

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Beatriz Amélia Monteiro de Andrade**

**ANORMALIDADES  
LABORATORIAIS EM GESTANTES  
INFECTADAS PELO HIV E EM USO DE  
ANTIRRETROVIRAIS**

Belo Horizonte  
2009

**Beatriz Amélia Monteiro de Andrade**

**ANORMALIDADES  
LABORATORIAIS EM GESTANTES  
INFECTADAS PELO HIV E EM USO DE  
ANTIRRETROVIRAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Saúde da Mulher.

Orientador: Prof. Dr. Victor Hugo de Melo.

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2009

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **Reitor da UFMG**

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

## **Vice-reitora**

Profa. Heloísa Starling

## **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Jaime Arturo Ramírez

## **Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Francisco José Penna

## **Vice-Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

## **Colegiado de Pós-Graduação em Saúde da Mulher**

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

Prof. Marcos Mendonça

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof. Aroldo Fernando Camargos

Prof. Victor Hugo de Melo

Prof. Henrique Vitor Leite

## **Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher**

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

## **Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia**

Prof. João Gilberto de Castro e Silva

### **Às mulheres portadoras do HIV.**

“Este mundo não é tão perfeito. Poderia ser melhor. Não é uma visão pessimista ou otimista. Significa que existe a possibilidade de um mundo melhor, sempre. E temos que buscar esta possibilidade!”

(Evaen Bavcar)

## AGRADECIMENTOS<sup>1</sup>

A **Deus**, obrigada pelas oportunidades e presença constante.

Ao **Prof. Dr. Victor Hugo de Melo e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar**, por terem aceitado o desafio dessa orientação. A competência e a disciplina de vocês foram essenciais na construção deste trabalho. Agradeço pela grande contribuição em minha formação obstétrica e pessoal. Obrigada pela paciência e por todo o empenho com que me conduziram nesta trajetória.

Ao **Prof. Leonardo Vieira Perét**, pelo exemplo na carreira médica e acadêmica. Eterna gratidão pela amizade e estímulo ao meu crescimento profissional, sempre com carinho e dedicação.

Ao **Prof. Dr. Henrique Vitor Leite**, pelo acolhimento, confiança e entusiasmo sempre transmitidos.

Ao **Grupo Materno Infantil HIV/AIDS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais**, em especial aos **Doutores Jorge Andrade Pinto e Fabiana Maria Kakehasi**, e aos amigos **Flávia Gomes Faleiro Ferreira, Maria do Carmo Tavares e Manoel Cordeiro de Castro**, pela contribuição inestimável neste período.

Aos **funcionários do SAME do Hospital das Clínicas**, pela ajuda e disponibilidade durante este trabalho.

Aos amigos **Frederico José Amédeé Perét e Liv Braga de Paula**:  
"obrigada por fazerem do aprendizado não um trabalho, mas um

---

<sup>1</sup> Este trabalho foi revisado de acordo com a Nova Reforma Ortográfica.

contentamento; por fazerem com que nos sentíssemos pessoas de valor; por nos ajudarem a descobrir o que fazemos de melhor e, assim, fazê-lo cada vez melhor. Obrigada por afastarem o medo das coisas que pudéssemos não compreender, levando-nos, por fim, a compreendê-las; por resolverem o que achávamos complicado, por serem pessoas dignas de nossa total confiança e a quem poderemos recorrer quando a vida se mostrar difícil... Obrigada por nos convencerem de que éramos melhores do que suspeitávamos”.

A meus pais (**José Oscar Costa de Andrade e Aparecida Pereira Monteiro Costa de Andrade**) e irmãos (**Ana Cândida Monteiro de Andrade e Marco Túlio Monteiro de Andrade**), meus grandes incentivadores, agradeço pelo resultado de um esforço comum. Obrigada pelos ensinamentos e apoio em todos os momentos, transformando meus ideais em realizações.

Às amigas-irmãs **Cristiana Gomes de Menezes, Ana Paula Monteiro Gomides Reis, Luciana Mendonça Soares, Ana Letícia Brandão Gonzaga Porto, Carina Meneghini Cunha, Ana Christina de Lacerda Lobato e Ines Katerina Damasceno Cavallo**, que tanto ajudaram neste caminho. Agradeço pelo carinho e companheirismo ao longo desses anos. Sou muito grata a vocês!

Aos colegas do **Hospital Vila da Serra, Maternidade Odete Valadares e Hospital das Clínicas da UFMG**, pelo apoio e incentivo sempre presentes.

## RESUMO

Na busca pela redução da taxa de transmissão vertical do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), a mulher infectada faz uso de antirretrovirais durante o período gestacional. Como qualquer medicamento, os antirretrovirais (ARV) podem causar efeitos adversos que variam de leves a muito graves. A análise de exames laboratoriais permite detecção precoce de algumas situações clínicas importantes, como a anemia, aumento dos níveis glicêmicos ou a hepatotoxicidade. O objetivo deste estudo foi avaliar as anormalidades laboratoriais em sangue periférico de gestantes infectadas pelo HIV em uso de antirretrovirais. Trata-se de estudo longitudinal observacional, com avaliação de 200 gestantes infectadas pelo HIV e acompanhadas nos serviços de pré-natal e infectologia do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2000 a 2006, tendo cada gravidez sido considerada um caso. Nenhuma paciente apresentava comorbidades que pudessem influenciar nos resultados dos exames. A média de idade das pacientes foi de 28,1 anos (18 – 41 anos) e 63% delas tiveram diagnóstico da infecção na triagem realizada no pré-natal. A mediana da idade gestacional no início da medicação foi de 18,5 semanas (1 – 35 semanas). O esquema antirretroviral era profilático na maioria das pacientes (65,5%), tendo a HAART sido prescrita para 93,5% delas. A hemoglobina foi a variável que mais mostrou alterações nos valores, tanto nos três primeiros meses de uso da medicação na gravidez (22 casos) quanto no período seguinte (15 casos). Oito gestantes tiveram elevação das enzimas hepáticas e 23 mostraram aumento dos níveis glicêmicos, com diagnóstico de diabetes gestacional em 10 delas. Trinta e sete mulheres necessitaram de troca de medicação e em 3% das que mudaram a causa foi anemia. Após análise multivariada, não houve associação estatisticamente significativa entre as anormalidades laboratoriais encontradas e a presença de sinais da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), classe ou tempo de uso do antirretroviral utilizado. Na população estudada foi mostrada baixa taxa de efeitos adversos dos antirretrovirais durante a gestação, ressaltando-se a importância da avaliação periódica dos parâmetros laboratoriais, monitorando-se troca de medicação, quando necessária.

**Palavras-chave:** Infecções pelo HIV. Antirretrovirais. Gravidez de alto risco. Anormalidades induzidas por medicamentos.

## ABSTRACT

To focus on decrease HIV mother-to-child transmission, HIV-1-infected women receive antiretroviral therapy (ARV) during pregnancy. As any medicament, these drugs can taking adverse outcomes that vary between light to very severe ones. The laboratorial exams analysis is an easy way of precocious detention for some important clinical events, as anemia, hyperglycemia or hepatic toxicity. The aim of this study was evaluate laboratory abnormalities in infected pregnant women receiving ARV. This prospective observational study was performed from January 2000 to December 2006. Two hundred of HIV infected pregnant women were enrolled, and each gestation was considered one case. None of the patients showed morbidity that could influencing laboratory abnormalities. The mean of women age was 28,1 years (18 – 41 years). Sixty three percent of the patients had been diagnosed HIV- infected during prenatal care. The median of gestational age that the ARV began was 18,5 weeks (1 – 35 weeks). The Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) was prescribed for majority women (93,5%). Anaemia was the most alternated value during the analysed period, with 22 cases on the first analised period and 15 cases in the other one. Eight pregnant women had elevated hepatic enzymes, and twenty three showed hyperglycemia; ten of them had diagnosed of gestational diabetes. Thirty seven patients needed medicament change, in which 3% was caused by anaemia. The multivariate analyses didn't show significant association between laboratory abnormalities and symptom of AIDS, class or arrangement of ARV. On this study, population was showed low rate of ARV adverse outcomes during the pregnancy, emphasizing the importance of periodic laboratory revision, which will indicate a possible need of medication change.

**Keywords:** HIV-infection. Antirretroviral. Hight risk pregnancy. Abnormalities induced by medication.



**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

3TC	Lamivudina
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
CDC	<i>Center of Disease Control</i>
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CTR-DIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infeciosas e Parasitárias
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EEM	Etil-éster-metanossulfônico
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assa</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Federal Drugs Administration</i>
GPD	Glicemia pós-dextrosol
GRÁF.	Gráfico
HAART	Terapia antirretroviral altamente ativa
Hb	Hemoglobina
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HELLP	<i>Hemolysis, elevated liver, low platelet</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Intervalo de confiança
IF	Inibidor de fusão
ITRNN	Inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos

ITRN	Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos
IP	Inibidor de protease
IQR	Intervalo interquartil
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LT CD4+	Linfócito T CD4+
NFV	Nelfinavir
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NVP	Nevirapina
OR	<i>Odds ratio</i>
PACTG	<i>Pediatrics Aids Clinical Trial Group</i>
plaq	Plaquetas
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra em Domicílio
RNA	Ácido ribonucléico
SAME	Serviço de arquivo medico
SPSS	<i>Software Statistical Package for the social sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Tabela
TARV	Terapia antirretroviral
TDF	Tenofovir
TGO	Transaminase-glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase-glutâmico-pirúvica
TOTG	Teste oral de tolerância a glicose
UNAIDS	<i>The United Nations Joint Programme on HIV/AIDS</i>
WITS	<i>Women and Infants Transmission Study Group</i>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **Gráfico**

Gráfico 1 - Classes de ARVs usados pela população estudada..... 53

### **Quadro**

Quadro 1 - Possíveis alterações laboratoriais relacionadas ao uso de antirretrovirais ..... 34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil demográfico da população estudada .....	51
Tabela 2 - Características da infecção do HIV nas pacientes .....	52
Tabela 3 - Tempo de uso de ARV na população estudada .....	54
Tabela 4 - Distribuição das variáveis hematológicas em relação à normalidade dos valores .....	55
Tabela 5 - Distribuição das variáveis de glicemia em relação à normalidade dos valores .....	56
Tabela 6 - Distribuição das variáveis de enzimas hepáticas em relação à normalidade dos valores .....	56
Tabela 7 - Comparação entre alteração da hemoglobina um a três meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV .....	57
Tabela 8 - Comparação entre alteração da hemoglobina quatro a seis meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV .....	58
Tabela 9 - Comparação entre alteração de plaquetas quatro a seis meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV.....	59
Tabela 10 - Comparação entre alteração da glicemia de jejum um a três meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV.....	60
Tabela 11 - Comparação entre alteração da glicemia pós-50 g de dextrosol após uso de TARV na gestação e características do uso de ARV.....	61
Tabela 12 - Comparação entre alteração do teste oral de tolerância à glicose após início de TARV na gestação e características do uso de ARV .....	62

Tabela 13 - Comparação entre alteração de TGO um a três meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV.....	63
Tabela 14 - Comparação entre alteração de TGO quatro a seis meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV.....	64
Tabela 15 - Comparação entre alteração de TGP quatro a seis meses após início de TARV na gestação e características do uso de ARV .....	65
Tabela 16 - Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada para alteração de hemoglobina nos primeiros três meses de uso de antirretrovirais na gestação .....	66
Tabela 17 - Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada para alteração de hemoglobina após quatro a seis meses de uso de antirretrovirais na gestação .....	66
TABELA 18 - Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada para alteração de teste oral de tolerância a glicose com 100 g de dextrosol após início de TARV na gestação	67

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 LITERATURA.....	19
2.1 História da infecção.....	19
2.2 O vírus da imunodeficiência humana (HIV).....	20
2.3 Transmissão vertical.....	21
2.4 Uso de antirretrovirais.....	25
2.4.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos.....	25
2.4.1.1 Zidovudina (AZT).....	26
2.4.1.2 Didanosina (ddI).....	26
2.4.1.3 Estavudina (d4T).....	27
2.4.1.4 Lamivudina (3TC).....	27
2.4.2 Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos.....	28
2.4.2.1 Nevirapina.....	28
2.4.2.2 Efavirenz.....	29
2.4.3 Inibidores de protease.....	30
2.4.3.1 Saquinavir.....	30
2.4.3.2 Indinavir.....	31
2.4.3.3 Ritonavir.....	31
2.4.3.4 Nelfinavir.....	32
2.4.3.5 Lopinavir.....	33
2.4.3.6 Atazanavir.....	33
2.4.4 Inibidores de fusão e de entrada.....	33
2.5 Alterações fisiológicas da gravidez.....	35
2.5.1 Adaptações hematológicas.....	35
2.5.2 Adaptações hemodinâmicas e urinárias.....	36

2.5.3 Alterações do sistema digestivo e metabólico.....	38
2.6 O uso de antirretrovirais na gestação.....	39
3 OBJETIVOS.....	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	44
4.1 Desenho do estudo.....	44
4.2 Pacientes.....	46
4.2.1 Critérios de inclusão.....	46
4.2.2 Critérios de exclusão.....	47
4.3 Métodos.....	48
4.3.1 Coleta e análise dos dados.....	48
4.3.2 Amostras de sangue materno.....	48
4.4 Análise dos dados.....	49
5 RESULTADOS.....	50
5.1 Características maternas.....	50
5.1.1 Características demográficas.....	50
5.1.2 Características da infecção pelo HIV.....	52
5.2 Análise univariada.....	57
5.2.1 Anemia.....	57
5.2.2 Plaquetopenia.....	58
5.2.3 Leucopenia.....	59
5.2.4 Hiperglicemia.....	60
5.2.5 Enzimas hepáticas.....	63
5.3 Análise multivariada.....	65
5.3.1 Anemia.....	66
5.3.2 Hiperglicemia.....	67
5.3.3 Enzimas hepáticas.....	67
6 DISCUSSÃO.....	68

7 CONCLUSÕES.....	74
REFERÊNCIAS.....	75
APÊNDICES E ANEXO.....	80



# 1 Introdução

Desde o seu reconhecimento como entidade clínica, há quase três décadas, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) representa um desafio médico, devido à sua alta taxa de mortalidade e ao número cada vez mais alto de indivíduos infectados.

O Programa das Nações Unidas para o HIV/AIDS (UNAIDS) estimou que, no final de 2007, 33,2 milhões de pessoas viviam com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo, sendo que metade deste total (aproximadamente 15,4 milhões) eram mulheres. Calcula-se que 85% delas estavam em idade reprodutiva, o que chama atenção especial para a prevenção da transmissão vertical do HIV. Esses dados têm, ainda, maior relevância quando se considera que, dos casos novos, 10% ocorrem em crianças, sendo 90% delas contaminadas durante a gravidez, parto ou amamentação.<sup>1</sup>

A prevenção da transmissão vertical é o objetivo maior dos cuidados perinatais com a gestante portadora do HIV.

A taxa de infecção do recém-nascido pelo HIV, sem qualquer intervenção, situa-se em torno de 25,5%. A redução para níveis entre zero e 2% tem sido alcançada com o uso de antirretrovirais (ARV) pela gestante, parto por cesariana quando carga viral (CV) de HIV materna é desconhecida ou maior que 1.000 cópias/mL na 34ª semana de gestação, administração de zidovudina (AZT) xarope à criança nas primeiras seis semanas de vida, e substituição do aleitamento materno por fórmula láctea.<sup>2</sup>

O Brasil é citado como o primeiro país em desenvolvimento a oferecer a terapia antirretroviral (TARV) gratuita e universal e um dos primeiros a obterem sucesso. A prevalência de HIV em crianças brasileiras nascidas de mães infectadas pelo vírus tem se mantido

inferior a 1% em todo o território nacional, apresentando variações entre as regiões brasileiras.<sup>3</sup>

A Maternidade do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é referência para assistência a gestantes infectadas pelo HIV desde 1998, participando, inclusive, como Centro Colaborador do *National Institute of Health* em pesquisa de transmissão vertical. Em 2005 foi criado o Grupo Materno-Infantil HIV/AIDS do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Diversas pesquisas vêm sendo desenvolvidas, sempre com o objetivo de buscar mais conhecimento sobre essa doença e melhor assistência aos indivíduos portadores do vírus.

Importantes na profilaxia da transmissão vertical do HIV, os antirretrovirais são de uso relativamente recente. Como qualquer fármaco, tais medicamentos podem causar efeitos adversos na gestante, que variam de leves a muito graves. Assim, o uso dessas medicações ao longo da gravidez deve ser criterioso, embasado na melhor evidência científica disponível. A análise de exames laboratoriais é uma forma fácil de detecção precoce de algumas situações clínicas importantes, como a anemia, aumento dos níveis glicêmicos ou a hepatotoxicidade.

# 2 Literatura

## 2.1 História da infecção

Em cinco de junho de 1981, um artigo publicado por pesquisadores do Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC – Atlanta, Estados Unidos da América) iniciou uma nova era da Medicina. Ele descreve uma recente entidade clínica a partir de relatos de casos de pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii* e de sarcoma de Kaposi, em homens jovens anteriormente saudáveis, que tinham em comum o fato de serem homossexuais. Naquele mesmo ano, esses pesquisadores do CDC concluíram que se tratava de uma doença infecciosa, transmitida através do ato sexual e que promovia profundas alterações no sistema imunológico<sup>4</sup>.

Em 1983-1984 obteve-se o isolamento e identificação do vírus da imunodeficiência humana, tipo 1 (HIV-1), como agente causador da síndrome. Os pesquisadores buscavam o rápido conhecimento da fisiopatogenia da AIDS e do complexo ciclo replicativo do HIV-1, além de métodos laboratoriais capazes de auxiliar no diagnóstico da afecção. A doença era encontrada em homens homossexuais e usuários de drogas injetáveis, sendo que o grupo de risco também incluía haitianos, hemotransfundidos, prisioneiros e africanos<sup>5</sup>.

Com o passar dos anos, a infecção passou a ser observada em mulheres que tinham contato com parceiros infectados e também em crianças. A disseminação da doença se deu de forma rápida e a busca pelo conhecimento das formas de infecção, profilaxia e tratamento tornou-se mandatária<sup>6</sup>.

## 2.2 O vírus da imunodeficiência humana (HIV)

O vírus da imunodeficiência humana, conhecido como HIV (sigla originada do inglês: *human immunodeficiency virus*), pertence à classe dos retrovírus, da subfamília dos lentivírus. São descritos dois subtipos capazes de levar à síndrome de imunodeficiência adquirida, o HIV-1 e o HIV-2. Este último é identificado em diferentes regiões do mundo, mas sempre em indivíduos que tiveram algum contato com o continente africano ou sua população.<sup>7</sup>

Ao entrar no organismo humano, o vírus pode ficar silencioso e incubado por muitos anos. O HIV age no interior das células do sistema imunológico, atingindo, preferencialmente, células que expressam molécula CD4 em sua superfície (como os linfócitos T CD4+), usando-os para se replicar.<sup>8</sup>

A enzima viral transcriptase reversa produz cópia de ácido desoxirribonucleico (DNA) de dupla hélice a partir do ácido ribonucleico (RNA) viral, que é transportado para o núcleo celular, integrando-se ao genoma da célula do hospedeiro. Após essa junção, o DNA viral induzirá a produção das proteínas próprias do vírus. A velocidade dessa produção, com os fatores regulatórios celulares, é que determina se a infecção será latente ou ativa. A atividade citopática viral leva à depleção dos linfócitos auxiliares (T CD4 +), acarretando a imunodeficiência, com subsequente desenvolvimento de infecções secundárias e neoplasias.<sup>9</sup>

A infecção pelo HIV é crônica. O vírus se replica constantemente, sem ser eliminado. No sangue, pode estar associado às células sob forma de provírus integrado ao genoma celular, mas aparece também sob a forma livre (*virion* infeccioso), produto de sua replicação ativa. Mais recentemente, descobriu-se que existem outros receptores na membrana celular em que o HIV pode se fixar para penetrar nas células. Parece que eles atuam como correceptores do vírus, facilitando não apenas sua entrada na célula, mas podendo

também contribuir diretamente para a progressão da doença. Verificou-se que pessoas portadoras dos receptores CCR5 e suas variações são mais suscetíveis ao vírus.<sup>10</sup>

### **2.3 Transmissão vertical**

A predominância heterossexual atualmente na transmissão do HIV transforma as mulheres em um grande grupo de risco para adquirir a infecção. Parcela significativa delas encontra-se em idade reprodutiva; portanto, a concomitância de uma gestação com a infecção materna pelo HIV não pode ser considerada um evento raro.<sup>4</sup>

O Brasil segue as características mundiais da epidemia. Em 2005, foram notificados 33.142 novos casos de AIDS no Brasil, sendo 19.818 em homens e o restante em mulheres, mostrando crescimento da epidemia entre a população feminina, especialmente naquelas com idade entre 13 e 19 anos.<sup>11</sup> Anualmente, três milhões de mulheres dão à luz no Brasil. Em 2004, numa pesquisa com amostra representativa de parturientes de 15 a 49 anos de idade, de todas as regiões do país, a taxa de prevalência de mulheres portadoras do HIV no momento do parto foi de 0,42%, o que corresponde a uma estimativa em torno de 12.644 parturientes infectadas.<sup>12</sup> Em estudos exclusivos da comunidade que utiliza o Sistema Único de Saúde (SUS), essa prevalência pode chegar a 1%.<sup>12</sup>

Considerada uma importante forma de infecção pelo vírus do HIV, a transmissão vertical pode ocorrer intraútero (35% dos casos) ou no momento do parto (65% dos casos), havendo ainda o risco adicional de transmissão após o parto por meio do aleitamento materno (7 a 22%).<sup>13</sup>

Em 1985, dois anos após o relato do primeiro caso de infecção perinatal pelo HIV nos Estados Unidos, foi recomendado que

mulheres infectadas pelo vírus não amamentassem, constituindo o primeiro passo significativo na redução do risco de transmissão perinatal.<sup>14</sup> Ainda naquele ano, era diagnosticado o primeiro caso de transmissão vertical do HIV no Brasil.<sup>11</sup>

Entre abril de 1991 e fevereiro de 1994, foi desenvolvido o estudo *Pediatrics Aids Clinical Trial Group* (PACTG) 076, que comparou o uso da zidovudina (AZT) com o placebo na gestação, durante o parto e no período neonatal. A taxa de transmissão foi cerca de 70% mais baixa no grupo que fez uso da AZT, quando comparada com a do grupo que usou placebo<sup>15</sup>. Depois desse estudo, vários outros realizados nos Estados Unidos, Europa, África e Ásia confirmaram a eficácia da zidovudina na redução da transmissão vertical, inclusive nos casos em que a medicação era iniciada tardiamente na gestação ou, até mesmo, quando administrada apenas para o recém-nascido.<sup>14</sup>

Baseados nos resultados descritos na literatura mundial, já em 1995 recomendava-se a testagem voluntária para todas as gestantes e o uso da zidovudina em qualquer mulher grávida e infectada pelo HIV<sup>16</sup>. A partir de 2001, foi orientado o uso do teste rápido anti-HIV para todas as mulheres em trabalho de parto ou que estivessem no período pós-parto ainda sem sorologia conhecida.<sup>14</sup>

Em 1995, uma nova classe de medicamentos era lançada: os inibidores de protease, sendo o saquinavir o primeiro deles. Também estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e outros inibidores de transcriptase reversa foram descobertos, aumentando as opções de tratamento. Estudos dessa época revelaram que a combinação de drogas reduzia a progressão da infecção.<sup>14</sup>

O estudo PETRA, realizado na Tanzânia, sul da África e Uganda, comparava o risco da transmissão vertical em pacientes em uso de AZT + 3TC e em uso de placebo. O tratamento era iniciado com 36 semanas de gestação e suspenso uma semana após o parto; os recém-nascidos também recebiam AZT + 3TC durante uma semana.

Houve redução de 67% na taxa de infecção no grupo que utilizou as medicações, em comparação com o grupo placebo.<sup>17</sup>

Em meados de 1996, o uso de esquemas contendo associação de três medicamentos antirretrovirais sobrepujou a emergência de resistência viral facilmente observada com o uso da monoterapia ou terapia dupla com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR), mudando totalmente a história natural da doença. Ao esquema combinado de três antirretrovirais contendo inibidores da protease (IP) foi dado o nome de “coquetel” no Brasil e HAART (*highly active antiretroviral therapy*) nos Estados Unidos. Esses nomes também podem ser empregados para os esquemas contendo dois INTRs com um inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa (INNTR), que demonstraram potência similar e até mesmo superior aos IPs.<sup>18</sup>

No Brasil, desde 1995 acesso gratuito e universal aos ARVs vem sendo garantido para o tratamento da infecção pelo HIV e para a prevenção da transmissão vertical. As recomendações de uso da TARV em gestantes são<sup>19</sup>:

- Para gestantes assintomáticas, com contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+) > 200 células/mm<sup>3</sup>, recomenda-se o início da TARV (AZT+3TC+NFV - nelfinavir - ou nevirapina - NVP) a partir da 14<sup>a</sup> semana de gestação.
- Nas gestantes sintomáticas e/ou com LT-CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, a TARV (AZT+3TC+NFV ou NVP) deve ser iniciada independentemente da idade gestacional, pois postergá-la pode trazer prejuízos para a mulher e para o feto.
- Quando o nível da contagem dos LT-CD4+ estiver entre 200 e 350 células/mm<sup>3</sup>, considerar o uso de ARVs como TARV-tratamento.
- Quando os níveis da contagem dos LT-CD4+ forem > 200 células/mm<sup>3</sup> e a carga viral (CV) do HIV for <1.000 cópias/mL, o uso de monoterapia com a zidovudina é permitido, porém,

nesses casos, a operação cesariana eletiva deverá ser a via de parto.

- Pacientes já em uso de TARV: o esquema terapêutico será mantido enquanto se apresentar eficaz, exceto se contiver drogas sabidamente contraindicadas durante a gestação.
- Sempre que possível, a zidovudina deverá compor o esquema de tratamento. A única exceção ao uso completo do regime de zidovudina durante a gravidez se aplica às gestantes que estejam fazendo uso, com sucesso, de esquemas terapêuticos que incluam a estavudina (d4T) ou o tenofovir (TDF).

O estudo *Women and Infants Transmission Study Group* (WITS), publicado em 1999, avaliou a relação entre a carga viral plasmática materna e a transmissão perinatal. Os autores concluíram que quanto mais alto o nível plasmático do vírus, mais alto o risco de transmissão vertical.<sup>20</sup>

Seguindo a tendência mundial, o Brasil passou a utilizar, em 1999, a carga viral materna determinada no último mês de gestação para definir a via de parto. Carga viral acima de 1.000 cópias/mL ou desconhecida indicava cesariana eletiva com 38 semanas de gestação.<sup>21</sup>

Sem dúvidas, as pesquisas dos últimos anos possibilitaram melhor entendimento e conhecimento dos fatores que aumentam a transmissão perinatal do HIV-1, fato que possibilitou, dentro do possível, equacionar os recursos para combate a essa forma de transmissão do vírus.<sup>22</sup> No Brasil, o estímulo à pesquisa ativa da infecção com o exame sorológico aconselhado para todas as gestantes e a implementação progressiva de medidas pré-natais, obstétricas e pós-natais apropriadas fizeram com que os percentuais de transmissão vertical do HIV se reduzissem, paulatinamente, ao longo dos anos: de 34,8%, no início da década de 90, para 1,2% nos dois últimos anos.<sup>8</sup>



## **2.4 Uso de antirretrovirais**

Atualmente, é indiscutível a importância da terapia antirretroviral (TARV) na gestação para reduzir a transmissão vertical do vírus. A escolha dos medicamentos, o momento da sua introdução e o tempo de uso são variáveis importantes a serem consideradas para prevenir a toxicidade materna e neonatal e evitar problemas futuros para mãe e filho.<sup>23</sup>

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez (trânsito intestinal lento, aumento do débito cardíaco, aumento da ventilação alveolar, fluxo sanguíneo renal e hepático alterado, modificação na concentração de proteínas plasmáticas e alterações no metabolismo enzimático no fígado) podem afetar a farmacocinética e a depuração de fármacos. O transporte placentário das drogas, a metabolização pelo embrião/feto e placenta e a depuração pelo feto também podem alterar as características das medicações.<sup>24</sup>

Atualmente, quatro grupos de medicamentos são utilizados no tratamento antirretroviral: INTR, INNTR, IP e, mais recentemente, o inibidor de fusão (IF). Informações sobre a segurança das drogas na gravidez são limitadas. Os dados são geralmente de estudos em animais ou apresentação de casuísticas.<sup>25</sup>

### **2.4.1 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRNs)**

Essa foi a primeira classe de drogas que se mostrou eficaz no tratamento da infecção pelo HIV. Ela age na transcriptase reversa, impedindo que haja a modificação do RNA viral em DNA, o qual, após alguns passos, entrará no núcleo da célula hospedeira.<sup>26,27</sup>

Entre 1987 e 1996, apenas drogas dessa classe haviam sido liberadas para uso clínico. Inicialmente usadas em monoterapia e,

subsequentemente, em terapia dupla, até hoje formam a base de todos os esquemas antirretrovirais recomendados.<sup>25</sup>

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos são conhecidos por induzir disfunção mitocondrial pela afinidade pela DNA-polimerase mitocondrial. Acidose láctica com esteatose hepática microvascular parece estar relacionada com toxicidade mitocondrial causada por essas drogas, sendo ainda desconhecida sua frequência em gestantes infectadas pelo HIV.<sup>19,26</sup>

#### **2.4.1.1 Zidovudina (AZT)**

Foi o primeiro análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa a ser liberado para uso clínico. Nos primeiros dias de uso podem surgir cefaleia, dificuldade de concentração, náuseas e insônia, que desaparecem progressivamente no curso de algumas semanas. Os principais efeitos adversos são anemia, leucopenia e plaquetopenia. Elevações das enzimas hepáticas até três a cinco vezes acima dos níveis normais são comuns, não havendo indicação de interrupção do tratamento. Tardamente, podem surgir hepatotoxicidade e miosite, sendo mais comum após 12 meses ou mais de uso. Se ocorrer anemia (hemoglobina < 8,0g/dL) ou neutropenia (<750 células/mm<sup>3</sup>), deve ser considerada a troca por outra medicação ou o uso de eritropoietina.<sup>26,28</sup>

#### **2.4.1.2 Didanosina (ddI)**

Pode ocorrer pancreatite em até 5 a 10% dos usuários, principalmente quando há história prévia de pancreatite ou de alcoolismo. Há dados que indicam ser o comprometimento

pancreático mais comum quando há uso concomitante de ddI e d4T.<sup>25,26</sup>

Outras alterações laboratoriais que podem ocorrer incluem a elevação assintomática de ácido úrico, o aumento de triglicerídeos e de lipase, além de alterações de glicemia, que devem ser avaliados periodicamente. Existem relatos de acidose láctica e esteatose hepática associadas ao uso de ddI, principalmente quando associado ao d4T e, em especial, durante a gravidez.<sup>19,26</sup>

#### **2.4.1.3 Estavudina (d4T)**

Dada a forte associação da estavudina com neuropatia periférica, dislipidemias, acidose láctica e, especialmente, lipoatrofia periférica, ela é uma droga de uso cada vez mais restrito, devendo ser reservada apenas para pacientes para os quais não há outras opções terapêuticas.<sup>28</sup>

Intolerância gastrointestinal, hepatite e pancreatite são raras, embora aumento assintomático de transaminases seja comum.<sup>26</sup>

A estavudina é a droga antirretroviral mais frequentemente associada à toxicidade mitocondrial. O risco de ocorrer acidose láctica é particularmente elevado quando associado à didanosina, em especial durante a gravidez ou em mulheres com excesso de peso.<sup>26,27</sup>

#### **2.4.1.4 Lamivudina (3TC)**

Embora seja um antirretroviral relativamente pouco potente, possui características que o diferenciam das demais drogas de sua classe, tornando-o um importante componente do arsenal terapêutico: a) em muitos casos, a mutação que confere resistência

ao 3TC restaura a sensibilidade, ao menos parcialmente, de vírus resistentes à AZT e ao tenofovir; b) há estudos que sugerem que a lamivudina aumenta a fidelidade da transcriptase reversa, diminuindo a possibilidade de surgimento de mutantes resistentes a outras drogas.<sup>19,28</sup>

A lamivudina é muito bem tolerada, sendo raros os efeitos colaterais. Podem ocorrer cefaleia, náuseas, diarreia, dor abdominal e insônia. Parestesias e neuropatia periférica são incomuns. Pancreatite é um efeito adverso bastante raro.<sup>26</sup>

#### **2.4.2 Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs)**

Embora inibam a mesma enzima que os análogos de nucleosídeos, agem em sítio diferente, não havendo resistência cruzada entre drogas das duas classes. São, em geral, potentes e levam à rápida queda da carga viral. No entanto, apenas uma ou duas mutações são necessárias para o desenvolvimento de resistência de alto grau. Apresentam como principais efeitos colaterais o exantema (incluindo síndrome de Stevens-Johnson), febre, cefaleia, sonolência, hepatite e alteração de provas de função hepática.<sup>19,27</sup>

##### **2.4.2.1 Nevirapina**

Por ser metabolizada pelo fígado e excretada por via renal, a nevirapina deve ser usada com cautela em pacientes com disfunção renal ou hepática. Pode ocorrer aumento das enzimas hepáticas, às vezes, logo nas primeiras semanas de tratamento, incluindo casos de hepatite, que podem ser graves.

Outros efeitos colaterais incluem cefaleia, náuseas e febre. Reações adversas associadas ao uso da nevirapina são mais comuns em mulheres que em homens. A frequência desses efeitos, incluindo exantema e hepatite ( que pode ser fatal), é ainda maior em mulheres com contagem de LT CD4 superior a 250 células/mm<sup>3</sup>, incluindo gestantes.

O risco de eventos hepáticos graves e potencialmente fatais (frequentemente associados a *rash*) é mais alto nas primeiras seis semanas de tratamento. No entanto, persiste após esse período e os usuários devem ser monitorizados cuidadosamente, pelo menos durante as primeiras 18 semanas de uso da nevirapina. Em alguns casos, o dano hepático continua a progredir mesmo após a interrupção da terapia.<sup>25,26,28</sup>

#### **2.4.2.2 Efavirenz**

Aprovado para uso clínico em 1998, o efavirenz é uma droga de boa tolerância. Pode apresentar como efeitos adversos sintomas neuropsiquiátricos (como insônia, depressão e dificuldade de concentração), elevação das transaminases, dislipidemia, exantema e síndrome de Stevens-Johnson.<sup>27</sup>

Estudos feitos em macacos salientaram associação do uso do efavirenz durante a gestação com anomalias ao nascimento, sendo os principais anencefalia, anoftalmia, microftalmia e fenda palatina. Em humanos já foram relatados casos de meningomielocele e malformação de Dandy-Walker.<sup>26</sup>

Em estudo observacional realizado na África, com 38 grávidas que fizeram uso de efavirens durante o primeiro trimestre de gestação, apenas um caso de anomalia congênita (encurtamento de membros) foi detectado.<sup>29</sup> O uso desse medicamento ainda é contraindicado durante a gravidez.<sup>26</sup>

### 2.4.3 Inibidores da protease (IP)

A introdução dos inibidores da protease na prática médica, em 1996, marcou o início da chamada era HAART, caracterizada por acentuada queda da morbimortalidade associada à infecção pelo HIV, transformando uma doença subaguda e universalmente fatal em uma condição crônica.<sup>25</sup>

Os inibidores da protease impedem a ação da protease, bloqueando, assim, a maturação do vírus recém-produzido<sup>25,27</sup>. Os principais efeitos colaterais primários e toxicidade relacionados aos inibidores de protease são náuseas, nefrolitíase, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento do colesterol e dos triglicédeos, hiperglicemia e provas de função hepática alteradas.<sup>19,27,28</sup>

#### 2.4.3.1 Saquinavir

Foi o primeiro inibidor da protease liberado para uso clínico. *In vitro*, ele é, possivelmente, o mais potente inibidor da protease disponível, sendo o seu uso clínico originalmente limitado pela pequena biodisponibilidade (limitação comum a outros inibidores da protease), que pode ser compensada pelo uso concomitante de ritonavir. Assim, o saquinavir deve ser obrigatoriamente associado ao ritonavir.<sup>26,28</sup>

Os efeitos colaterais mais comumente associados ao uso de saquinavir são relacionados ao trato gastrintestinal, como náuseas, dor abdominal e diarreia. Cefaleia no início do tratamento também é comum. Elevação significativa dos níveis séricos de colesterol e de triglicédeos é menos comum do que com os demais inibidores da protease, à exceção da atazanavir.<sup>19,26</sup> Está ainda relacionado a casos de aumento de transaminases, lipodistrofia, hiperglicemia e plaquetopenia.<sup>27,28</sup>

### **2.4.3.2 Indinavir**

Indinavir é atualmente pouco utilizado, pela forte associação com lipoatrofia periférica e com nefrotilíase (como é eliminado sob a forma de cristais, ocorre litíase – sintomática ou não - em 4 a 10% dos pacientes).<sup>27</sup>

Pode ocorrer aumento assintomático da bilirrubina indireta em cerca de 10 a 15% dos casos. Outros efeitos colaterais incluem cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, gosto metálico na boca, mucosas secas (principalmente lábios), fadiga, insônia, exantema, xerodermia, unha “encravada” ou displasia ectodérmica (principalmente nos primeiros pododáctilos), sonolência, alteração visual, trombocitopenia, hiperglicemia e aumento de transaminases.<sup>19,26</sup>

### **2.4.3.3 Ritonavir**

Embora o ritonavir tenha sido inicialmente liberado para uso isolado como inibidor da protease, dadas as marcadas interações medicamentosas e a frequência de efeitos colaterais, não mais se justifica seu uso como único inibidor da protease.<sup>28</sup>

Os efeitos colaterais mais frequentes incluem intolerância gastrointestinal com náuseas, dor e/ou distensão abdominal, diarreia, parestesia em torno da boca e também periférica, aumento dos níveis de transaminases e de creatinofosfoquinase, aumento acentuado dos níveis séricos de colesterol e de triglicerídeos. Podem ocorrer plaquetopenia, hiperglicemia e elevação de ácido úrico.<sup>19,26,28</sup>

#### 2.4.3.4 Nelfinavir

Nelfinavir é o único inibidor da protease cuja farmacocinética é pouco afetada pela associação com ritonavir, sendo esta a possível razão de seu desempenho inferior ao das demais drogas de sua classe. As suas principais vantagens são a grande experiência acumulada em gestantes e a menor incidência de hepatotoxicidade em pacientes com coinfeção pelo vírus da hepatite C, quando comparado com outros inibidores da protease.<sup>28</sup>

É uma droga bem tolerada, sendo indicada para prevenção da transmissão mãe-filho durante a gestação. Pode estar associada a aumento de transaminases, dislipidemia e lipodistrofia. O efeito colateral mais comum, que ocorre em até 10% dos pacientes, é diarreia, que, na grande maioria das vezes, é controlável com o uso de antidiarreicos. O efeito hiperglicêmico da medicação também é descrito.<sup>27</sup>

Em seis de junho de 2007, a *Federal Drugs Administration* (FDA) e o fabricante do NFV alertaram sobre a presença de pequena quantidade de um bioproduto, o ácido etil-éster-metanossulfônico (EEM), na produção final do NFV. O EEM é um carcinógeno animal, mutagênico e teratogênico. Segundo recomendações do *National Institute of Health - EUA* (NIH), departamento de AIDS, devido ao risco desconhecido para o feto, o NFV não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que desejam a concepção, até aviso contrário. Deve ser usado ARV alternativo<sup>28</sup>. Em nota técnica de 11 de junho de 2007, o Ministério da Saúde suspendeu a distribuição do nelfinavir no Brasil.<sup>30</sup>



### **2.4.3.5 Lopinavir**

O inibidor da protease lopinavir foi liberado para uso clínico no ano 2000. A grande eficácia e a durabilidade da resposta em pacientes virgens de tratamento estão amplamente demonstradas.<sup>28</sup>

Os principais efeitos colaterais são náuseas e diarreia. Elevação significativa dos níveis séricos de colesterol e de triglicerídeos é comum. Não é raro o desenvolvimento de resistência à insulina, levando à hiperglicemia e diabetes. Pancreatite já foi relatada, principalmente quando há dislipidemia. Associado ao uso da droga, há mais risco de aumento de transaminases, lipodistrofia e, em hemofílicos, de sangramento.<sup>19,26,28</sup>

### **2.4.3.6 Atazanavir**

Atazanavir foi liberado para uso clínico em 2003.<sup>26</sup>

Os efeitos adversos mais comumente observados são icterícia (em até 10% dos casos, raramente levando à interrupção do tratamento), náuseas e diarreia. As alterações laboratoriais mais frequentes incluem hiperbilirrubinemia indireta e elevação de enzimas hepáticas: transaminase-glutâmico-oxalacética (TGO) e transaminase -glutâmico-pirúvica (TGP). Quando utilizado sem ritonavir, não há aumento significativo de colesterol total, da fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de triglicerídeos.<sup>26,28</sup>

## **2.4.4 Inibidores de fusão e de entrada (IF)**

Esta classe engloba elevado número de compostos com mecanismos de ação diferentes, mas sempre impedindo a fusão do HIV com a célula potencialmente hospedeira. Nessa classe estão o T-

20 ou enfuvirtida (de uso subcutâneo) e o maraviroque. Estudos em ratos e coelhos não revelaram risco de teratogenicidade, mas ainda não existem trabalhos em humanos.<sup>28</sup>

O QUADRO 1 é um resumo das possíveis alterações laboratoriais relacionadas ao uso de antirretrovirais.

QUADRO 1  
Possíveis alterações laboratoriais relacionadas  
ao uso de antirretrovirais

<b>Classe</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Alterações Laboratoriais</b>
<b>ITRNs</b>	AZT	Anemia, leucopenia, plaquetopenia, elevação de transaminases
	ddI	Hiperglicemia, dislipidemia, elevação enzimas pancreáticas
	d4T	Elevação de transaminases, dislipidemia, elevação enzimas pancreáticas
	3TC	Elevação enzimas pancreáticas
<b>ITRNs</b>	Nevirapina	Elevação de transaminases
	Efavirens	Elevação de transaminases, dislipidemia
<b>IP</b>	Saquinavir	Plaquetopenia, elevação de transaminases, hiperglicemia, dislipidemia
	Indinavir	Plaquetopenia, elevação de transaminases, hiperglicemia, hiperbilirrubinemia
	Ritonavir	Elevação de transaminases, hiperglicemia, plaquetopenia
	Nelfinavir	Hiperglicemia, elevação de transaminases, dislipidemia
	Lopinavir	Elevação de transaminases, hiperglicemia, dislipidemia
	Atazanavir	Elevação de transaminases, hiperbilirrubinemia

## **2.5 Alterações fisiológicas da gravidez**

A gestação normal está associada a ajustes fisiológicos e anatômicos que acarretam acentuadas mudanças no organismo materno. O conhecimento de tais mudanças é necessário para a adequada avaliação do “processo-doença” induzido pela gestação.<sup>31</sup>

### **2.5.1 Adaptações hematológicas**

Em mulheres normais, há elevação do volume sanguíneo total em cerca de 40 a 50%, como decorrência do aumento tanto do volume plasmático quanto da massa total de eritrócitos e leucócitos na circulação.<sup>31</sup>

O volume plasmático eleva-se progressivamente a partir da sexta semana de gestação, aumentando cerca de 50% durante todo o período gestacional. Expande-se mais rapidamente no segundo trimestre, alcançando o pico em torno da 24<sup>a</sup> semana. A partir de então ocorre pequeno aumento, estabilizando-se em platô até o final da gestação.<sup>31</sup>

A massa eritrocitária também se eleva consideravelmente, embora em proporções menores (em torno de 30%) e um pouco mais tarde (a partir da 16<sup>a</sup> à 20<sup>a</sup> semana) que o volume plasmático, ocasionando hemodiluição.<sup>31</sup> Tal efeito resulta em anemia fisiológica gestacional.<sup>32</sup>

Em média, mulheres grávidas possuem 450 mL a mais de eritrócitos. Entretanto, a concentração total de hemoglobina e o hematócrito diminuem progressivamente, devido ao aumento mais pronunciado do volume plasmático. A necessidade de ferro torna-se, portanto, muito grande durante a segunda metade da gravidez, sendo, em média, de 6 a 7 mg/dia. Como essa quantidade não está disponível nas reservas corporais na maioria das mulheres, o

aumento desejado do volume de hemácias e da massa de hemoglobina maternos não se desenvolverá, exceto se houver ferro exógeno disponível em quantidades adequadas. Na ausência deste, a concentração de hemoglobina e o hematócrito diminuem consideravelmente à medida que o volume sanguíneo materno aumenta.<sup>33</sup>

Como a gestação é uma situação que demanda maior consumo de oxigênio (elevado em torno de 16%), ocorre aumento na atividade da eritropoetina, com moderada hiperplasia eritroide na medula óssea e discreta elevação dos reticulócitos.<sup>31</sup>

Há evidências, ainda inexplicadas, de que a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares e as funções de aderência estejam deprimidas a partir do segundo trimestre.<sup>31,34</sup> O número de leucócitos no sangue, especialmente por conta dos granulócitos neutrófilos, aumenta consideravelmente durante a gestação normal, de 5 a 7.000/mm<sup>3</sup> para médias entre 8.000 e 16.000/mm<sup>3</sup>, especialmente no segundo e terceiro trimestres, por razões não bem esclarecidas.<sup>31</sup>

Durante a gravidez normal há alterações do endotélio vascular, do fluxo sanguíneo, dos fatores coagulantes e anticoagulantes e da fibrinólise.<sup>31</sup> Ocorre diminuição moderada da concentração de plaquetas à medida que a gravidez progride.<sup>35</sup> O tamanho médio das plaquetas também diminui durante a gestação. Em 5 a 7% das gestantes, pode ser diagnosticado quadro de trombocitopenia gestacional.<sup>36</sup>

### **2.5.2 Adaptações hemodinâmicas e urinárias**

Na gravidez, o aumento da frequência cardíaca em conjunto com a elevação do volume sistólico desencadeia aumento do débito cardíaco, que chega a ser 50% maior que em não-grávidas. Tal processo inicia-se por volta da quinta semana de gestação, estabiliza

seus níveis por volta de 24 semanas e atinge seu ápice no pós-parto, com incremento de 80%. Ocorre vasodilatação periférica como resultado dos altos níveis de progesterona e do aumento relativo da produção de prostaciclina em relação ao tromboxano. O resultado final dessa adaptação é a redução vascular periférica em níveis capazes de reduzir a pressão arterial sistêmica, apesar da elevação do débito cardíaco.<sup>37</sup>

A concentração de proteínas plasmáticas, como a albumina, está diminuída durante a gestação, resultando em declínio da pressão oncótica.<sup>32</sup>

A fisiologia renal talvez seja a primeira a ser alterada durante a gravidez. Próximo da sexta semana de gestação ocorre vasodilatação sistêmica, ocasionada provavelmente pelos efeitos da progesterona e relaxina. Consequente à dilatação dos vasos renais, verifica-se aumento da taxa de filtração glomerular (40 a 65%) e do fluxo renal (50 a 85%).<sup>32,38</sup>

O aumento substancial do ritmo de filtração glomerular resulta em alterações dos níveis plasmáticos de creatinina e ureia, que se tornam diminuídos.<sup>32,38</sup>

A glicose é excretada em maior quantidade durante a gravidez, tornando a glicosúria um achado inespecífico. Tal alteração é devida ao aumento da filtração glomerular, juntamente com o comprometimento da capacidade de reabsorção tubular da glicose filtrada.<sup>32</sup>

A excreção de proteína e albumina também está aumentada. Em média, 200 mg de proteína são excretados em 24 horas em gravidez normal. Semelhantemente, 12 mg (e no máximo 20 mg) de albumina são excretados em um dia, reflexos do aumento do ritmo de filtração glomerular e diminuição da capacidade de reabsorção tubular proximal.<sup>38</sup>

Quando a filtração glomerular vai-se elevando, surge um mecanismo de compensação, representado pelo sistema renina-

angiotensina-aldosterona. A atividade da renina plasmática está elevada e, conseqüentemente, os níveis de angiotensina II aumentam significativamente, o que condiciona um aumento de oito a 10 vezes na concentração de aldosterona. Todavia, não há aumento do sódio sérico nem diminuição do potássio, pois as elevadas concentrações de progesterona são capazes de deslocar a aldosterona de seus receptores.<sup>39</sup>

### **2.5.3 Alterações do sistema digestivo e metabólico**

Sabe-se que elevados níveis de progesterona, fatores mecânicos e aumento do volume uterino contribuem para um lento esvaziamento gástrico e prolongado trânsito intestinal, o que pode levar à constipação e alteração da biodisponibilidade de medicações.<sup>31</sup>

O nível sérico de fosfatase alcalina aumenta levemente na gravidez, causado pela produção placentária. A taxa de albumina plasmática cai durante a gestação, resultado da hemodiluição e da queda da síntese hepática.<sup>39</sup>

Mendenhall confirmou a presença de diminuição da concentração de albumina plasmática, mostrando que é, em média, de 3,0 g/dL na gravidez avançada em comparação com 4,3 g/dL em mulheres não-grávidas.<sup>40</sup>

A redução das concentrações de albumina, combinada a um pequeno aumento normal das globulinas plasmáticas, resulta em diminuição da razão entre a albumina e a globulina, semelhante àquela observada em algumas doenças hepáticas.<sup>39</sup>

As taxas séricas de TGO, TGP, desidrogenase láctica e gamaglutamiltransferase e bilirrubinas praticamente não se alteram na gestação habitual.<sup>39</sup>

A gravidez gera deslocamento do equilíbrio entre o metabolismo materno de carboidratos e o de lipídeos. Dessa forma, observa-se redução da glicemia de jejum e da glicemia basal materna à custa de armazenamento de gordura, glicogênese hepática e transferência de glicose para o feto. Essas alterações correspondem à primeira metade da gestação e são desencadeadas pelo estrogênio e pela progesterona. Durante a segunda metade da gravidez, hormônios contrainsulínicos placentários (hormônio lactogênico placentário, cortisol, progesterona e estrogênios) levam ao aumento da resistência periférica à insulina e ao hiperinsulinismo.<sup>41</sup>

## **2.6 O uso de antirretrovirais na gestação**

Apesar do benefício de baixas taxas de transmissão perinatal do HIV conseguidas com o uso de esquemas de antirretrovirais, o potencial de complicações ainda é um fator preocupante.<sup>42</sup> É recomendado, durante a gestação, a realização de glicemia de jejum, hemograma, perfil lipídico, provas de função renal e dosagem de enzimas hepáticas na primeira consulta e entre 24 e 28 semanas de gravidez. Hemograma e transaminases devem ser repetidos mensalmente ou, no máximo, a cada dois meses. Nos casos de uso da nevirapina, é obrigatório o controle rigoroso da função hepática nas primeiras 18 semanas, com dosagem das transaminases a cada 15 dias. Após esse período, o seguimento deve ser mensal.<sup>19</sup>

Em estudo observacional de 37 pacientes suíças em uso de dois inibidores da transcriptase reversa (associados ou não a inibidor de protease), foram analisados os efeitos da TARV nas gestantes, sendo que 43% estavam em uso terapêutico. A anemia foi observada em 15 pacientes (42%), sendo 14 delas usuárias de zidovudina e lamivudina. Foram descritos um caso de elevação de TGO, uma paciente com leucopenia e um evento de trombocitopenia em

mulheres em uso de terapia dupla ou tripla. Três pacientes apresentaram valores de hiperglicemia, sendo que uma teve diagnóstico de diabetes gestacional, com uso necessário de insulina.<sup>42</sup>

Um estudo brasileiro publicado em 2003 analisou o efeito das drogas antirretrovirais sobre o metabolismo glicêmico em gestantes portadoras do HIV-1. As 57 pacientes foram divididas em três grupos: uso de monoterapia com zidovudina, uso de terapia tríplice (zidovudina+lamivudina+nelfinavir) e grupo-controle, com gestantes não infectadas. Houve significativo desenvolvimento de intolerância à glicose nas gestantes que utilizaram tratamento tríplice ( $p=0,049$ ).<sup>43</sup>

Watts *et al.*, no PACTG 316, descreveram os efeitos adversos e complicações de gestantes infectadas pelo HIV que recebiam antirretrovirais.<sup>44</sup> Apenas 3% apresentaram anormalidades nos exames laboratoriais, com exceção da anemia ( $Hb < 8g/dL$ ), que ocorreu em 5,9% daquelas com monoterapia e em 3,8% das com terapia combinada. A terapia antirretroviral também se mostrou associada a aumento dos índices de diabetes gestacional, sendo a taxa mais alta (4,6%) entre as mulheres em uso de inibidores da protease iniciados antes ou durante o primeiro trimestre de gestação.

Os resultados do PACTG 1022 mostraram aumento da toxicidade do uso contínuo da nevirapina quando comparada ao nelfinavir em gestantes portadoras do HIV com níveis de CD4 superiores a 250 células/mm<sup>3</sup>.<sup>45</sup> Outro estudo que comparou os efeitos adversos dessas drogas durante a gestação descreveu maior risco de hepatotoxicidade nas pacientes em uso de nevirapina quando grávidas ( $p=0,003$ ), sendo que 11% delas eram portadoras de hepatite B e/ou C. O aumento de glicemia com uso do nelfinavir também foi duas vezes maior nas gestantes, mas os autores consideraram que o número de pacientes era baixo para atribuir efeito hiperglicemiante à droga.<sup>46</sup>

Em estudo prospectivo multicêntrico com 2.543 pacientes gestantes e infectadas pelo HIV, foram demonstradas associação



entre anemia e uso de ARV (*Odds ratio* - OR = 1,6, intervalo de confiança - IC 95%: 1,1-2,4) e entre diabetes gestacional e uso ARV após o primeiro trimestre de gestação (OR = 3,5, IC 95%: 1,2-10,1). Foram relatados anemia em 617 (24%) pacientes, trombocitopenia em 65 (3%) e diabetes gestacional em 72 (3%). Todas as mulheres que apresentaram anemia estavam em uso de zidovudina.<sup>47</sup>

A relação entre a terapia com inibidores da protease e a tolerância à glicose na gestação ainda é muito pesquisada. Um estudo multicêntrico comparou gestantes usuárias de inibidores da protease com as em uso de ARV de outra classe. Eram dosadas glicemia de jejum, glico-hemoglobina e glicemia uma hora após 50 g de dextrosol em todas as pacientes e repetidos a cada oito semanas. Foi dado diagnóstico de diabetes gestacional em seis (8%) gestantes em uso de inibidores de protease e em sete (10%) usuárias de outras drogas, não mostrando diferença estatisticamente significativa.<sup>48</sup>

Uma coorte realizada em países da América Latina e Caribe avaliou 305 pacientes infectadas pelo HIV e em uso de antirretrovirais, sendo que a maioria delas pertencia à classe A na classificação clínica do CDC (92%). Durante a gestação, 302 mulheres (99%) receberam ARV, com 93% (282/302) recebendo no mínimo 28 dias da medicação. Destas, 42% receberam HAART/INNTR (nevirapina incluídas em todos os esquemas). Entretanto, nenhum efeito adverso grave foi reportado. Foram detectadas, durante o período gestacional, anemia (em 24% das pacientes) e alteração de enzimas hepáticas (em menos de 4% das gestantes). Entre aquelas em uso profilático de ARV, relatou-se hipoglicemia em sete (12%) usuárias de HAART/INNTR, três (4%) que receberam HAART/IP e nenhum caso entre as que receberam 1-2 INTRs ( $p=0,0041$ ); não houve diferença no grupo de uso terapêutico da medicação ( $p=0,44$ ). As pacientes estavam mais propensas a apresentarem hipoglicemia (OR= 4,6; IC: 95% = 2,5-8,5,  $p<0,0001$ ) ou elevação de enzimas hepáticas no pós-parto que durante a gravidez (OR =4,9, IC 95%:

2,4-9,8 e OR:3,0, IC 95% 1,5-6,2) para TGP e TGO, respectivamente,  $p < 0,005$ ). Houve associação entre o uso prolongado dos medicamentos e o desenvolvimento de anemia.<sup>49</sup>

# 3 Objetivos

## 3.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo é avaliar a presença de anormalidades laboratoriais em sangue periférico de gestantes infectadas pelo HIV, em uso de diferentes antirretrovirais durante a gestação.

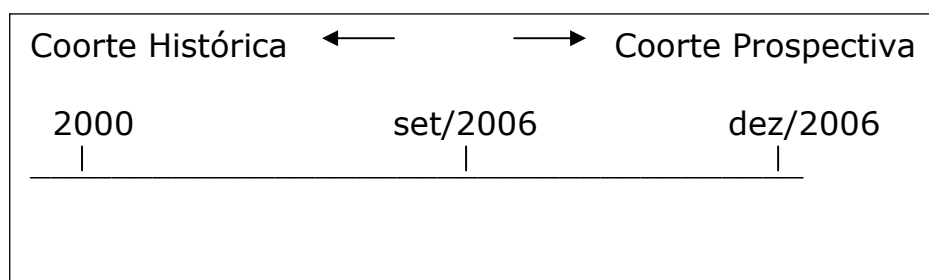
## 3.2 Objetivos específicos

- Estabelecer se as anormalidades laboratoriais estão relacionadas com a classe de antirretroviral utilizada.
- Definir se o tempo de cada antirretroviral administrado está associado à presença de anormalidades laboratoriais.
- Determinar se os efeitos adversos constatados estão associados à presença de sinais de AIDS.

# 4 Pacientes e Métodos

## 4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte observacional, desenvolvida na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com recrutamento de pacientes do Hospital das Clínicas (HC-UFMG) e Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP). Este desenho possibilitou a utilização de informações já coletadas anteriormente em outros estudos e, ao mesmo tempo, permitiu obter informações de pacientes acompanhadas no nosso serviço atualmente, utilizando-se o mesmo questionário.



A variável resposta avaliada foi ocorrência ou não de anormalidades nos valores de hemoglobina (Hb), plaquetas, leucócitos, glicemia de jejum, glicemia após ingestão oral de 50 gramas de dextrosol (GPD), teste oral de tolerância à glicose (TOTG), TGO e TGP. Tais valores foram codificados em normais ou alterados de acordo com a *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Division of AIDS*<sup>50</sup> e com a *American Diabetes Association (ADA)*<sup>51</sup>.

Assim, foram considerados valores alterados:

- Hb <10 g/dL;
- plaquetas <250.000 células/mm<sup>3</sup>;
- leucócitos < 2.500 células/mm<sup>3</sup>;

- glicemia de jejum > 99 mg/dL;
- GPD > 139 mg/dL;
- TOTG: presença de dois valores alterados entre as quatro medidas: 95/180/155/140 para jejum, 1 hora, 2 horas e 3 horas após a ingestão oral de 100 gramas de dextrosol, respectivamente;
- TGO > 40 U/L;
- TGP > 45 U/L.

Os valores foram analisados previamente à administração de antirretrovirais (ou no início da gestação em casos de uso terapêutico) no período de um a três meses e entre quatro e seis meses após uso das medicações durante a gestação.

As variáveis descritivas incluídas no estudo foram: idade; estado civil; etnia; época do diagnóstico (durante ou fora da gestação); idade gestacional de início do ARV; motivo de troca de ARV; idade gestacional no parto; tempo de uso do ARV; classificação de caso de AIDS do *Center of Disease Control*<sup>52</sup> (APÊNDICE A, APÊNDICE B); contagem de linfócitos T CD4+ e CV do HIV (anterior ao uso de ARV e no terceiro trimestre de gestação).

As variáveis independentes eram a classe de ARV utilizada, o esquema de ARV prescrito (monoterapia, HAART com IP ou HAART sem IP) e a presença ou não de AIDS. A classe dos ARVs utilizados foi categorizada em três grupos: a) inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (AZT, ddI, tenofovir, estavudina, lamivudina); b) inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (nevirapina, efavirenz); c) inibidores da protease (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, atazanavir).

O estudo foi previamente aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG, pelo Colegiado de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

(COEP/UFMG) – Processo ETIC nº 271/06 (ANEXO A), tendo sido respeitados todos os princípios para pesquisa em seres humanos.

## **4.2 Pacientes**

A população estudada foi constituída de gestantes infectadas pelo HIV, em uso de antirretrovirais por pelo menos 30 dias antes do parto, que tiveram acompanhamento obstétrico no Setor de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG e de Infectologia pelo Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) no período de janeiro 2000 a dezembro de 2006.

Baseado em dados da literatura (Lorenzi *et al.*, 1998; Timmermans *et al.*, 2005; e Tuomala *et al.*, 2005), estimou-se tamanho amostral para 200 pacientes. Todas as gestantes preenchiam os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.<sup>42,46,47</sup>

A indicação do tipo de TARV (profilática ou terapêutica e as drogas utilizadas) era determinada pelo médico infectologista que fazia o acompanhamento dessas pacientes seguindo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil quanto ao uso de TARV em gestantes.<sup>53</sup>

### **4.2.1 Critérios de inclusão**

- Gestantes com diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV definida por uma das seguintes análises realizadas antes ou durante a gravidez:

- a) dois testes de *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) positivos em amostras diferentes e um teste confirmatório (*western blot* ou imunofluorescência indireta);
- b) ou carga viral acima de 1.000 cópias/mL.
- Acompanhamento de pré-natal e infectologia no Hospital das Clínicas da UFMG.
  - Uso de medicação antirretroviral durante a gestação por período não inferior a 30 dias.
  - Exames realizados antes e após o início da medicação antirretroviral na gravidez. As gestantes em uso terapêutico de ARV deveriam apresentar exames laboratoriais anteriores a 4 semanas de gestação
  - Mulheres com capacidade de ler, entender e concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
  - No caso de ficarem grávidas novamente durante o período do estudo, as mulheres podiam ser recrutadas mais de uma vez.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

- Paciente com idade menor que 18 anos.
- Gestação gemelar.
- Presença de qualquer comorbidades que pudessem influenciar nos resultados dos exames;
- Utilização de outra medicação além do antirretroviral e suplementos habituais da gestação (sulfato ferroso e ácido fólico) ou analgésicos (paracetamol ou hioscina).

### **4.3 Métodos**

#### **4.3.1 Coleta e análise dos dados**

As pacientes que tiveram parto entre janeiro de 2000 e setembro de 2006 (que totalizaram 264 mulheres) foram localizadas a partir de registros do Hospital e do Grupo de AIDS Materno-Infantil da UFMG. Tais gestantes já eram participantes de estudo que autorizava a coleta de dados em seus prontuários médicos, já com termo de consentimento informado assinado.

Aquelas que iniciaram pré-natal em 2006 foram recrutadas durante as consultas realizadas no Setor de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas da UFMG, sendo também esclarecidas sobre o estudo e aplicado o consentimento informado (APÊNDICE C).

A coleta de dados foi feita a partir da análise em prontuário regular do HC, com preenchimento de um formulário pré-estabelecido para o estudo (APÊNDICE D), sendo mantido o arquivo original no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC-UFMG. O formulário foi pré-testado na mesma população, contendo as variáveis citadas anteriormente.

Para avaliação dos resultados, foi considerada cada gestação; logo, algumas pacientes entraram mais de uma vez e suas variáveis foram analisadas individualmente. As gestantes não foram identificadas nominalmente, apenas por meio do número de registro.

#### **4.3.2 Amostras de sangue materno**

Seguindo orientações do Ministério da Saúde<sup>3</sup>, todas as pacientes infectadas pelo HIV e em uso de antirretrovirais com acompanhamento em nosso serviço foram submetidas a avaliações periódicas de hemograma, função hepática e glicemia, por se considerar a possibilidade de efeitos adversos das medicações nessas



gestantes. Para melhor comparação dos resultados encontrados com os relatados na literatura, foram analisados os exames anteriores ao uso de antirretrovirais, 1 a 3 meses e 4 a 6 meses após início da medicação na gestação. As amostras foram coletadas e analisadas pelo Laboratório de Hematologia e de Bioquímica do HC-UFMG.

Nos casos de pacientes encaminhadas ao Serviço de Alto Risco após o início do pré-natal em outro serviço, o resultado dos exames pré-uso de ARV foi considerado quando estava anexado à papeleta da gestante e utilizava as mesmas técnicas que o laboratório citado.

#### **4.4 Análises dos dados**

Os dados foram armazenados e analisados no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 12.0, Chicago, IL, EUA). Foi feita análise descritiva inicial para avaliar a distribuição de frequência das variáveis nos dois grupos estudados e verificar a consistência dos dados.

A seguir, foi realizada a análise univariada. Para as variáveis contínuas foi feito teste de normalidade, sendo utilizada média para as variáveis de distribuição normal e mediana para as de distribuição não-normal. O teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para a comparação entre as variáveis categóricas.

Para o modelo multivariado foram selecionadas as variáveis que apresentaram valor  $p < 0,20$  na análise univariada. Foi feita regressão logística binária, pois as variáveis respostas foram definidas como categóricas dicotômicas. Para avaliar se o modelo estava bem ajustado, foi aplicado o teste de *Hosmer-Lemeshow*, considerando-se intervalo de confiança 95%. O modelo estava bem ajustado para  $p > 0,05$ . Inicialmente, todas as variáveis foram incluídas no modelo e retiradas uma a uma conforme o nível de significância (valor  $p$ ). Retirava-se a variável com valor  $p$  mais alto e o modelo era testado novamente.

# 5 RESULTADOS

Foram selecionadas, inicialmente, 280 pacientes que tiveram acompanhamento pré-natal e de infectologia no HC-UFMG. Foram excluídas 27 por falta de dados disponíveis no prontuário. Além disso, 17 não possuíam exames anteriores ao uso de ARV, quatro não fizeram uso dessa medicação, 28 apresentavam comorbidades que poderiam alterar os exames laboratoriais em questão e quatro usaram outros fármacos além dos aceitáveis neste estudo. Todas essas pacientes foram excluídas da análise dos dados.

Um total de 200 mulheres que receberam ARV durante a gestação, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006, foi acompanhado prospectivamente, sendo que cada gravidez foi considerada um caso. Conforme protocolo do serviço, todas as pacientes receberam suplementação de ferro. Para melhor compreensão, a apresentação dos resultados será dividida em quatro etapas, a seguir.

## 5.1 Características maternas

As variáveis foram divididas em dois grupos: características demográficas da população em estudo (TAB. 1) e características da infecção pelo HIV (TAB. 2).

### 5.1.1 Características demográficas

As pacientes do estudo foram avaliadas quanto às características demográficas. A média de idade foi de 28 anos. A maioria das gestantes (68%) tinha parceiro fixo e grande parte delas

não fazia uso de drogas lícitas ou ilícitas. O número de consultas de pré-natal foi satisfatório na maioria das vezes.

TABELA 1  
Perfil demográfico da população estudada

<b>Variáveis Maternas</b>	<b>n (%)</b>
<b>Idade média</b> (desvio padrão)	28,11 (5,573)
<b>Escolaridade /anos de estudo</b> (IQR 25-75%)	6,0 *(4-8)
<b>Número de consultas de pré-natal</b> (IQR 25-75%)	8* (6-10)
<b>Idade gestacional de início de ARV</b> (IQR 25-75%)	18,5* (1-35)
<b>Idade gestacional no parto</b> (IQR 25-75%)	38*(37-39)
<b>Etnia</b>	
Branca	68 (34)
Mulata	36 (18)
Negra	76 (38)
Não informado	20 (10%)
<b>Estado Civil</b>	
Solteira	55 (27,5)
Casada	55 (27,5)
União estável	81 (40,5)
Viúva	3 (1,5)
Separada	3 (1,5)
Não informado	3 (1,5)
<b>Tabagismo</b>	
Sim	43 (21,5)
Não	156 (78)
Não informado	4 (2)
<b>Etilismo</b>	
Sim	6 (3)
Não	192 (96)
Não informado	2 (1)
<b>Drogas ilícitas</b>	
Sim	11 (5,5)
Não	187 (93,5)
Não informado	2 (1)

\*mediana

IQR = interquartil

ARV= antirretroviral

### 5.1.2 Características da infecção pelo HIV

Grande parte das mulheres estudadas teve o diagnóstico da infecção na triagem realizada em pré-natal.

As pacientes foram agrupadas segundo a classificação pelo CDC 93 em AIDS (A3, B3, C1, C2, C3) e não-AIDS (A1, A2, B1, B2), sendo que a maioria delas (69%) ainda não apresentava sinais da doença.

Anteriormente ao uso dos ARVs, a mediana da carga viral do HIV foi de 2.300 cópias/mL (IQR 92,5–11142) e dos níveis de CD4 foi de 389 células/mm<sup>3</sup> (IQR 238,5– 73,5), log 28,8% (IQR 18,77–32,90). No terceiro trimestre da gestação, a mediana da carga viral do HIV foi menor que 50 cópias/mL (IQR <50–725,75) e dos níveis de CD4 foi de 479,5 (IQR 308,5–685,25) - log 34,2% células/mm<sup>3</sup> (IQR 21,6–39,3).

TABELA 2

Características da infecção do HIV nas pacientes

<b>Variáveis</b>	<b>N(%)</b>
<b>Momento do diagnóstico</b>	Gestação atual ou anterior 126 (63)
	Fora da gestação 74 (37)
<b>Esquema de uso do ARV</b>	Profilático 131 (65,5)
	Terapêutico 69 (34,5)
<b>Classificação</b>	Não-AIDS 138 (69)
	AIDS 62 (31)
<b>Carga Viral do HIV anterior ao ARV (cópias/mL)</b>	2300*
<b>CD4 sérico anterior ao ARV (células/mm<sup>3</sup>)</b>	389*

\* mediana

ARV= antirretroviral

HIV= vírus da imunodeficiência humana

O GRÁF. 1 mostra a distribuição de frequência do uso de cada classe de antirretroviral no início da participação no estudo. Todas as gestantes fizeram uso de ITRNs. Apenas 13 mulheres utilizaram a

monoterapia com AZT, sendo que 84,6% delas tiveram o parto no ano 2000; as demais 187 (93,5%) mulheres fizeram uso de algum tipo de HAART. O esquema 2ITRNs + (1ou2) IP foi prescrito para 133 gestantes (66,5%).

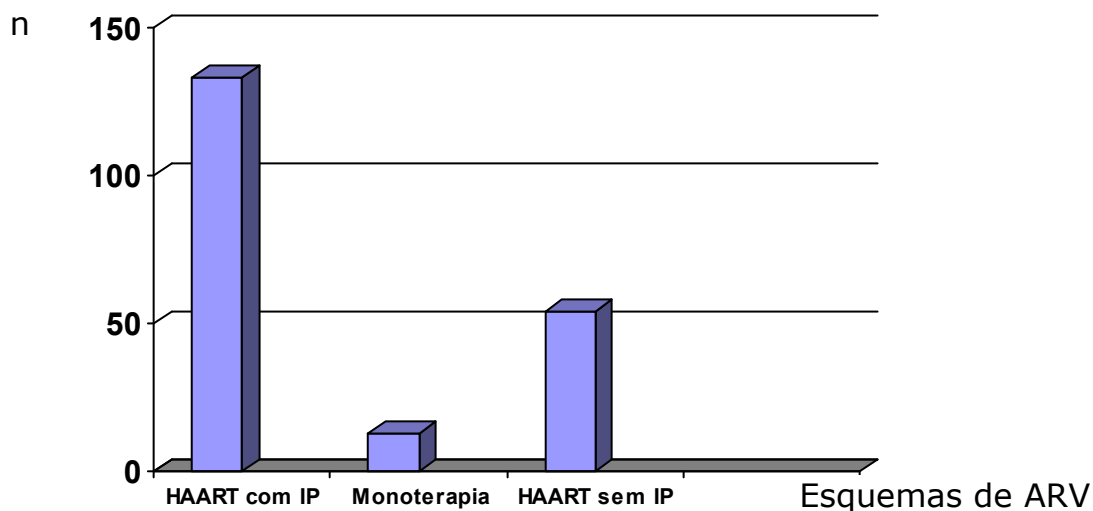


GRÁFICO 1 – Esquemas de ARVs usados pela população estudada.

IP: Inibidores de protease

HAART: Terapia antirretroviral altamente ativa

Calculou-se a mediana do tempo de uso para cada antirretroviral, conforme mostrado na TAB. 3. Foi considerado todo o período de uso das drogas, inclusive fora da gestação, nas pacientes em uso terapêutico.

Durante a gravidez, 37 (18,5%) pacientes trocaram o ARV utilizado: seis (3%) delas por anemia, 12 (6%) por estarem em uso de monoterapia, três (1,5%) por estarem utilizando medicamentos considerados teratogênicos, nove (4,5%) por motivos clínicos (diarreia, exantema e *rash* cutâneo) e sete (3,5%) por motivos não relatados. Foram considerados o tempo de uso de todos os ARV utilizados. No período de quatro a seis meses de uso da terapia antirretroviral, nenhuma paciente permanecia em uso de efavirenz.

TABELA 3  
Tempo de uso de ARV na população estudada

<b>Antirretroviral</b>	<b>N</b>	<b>Mediana de uso (em dias)</b>
<b>AZT</b>	41	93
<b>3TC</b>	12	163,5
<b>d4T</b>	11	213
<b>ddI</b>	11	173
<b>AZT + 3TC</b>	172	137
<b>Nevirapina</b>	60	128,5
<b>Efavirenz</b>	3	187
<b>Nelfinavir</b>	123	77
<b>Lopinavir + Ritonavir</b>	7	154
<b>Indinavir</b>	3	53
<b>Saquinavir +Ritonavir</b>	4	164
<b>Atazanavir</b>	1	340
<b>Tenofovir</b>	2	99,50
<b>Amplivir</b>	2	926

Todas as pacientes incluídas possuíam resultados de exames laboratoriais antes da utilização dos medicamentos (ou anteriores a 4 semanas de gestação no caso de uso terapêutico de ARV) e no período de 1 a 3 meses de uso dos mesmos na gestação. Quando considerado o terceiro momento de análise dos exames (quatro a seis meses após ARV na gestação), 84 (42%) pacientes não possuíam tais resultados; 78 delas já tinham tido o parto na época considerada. A variável que apresentou mais alto número de valores alterados foi a hemoglobina. Nenhuma paciente do estudo apresentou leucopenia. (TABELA 4)

TABELA 4  
Distribuição das variáveis hematológicas em relação  
à normalidade dos valores

<b>Variáveis</b>	<b>Alterado N (%)</b>	<b>Não Alterado N (%)</b>
<b>Hb pré <sup>1</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>Hb 1 a 3 meses <sup>2</sup></b>	22 (11)	178 (89)
<b>Hb 4 a 6 meses <sup>3</sup></b>	15 (7,5)	101 (50,5)
<b>Plaq pré <sup>4</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>Plaq 1 a 3 meses <sup>5</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>Plaq 4 a 6 meses <sup>6</sup></b>	5 (2,5)	108 (54)
<b>Leucócitos pré <sup>7</sup></b>	0 (0)	100 (100)
<b>Leucócitos 1 a 3 meses <sup>8</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>Leucócitos 4 a 6 meses <sup>9</sup></b>	0 (0)	116 (100)

1- Hemoglobina anterior ao uso de antirretroviral na gestação

2- Hemoglobina 1 a 3 meses após uso de antirretroviral

3- Hemoglobina 4 a 6 meses após uso de antirretroviral

4- Plaquetas anterior ao uso de antirretroviral na gestação

5- Plaquetas 1 a 3 meses após uso de antirretroviral

6- Plaquetas 4 a 6 meses após uso de antirretroviral

7- Leucócitos anterior ao uso de antirretroviral na gestação

8- Leucócitos 1 a 3 meses após uso de antirretroviral

9- Leucócitos 4 a 6 meses após uso de antirretroviral

A maior parte das pacientes apresentou níveis de glicemia de jejum normais. A glicemia após 50 gramas de dextrosol mostrou valores alterados em 22 pacientes, sendo que três delas não realizaram o teste oral de tolerância a glicose. Dez pacientes tiveram diagnóstico de diabetes gestacional. (TABELA 5)

TABELA 5  
Distribuição das variáveis de glicemia em relação  
à normalidade dos valores

<b>Variáveis</b>	<b>Alterado N (%)</b>	<b>Não Alterado N (%)</b>
<b>Glicemia de jejum pré <sup>1</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>Glicemia de jejum 1 a 3 meses <sup>2</sup></b>	1 (0,5)	199 (99,5)
<b>Glicemia de jejum 4 a 6 meses <sup>3</sup></b>	0	115 (100)
<b>GPD <sup>4</sup></b>	22 (11)	178 (89)
<b>TOTG <sup>5</sup></b>	10 (52,6)	9 (47,4)

1- Glicemia de jejum anterior ao uso de antirretroviral na gestação

2- Glicemia de jejum 1 a 3 meses após uso de antirretroviral

3- Glicemia de jejum 4 a 6 meses após uso de antirretroviral

4- Glicemia 1 hora após 50 gramas de dextrosol

5- Teste oral de tolerância a glicose

A maioria das pacientes não apresentou anormalidades nos níveis de enzimas hepáticas no período analisado.(TABELA 6)

TABELA 6  
Distribuição das variáveis de enzimas hepáticas em relação  
à normalidade dos valores

<b>Variáveis</b>	<b>Alterado N (%)</b>	<b>Não Alterado N (%)</b>
<b>TGO pré <sup>1</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>TGO 1 a 3 meses <sup>2</sup></b>	4 (2)	196 (98)
<b>TGO 4 a 6 meses <sup>3</sup></b>	3 (1,5)	113 (56,5)
<b>TGP pré <sup>4</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>TGP 1 a 3 meses <sup>5</sup></b>	0 (0)	200 (100)
<b>TGP 4 a 6 meses <sup>6</sup></b>	1 (0,5)	115 (57,5)

1-Transaminase-glutâmico-oxalacética antes do antirretroviral na gestação

2- Transaminase-glutâmico-oxalacética 1 a 3 meses após uso de antirretroviral

3- Transaminase-glutâmico-oxalacética 4 a 6 meses após uso de antirretroviral

4- Transaminase-glutâmico-pirúvica anterior ao uso de antirretroviral na gestação

5- Transaminase-glutâmico-pirúvica 1 a 3 meses após uso de antirretrovirais

6- Transaminase-glutâmico-pirúvica 4 a 6 meses após uso de antirretrovirais



## 5.2 Análise univariada

Não foi possível a análise univariada dos critérios avaliados em relação ao uso de ITRNs, pois todas as pacientes fizeram uso dessa classe de ARV.

### 5.2.1 Anemia

Apesar de identificados casos de anemia após um a três meses de uso de quaisquer das classes de ARV, nenhuma relação se mostrou estatisticamente significativa. Também as pacientes classificadas como AIDS não apresentaram maior incidência de anemia nesse período.

TABELA 7

Comparação entre alteração da hemoglobina um a três meses após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variáveis		Alteração da Hb 1 a 3 meses de uso de ARV na gestação		Valor p
		Sim N (%)	Não N (%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	12 (54,5)	121 (68)	0,20 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	10 (45,5)	57 (32)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	10 (45,5)	52 (29,2)	0,120 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	12 (54,5)	126 (70,8)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	10 (45,5)	52 (29,2)	0,120 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	12 (54,5)	126 (70,8)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	1 (7,7)	12 (92,3)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	21 (11,2)	166 (88,8)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	12 (9)	121 (91)	0,20 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	10 (14,9)	57 (85,1)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	9 (16,4)	46 (83,6)	0,13 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	13 (9)	132 (91)	

a- qui-quadrado de Pearson; b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

HAART: Terapia antirretroviral altamente ativa

Quinze pacientes mantiveram baixos níveis de hemoglobina no período de quatro a seis meses de uso de ARV na gestação. Não houve associação do desenvolvimento da anemia com a classe do ARV, esquema utilizado (monoterapia, HAART com ou sem inibidores da protease) ou com a presença ou não de AIDS.

TABELA 8

Comparação entre alteração da hemoglobina quatro a seis meses após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variáveis		Alteração da Hb 4 a 6 meses após uso ARV na gestação		Valor p
		Sim N(%)	Não N(%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	9 (60)	72 (71,3)	0,38 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	6 (40)	29 (28,7)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	7 (46,7)	31 (30,7)	0,20 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	8 (53,3)	70 (69,3)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	8 (53,3)	37 (36,6)	0,216 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	7 (46,7)	64 (63,4)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	1 (25)	3 (75)	0,43 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	14 (12,5)	98 (87,5)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	9 (11,1)	72 (88,9)	0,38 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	6 (17,1)	29 (82,9)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	5 (16,1)	26 (83,9)	0,54 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	10 (11,8)	75 (88,2)	

a- qui-quadrado de Pearson; b-teste exato de Fisher.

ARV: antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

HAART: Terapia antirretroviral altamente ativa

### 5.2.2 Plaquetopenia

Nenhuma paciente apresentou plaquetopenia durante os três primeiros meses de uso da terapia antirretroviral. No segundo período de análise dos exames laboratoriais, o desenvolvimento de plaquetopenia não mostrou associação estatisticamente significativa

com a classe de ARV utilizada, presença ou não de AIDS e esquema de ARV (monoterapia, HAART com ou sem IP).

TABELA 9

Comparação entre alteração de plaquetas quatro a seis meses após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variáveis	Alteração na contagem de plaquetas 4 a 6 meses após ARV na gestação		Valor p	
	Sim N (%)	Não N (%)		
<b>IP</b>	<b>sim</b>	3 (60)	76 (70,4)	0,63 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	2 (40)	32 (29,6)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	2 (40)	35 (32,4)	0,662 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (60)	73 (67,6)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	2 (40)	43 (39,8)	1,00 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (60)	65 (60,2)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	0 (0)	4 (100)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	5 (4,6)	104 (95,4)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	3 (3,8)	76 (96,2)	0,63 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	2 (5,9)	32 (94,1)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	2 (6,7)	28 (93,3)	0,60 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (3,6)	80 (96,4)	

b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

### 5.2.3 Leucopenia

Não houve alteração na contagem de global de leucócitos em nenhuma das pacientes avaliadas durante o estudo.

### 5.2.4 Hiperglicemia

Foram encontrados anormalidades nos valores de glicemia de jejum medidos um a três meses após uso de ARV na população estudada. Entretanto, não houve associação de hiperglicemia com nenhuma classe ou esquema de ARV, presença ou não de AIDS.

TABELA 10

Comparação entre alteração da glicemia de jejum um a três meses após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variáveis		Alteração da glicemia de jejum 1 a 3 meses após ARV na gestação		Valor p
		Sim N (%)	Não N (%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	1 (100)	132 (66,3)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>Não</b>	0 (0)	67 (33,7)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	0 (0)	62 (31,2)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>Não</b>	1 (100)	137 (68,8)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	0 (0)	62 (31,2)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>Não</b>	1 (100)	137 (68,8)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	0 (0)	13 (100)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>Não</b>	1 (0,5)	186 (99,5)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	1 (0,8)	132 (99,2)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>Não</b>	0 (0)	67 (100)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	0 (0)	55 (100)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	1 (0,7)	144 (99,3)	

b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

Nenhuma gestante participante do estudo apresentou alteração dos níveis glicêmicos em jejum no período de quatro a seis meses de uso de ARV na gravidez.

Todas as pacientes submeteram-se ao teste de glicemia uma hora após ingestão de 50 gramas de dextrosol, que era solicitado entre 24 e 28 semanas de gestação. A alteração desse parâmetro laboratorial não mostrou associação estatisticamente significativa com a classe de ARV utilizada, presença ou não de AIDS e esquema de ARV (monoterapia, HAART com ou sem IP).

TABELA 11

Comparação entre alteração da glicemia pós-50 g de dextrosol após uso de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variável		Alteração da glicemia pós-50 g dextrosol após ARV na gestação		Valor p
		Sim N (%)	Não N (%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	15 (68,2)	118 (66,3)	0,85 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	7 (31,8)	60 (33,7)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	6 (27,3)	56 (31,5)	0,81 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	16 (72,7)	122 (68,5)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	9 (40,9)	53 (29,8)	0,33 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	13 (59,1)	125 (70,2)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	2 (15,4)	11 (84,6)	0,6 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	20 (10,7)	167 (89,3)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	15 (11,3)	118 (88,7)	0,85 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	7 (10,4)	60 (89,6)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	5 (9,1)	50 (90,9)	0,59 <sup>a</sup>
	<b>não</b>	17 (11,7)	128 (88,3)	

a- qui-quadrado de Pearson; b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

As pacientes que apresentavam GPD alterado eram submetidas ao teste oral de tolerância a glicose, com 100 gramas de dextrosol. A TAB. 10 mostra a relação dos resultados desse exame com as

características da infecção. Das pacientes que foram submetidas ao teste (19 casos), todas estavam em uso de inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, sendo que em 11 delas foi dado o diagnóstico de diabetes gestacional. O uso de inibidores da protease não se mostrou associado ao desenvolvimento de diabetes gestacional.

TABELA 12

Comparação entre alteração do teste oral de tolerância à glicose após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variável		Alteração de TOTG em usuárias de ARV na gestação		Valor P
		Sim N (%)	Não N (%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	5 (50)	8 (88,9)	0,14 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	5 (50)	1 (11,1)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	3 (30)	2 (22,2)	1,00 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	7 (70)	7 (77,8)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	3 (30)	4 (44,4)	0,65 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	7 (70)	5 (55,6)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	2 (100)	0 (0)	0,4 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	8 (47,1)	9 (52,9)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	5 (38,5)	8 (61,5)	0,14 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	5 (83,3)	1 (16,7)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	3 (75)	1 (25)	0,58 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	7 (46,7)	8 (53,3)	

b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

### 5.2.5 Enzimas hepáticas

Na análise dos casos de alteração de TGO um a três meses após ARV, nenhum fator se mostrou estatisticamente significativo.

TABELA 13

Comparação entre alteração de TGO um a três meses após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variáveis		Alteração de TGO 1 a 3 meses após Uso de ARV na gestação		Valor p
		Sim N (%)	Não N(%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	2 (50)	13 (66,8)	0,60 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	2 (50)	65 (33,2)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	1 (25)	61 (31,1)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (75)	135 (68,9)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	1 (25)	61 (31,1)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (75)	135 (68,9)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	1 (7,7)	12 (92,3)	0,23 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (1,6)	184 (98,4)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	2 (1,5)	131 (98,5)	0,60 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	2 (3)	65 (97)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	2 (3,6)	53 (96,4)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	2 (1,4)	143 (98,6)	

b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

Não houve relação entre alteração da TGO na gestação após quatro a seis meses de uso de ARV e a classe de drogas utilizadas,

monoterapia ou associação de medicamentos , nem a presença ou não de AIDS.

TABELA 14

Comparação entre alteração de TGO quatro a seis meses após início de ARV na gestação e características do uso de ARV

Variáveis		Alteração de TGO 4 a 6 meses após uso de ARV na gestação		Valor P
		Sim N (%)	Não N (%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	3 (100)	78 (69)	0,55 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	0 (0)	35 (31)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	0 (0)	38(33,6)	0,55 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (100)	75 (66,4)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	1 (33,3)	44 (38,9)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	2 (66,7)	69 (61,1)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	0 (0)	4 (100)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (2,7)	109 (97,3)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	3 (3,7)	78 (96,3)	0,55 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	0 (0)	35 (100)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	0 (0)	31 (100)	0,56 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	3 (3,5)	82 (96,5)	

b-teste exato de Fisher.

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

Nos três primeiros meses de uso de ARV na gestação não foi constatada alteração de TGP em nenhuma paciente do estudo.

Não houve evidência significativa de relação entre alteração de TGP quatro a seis meses na gestação e as variáveis analisadas.



TABELA 15

Comparação entre alteração de TGP quatro a seis meses após início de ARV na gestação e características do uso de antirretrovirais

Variáveis		Alterações de TGP 4 a 6 meses Após uso de ARV na gestação		Valor p
		Sim N(%)	Não N(%)	
<b>IP</b>	<b>sim</b>	1 (100)	80 (69,6)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	0 (0)	35 (30,4)	
<b>ITRNNs</b>	<b>sim</b>	0 (0)	38 (33)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	1 (100)	77 (67)	
<b>AIDS</b>	<b>sim</b>	0 (0)	45 (39,1)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	1 (100)	70 (60,9)	
<b>Monoterapia</b>	<b>sim</b>	0 (0)	4 (100)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	1 (0,9)	111 (99,1)	
<b>HAART com IP</b>	<b>sim</b>	1 (1,2)	80 (98,8)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	0 (0)	35 (100)	
<b>HAART sem IP</b>	<b>sim</b>	0 (0)	31 (100)	1,0 <sup>b</sup>
	<b>não</b>	1 (0,9)	84 (98,8)	

b-teste exato de Fisher

ARV: Antirretrovirais

IP: Inibidor de protease

ITRNNs: Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

### 5.3 Análise multivariada

Para a análise multivariada foram consideradas todas as variáveis que possuíam, na análise univariada, valor de  $p < 0,20$  para cada parâmetro laboratorial avaliado.

### 5.3.1 Anemia

Em relação à alteração de hemoglobina no primeiro trimestre de uso de ARV, foram incluídos na análise o uso de IP, ITRNNs, a AIDS, uso de HAART com e sem IP. Após a análise, nenhuma variável permaneceu no modelo.

TABELA 16

Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada para alteração de hemoglobina nos primeiros três meses de uso de antirretrovirais na gestação

	<b>P</b>	<b>OR (IC:95%)</b>
<b>IP</b>	0,20	0,56 (0,23 – 1,38)
<b>ITRNNs</b>	0,120	2,01 (0,82 – 4,96)
<b>AIDS</b>	0,120	2,01 (0,82 – 4,96)
<b>HAART com IP</b>	0,20	0,56 (0,23 – 1,38)
<b>HAART sem IP</b>	0,13	1,98 (0,79 – 4,95)

No estudo da alteração de Hb quatro a seis meses após uso de ARV, foram selecionadas para o modelo as variáveis: uso de ITRNNs e AIDS. Após a regressão logística, nenhuma variável permaneceu no modelo.

TABELA 17

Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada para alteração de hemoglobina após quatro a seis meses de uso de antirretrovirais na gestação

	<b>P</b>	<b>OR (IC:95%)</b>
<b>ITRNNs</b>	0,20	1,97 (0,65 – 5,93)
<b>AIDS</b>	0,21	1,97 (0,66 – 5,89)

### 5.3.2 Hiperglicemia

Nenhuma variável mostrou valor de  $p < 0,20$  na análise univariada para glicemia de jejum ou glicemia 1 hora pós 50g de dextrosol, não sendo possível realizar a análise multivariada.

Para anormalidade no teste oral de tolerância a glicose, as variáveis que entraram no modelo da análise multivariada foram uso de IP e uso de HAART com IP. Nenhuma variável permaneceu no modelo final.

TABELA 18

Variáveis que entraram no modelo inicial da análise multivariada para alteração de teste oral de tolerância a glicose com 100 g de dextrosol após início de TARV na gestação

	<b>P</b>	<b>OR (IC:95%)</b>
<b>IP</b>	0,14	0,12 (0,011 – 1,40)
<b>HAART com IP</b>	0,14	0,12 90,011 – 1,40)

### 5.3.3 Enzimas hepáticas

Não se encontrou variável que possuísse, na análise univariada, valor de  $p < 0,20$  para alteração de TGO ou TGP.

## 6 Discussão

Os possíveis efeitos adversos maternos relacionados aos ARVs durante a gestação estão bem estabelecidos. Com gravidades variáveis, a maioria dessas situações clínicas pode ser facilmente detectável por exames laboratoriais, sendo, por isso, preconizadas no acompanhamento às gestantes<sup>3</sup>. A prevalência de tais alterações tem sido estudada, sendo observada associação principalmente com o tipo e tempo de uso da droga utilizada.<sup>43,44,47</sup>

A média de idade das pacientes (28 anos) é concordante com as referidas em coortes multicêntricas de WITS *et al.* e PACTG 316.<sup>44,48</sup>

A maioria das gestantes possuía união conjugal estável, não fazia uso de drogas lícitas ou ilícitas e teve parto a termo. Mais da metade das mulheres estudadas não era considerada branca, também em consonância com dados da literatura.<sup>44,45,47,48</sup>

Como relatado nas populações estudadas por Timmermans *et al.*, Lorenzi *et al.* e Mello *et al.*, o diagnóstico da infecção foi dado por exames de pré-natal (gestação atual ou prévia) na maioria das mulheres, sendo que a maior parcela delas ainda não apresentava sinais da doença. Isso reforça a recomendação do governo brasileiro para rastrear a infecção pelo HIV em todas as gestações, com benefício para a mãe e para o feto.<sup>3,6,42,46</sup>

Conforme recomendação do Ministério da Saúde<sup>21</sup>, o esquema HAART foi o mais utilizado pelas gestantes. Talvez devido a isso tenham tido queda tão significativa da carga viral do HIV, chegando a maioria a ter níveis indetectáveis no terceiro trimestre de gestação. Também possivelmente relacionado ao uso de terapia potente, a mediana para log CD4 revelou melhora ao longo da gestação,

mostrando benefício materno. Melhoras semelhantes em relação a esses parâmetros são mostradas na literatura.<sup>42,49</sup>

A mediana da idade gestacional de início de ARV foi de 18,5 semanas, o que também pode estar associado ao sucesso na redução da carga viral do HIV dessas gestantes. O preconizado pelo Ministério da Saúde é que as drogas sejam iniciadas após 14 semanas de gestação, o que é seguido em nosso serviço. Em publicação recente, a *British HIV Association* afirma que o tempo ideal para início das drogas ainda é desconhecido, não devendo ultrapassar as 28 semanas da gravidez.<sup>25</sup> Possivelmente o uso de ARV somente após a viabilidade fetal diminuiria a exposição da gestante aos prováveis efeitos adversos dos medicamento. Estudos que elucidem o período ideal para início da profilaxia da transmissão vertical do HIV são necessários.

Durante todo o período de desenvolvimento do estudo, a combinação de ARV já era preconizada na profilaxia da transmissão vertical do HIV. Por isso, a partir de meados de 2000, as pacientes originadas de outros serviços que estavam submetidas à monoterapia tiveram o esquema trocado.

Inibidores de protease foram utilizados em 66,5% das pacientes, sendo os mais frequentes o nelfinavir, lopinavir+ritonavir, indinavir e saquinavir, nesta ordem. A taxa de uso dessa classe de ARV foi inferior ao encontrado por Tuomala *et al.* (86,5%)<sup>47</sup>; porém, entre os IPs, houve concordância nas medicações mais frequentes.

Todos os exames anteriores ao uso de ARV na gestação mostravam parâmetros normais. Tal critério foi importante para que não houvesse possibilidade de associação entre uma condição pré-existente e as anormalidades surgidas nos exames laboratoriais.

Poucas pacientes necessitaram de troca de medicação, sendo que em 3% delas a causa foi anemia. Duas pacientes necessitaram de hemotransfusão. Entretanto, tal informação pode estar prejudicada pelo fato de que em 3,5% não foi relatada o motivo da

troca. A substituição do fármaco baseado na alteração laboratorial pode ter isentado a paciente de piora importante dos parâmetros ou até mesmo de sinais clínicos da doença. Não houve relato de necessidade de troca por alteração de outro parâmetro laboratorial. Portanto, apesar da presença de anormalidades, estas não foram consideradas graves.

O período em que houve maior número de efeitos adversos constatados laboratorialmente foi o primeiro (um a três meses), o que é concordante com a literatura.<sup>47,49</sup>

A hemoglobina foi a variável que mais mostrou alterações nos valores, tanto nos três primeiros meses de uso da droga na gestação quanto no período seguinte. Houve casos de anemia com gestantes em uso de qualquer classe ou combinação de ARV, classificadas como AIDS ou não-AIDS. Dez pacientes mostravam queda da hemoglobina nos dois períodos analisados. Assim como descrito por Tuomala, todas as mulheres que apresentaram anemia fizeram uso de zidovudina, que é a principal droga associada a tal evento adverso.<sup>47</sup> Em estudo na população geral, em gestantes paulistanas atendidas pelo SUS e em uso de suplementação de ferro, a taxa de anemia no final da gravidez foi aproximadamente de 21%.<sup>54</sup> Em nosso trabalho, essa taxa apresentou-se menor. Quando comparada a dados da literatura sobre anormalidades laboratoriais em gestantes em uso de ARV, a taxa de anemia por nós encontrada foi muito inferior.<sup>42,47,49</sup> O fato de que todas as gestantes apresentavam níveis normais de hemoglobina no início das gestação ou antes do uso do ARV pode ter influenciado neste resultado, assim como o uso rotineiro de suplementação de ferro por nossas gestantes.

Na análise multivariada não foi encontrada associação da presença de anemia com o uso de inibidor de protease, ITRNNs, HAART com IP, HAART sem IP, sinais ou não de AIDS. Nossos resultados foram semelhantes aos do PACTG 316, mas controversos quanto aos de Tuomala, que enfatizou associação entre anemia e uso

de ARV, apesar de baixo risco relativo (OR=1,6; IC a 95%: 1,1-2,4).<sup>44,47</sup>

A incidência de plaquetopenia foi baixa (2,5%), resultados compatíveis com os encontrados por Lorenzi *et al.* e Ceriotto *et al.*<sup>42,49</sup> Como a taxa de plaquetopenia idiopática em gestantes sem fatores de risco pode atingir aproximadamente 5 a 7%, os índices encontrados no trabalho podem ter sido causados apenas pelas modificações fisiológicas da gravidez.

Como encontrado no presente estudo, existe relato na literatura de baixa taxa de leucopenia (2,6%) em gestantes usuárias de ARV.<sup>49</sup> É descrito que o uso do AZT pode estar relacionado a queda do número de leucócitos.<sup>19</sup> Poucos estudos avaliaram tal variação durante a gestação e em uso de ARV.

A possível relação à maior incidência de hiperglicemia nos casos de uso de IP ainda é controversa na literatura. No presente estudo tal associação não se mostrou estatisticamente significativa.

No PACTG 316, envolvendo 1407 gestantes, foi demonstrada associação de aumento da taxa de diabetes *mellitus* gestacional com terapia com IP anterior a 12 semanas de gestação (p=0,023).<sup>44</sup> Também um trabalho com população homogênea em relação ao IMC, idade materna e intercorrências clínicas, realçaram associação entre desenvolvimento de intolerância à glicose e uso de terapia tríplice com nelfinavir (p=0,001), não observada na monoterapia.<sup>43</sup>

Entretanto, estudo prospectivo e randomizado com 149 pacientes, divididas entre usuárias e não usuárias de IP, não constatou aumento do risco nas mulheres em uso de IP. Maiores taxas de hiperglicemia estavam relacionadas ao aumento do IMC, idade materna superior a 30 anos e origem hispânica.<sup>48</sup>

Em relação à população geral, na qual a taxa de diabetes gestacional é em torno de 4%, as gestantes do estudo apresentaram índices muito semelhantes (5%).<sup>51</sup> Considerando os níveis pré-alterados de glicemia de jejum (superior a 99 mg/dL), sugeridos pela

ADA, apenas uma paciente apresentou exame alterado: estava em uso de 2ITRNs+IP (AZT+3TC e nelfinavir) e não apresentava sinais de AIDS. Entretanto, ao realizar o teste após ingestão de 50 g de dextrosol, 11% das gestantes (22 pacientes) tinham alteração laboratorial.

Verificou-se baixa taxa de alteração de enzimas hepáticas, semelhantes a dados publicados anteriormente.<sup>42, 44, 49</sup> Entretanto, alguns trabalhos relataram efeitos adversos hepáticos graves em gestantes em uso de Nevirapina e com contagem de LT CD4 maior que 250 células/mm<sup>3</sup>.<sup>45</sup> Também João *et al.*, que descreveram toxicidade hepática em 5,6% das pacientes em uso de NVP, evidenciou taxa superior à encontrada no presente estudo, onde sessenta e três pacientes (31,5%) fizeram uso de ITRNNs, sendo a nevirapina a mais frequente.<sup>55</sup> Talvez a menor taxa de exames anormais seja explicado por termos excluídos pacientes portadoras de hepatite ou outras doenças que pudessem levar ao aumento delas, como a *hemolysis, elevated liver, low platelet* (HELLP) síndrome. Além disso, na presente coorte a NVP era prescrita preferencialmente para pacientes com contagem de LT CD4 menor que 250 células/mm<sup>3</sup>.

O estudo realizado possui algumas limitações. Dados sobre amilase e perfil lipídico não foram analisados, pois não estavam disponíveis na frequência exigida pelo trabalho. Informações sobre o puerpério, citados por poucos estudos, seriam importantes na completa análise da influência do ARV na gravidez. Apenas 44,5% das gestantes avaliadas continuaram o uso dos medicamentos após o parto, o que reduziu muito a amostra para avaliação desse período. Quando a presente pesquisa foi feita, uma das drogas mais utilizadas era o nelfinavir, que teve seu uso suspenso em 2007. Apesar de substituída, na maioria das vezes, por droga da mesma classe, estudos com outros IPs na gestação poderiam alterar as taxas de



efeitos adversos aqui encontrados, já que o número de gestantes em uso desses foi pequeno.

A periodicidade de exames preconizados pelo Ministério da Saúde nos parece adequado, pois foi possível a detecção de anormalidades antes do comprometimento clínico da maioria das pacientes. Isso nos faz ressaltar a importância da avaliação periódica dos parâmetros laboratoriais, principalmente nos primeiros meses de uso, monitorando troca de medicação quando necessário.

Encontramos na literatura alguns trabalhos que avaliaram alterações laboratoriais em gestantes em uso de ARV. Entretanto, apenas Tuomala<sup>47</sup> avaliou tais alterações de forma seriada durante a gestação. Além disso, o valor de referência considerado para os exames laboratoriais, principalmente para a hemoglobina e plaquetas, variam nos trabalhos publicados. Nesta pesquisa utilizamos valores de referência próximos aos fisiológicos na gravidez. Um estudo randomizado, multicêntrico, com valores de referência para exames adaptados à gravidez e com número maior de pacientes poderia esclarecer algumas questões que permanecem em aberto.

## 7 Conclusões

- Houve baixa taxa de anormalidades laboratoriais em sangue periférico de gestantes infectadas pelo HIV causadas por diferentes antirretrovirais durante a gestação.
- Não houve associação estatisticamente significativa entre as alterações laboratoriais encontradas e a presença de sinais de AIDS, classe ou tempo de uso do antirretroviral utilizado.

# Referências

- 1- Unaid. AIDS epidemic update: december 2007. Disponível no endereço: <http://data.unaids.org>, acessado em junho 2008.
- 2- Centers for Diseases Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance General Epidemiology, 2006. Disponível no endereço: [www.cdc.gov/hiv/graphics/surveill.htm](http://www.cdc.gov/hiv/graphics/surveill.htm), acessado em junho 2008.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde: 8-15, 2007.
- 4- Minkoff H. Human Immunodeficiency syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 101:797-810, 2003.
- 5- Sepkowitz KA. AIDS - the first 20 years. *N Engl J Med*, 344(23), jun.7:1764-1771, 2001.
- 6- Melo VH, Aguiar RALP, Lobato ACL, Cavallo IKD, Kakehasi FM, Pinto JA. *et al* Resultados maternos e perinatais de dez anos de assistência obstétrica a portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 27(11): 683-690, 2005.
- 7- Hendry RM, Parks DE, Mello DL, Quinnan GV, Castro BG. Lack of evidence for HIV-2 infection among at risk individual in Brazil. *JAIDS*, 4:623-627, 1991.
- 8- D'Ippolito M, Read JS, Rocha N, Mussi-Pinhata M, Korelitz J. *et al*. Missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Latin America and the Caribbean: the NICHD International Site Development Initiative (NISDI) Perinatal Study. *In*: 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2005 Jul 24-27; Rio de Janeiro, Brazil. Geneva: IAS; p. TuPe5.1P03, 2005.
- 9- Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 324:8-17, 1991.
- 10- Brasil. Ministério da Saúde. Disponível no site <http://sistemas.aids.gov.br/imprensa/Noticias.asp?NOTCod=48315>, acessado em novembro/2008.
- 11- Brasil. Ministério da Saúde. Disponível no site [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), acessado em junho 2008.
- 12- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis. Programa Nacional de DST e AIDS. Brasília, n.68 (Série Manuais):12-13, 2006.
- 13- Newell ML, Gray G, Bryson Y. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*, 11 (suppl A): 5165-5172, 1997.

- 14- Fowler MG, Lampe MA, Jamieson DJ, Kourtis AP, Rogers MF. Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions. *Am J Obstet Gynecol*, (suppl): S3-S9, 2007.
- 15- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ. *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*, 331: 1173-1180, 1994.
- 16- Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, Taylor AW, Lampe MA, Fowler MG. *et al.* Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis and treatment for pregnancy women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*: S26-32, 2007.
- 17- The Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother-to-child in Tanzania, South Africa and Uganda (PETRA Study): a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 359: 1178-1186, 2002.
- 18- Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, Brasília: Ministério da Saúde: 60-71, 2007.
- 19- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde: 16-34, 2007.
- 20- 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. *N Engl J Med*, 341: 394-402, Aug 1999.
- 21- Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para profilaxia da transmissão materno-infantil do HIV e terapia antirretroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde: 45-50, 2007.
- 22- Fawzi W, Msamanga G, Renjifo B, Spiegelman BC; Urassa EF, Hashemi LA. *et al.* Predictors of intrauterine and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS*, 15(9): 1157-1165, 2001.
- 23- Money DM. Antiviral and antiretroviral use in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 30 (4): 731-749, Dec 2003.
- 24- Center for Diseases Control and Prevention. Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR* 47 (RR-2): 1-30,1998 Disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?GuidelineID=9>.

- 25- Ruitter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G. *et al.* British HIV association and children's HIV association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women. *British HIV Association HIV Medicine*. 9: 452-502, 2008.
- 26- Unaid. Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. Nov, 2007. Disponível em [http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGLSafetyTox\\_Sup.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGLSafetyTox_Sup.pdf).
- 27- A guide to the clinical care of women with HIV, U.S> Department of Health and Human Services Administration, HIV/AIDS Bureau, 2003. Disponível em <http://www.hab.hrsa.gov/pag93-105>.
- 28- Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services, n.29:p 1-128, jan 2008, disponível em <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 29- Bussann H, Wester W, Wester CN, Lekoko B, Okezie O, Thomas AM. Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz-containing highly active antiretroviral therapy in Botswana. *J Acquir Immune Defic. Syndr*, 45: 269-273, 2007.
- 30- Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica nº 109/07-UAT/PN-DST/AIDS/SVS/MS. Disponível no [www.aids.gov.br](http://www.aids.gov.br), 2007.
- 31- Souza AI, B Filho, M, Ferreira LOC. Alterações hematológicas e gravidez. *Ver Brás Hematol Hemoter*, 24: 29-36, 2002.
- 32- Hill C.C., Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. *Surg Clin N Am*, 88: 391-401, 2008.
- 33- Pritchard JA, Adams RH. Erythrocyte production and destructions during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 79: 750-757, 1970.
- 34- Krause PJ, Ingardia CJ, Pontius LT, Malech HL, LoBello TM, Maderazo EG. Host defense during pregnancy: neutrophil chemotaxis and adherence. *Am J Obstet Gynecol*, 157: 274, 1987.
- 35- Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, McRoyan CJ, Kitay D. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 883, 1986.
- 36- Star J, Rosene K, Ferland J, DiLeone G, Hogan J, Kestin A. Flow cytometric analysis of platelet activation throughout normal gestation. *Obstet Gynecol*, 90: 562-568, 1997.
- 37- Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J*, 68 (6):540-543, 1992.
- 38- Jeyabalan A, Lain KY. Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy. *Urol Clin N Am*, 34: p1-6, 2007.

- 39- Neves C, Medina JL, Delgado JL. Alterações endócrinas e imuno-modulação na gravidez. *Arquivos de Medicina*, 21:175-182, 2007.
- 40- Mendenhall HW. Serum protein concentrations in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 106: 388, 1970.
- 41- Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy: diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 140 (7): 730-736, 1981.
- 42- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C. *et al.* Antiretroviral therapies in pregnancy; maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS*, 12 (18): F241-F247, 1998.
- 43- Beirute PE, Duarte G, Quintana SM, Foss MC, Mussi-Pinhata MM, Filho Figueiró EA. *et al.* Intolerância glicêmica e o prognóstico perinatal em gestantes utilizando antirretrovirais. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 25 (7): 465-471, 2003.
- 44- Watts DH, Balasubramain R, Jr Maupin RT, Delke I, Dorenbaum A, Fiore S. *et al.* Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*, 190: 506-516, 2004.
- 45- Hitti J, Frenkelb LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gozalez AG. *et al.* Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 36 (3): 772-776, 2004.
- 46- Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dielerman J, Sprenger H. *et al.* Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS*, 19, 8: 795-799, 2005.
- 47- Tuomala RE, Watts H, Li D, Vajaranant M, Pitt J. *et al.* Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 38 (4): 449-473, 2005.
- 48- Hitti J, Andersen J, McComsey G, Liu T, Melin A, Smith L. *et al.* Protease inhibitor-based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstet Gynecol*, 196; 331.e1-331.e7, 2007.
- 49- Ceriotto M, Harris R, Duarte G, Gonin R, Aguiar RALP, Warley EM, *et al.* Laboratory abnormalities among HIV-1 infected pregnant women receiving antiretrovirals in Latin America and the Caribbean. *AIDS PATIENT CARE and STDs*, 22, 3: 167-171, 2008.
- 50- Daid/Niaid. Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, Version 1.0, December 2004. Disponível em <http://rcc.tech-res-intl.com/toxtables.htm>.

- 51- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (position statement) *Diabetes care*, 2005; 28 (suppl.1):S4-S36. Disponível em [care.diabetesjournals.org](http://care.diabetesjournals.org)
- 52- Center for Diseases Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Disponível no endereço: [www.cdc.gov/hiv/graphics/surveill.htm](http://www.cdc.gov/hiv/graphics/surveill.htm), acessado em junho 2008.
- 53- Brasil. Ministério da Saúde. Disponível no site [http://www.aids.gov.br/assitencia/antiretrovirais/consenso99\\_jul99.htm](http://www.aids.gov.br/assitencia/antiretrovirais/consenso99_jul99.htm), acessado em janeiro/2009.
- 54- Rodriguez OTS, Szarfarc SC, Benicio MHA. Anemia e desnutrição maternas e sua relação com o peso ao nascer. *Rev. Saúde Pública*, 25 (3)
- 55- João EC, Calvet GA, Menezes JA, DÍppolito MM, Cruz MLS, Salgado LAT. *et al.* Nevirapina toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 194: 199-202, 2006.

# Apêndices e Anexo

**Apêndice A: Sistema de Classificação revisado em 1993 de infecção por HIV e definição ampliada dos casos para vigilância de HIV para adolescentes e adultos**

Contagem CD4+	Categorias clínicas		
	A assintomático	B Sintomático agudo (primário) não A nem C	C Condições AIDS/SIDA *
$\geq 500$ céls/mm <sup>3</sup>	A1	B1	C1
200-499 céls/mm <sup>3</sup>	A2	B2	C2
$< 200$ céls/mm <sup>3</sup>	A3	B3	C3

Céls: células

\* As condições clínicas em C estão descritas no Apêndice B.



**Apêndice B: Condições incluídas na definição de 1993 para a vigilância dos casos de AIDS/SIDA**

Câncer de colo uterino invasivo  
Candidíase dos brônquios, da traquéia e dos pulmões  
Candidíase esofágica  
Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar  
Complexo *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii*, disseminado ou extrapulmonar  
Criptococose extrapulmonar  
Criptosporidiose intestinal crônica (duração maior que 1 mês)  
Doença pelo citomegalovírus (com exceção de fígado, baço ou gânglios linfáticos)  
Encefalopatia relacionada com o HIV  
Herpes simples, úlceras crônicas (com duração maior que 1 mês) ou bronquite, pneumonite ou esofagite  
Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar  
Infecções bacterianas, múltiplas ou recidivantes  
Isosporíase intestinal crônica (duração maior que 1 mês)  
Leucoencefalopatia multifocal progressiva  
Linfoma de Burkitt  
Linfoma imunoblástico  
Linfoma primário do cérebro  
*Mycobacterium tuberculosis*, qualquer local  
*Mycobacterium*, outras espécies ou espécies ainda não identificadas, disseminado ou extrapulmonar  
Pneumonia intersticial linfóide e/ou hiperplasia linfóide pulmonar  
Pneumonia por *Pneumocystis carinii*  
Pneumonia recidivante  
Retinite pelo citomegalovírus (com perda da visão)  
Sarcoma de Kaposi  
Septicemia por *Salmonella* recidivante  
Síndrome de desgaste devida ao HIV  
Toxoplasmose cerebral

## **Apêndice C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Título do Projeto: Prevalência de alterações laboratoriais em gestantes infectadas pelo HIV e usuárias de antirretrovirais.**

#### INTRODUÇÃO

Você está sendo convidada para entrar neste estudo porque está infectada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e fez uso de medicamentos para tentar diminuir o número de vírus no seu sangue, com o objetivo de evitar a infecção do seu filho. Este é um formulário de consentimento que lhe dará informações sobre o estudo. Se você decidir participar, você deverá assinar este formulário de consentimento. Você receberá uma cópia do consentimento para seus arquivos pessoais.

#### POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

O propósito deste estudo é obter informações sobre mulheres grávidas infectadas pelo HIV que estiverem recebendo atendimento médico no Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP) e no Hospital das Clínicas da UFMG. Durante a gestação você recebeu ou está recebendo remédios já aprovados para uso em pessoas infectadas pelo HIV. Esses remédios podem causar efeitos no organismo que aparecem em exames de sangue feitos durante o pré-natal. Nenhum desses medicamentos está sendo testado pela primeira vez neste estudo. A pesquisa vai avaliar qual a frequência dessas alterações nas mulheres que usam ou usaram esses remédios durante a gravidez.

#### O QUE EU PRECISO FAZER NAS VISITAS AO ESTUDO?

Se você já teve o parto, não existirá nenhuma consulta a ser feita durante o estudo, apenas faremos avaliação do seu prontuário que ficou no hospital para verificar os exames que foram realizados e os seus resultados.

Se você está grávida e fazendo pré-natal você será acompanhada dentro das normas do Serviço de Gestação de Alto Risco do Hospital das Clínicas. Nenhuma consulta apenas para fins do estudo será necessária. Caso você concorde em participar anotaremos os resultados dos exames que você tem que fazer durante o pré-natal.

As informações recolhidas não irão conter seu nome ou do seu filho, de modo que sua identidade não será revelada. Os resultados dos exames que ficaram registrados em seu prontuário é que serão consultados para a pesquisa.

#### QUANTAS MULHERES PARTICIPARÃO DESTA ESTUDO?

O estudo irá incluir 200 mulheres que tiveram gravidez acompanhada no Ambulatório Carlos Chagas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e fizeram uso de remédios específicos para o vírus HIV.

#### QUANTO TEMPO EU FICAREI NO ESTUDO?

Não existe necessidade de visitas extras por causa do estudo. Para isso consultaremos os resultados dos exames que você fez no pré-natal e que estão anotados no prontuário.

#### EU PODEREI SER RETIRADA DO ESTUDO?

O médico pode retirar você do estudo, sem a sua permissão, se:

- Você não tiver realizado o acompanhamento pré-natal regularmente ou não tiver feito os exames que estão sendo avaliados;
- a Comissão de Ética interromper o estudo.

#### QUAIS SÃO OS RISCOS DESTE ESTUDO?

Não há riscos envolvidos na sua participação e de seu filho neste estudo. Os dados que serão usados são os resultados de exames que você precisou fazer por causa do acompanhamento pré-natal.

#### QUAIS OS BENEFÍCIOS DA PARTICIPAÇÃO NESTE ESTUDO?

Os resultados deste estudo ajudarão os médicos a entender melhor os efeitos da medicação contra o vírus no organismo das mulheres grávidas. Ajudarão também a avaliar se outros cuidados são necessários para acompanhar o pré-natal de mulheres com a infecção pelo HIV.

#### O QUE PODE OCORRER SE EU NÃO CONCORDAR EM PARTICIPAR?

Se você decidir não participar, mesmo assim continuará a receber todo o tratamento necessário durante a gravidez e o parto. Seu filho também será tratado e acompanhado durante o tempo que for necessário para verificar se ele foi ou não contaminado pelo HIV.

#### CONFIDENCIALIDADE

Serão feitos todos os esforços possíveis no sentido de manter o sigilo do seu prontuário médico. Além disso, todos os registros serão mantidos em um fichário trancado. Esses registros poderão ser vistos apenas pelos indivíduos que trabalham neste estudo e os resultados poderão ser publicados em revistas científicas. Você e seu filho não serão pessoalmente identificados em nenhuma publicação resultante da informação recolhida neste estudo.

#### HÁ ALGUM CUSTO PARA MIM?

Não há nenhum custo para você.

#### EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Você não receberá nenhum pagamento por estar neste estudo.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS COMO SUJEITO DA PESQUISA?

A participação neste estudo é completamente voluntária. A qualquer momento você poderá optar por não tomar parte do mesmo.

NOVAS DESCOBERTAS OU RESULTADOS DO ESTUDO

Qualquer descoberta de importância que resultar do estudo lhe será transmitida por um membro da equipe. No final, quando os resultados estiverem prontos, eles serão comunicados a você.

O QUE DEVO FAZER SE TIVER PROBLEMAS OU PERGUNTAS?

No caso de perguntas sobre este estudo ou lesão relacionada com a pesquisa, fazer contato com a Doutora Beatriz Amélia Monteiro de Andrade (responsável pelo estudo) ou com a Professora Doutora Regina Amélia Lopes Pessoa Aguiar, nos telefones 3248-9255 ou 3248-9421 (telefone do ambulatório e da Maternidade). Poderá também dirigir-se ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP -UFMG), na Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar sala 2005-Pampulha, Belo Horizonte- MG ou pelo telefone 3499-4592.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu li este formulário de consentimento (ou alguém o explicou para mim), todas as minhas perguntas foram respondidas e concordo em tomar parte neste estudo. Estou ciente de que eu posso sair a qualquer momento, sem perder o direito de receber cuidados médicos.

\_\_\_\_\_  
Nome da gestante (legível)

\_\_\_\_\_  
Assinatura da gestante

Data: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Responsável pelo estudo  
(Beatriz Amélia Monteiro de Andrade)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_\_

## Apêndice D: Questionário para coleta de dados

### PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV E USUÁRIAS DE ANTIRRETROVIRAIS

NOME:

NÚMERO DA PESQUISA:

REGISTRO:

IDADE:

DATA DE NASCIMENTO:

DATA DO PARTO: \_\_\_\_\_ SEM

ETNIA: 1-BRANCA 2-NEGRA 4-MULATA 8-OUTROS 9-NÃO RELATADO

ESTADO CIVIL: 1- SOLTEIRA 2-CASADA 3- VIÚVA 4- UNIAO ESTÁVEL 5-

SEPARADA 6- OUTROS 9- NÃO RELATADO

ESCOLARIDADE:

TABAGISMO: 1- SIM 2- NÃO      ÁLCOOL: 1- SIM 2- NÃO

DROGAS ILÍCITAS : 1- SIM 2- NÃO

NÚMERO DE CONSULTAS DE PRÉ-NATAL: \_\_\_\_\_

DUM: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 1º US: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, IG: \_\_\_\_\_ SEM      CR =

US: 1- SIM 2-NÃO 3- US OU DUM NÃO DISPONÍVEL

COMORBIDADE: 1- SIM 0 - NAO

OUTRA MEDICAÇÃO: 1- SIM 0- NAO

CLASSIFICAÇÃO DO CDC93:

USO PRÉVIO DE ANTIRRETROVIRAL: 1- SIM 0 – NÃO

ESQUEMA DE ARV: 1- PROFILÁTICO 2- TERAPÊUTICO

MOMENTO DO DIAGNÓSTICO:

	Gestação				Prévio		
	Sim/não	IG início	Data início	Data fim	Sim/não	Data Início	Data fim
AZT							
3TC							
d4T							
ddI							
AZT/3TC							
TDF							
NVP							
EFV							
NFV							
LPV/r							

NECESSIDADE DE TROCA DE ALGUM ARV? 1- SIM 2- NÃO



**Anexo A: Carta de Aprovação COEP**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

**Parecer nº. ETIC 271/06**

**Interessada: Profa. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar  
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia  
Faculdade de Medicina-UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 13 de setembro de 2006, o projeto de pesquisa intitulado **"Prevalência de alterações laboratoriais em gestantes infectadas pelo HIV e usuárias de antiretrovirais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto, com a recomendação que adicione ao TCLE o endereço e telefone do COEP.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**