of variance. New York; 1999. 477p.
114. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Resolução nº196/96. Bioética. 1996; 4: 15-25.
115. World Medical Association. Declarations of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire, France; 2000.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Ficha de Coleta de Dados

NºFicha

Transmissão do HIV em uma coorte de gestantes em Campinas entre 2000 e 2009

Seção 1: Características sócio-demográficas da mulher

1.1. Idade da mulher:

1.2. Escolaridade da mulher:

1.3. Cor ou raça:

[1] BRANCA

[2] PRETA

[3] PARDA

[4] AMARELA

[5] INDÍGENA

[6] OUTRA

1.4. Número de gestações:

1.5. Paridade:

1.6. Número de abortos:

1.7. Número de cesáreas prévias:

1.8. Número de filhos vivos:

1.9. Número de filhos infectados pelo HIV:

1.10. Número de parceiros sexuais:

1.11. Método anticoncepcional em uso:

[1] NENHUM

[2] PRESERVATIVO

[3] COITO INTERROMPIDO

[4] ANTICONCEPCIONAL HORMONAL ORAL

[5] ANTICONCEPCIONAL HORMONAL INJETÁVEL

[6] LAQUEADURA

[7] VASECTOMIA

[8] DIU

[9] IGNORADO

[10] ANTICONCEPCIONAL HORMONAL+PRESERVATIVO

- 1.12. Gestação atual planejada: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO
- 1.13. Categoria de exposição à infecção pelo HIV:
 [1] HETEROSSEXUAL
 [2] USUÁRIA DE DROGA INJETÁVEL
 [3] TRANSFUSÃO SANGUÍNEA
 [4] TRANSMISSÃO VERTICAL
 [5] HEMOFÍLICO
 [6] BISSEXUAL
 [7] ACIDENTE DE TRABALHO
 [9] IGNORADO
- 1.14. Período do diagnóstico da infecção pelo HIV:
 [1] ANTES DA GESTAÇÃO ATUAL
 [2] DURANTE A GESTAÇÃO ATUAL
 [3] DURANTE O TRABALHO DE PARTO OU O PARTO
 [4] APÓS O PARTO
 [9] IGNORADO
- 1.15. Uso de terapia antirretroviral antes da gestação: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO
- 1.16. TARV utilizada antes da gestação:
 [1] NENHUMA
 [2] MONOTERAPIA COM AZT
 [3] ITRN + ITRN
 [4] ITRN + ITRN + NVP
 [5] ITRN + ITRN + NFV
 [6] ITRN + ITRN + LPV/R
 [7] ITRN + ITRN + EFV
 [8] OUTRO ESQUEMA COM IP

Seção 2: Características do pré-natal

- 2.1. Número de consultas no pré-natal: |_|_|
- 2.2. Idade gestacional no início do pré-natal: |_|_|
- 2.3. Doença(s) definidora(s) de Aids no pré-natal:
 [1] SIM. Qual(is)? _____ [2] NÃO
- 2.4. Classificação da infecção pelo HIV durante a gestação: [1] 1 [2] 2 [3] 3 [9] IGNORADO
- 2.5. Outra(s) infecção(ões) na gestação (Marque todas as alternativas que correspondam):
 [1] NENHUMA [2] HEPATITE B [3] HEPATITE C [4] SÍFILIS
 [5] VAGINOSE BACTERIANA [6] CERVICITE (GONOCOCO/CLAMÍDIA/TRICOMONÍASE)
 [7] CANDIDÍASE VAGINAL [8] INFECÇÃO URINÁRIA [9] CONDILOMATOSE
 [10] OUTRA(S). Qual(is)? _____
- 2.6. Complicação obstétrica na gestação, parto e pós-parto:
 [1] NENHUMA [2] HEMORRAGIA UTERINA [3] TRABALHO DE PARTO PREMATURO
 [4] HIPERTENSÃO ARTERIAL [5] DIABETES [10] OUTRA(S). Qual(is)? _____
- 2.7. IG na realização da primeira contagem de CD4 e carga viral: |_|_|

- 2.8. Valor da primeira contagem de CD4:
- 2.9. Valor da primeira contagem da carga viral:
- 2.10. Idade gestacional na segunda contagem de CD4 e carga viral:
- 2.11. Valor da segunda contagem de CD4 antes do parto:
- 2.12. Valor da segunda contagem da carga viral:
- 2.13. Idade gestacional na terceira contagem de CD4 e carga viral:
- 2.14. Valor da terceira contagem de CD4:
- 2.15. Valor da terceira contagem da carga viral:
- 2.16. Uso de terapia antirretroviral durante a gestação:
 [1] NENHUMA [2] MONOTERAPIA COM AZT [3] ITRN + ITRN
 [4] ITRN + ITRN + NVP [5] ITRN + ITRN + NFV [6] ITRN + ITRN + LPV/R
 [7] OUTRO ESQUEMA COM IP
- 2.17. Suspensão de medicação anti-retroviral por intolerância: [1] SIM [2] NÃO
- 2.18. Droga(s) suspensa(s):
 [1] NVP [2] NFV [3] AZT [4] 3TC [5] D4T
 [6] IDV [7] LPV/RTV [9] EFV

Seção 3: Características do parto

- 3.2. Tipo de parto:
 [1] VAGINAL [2] FÓRCIPE [3] CESÁREA
- 3.3. Tempo de bolsa rota: [] NÃO HOUVE ROTURA
- 3.4. Trabalho de parto: [1] SIM [2] NÃO
- 3.5. Se parto vaginal, foi realizada episiotomia? [1] SIM [2] NÃO
- 3.6. Se parto cesárea, a indicação foi por:
 [1] INFECÇÃO PELO HIV
 [2] SOFRIMENTO FETAL
 [3] APRESENTAÇÃO PÉLVICA
 [4] DESPROPORÇÃO CÉFALO-PÉLVICA
 [5] ITERATIVIDADE
 [10] OUTRA. Qual? _____
- 3.7. Uso de AZT durante o trabalho de parto e o parto: [1] SIM [2] NÃO

Seção 4: Características do recém-nascido

4.1. Peso ao nascimento: |_|_|_|_|_|

4.2. Apgar 1º minuto: |_|_|

4.3. Apgar 5º minuto: |_|_|

4.4. Sexo: [1] MASCULINO [2] FEMININO

4.5. Idade gestacional ao nascimento: |_|_|

4.6. Adequação do peso para a idade gestacional:
[1] ADEQUADO PARA IDADE GESTACIONAL
[2] PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL
[3] GRANDE PARA IDADE GESTACIONAL

4.7. Uso de AZT após o nascimento:
[1] SIM. Por quanto tempo? |_|_| DIAS [2] NÃO [9] IGNORADO

4.8. Patologia(s) neonatal(is):
[1] SIM. Qual(is)? Listar _____ [2] NÃO [9] IGNORADO

4.9. Malformação congênita: [1] SIM. Qual(is)? Listar _____ [2] NÃO

5.0. Prática do aleitamento materno: [1] SIM [2] NÃO

5.1. Ocorrência de óbito fetal:
[1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO PASSE A 5.2

5.1b. Em que idade? |_|_| SEMANAS

5.2. Ocorrência de óbito neonatal: [1] SIM [2] NÃO [9] IGNORADO PASSE A 5.3

5.2b. Em que idade? |_|_| DIAS

5.3. Infecção pelo HIV: [1] SIM [2] NÃO [3] ÓBITO MAIOR 28 DIAS SEM .
[4] AINDA EM SEGUIMENTO DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA
[5] PERDA DO SEGUIMENTO

5.4. Outras infecções: [1] SIM. Qual(is)? Listar _____ [2] NÃO

5.5. Aborto: [1] SIM [2] NÃO

5.6. Parto em outro serviço: [1] SIM [2] NÃO

5.7. Gestação gemelar: [1] SIM [2] NÃO

5.8. Gestação em curso: [1] SIM [2] NÃO

Número da ficha: |_|_|_|_|

Nome da paciente: _____

HC da paciente: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Endereço: Rua _____, N° _____

Bairro _____, Cidade _____, Estado _____

Telefone: (____) _____

Data de nascimento da mulher: ____/____/____

Data do parto: ____/____/____

Nome do recém-nascido: _____

HC do recém-nascido: |_|_|_|_|_|_|_|_|

7.2. Anexo 2 – Parecer do CEP



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 03/08/09.
(PARECER CEP: Nº 459/2004)

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “TRANSMISSÃO VERTICAL DE VÍRUS DE IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA EM UMA COORTE DE GESTANTES EM CAMPINAS NO PERÍODO DE 2000 A 2004”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Helaine Maria Besteti Pires Mayer Milanez

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a Emenda que altera o pesquisador responsável, que passa a ser Adriane Maira Delicio, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO

Aprovado “ad referendum” em 03 de agosto de 2009.

A ser homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de agosto de 2009.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br